



Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/yyufbed>



Araştırma Makalesi

Kovid-19 Hastalığında Kullanılan İlaç Etken Maddesi Molnupiravirin Elektrokimyasal Yöntemlerle Belirlenmesi

Mehmet IŞIKLI¹, Hilal ÇELİK KAZICI^{*2}

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, 65100, Van, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 65100, Van, Türkiye

*Sorumlu yazar e-posta: hilalkazici@yyu.edu.tr

Öz: SARS-CoV-2'nin mutasyon kapasitesi ve öngörülemez yayılımı, enfeksiyonun kontrol altına alınmasını zorlaştırmakta ve antiviral ilaçların hassas analizine yönelik gelişmiş sensör teknolojilerine duyulan ihtiyacı artırmaktadır. Bu çalışmada, birlikte çöktürme yöntemiyle hazırlanmış çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) destekli ferrit nanopartikül modifiye camımsı karbon elektrodu ($\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}$) kullanılarak MLP'nin elektrokimyasal davranışı ve hassas voltammetrik tayini ilk kez tanımlanmıştır. Hazırlanan CrFe_2O_4 nanopartikülleri, transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntüleri, enerji dağılımlı X-ışını (SEM/EDX) ve X-ışını kırınımı (XRD) spektrumları ile karakterize edilmiştir. Döngüsel voltammetri (CV) ölçümleri, MWCNT destekli ferrit nanopartiküllerinin MLP'nin 0.1M fosfat tamponunda oksidasyonuna karşı iyi bir elektrokimyasal aktivite göstermiştir. CrFe_2O_4 nanopartiküllerinin yüksek elektrokimyasal aktivitesi sayesinde, MLP'nin pik akımı, yalın camımsı karbon elektrot ile karşılaştırıldığında $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}$ elektrodunda belirgin bir artış göstermiştir. Diferansiyel puls voltammetri (DPV) çalışmalarına göre, geliştirilen elektrot geniş bir doğrusal aralık (LR) sergileyerek yüksek duyarlılık ve düşük tespit sınırı (LOD) ile başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Girişim çalışmaları kapsamında, dopamin (DA), askorbik asit (AA), Glukoz (GI) ve ürik asit (UA) gibi biyomoleküllerin ve K^+ , Na^+ , Cl^- gibi iyonların varlığında sensörün performansının önemli ölçüde etkilenmediği gözlemlenmiştir. Stabilitate çalışmaları sonucunda, sensörün 3 gün boyunca kararlılığını koruduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, geliştirilen MWCNT destekli CrFe_2O_4 tabanlı elektrokimyasal sensör, MLP analizinde yüksek hassasiyet, seçicilik ve stabilite sunarak mevcut yöntemlere kıyasla güçlü bir alternatif oluşturmıştır.

Anahtar Kelimeler: Elektrokimyasal sensör, Molnupiravir (MLP), SARS-CoV-2

Determination of Molnupiravir, the Active Pharmaceutical Substance Used in Covid-19 Disease, by Electrochemical Methods

Abstract: The mutation capacity and unpredictable spread of SARS-CoV-2 complicate the control of the infection and increase the need for advanced sensor technologies for the sensitive analysis of antiviral drugs. In this study, the electrochemical behavior and sensitive voltammetric determination of MLP were described for the first time using multi-walled carbon nanotube (MWCNT) supported ferrite nanoparticle modified glassy carbon electrode ($\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}$) prepared by coprecipitation method. The prepared CrFe_2O_4 nanoparticles were characterized by transmission electron microscope (TEM) images, energy dispersive X-ray (SEM/EDX) and X-ray diffraction (XRD) spectra. Cyclic voltammetry (CV) measurements showed good electrochemical activity of MWCNT supported ferrite nanoparticles against oxidation of MLP in 0.1M phosphate buffer. Due to the high electrochemical activity of CrFe_2O_4 nanoparticles, the peak current of MLP showed a significant increase in $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}$ electrode compared to the plain glassy carbon electrode. According to differential pulse voltammetry (DPV) studies, the developed electrode exhibited a wide linear range (LR) and provided successful results with high sensitivity and low detection limit (LOD). Within the scope of interference studies, it was observed that the performance of the sensor was not significantly affected in the presence of biomolecules such as dopamine (DA), ascorbic acid (AA), Glucose (GI) and uric acid (UA) and ions such as K^+ , Na^+ , Cl^- . As a result of stability studies, it was determined that the sensor maintained its stability for 3 days.

Gönderilme Tarihi: 05.03.2025

Kabul Tarihi: 09.05.2025

Nasıl atıf yapılır: Işıklı, M., & Çelik Kazıcı, H. (2025). Kovid-19 hastalığında kullanılan ilaç etken maddesi molnupiravirin elektrokimyasal yöntemlerle belirlenmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 30(2), 752-770. <https://doi.org/10.53433/yyufbed.1650834>

In conclusion, the developed CrFe₂O₄/ MWCNT based electrochemical sensor provides high sensitivity, selectivity and stability in MLP analysis, thus providing a strong alternative to existing methods.

Keywords: Electrochemical sensor, Molnupiravir (MLP), SARS-CoV-2

1. Giriş

Koronavirüsler (CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi çeşitli hastalıklara neden olan geniş bir virüs ailesidir. Virüsün mevcut referans adı SARS-CoV-2 ve neden olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2'nin konak akciğer epitel hücrelerine giriş mekanizması, transmembran spike glikoproteininin konak hücre yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanmasıyla gerçekleşmektedir (Zamorano-Cuervo & Grandvaux, 2020).

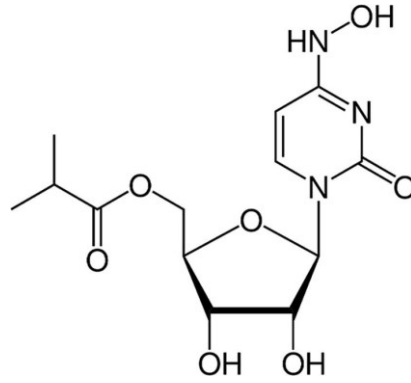
SARS-CoV-2, hastaneye yatış ve mortalite de dahil olmak üzere ciddi sonuçlara yol açabilen bir virüstür. Özellikle yaşlı bireyler ve altta yatan tıbbi rahatsızlıkları olan kişiler, daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin mutasyonlar edinme yeteneği, virüsün bulaşıcılığını ve bağışıklık sisteminden kaçma kapasitesini artırarak, öngörülemeyen zamanlarda dolaşımının devam etmesine neden olmaktadır (Medetalibeyoğlu ve ark., 2022).

2019 yılında tıp literatürüne giren ve küresel ölçekte yaşamı derinden etkileyen SARS-CoV-2, beklenmedik bir hızla yayılmış ve günlük rutini kesintiye uğratmıştır. Mayıs 2021'in ikinci haftasına kadar dünya çapında 266 milyondan fazla pozitif vaka görülmüş ve 5.26 milyondan fazla ölüm kayıtlara geçmiştir. 2023 yılı itibarıyla, COVID-19 dünya genelinde 20 milyondan fazla ölüme neden olmuştur (Sharma ve ark., 2022). Ancak bu zorlu süreç, bilimsel araştırmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine zemin hazırlamış, virüsün yapısı, enfeksiyon süreci ve hastalık oluşum mekanizması üzerine yoğun çalışmaların yapılmasını teşvik etmiş ve COVID-19 ile mücadelede etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlamıştır (İlhan, 2020).

COVID-19 ile mücadele kapsamında aşı çalışmaları devam ederken, daha önce diğer virüslere karşı etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış bazı antiviral ilaçlar, hastalığın tedavisi için hızla kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlardan biri, ticari olarak EIDD-2801 ve MK-4482 kodlarıyla bilinen ve kimyasal adı N-Hidroksi-5'-O-izobütil-3,4-dihidroksitidin [(2R,3S,4R,5R)-3,4-Dihidroksi-5-[4-(hidroksiamino)-2-oksopirimidin-1-il]oksolan-2-il]metil 2-metilpropanoat olan Molnupiravir (MLP)'dir.

MLP, geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip, oral yoldan alınabilen bir ribonükleozid analogudur. Sentetik bir nükleozid türevidir olan N4-hidroksisitidin'in (NHC) ön ilacı olarak işlev görür ve antiviral etkisini, viral RNA replikasyonu sırasında transkripsiyon hatalarının birikmesine yol açarak gösterir. MLP'nin, hücre hatlarında, solunum epitel hücreleri içeren kültür ortamlarında ve enfekte hayvan modellerinde SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup, bu nedenle COVID-19 tedavisi için potansiyel bir ajan olarak önerilmektedir. Ribonükleozid ilaç grubundan küçük bir molekül olan MLP'nin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir (Demir ve ark., 2024).

İlaç analizine yönelik tespit yöntemleri üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır. İlk çalışmalarda, MLP'nin tayini için ters faz-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) ve fotodiyot dizisi detektörü (240 nm'de UV ölçümü) (Reçber ve ark., 2022), UV dedektörlü HPLC (Sharaf ve ark., 2022) ve LC-MS/MS (Amara ve ark., 2021) gibi çeşitli kromatografik yöntemler geliştirilmiştir. Kromatografik yöntemler, MLP'nin diğer ilaçlar veya metabolitleri ile birlikte seçici ve eşzamanlı tayinine olanak tanısa da bu teknikler zaman alıcı numune hazırlama aşamaları, yüksek düzeyde eğitilmiş personel gereksinimi, yüksek maliyetli cihazlar, fazla miktarda çözücü tüketimi ve karmaşık analiz prosedürleri gibi bazı kısıtlamalara sahiptir. Bu nedenle, ilaç analizinde basit, seçici ve hassas alternatif yöntemlerin geliştirilmesi her zaman önemli bir araştırma alanı olmuştur.



Şekil 1. MLP'nin kimyasal yapısı.

Elektroanalitik yöntemler farmasötik numunelerdeki çeşitli bileşiklerin tayini için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler, yüksek basitlik, kolay kullanım, taşınabilirlik, düşük maliyet, miniyatürizasyon, hızlı yanıt süresi, kabul edilebilir duyarlılık, doğruluk, kesinlik ve seçicilik gibi önemli avantajlar sunmaktadır (Brycht ve ark., 2019; Sohoulı ve ark., 2020; 2021; Güneş ve ark., 2021; David ve ark., 2022; Erşan ve ark., 2022).

Elektrokimyasal ölçümlerde hem yalın hem de modifiye edilmiş elektrotlar farmasötik analizlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, yalın elektrotlar yüksek zemin akımı, aşırı potansiyel gereksinimi, heterojen ve pasif yüzey özellikleri ile birçok bileşiğin elektrokimyasal dönüşüm mekanizmalarında yavaş redoks kinetiği sergilemesi nedeniyle düşük duyarlılık ve seçicilik göstermektedir. Bu sınırlamaların giderilmesi amacıyla elektrot yüzeyleri, yeni sentetik malzemeler ve çeşitli modifikasyon stratejileri ile geliştirilmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda yapılan araştırmalar, elektrot yüzeylerinin nanomalzemeler ile modifiye edilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Nanomalzemeler, geniş aktif yüzey alanı, yüksek elektriksel iletkenlik ve büyük yüzey/hacim oranı gibi üstün fizikokimyasal özellikleri sayesinde elektrotların elektrokatalitik performansını artırmakta, aynı zamanda analitik uygulamalarda hassasiyet ve seçiciliği iyileştirmektedir (Tajik ve ark., 2022). Farmasötik analizlerde elektrokimyasal ölçümler için hem yalın hem de modifiye edilmiş elektrotlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, yalın elektrotlar redoks reaksiyonları sırasında analitlerin ve indirgenabilir türlerin elektrot yüzeyine adsorpsiyonundan kolayca etkilenmektedir. Bu durum, yüksek zemin akımı, aşırı potansiyel gereksinimi, heterojen ve pasif yüzey özellikleri nedeniyle redoks reaksiyonlarını engellemekte ve duyarlılık, seçicilik ve uygulanabilirlik gibi analitik performans parametrelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sınırlamaların giderilmesi için yalın elektrotların yüksek performanslı elektrot aktif malzemeleri ile modifiye edilmesi gerekmektedir (Wang, 1991; Baig ve ark., 2019; Tonelli ve ark., 2019; Kazemi-Abatary ve ark., 2024).

Günümüze kadar, elektrokimyasal sensör uygulamaları için karbon bazlı malzemelerden geçiş metalleri ve iletken polimerlere kadar geniş bir yelpazede elektrot aktif malzeme değerlendirilmiştir. Karbon bazlı malzemeler ile geçiş metali oksitlerinden oluşan nanokompozitler üzerine yapılan araştırmalar, bu malzemelerin nanoparçacıkların kimyasal bağlanma yoluyla bir araya gelmesini önleyerek iletkenliği artırdığını ortaya koymuştur (Casas & Li, 2012; Jang ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2015). CNT'ler, tek duvarlı (SWCNT) veya çok duvarlı (MWCNT) nanotüpler olarak sınıflandırılabilir ve çapraz bağlanma noktalarına sahiptir. Özellikle MWCNT'ler, olağanüstü elektrokimyasal, fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı özel bir ilgi görmektedir. Yüksek boy/en oranı, nano ölçekte stabilite ve geniş yüzey alanı gibi özellikleri, CNT'leri nanobilim alanında birçok uygulama için uygun hale getirmiştir (Ebbesen ve ark., 1996).

Bu nanomalzemelerin elektronik özellikleri, büyüklükleri, saflıkları, yüzeylerinde bulunan topolojik defektler, kimyasal fonksiyonelleştirmeleri gibi bir dizi faktöre bağlıdır (Adams & Barbante, 2015). Elektrotların MWCNT'ler ile modifikasyonu, düşük tespit limitleri, yüksek hassasiyetler, aşırı potansiyellerin azalması ve yüzey kirlenmesine karşı direnç gibi faydalar sağlamaktadır (Sherigara ve ark., 2003; Jain, 2011; Rajalakshmi & John, 2015; Khodadadian ve ark., 2017; Liu ve ark., 2017).

Spinel ferritleri, $A^{+2}B_2^{+3}O_4$ formülüne sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerde, oksit anyonları kübik bir yapıda düzenlenmiş olup, A ve B katyonları oksit yapısındaki oktahedral ve tetrahedral boşlukları doldurur (Li ve ark., 2015; Majumder ve ark., 2025). Bu katyonlar magnezyum, çinko, demir, manganez,

alüminyum, krom, kobalt, titanyum ve silis gibi elementlerin iki, üç veya dört değerlikli iyonları olabilir. Spinel ferritleri, mükemmel yapısal, manyetik ve elektriksel özellikleri sayesinde ticari açıdan büyük öneme sahiptir (Cui ve ark., 2011). $ZnFe_2O_4$, ferromanyetik özellikleri ile bilinen önemli bir ferrit oksittir. Çinko ferritinde Ti^{+3} , Cr^{+3} ve Mn^{+3} gibi elementlerin ikame edilmesi, manyetik özellikleri güçlendirir ve bu da malzemenin manyetik özelliklerini artırır (Patil ve ark., 2013). Ek olarak, manyetik nanoparçacıklar (MNP'ler), sensörlerin ve biyosensörlerin geliştirilmesinde önemli bir ilgi görmekte olup, 10–20 nm boyutlarındaki nanoparçacıklar, üstün manyetizma özellikleri nedeniyle hızlı yanıt, geniş yüzey alanı ve yüksek kütle transferi gibi avantajlar sağlar (Afkhami ve ark., 2014). MWCNT'ler ve nanoparçacıklar ile modifiye elektrotların hazırlanması, tek aşamada veya iki aşamada gerçekleştirilebilir (Qu ve ark., 2015; Wu ve ark., 2020). Lee ve arkadaşları, manyetik demir oksit nanoparçacıkları ile modifiye edilmiş MWCNT'lerin bir aşamalı sentezini rapor etmiştir (Lee ve ark., 2010). AA, asetik asit (AC) ve kodeinin elektroanalitik davranışını göstermek amacıyla yapılan bir voltammetrik çalışmada, iki aşamalı elektrot hazırlama yöntemi uygulanmıştır. İlk aşamada, çinko, krom ve demir tuzlarından spinel tipi $ZnCrFeO_4$ manyetik nanoparçacıkları hazırlanmış ve ardından bu parçacıklar, elektrot modifikasyonu için MWCNT'ler ile karıştırılmıştır. Sonuçlar, $ZnCrFeO_4$ /MWCNT/karbon pasta elektrot (CPE) ile elde edilen tespit limitinin, doğrusal dinamik aralığın ve hassasiyetin, yakın zamanda geliştirilen voltammetrik yöntemlerle karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu göstermiştir (Ganjali ve ark., 2008; Pournaghi-Azar & Saadatirad, 2008; Mashhadizadeh & Rasouli, 2014; Ensafi ve ark., 2015).

$CrFe_2O_4$ nanoparçacıklarının sentezinde birlikte çöktürme, sonokimyasal sentez, sol-jel yöntemi, hidrotermal teknikleri gibi birçok farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Birlikte çöktürme yöntemi, diğer sentez prosedürlerine kıyasla yüksek sıcaklıklar, tehlikeli çözücüler veya birkaç işlem adımı gerektiren diğer yöntemlerin aksine, daha basit ve düşük maliyetli bir teknoloji sunmaktadır. Ayrıca, birlikte çöktürme yöntemi, parçacık boyutunun kontrol edilmesinde sağladığı kolaylık ve daha düşük sıcaklık koşullarında (90 °C) işlem yapabilme yeteneği ile avantaj sağlamaktadır. Bu nedenlerden ötürü, kimyasal birlikte çöktürme yöntemi, $CrFe_2O_4$ nanoparçacıkları için yaygın olarak tercih edilen bir sentez tekniği haline gelmiştir (Aalami ve ark., 2024).

Bu çalışmada, birlikte çöktürme yöntemiyle hazırlanmış çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) destekli ferrit nanopartikül modifiye camımsı karbon elektrodu ($CrFe_2O_4$ @MWCNT) kullanılarak, MLP'nin elektrokimyasal davranışı ve hassas voltammetrik tayini ilk kez detaylı bir şekilde sunulmuştur. Doğrulama parametreleri, stabilite, doğrusallık, duyarlılık, doğruluk, hassasiyet, sağlamlık ve dayanıklılık gibi kriterlere göre değerlendirilmiştir.

2. Materyal ve Yöntem

Tüm reaktifler Sigma-Aldrich veya Merck'ten temin edildi ve kullanımdan önce ekstra bir saflaştırmaya tabi tutulmadı. MWCNT Nanografi şirketinden (Türkiye) satın alındı. Saf analitik standart MLP (%98.99), Tamin Pharmaceutical Investment Company (TPICO, İran) tarafından temin edildi. Elektrokimyasal karakterizasyon ve analit tespiti için tüm deneyler, SP-50 Biologic marka potansiyostat cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, klasik üç elektrotlu sistem ile yürütülmüş olup; çalışma elektrodu olarak camımsı karbon elektrot (GCE), referans elektrot olarak Ag/AgCl (3 M KCl) ve karşı elektrot olarak ise platin tel kullanılmıştır. Çözeltilerin pH değeri, ISOLAB pH metre ile kontrol edilmiştir. Ürünün yapısı ve morfolojisi, XRD (Holland Philips Xpert, Cu-K α), SEM/EDX (Hitachi S-4160, Japonya) ve TEM (Zeiss-EM10C-100 KV, Almanya) kullanılarak karakterize edilmiştir.

2.1. $CrFe_2O_4$ /MWCNT/GCE'nin hazırlanması

$CrFe_2O_4$ nanoparçacıkları, 0.1 M ' $Cr(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ ' ve 0.2 M ' $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$ ' çözeltilerinin birlikte çöktürme yöntemiyle sentezlenmiştir. Bu iki çözelti homojen bir şekilde karıştırılmış ve 90 °C'de ısıtılmıştır. Üçüncü çözelti olan 3 M ' $NaOH$ ', 80 °C'de ısıtılmış ve önceki iki çözeltinin karışımına damla damla eklenmiştir. Ardından, üç çözeltinin son karışımı, 90 °C'de 50 dakika süreyle karıştırılması için ısıtma plakasına yerleştirilmiştir. Karışım daha sonra soğutulmuş ve pH 7'ye ulaşana kadar çift damıtılmış su ile birkaç kez yıkanarak nötralize edilmiştir. Elde edilen çözeltinin, fırında 100 °C'de 12 saat süreyle kurutulmasının ardından, $CrFe_2O_4$ nanoparçacıkları elde edilmiştir. $CrFe_2O_4$ nanoparçacıkları ve saf MWCNT'ler, 40 mL toluen içinde oda sıcaklığında ayrı ayrı, 4 saat süreyle

sonikatörle homojen şekilde dağılmıştır. 'Toluene' gibi kutuplu dispersiyon ortamı, CrFe_2O_4 nanoparçacıkları ve MWCNT'lerin dağılması için ilk kez kullanılmıştır. Sonrasında, bu dispersiyon çözeltileri karıştırılmış ve 8 saat boyunca sonikasyon işlemi yapılmıştır. Karışım, fırında 100°C 'de bir gece kurutulmuştur.

Bir katalizör mürekkebi hazırlamak için, 5 mg katalizör, 1 mL su-etanol çözeltilisinde (hacim oranı 1:1) ve 20 μL Nafion çözeltisi (5 wt%) ile sonikasyon yöntemiyle 5 dakika boyunca homojen bir mürekkep haline getirilmiştir. Toplam hacim göz önüne alındığında, katalizör süspansiyonunun derişimi yaklaşık 5 mg/mL veya eşdeğer şekilde 5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 'dir. Dolayısıyla elektrot yüzeyine damlatılan her 1 μL süspansiyon, 5 μg katalizör içermektedir. Her denemeden önce, GCE daha küçük alümina boyutlarından (1, 0.3 ve 0.05 μm) hazırlanan çamur ile temizlenmiş ve ardından 5 dakika boyunca saf su içinde sonike edilmiştir.

GCE yüzeyine damlatma yöntemi (drop-casting) ile uygulanmış ve ardından 35°C 'de 15 dakika kurutularak MWCNT ile modifiye edilmiş $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{GCE}$ elde edilmiştir. Elde edilen modifiye $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$, elektrokimyasal yöntemlerle test edilmiştir; burada 20 mV puls genişliği koşulları, 0 ile 1.2 V arasındaki tarama aralığı ve 50 mV/s tarama hızı kullanılarak elektrokimyasal analiz ile MLP tespiti yapılmıştır.

Elektrokimyasal yöntemin uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla farmasötik bir tablet analiz edilmiştir. Üzerinde 200 mg MLP içerdiği belirtilen farmasötik tablet, İzmir, Türkiye'deki bir eczaneden temin edilmiştir.

2.2. Potasyum ferrisiyanür/ferrosiyanür çözeltilisinin hazırlanması

Elektrokimyasal ölçümlerde redoks probu olarak 5.0 mM potasyum ferrisiyanür/ferrosiyanür ($[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$) çözeltisi kullanılmıştır. Bu amaçla, 0.1 M KCl içerisinde ayrı ayrı hazırlanan 10 mM potasyum ferrisiyanür ve potasyum ferrosiyanür çözeltileri belirli hacimlerde alınarak karıştırılmıştır. Hazırlanan bu redoks sistemi, sentezlenen modifiye elektrotların elektrokimyasal aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır.

2.3. Girişim çalışmaları için çözelti hazırlığı

Girişim çalışmaları kapsamında, kanda doğal olarak bulunan bazı biyomoleküller (dopamin (DA), askorbik asit (AA), glukoz (GI) ve ürik asit (UA)) ile yaygın iyonların (K^+ , Na^+ , Cl^- gibi) 10 mM'lık stok çözeltileri ultra saf su kullanılarak hazırlanmıştır. Geliştirilen $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ sensörünün seçiciliğini değerlendirmek ve olası girişim etkilerini belirlemek amacıyla, bu bileşenlerin sensör yanıtı üzerindeki etkileri sistematik olarak incelenmiştir.

2.4. Gerçek örnek çalışmaları

Farmasötik analiz kapsamında, beş tablet tartılmış ve havanda ince ve homojen bir toz haline gelene kadar öğütülmüştür. Homojenize edilen tozlardan, bir tabletin ağırlığına eşdeğer miktar tartılmış ve 25 mL metanol içerisinde çözülmüştür. Yaklaşık 10 dakika süresince sonikasyona tabi tutulan bu numunenin belirli bir hacmi, yaklaşık 500 μM MLP içeren uygun bir farmasötik çözelti elde etmek amacıyla 10 mL'lik ölçü balonunda metanol ile seyreltilmiştir. Daha sonra, seyreltilmiş farmasötik çözeltiden belirli bir hacim, 0.10 M KCl içeren pH 7 fosfat tamponu (PBS) destek elektroliti içerisine aktarılmış ve standart ekleme yöntemi kullanılarak Kare Dalga Voltammetrisi (SWV) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, yaklaşık 50 μM MLP içeren bir farmasötik çözeltiye sırasıyla 25.0, 50.0 ve 100.0 μM MNP ilave edilmiş ve her bir zenginleştirilmiş numune için standart ekleme SWV ölçümleri kaydedilerek geri kazanım çalışmaları yapılmıştır.

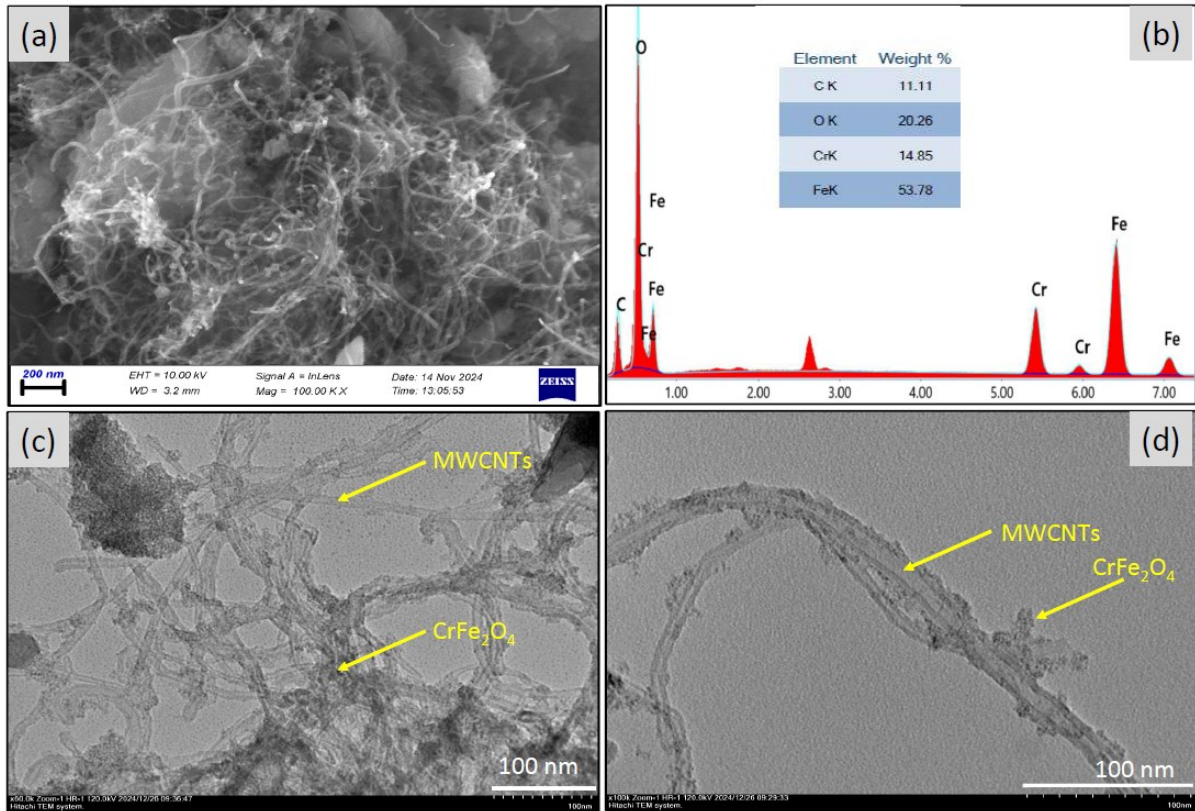
3. Bulgular

3.1. $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}$ 'nin karakterizasyonu

CrFe_2O_4 ile dop edilmiş MWCNT partiküllerinin morfolojik ve yapısal karakterizasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir. SEM görüntülerine göre, uzun yapı ve bir boyutlu (1D) morfolojiye sahip MWCNT

partiküllerinin, manyetik alan etkisiyle yüzeylerinde kısmi aglomerasyon gösteren CrFe_2O_4 nanopartikülleri ile kaplandığı gözlemlenmiştir (Şekil 2a). Yapının bileşenleri üzerine gerçekleştirilen EDX analizi, CrFe_2O_4 nanopartiküllerinin MWCNT yüzeylerinde ve genel yapı içerisinde başarılı bir şekilde dağıldığını doğrulamaktadır (Şekil 2b). Özellikle, Cr, Fe ve O elementlerine ait karakteristik piklerin varlığı, CrFe_2O_4 fazının oluşumunu kanıtlamaktadır (Cao ve ark., 2021).

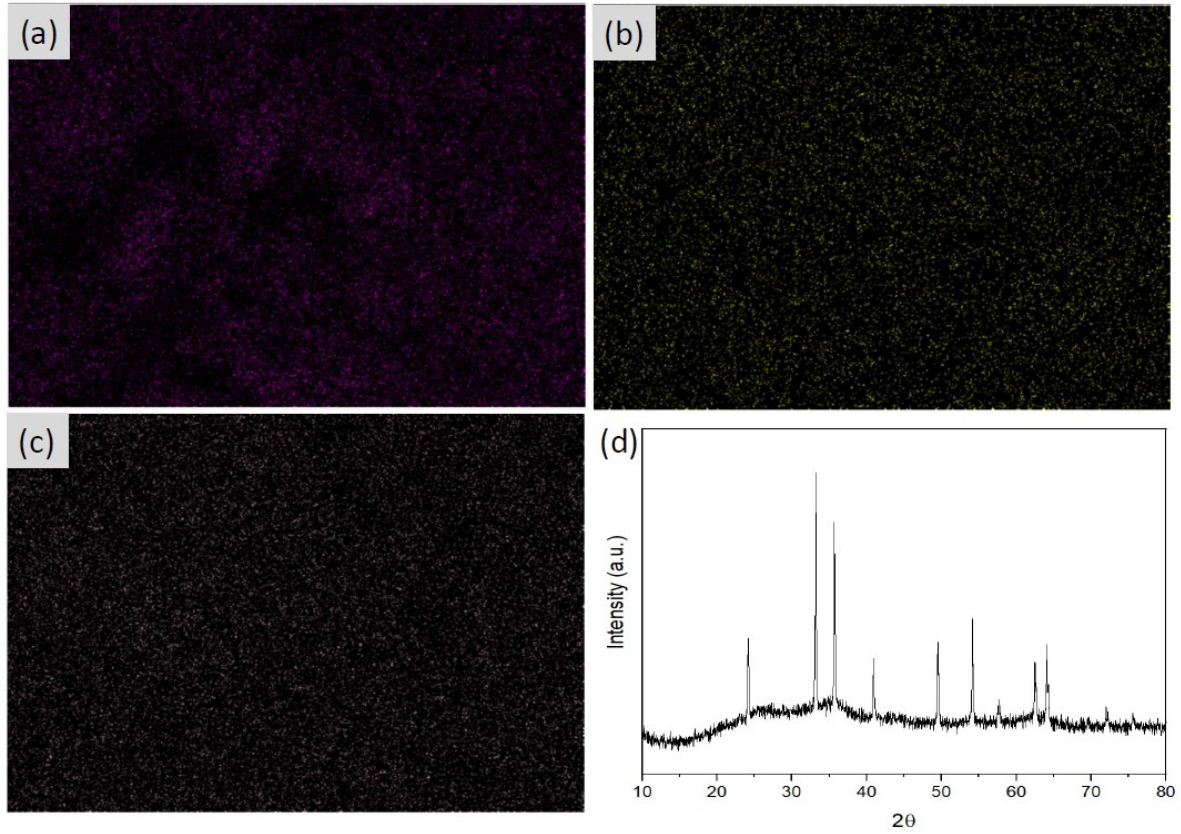
Nanoyapıların daha detaylı morfolojik incelemesi TEM analizi ile gerçekleştirilmiş olup, bu analiz sonucunda CrFe_2O_4 nanopartiküllerinin MWCNT yüzeylerine tutunduğu ve yapı boyunca homojen bir dağılım gösterdiği açıkça görülmüştür (Şekil 2c, d). Ayrıca, MWCNT'lerin iki boyutlu (2D) yapısal özellikleri ve CrFe_2O_4 nanopartiküllerinin dağılımı yüksek çözünürlükte ortaya konmuştur. TEM görüntülerinin ölçeklendirilmesi ve ImageJ yazılımı ile gerçekleştirilen tane boyutu analizi sonucunda, CrFe_2O_4 nanoferritlerinin ortalama partikül boyutunun yaklaşık 10–25 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Salarizadeh ve ark., 2017).



Şekil 2. CrFe_2O_4 /MWCNT yapısına ait a) SEM görüntüsü, b) EDX analizi, c) ve d) TEM görüntüleri.

CrFe_2O_4 nanoferritlerin MWCNT yüzeylerindeki dağılımlarını incelemek amacıyla elementel haritalama (mapping) analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3a–c). Elde edilen veriler, O, Cr ve Fe elementlerinin yüzeydeki dağılım profillerini ortaya koymakta olup, CrFe_2O_4 nanoferritlerinin MWCNT yüzeylerinde kısmi aglomerasyonlar dışında genel olarak homojen bir dağılım sergilediğini desteklemektedir. Spesifik olarak, O, Cr ve Fe elementlerinin dağılımı sırasıyla Şekil 3a, 3b ve 3c’de sunulmuştur.

Hibrit CrFe_2O_4 /MWCNT nanoyapısının faz oluşumunun doğrulanması ve kristal yapı karakterizasyonunun belirlenmesi amacıyla X-ışını kırınım (XRD) analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3d). Saf MWCNT’lere ait karakteristik XRD kırınım pikleri, sırasıyla (002) ve (100) düzlemlerine karşılık gelen 25.2° ve 42.4° değerlerinde gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, MWCNT yapısına ait 32.3° , 35.4° , 43.6° , 50.7° , 54.8° , 63.1° ve 65.2° ’deki ek kırınım pikleri, CrFe_2O_4 nanopartiküllerinin kübik yüzey merkezli (FCC) kristal yapısına sahip olduğunu göstermekte olup, sırasıyla (220), (311), (400), (422), (511), (440) ve (433) kristal düzlemlerine karşılık gelmektedir (Mubasher ve ark., 2021).



Şekil 3. CrFe₂O₄/MWCNT yapısına ait a) Oksijen (O), b) Demir (Fe), c) Krom (Cr) elementlerinin EDX haritalama analizi ve d) XRD pikleri.

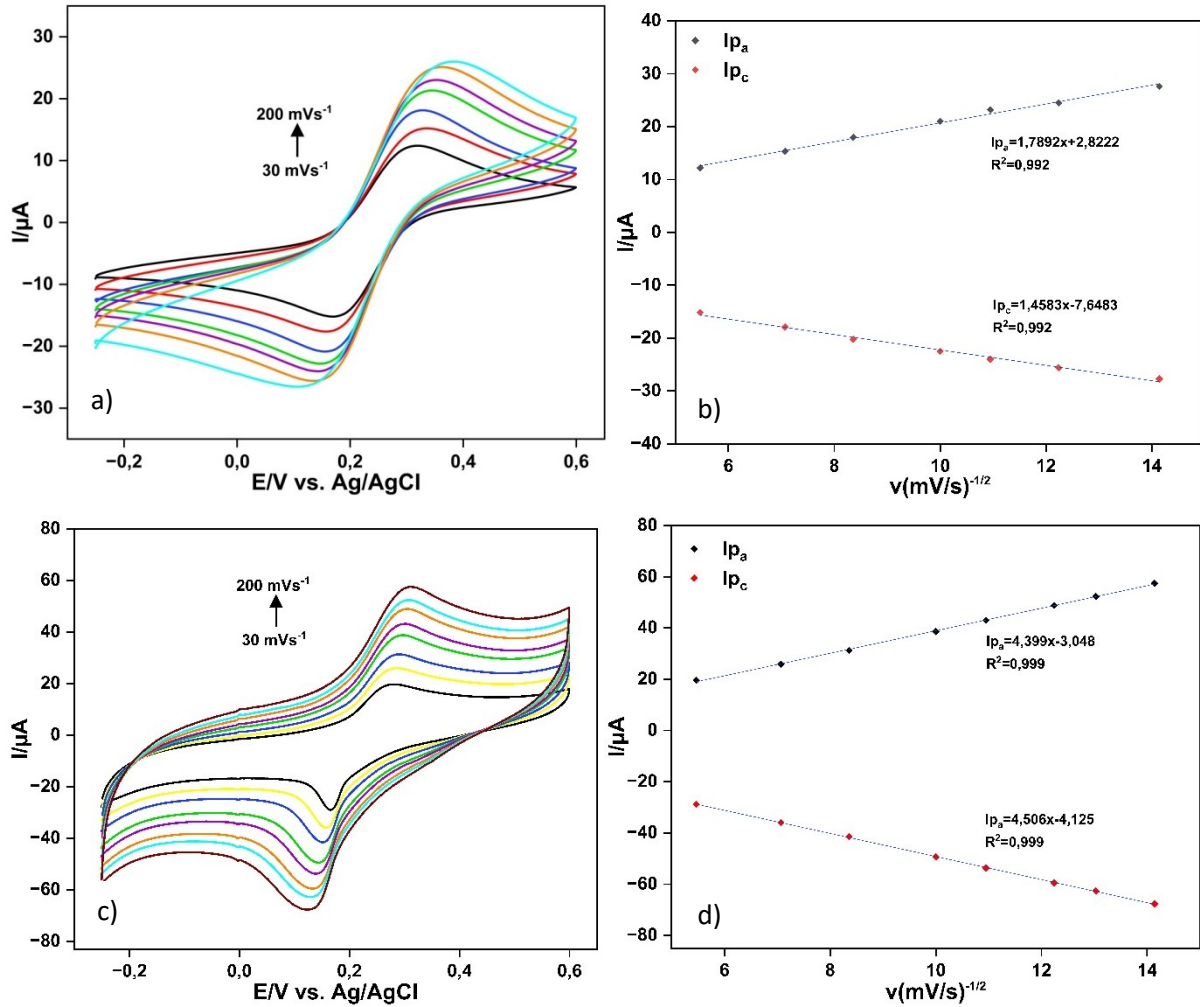
3.2. Elektro-aktif yüzey alanının belirlenmesi

Elektrotların etkin yüzey alanlarının elektrokimyasal olarak değerlendirilmesi amacıyla farklı tarama hızlarında (30–200 mV/s) döngüsel voltammetri (CV) ölçümleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 4a-c). Yalın GCE ve CrFe₂O₄/MWCNT ile modifiye edilmiş GCE elektrotlarının CV eğrileri karşılaştırıldığında, modifiye elektrotun elektrokimyasal performansında belirgin bir iyileşme gözlemlenmektedir. Her iki sistemde de tarama hızının artışıyla birlikte akım yoğunluklarında artış görülmektedir; ancak CrFe₂O₄/MWCNT/GCE elektrodu için bu artış çok daha belirgindir. Modifiye elektrot, hem anodik hem de katodik akım değerlerinde ciddi bir yükselme sergilemiş ve bu durum elektrokimyasal aktif yüzey alanının genişlediğini göstermiştir. Elektrotların elektro-aktif yüzey alanı, Randles-Sevcik denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu denklemde I_p oksidasyon akımını (A), n elektron sayısını (bu çalışmada $n = 1$), A elektrotun aktif yüzey alanını (cm²), C_0 Fe(CN)₆^{3-/4-} kompleksinin konsantrasyonunu (5.0×10^{-6} mol/cm³), ve D Fe(CN)₆⁴⁻ iyonunun difüzyon katsayısını (6.23×10^{-6} cm²/s) ifade etmektedir. Bu parametreler kullanılarak yapılan hesaplamalar, modifiye elektrotların yüzey alanlarının belirlenmesine ve elektrokimyasal performanslarının değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda, yalın GCE ve CrFe₂O₄/MWCNT/GCE elektrotlarının elektrokimyasal aktif yüzey alanları sırasıyla 0.530 cm² ve 1.307 cm² olarak belirlenmiştir.

$$I_p = (2.69 \times 10^5) n^{3/2} A C_0 D^{1/2} V^{1/2} \quad (1)$$

Eşitlik 1'de sunulan denklemden elde edilen sonuçlara göre, CrFe₂O₄/MWCNT/GCE elektrotunun aktif yüzey alanının yalın GCE'ye kıyasla yaklaşık 2,5 kat arttığı görülmüştür. Bu bulgular, MWCNT modifikasyonunun elektrokimyasal aktif yüzey alanını önemli ölçüde artırdığını

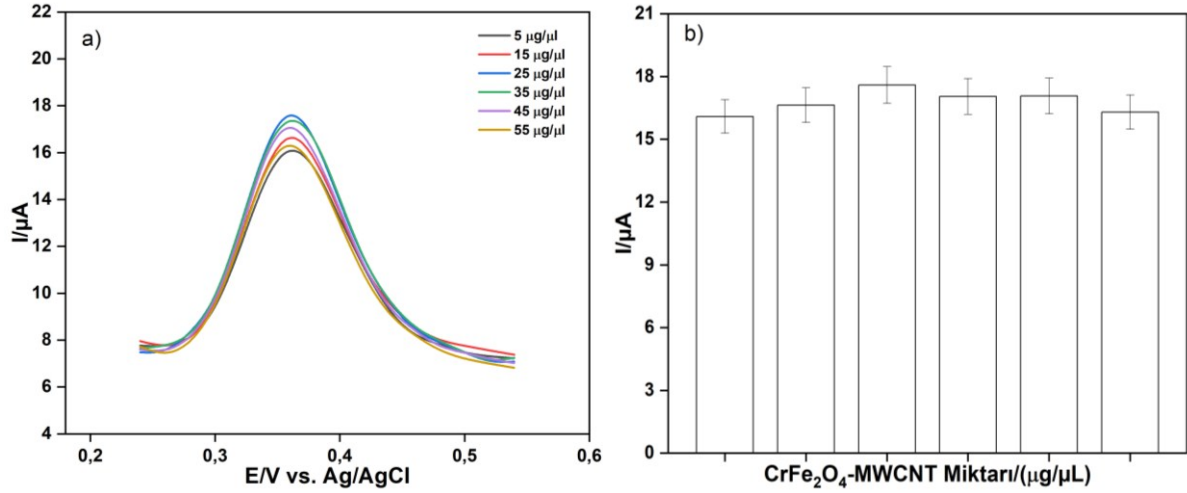
göstermektedir. Bu durum, elektrotların elektrokimyasal performansını güçlendiren temel etkenlerden biri olarak değerlendirilmektedir.



Şekil 4. Farklı potansiyel tarama hızlarında, 30'dan 200 mV/s'ye kadar artan hızlarla elde edilen (a, c) Yalın GCE ve CrFe₂O₄/MWCNT/GCE'nin 0.1 M KCl (5 mM [Fe(CN)₆]^{3-/4-}) içindeki CV'leri (b, d) I_p - v^{1/2} karşılık gelen grafikleri.

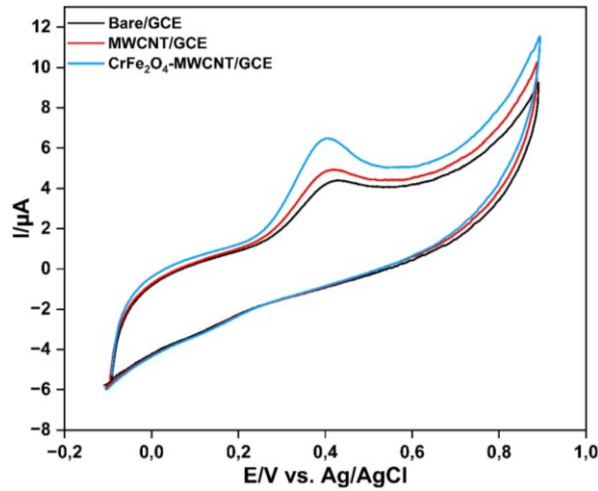
3.3. CrFe₂O₄/MWCNT/GCE 'de MLP'nin elektrokimyasal davranışı

MLP'nin elektrokimyasal tepkisi, modifiye elektrot yüzeyinde kullanılan CrFe₂O₄/MWCNT/GCE miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Bu bağlamda, modifiye elektrotların elektrokimyasal performansını optimize etmek amacıyla, GCE yüzeyine uygulanan CrFe₂O₄/MWCNT derişiminin etkisi incelenmiştir. 5 ila 55 μg/μL arasında değişen farklı derişimlerde CrFe₂O₄/MWCNT süspansiyonları kullanılarak modifiye GCE'ler hazırlanmış ve her bir modifiye elektrotun SWV ölçümleri, 100 mV/s tarama hızında ve 50 μM MLP içeren pH 7 PBS çözeltisinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar (Şekil 5a-b) değerlendirildiğinde, 1 μL (5 μg) ile 5 μL (25 μg) arasındaki artışın tepe akımında belirgin bir yükselmeye neden olduğu; ancak 5 μL'nin üzerindeki hacimlerde (ve dolayısıyla uygulanan katalizör miktarlarında) elektrokimyasal yanıtın azaldığı görülmüştür. Bu durum, fazla miktarda katalizör birikiminin elektrot yüzeyinde iyon ve elektron transferini kısıtlaması, poröz yapıların tıkanması ya da difüzyon engeli oluşturması gibi nedenlere bağlanabilir. Bu bağlamda, optimum elektrokimyasal performans için 5 μL hacminde uygulama (yaklaşık 25 μg katalizör) en uygun modifikasyon parametresi olarak belirlenmiştir.



Şekil 5. (a) Farklı derişimlerde döküm CrFe₂O₄/MWCNT süspansiyonu (5–55 µg/µL) ile hazırlanan CrFe₂O₄/MWCNT/GCE'de PBS tampon çözeltisinde (pH = 7) 50 µM MLP'lik SWV. (b) Farklı derişimlerde döküm CrFe₂O₄/MWCNT süspansiyonu (5–55 µg/µL) ile hazırlanan CrFe₂O₄/MWCNT/GCE'de PBS tampon çözeltisinde (pH = 7) 50 µM MLP'lik SWV.

50 µM MLP'ye karşı 0,10 M KCl içeren 0.1M PBS'de hem yalın hem de modifiye edilmiş GCE'lerin elektrokimyasal tepkisi, ilgili modifiye edilmiş elektrodun MLP tayini için uygunluğunu belirlemek amacıyla daha fazla araştırılmıştır. Şekil 6'da görülebileceği gibi, MLP yalın GCE, MWCNT/ GCE ve CrFe₂O₄/MWCNT/GCE yüzeylerinde +0.4 V'da oksitlenmiştir. Fe₂O₄NP'li modifiye edilmiş GCE'nin yalın GCE ile elde edilenden yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, CrFe₂O₄/MWCNT/GCE modifiye elektrotta iyi tanımlanmış bir tepe şekli elde edilmesi nedeniyle yalın CPE'den daha iyi bir elektrokimyasal sinyal gösterir. Sonuç olarak, çıplak GCE ile karşılaştırıldığında CrFe₂O₄/MWCNT/GCE'de MLP'nin tepe akımında dikkate değer bir iyileştirme görüldü. Bu iyileştirme, Fe₂O₄ NP'lerinin MLP'nin oksidasyonuna karşı iyi elektrokimyasal aktivite göstermesine atfedilebilir. Literatürde, ferit nanopartiküllerinin yalın elektrot yüzeylerine yüklenmesinin, elektroaktif yüzey alanını artırarak bir promotör görevi gördüğü bildirilmektedir (Al-Zahrani ve ark., 2016). Bu nedenle, modifiye elektrotun etkili elektrokimyasal etkisi, elektrokimyasal yüzey alanını artırmaya ve hatta analitin adsorpsiyonu için aktif bir yüzey sağlamaya atfedilir.

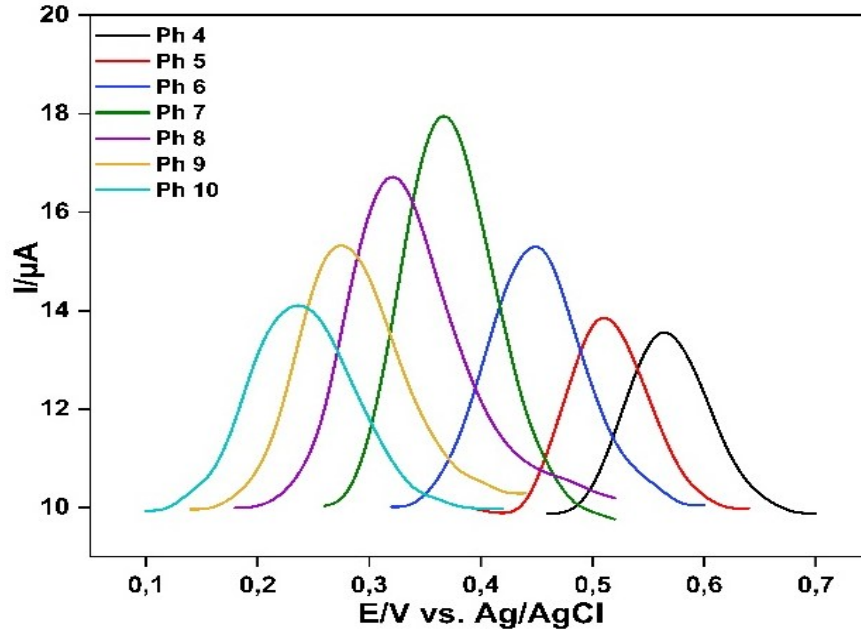


Şekil 6. 100 mV/s'de 0.10 M KCl içeren 0.1M PBS'de 50 µM MLP'nin varlığında yalın yalın GCE, MWCNT/ GCE ve CrFe₂O₄/MWCNT/GCE yüzeylerinde kaydedilen CV'ler.

3.4. pH'ın MLP tepkisi üzerindeki etkisi

Elektrokimyasal tepkiler ve redoks aktif bileşiklerin belirlenmesi, elektrolit çözeltisinin pH koşullarından önemli ölçüde etkilenir. Bu nedenle, pH'ın MLP tepkisi üzerindeki etkisini incelemek

amacıyla, 4.0 ile 10.0 arasında değişen pH değerlerine sahip PBS'lerde $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ elektrotunda $50 \mu\text{M}$ MLP'nin CV'leri ayrı ayrı kaydedilmiştir (Şekil 7). MLP'nin oksidasyon tepe potansiyelinin pH'ın artmasıyla negatif potansiyellere doğru kaydığı ve elektrokimyasal tepkilerle ilgili tepe akımlarının pH 7'den sonra kademeli olarak azaldığı gözlemlenmiştir. MLP oksidasyonunun elektrokimyasal tepkisinin en yüksek olduğu pH 7.0'a sahip PBS'nin, kullanılacak en uygun destekleyici elektrolit olduğu tespit edilmiştir. Asidik pH değerlerinde yükselen tepe akımları, MLP'nin protonlanması ile açıklanabilir. Düşük pH değerlerinde MLP protonlanır, bu da elektrot yüzeyine kütle taşınımını artırarak oksidasyonunun daha kolay gerçekleşmesine neden olur. pH 7.0'dan 10.0'a çıktıkça akımın kademeli olarak azalması, protonlanmış türlerin azalmasından kaynaklanmakta olup, bu sonuçları desteklemektedir. Benzer bulgular, literatürde $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ elektrotunda bazı fenolik bileşiklerin oksidasyonu ile ilgili olarak da rapor edilmiştir (Bagheri ve ark., 2012).



Şekil 7. 4.0 ila 10.0 pH aralığında 0,10 M KCl içeren 0.1M PBS'de $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ 'de kaydedilen $50 \mu\text{M}$ MLP CV'leri.

3.5. Tarama hızının MLP yanıtına etkisi

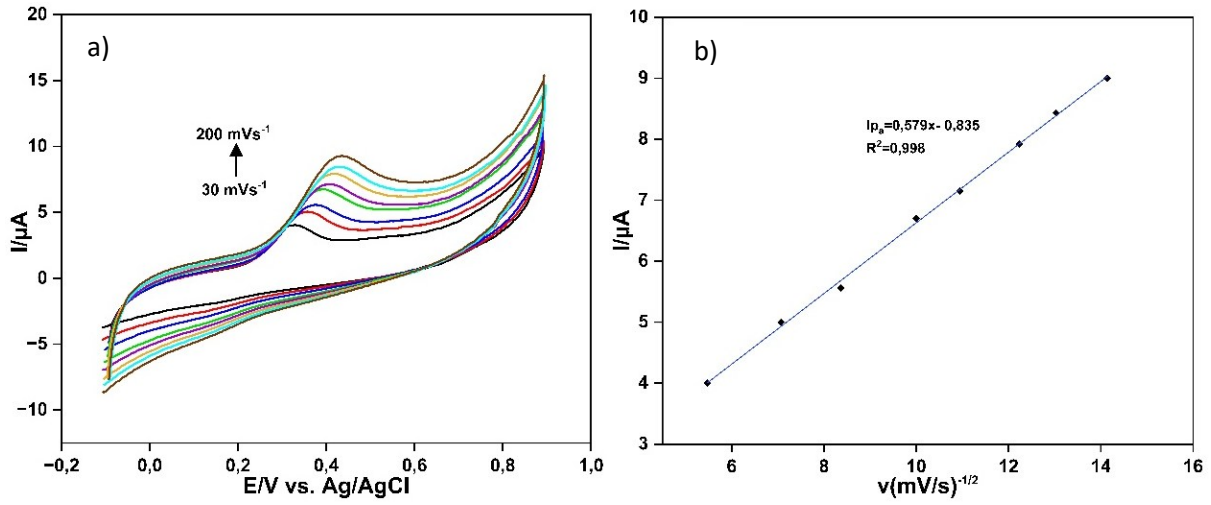
Tarama hızının MLP'nin elektrokimyasal oksidasyon tepe akımı üzerindeki etkisi, $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ 'de çeşitli tarama hızlarında MLP'nin CV'lerinin kaydedilmesiyle incelendi. Şekil 8a, 0,10 M KCl içeren pH 7 0.1M PBS'deki $50 \mu\text{M}$ MLP'nin CV'lerini 30 ila 200 mV/s aralığında artan tarama hızlarında göstermektedir. Şekil 8b'de, MLP'nin oksidasyon tepe akımlarının, tarama hızının artan kareköküyle doğrusal olarak arttığı görülebilir (Eşitlik 2).

Bu doğrusal eğri, MLP'nin difüzyon kontrollü bir süreçle $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ yüzeyinde oksitlendiğini göstermektedir.

$$I(\mu\text{A}) = 0.579v^{1/2} - 0.835 \quad (R^2) = 0.998 \quad (2)$$

Şekil 4'te sunulan modifiye elektrotun ölçüm sonuçlarını ifade eden doğru denkleminin eğimi 4.399 iken, Şekil 8'de bu değer 0.579'a düştüğü görülmektedir. Doğrusal eğim, genellikle analit konsantrasyonundaki birim artışa karşılık gelen akım yanıtındaki değişimi temsil ettiğinden, bu değer sensörün duyarlılığı ile doğrudan ilişkilidir. İlk durumda sistem oldukça iletken bir ortam olan ferrisiyanür çözeltisinde çalıştırılmışken, ikinci durumda fosfat tamponu ve MLP'nin bulunduğu, daha kompleks ve iletkenliği daha düşük bir ortama geçilmiştir. Ayrıca MLP'nin yapısı, elektrot yüzeyindeki elektron transferini sterik ya da kimyasal engellerle sınırlamış olabilir (Bard & Faulkner, 2001). Bu

bulgular, sensör performansının yalnızca elektrot modifikasyonuna değil, aynı zamanda analiz ortamının kimyasal ve fiziksel özelliklerine de güçlü biçimde bağlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 8. (a) 30 ila 200 mV/s aralığında değişen tarama hızlarında 0.10 M KCl içeren pH 7 0.1M PBS'de kaydedilen 50 µM MLP'nin CV'leri CrFe₂O₄/MWCNT/GCE 'de ve (b) Oksidasyon tepe akımının tarama hızının kareköküne karşı çizimi.

3.6. Kalibrasyon eğrisi ve tespit limiti

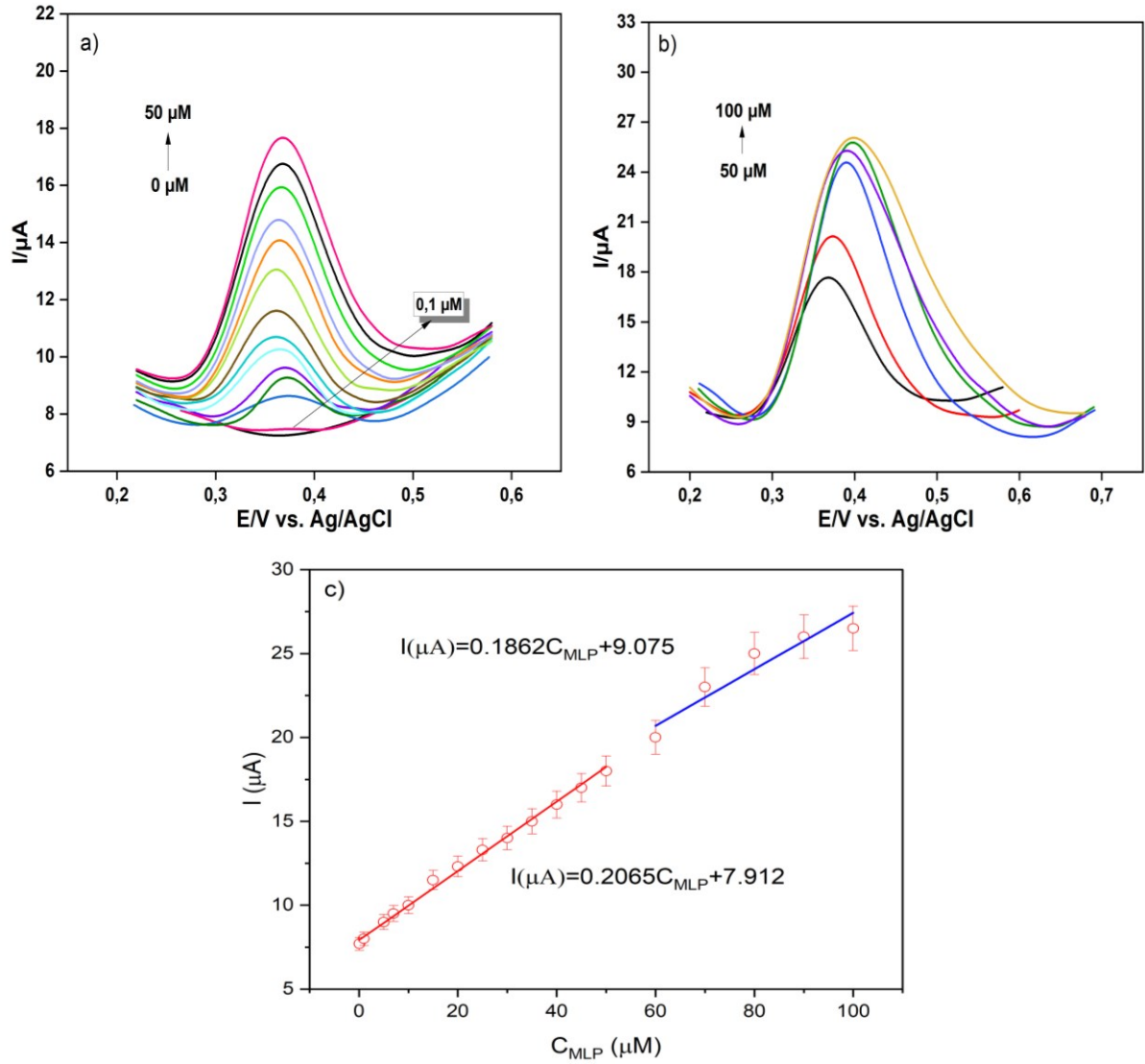
0-50 µM ve 50-1000 µM MLP varlığında pH 7'deki PBS tampon çözeltisinde bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Şekil 9, farklı MLP konsantrasyonlarına ait SW voltammogramlarını ve CrFe₂O₄/MWCNT/GCE için oluşturulan kalibrasyon eğrilerini göstermektedir. Yöntemin doğrulama parametreleri; stabilite, doğrusal aralık, tespit sınırı (LOD) ve alt tespit sınırı (LOQ), doğruluk, hassasiyet, geri kazanım, seçicilik, dayanıklılık ve sağlamlık, ICH yönergeleri doğrultusunda değerlendirilmiştir (Ozkan ve ark., 2015).

C_{MLP} (µM) ile I (µA) arasındaki lineer bağımlılık ilişkisi birinci ve ikinci aralık için aşağıdaki doğrusal regresyon denklemleriyle ifade edilir;

$$I(\mu A) = 0.2065C_{MLP} + 7.912 \quad (R^2 = 0.998) \quad (3)$$

$$I(\mu A) = 0.1862C_{MLP} + 9.075 \quad (R^2 = 0.90) \quad (4)$$

Kalibrasyon eğrisinin ilk aralığını kullanarak, LOD ($3Sb/m$) ve LOQ ($10Sb/m$) değerleri sırasıyla 0.05 µM ve 0.2 µM olarak tahmin edilmiştir. Bu hesaplamalarda, Sb, ölçülebilir bir sinyal veren minimum MOL konsantrasyonunun (boş örnek) standart sapmasını, m ise doğrusal kalibrasyon eğrisinin eğimini ifade etmektedir. Ek olarak, kalibrasyon çizgisinin eğimi olarak ifade edilen ve doğrusallık çalışmalarında ölçülerek doğrusallıktan sapmaların tespiti için önerilen elektrodun kalibrasyon eğrisinin duyarlılığı, iki doğrusal aralığı için 0.2065 ve 0.1862 µA/µM olarak elde edilmiştir (Çizelge 1) (Ozkan ve ark., 2015).



Şekil 9. (a) 0.1 μM'den 50 μM'ye (b) 50 μM'den 1000 μM'ye artan MLP konsantrasyonlarının SW voltammogramları (c) MLP'nin kalibrasyon eğrilerini gösterilmektedir.

Çizelge 1. MLP tayin kapasitesinin literatürde bildirilen farklı yöntem ve elektrotlar ile karşılaştırılması

Yöntem	Elektrot	Doğrusal Aralık	Tespit Limiti	Analit	Kaynak
DPV (Diferansiyel Puls Voltammetrisi)	Cu-BTC@EG- PEDOT : PSS/GCE	0.1 – 63.3 μM	0.0713 μM	Çevresel ve farmasötik numuneler	(Erk ve ark., 2022)
SWV	rGO-GCE	0.09 – 4.57 μM	0.03 μM	Kapsül formülasyonları	(Kablan ve ark., 2022)
DPV	Fe ₃ O ₄ @CPE	0.25 – 750 μM	0.07 μM	Farmasötik tablet ve idrar numuneleri	(Vural ve ark., 2023)
DPV	PGE	0.025 – 1 μM	0.0072 μM	Farmasötik ve yapay kan numuneleri	(Karakaya & Dilgin, 2024)

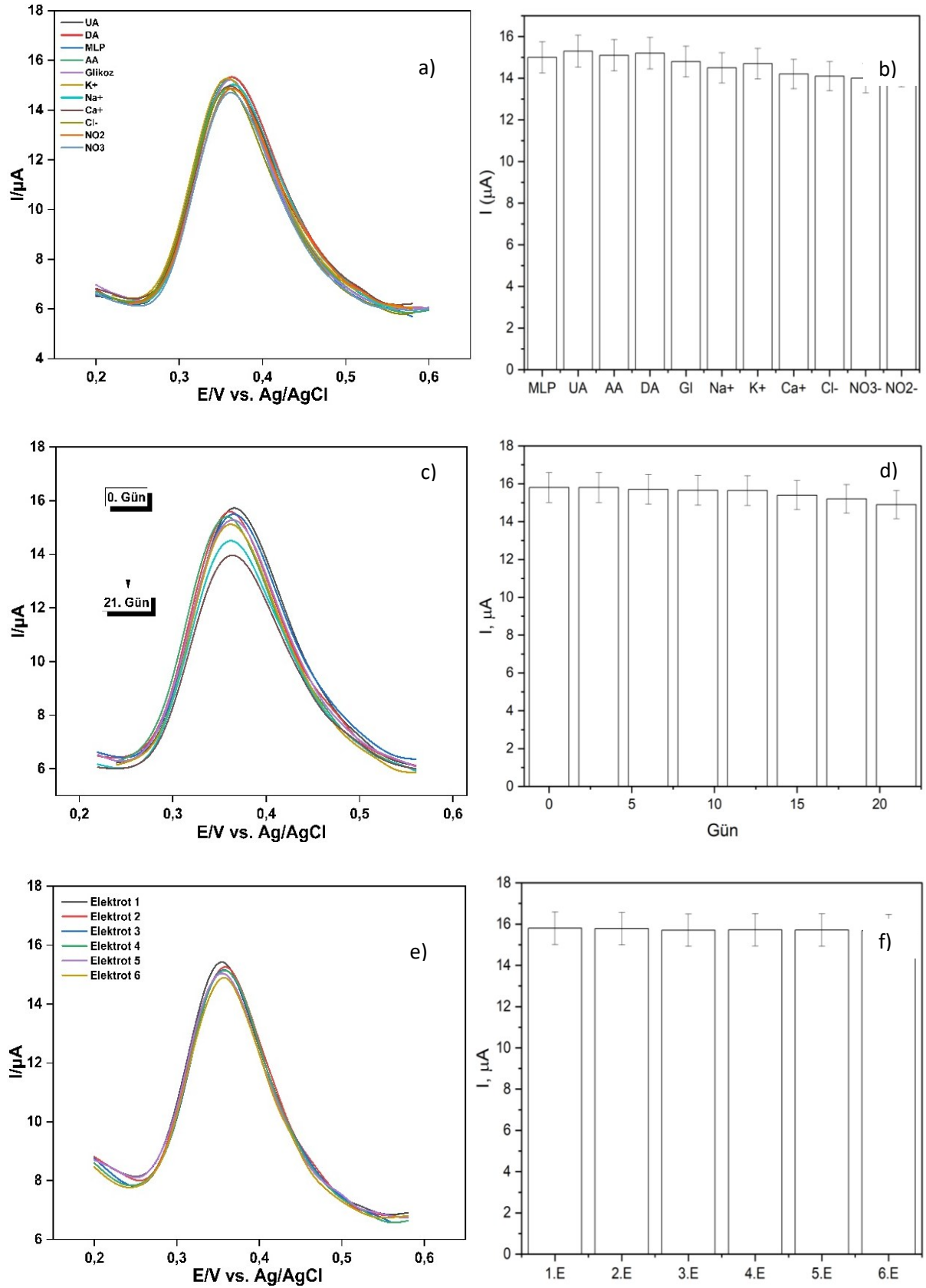
Çizelge 1. MLP tayin kapasitesinin literatürde bildirilen farklı yöntem ve elektrotlar ile karşılaştırılması (devam)

Yöntem	Elektrot	Doğrusal Aralık	Tespit Limiti	Analit	Kaynak
RP-HPLC (Ters Fazlı Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)	-	0.3 – 182.1 μM	0.15 μM	Kendiliğinden emülsifiye olan ilaç taşıma sistemleri (SEDDS)	(Reçber ve ark., 2022)
Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi	-	11.38 – 303.6 μM	3.67 μM	Belirtilmemiş	(Saraya ve ark., 2022)
Doğrusal tarama voltammetrisi (LSV)	GCE/ MWCNT/CoS	0.50 – 16 μM ve 16 – 90 μM	0.16 μM	İdrar ve serum numuneleri	(Khezerloo ve ark., 2024)
SWV (Bu çalışma)		0.1-50 μM ve 50-100 μM	0.05 μM	Farmasötik numuneler	Bu çalışma

3.7. Sensörün seçiciliği, kararlılığı, tekrarlanabilirliği ve yeniden üretilebilirliği

Önerilen sensörün seçiciliği, kararlılığı, tekrarlanabilirliği ve yeniden üretilebilirliği, SWV tekniği kullanılarak incelenmiştir (Şekil 10a-b). Geliştirilen $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ sensörünün seçiciliğini değerlendirmek ve olası girişim etkilerini belirlemek amacıyla, bu bileşenlerin sensör yanıtı üzerindeki etkileri DA AA, Gl ve UA ile K^+ , Na^+ , Cl^- gibi yaygın iyonların 10 mM'lık stok çözeltileri hazırlanarak SWV yanıtları kaydedilmiştir. 50 μM MLP içeren çözeltiye farklı girişimci maddeler eklendiğinde elde edilen SWV sinyalleri, MLP'nin oksidasyon tepe akımı açısından ihmal edilebilir değişimler göstermiştir.

Sensörün kararlılığı, oda sıcaklığında muhafaza edilen elektrot kullanılarak 50 μM MLP tayini için 21 gün boyunca kaydedilen SWV akımları ile değerlendirilmiştir. $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ elektrodunun başlangıçtaki yanıtının %94'ünü 21 gün boyunca koruduğu belirlenmiştir (Şekil 10c-d). Yeniden üretilebilirlik değerlendirmesi kapsamında, altı adet $\text{CrFe}_2\text{O}_4/\text{MWCNT}/\text{GCE}$ elektrodu hazırlanmış ve 50 μM MLP çözeltisinde akım yanıtları kaydedilmiştir (Şekil 10e-f). Elde edilen bağıl standart sapma (RSD) %6.5 olarak hesaplanmış olup, elektrot hazırlama yönteminin yüksek düzeyde yeniden üretilebilirliğe sahip olduğunu doğrulamaktadır. Sensör yanıtının tekrarlanabilirliği, MLP tayini için aynı sensör kullanılarak üç tekrarlı ölçümle değerlendirilmiştir. Bu ölçümlere ilişkin hata çubukları Şekil 10b-d-f'de gösterilmektedir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, geliştirilen sensörün uzun vadeli kararlılık, yüksek yeniden üretilebilirlik ve iyi tekrarlanabilirlik sağladığı sonucuna varılabilir.



Şekil 10. CrFe₂O₄/MWCNT/GCE'nin 50 μM MLP'ye karşı SW tepkileri, a) DA UA, AA gibi girişimlerin varlığında, b) Kararlılık testleri ve c) değerlendirmelerin tekrarlanabilirliği.

3.8. CrFe₂O₄/MWCNT/GCE sensörünün gerçek numunelere uygulanması

Geliştirilen elektrokimyasal sensörün uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla, üç farklı konsantrasyondaki (30, 50 ve 100 µM) MLP, 50 µM MLP içeren farmasötik tablet çözeltilerine eklenmiştir. Ardından, optimize edilmiş koşullar altında standart ekleme yöntemi kullanılarak SWV ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Deneysel sonuçlar ve geri kazanım değerleri %97.21 ile %100.4 arasında değişmekte olup, elde edilen veriler Çizelge 2 'de özetlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda, farmasötik tabletlerde MLP içeriğinin 202 ± 6 mg/tablet olduğu belirlenmiştir. Bu değer, farmasötik firma tarafından beyan edilen 200 mg MLP/tablet değeri ile yüksek uyumluluk göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, CrFe₂O₄/MWCNT/GCE modifiye elektrodunun farmasötik örneklerde MLP tayini için yüksek doğruluk ve hassasiyet sağladığını ortaya koymaktadır.

Çizelge 2. Farmasötik numuneye uygulanabilirliğin sonuçları (n = 3)

Örnek	Standart MLP (µM)	Bulunan MLP (µM)	Geri Kazanım (%)	Etiket Miktarı (mg MLP/tablet)	Bulunan Miktar (mg MLP/tablet)
İlaç Tableti	0	52.3	–	200	202
	30	82.8	100.4		
	50	102.8	99.05		
	100	153.8	97.21		

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, çok duvarlı karbon nanotüp (MWCNT) destekli CrFe₂O₄ nanopartikülleri ile modifiye edilmiş camımsı karbon elektrot (CrFe₂O₄@MWCNT/GCE) kullanılarak, MLP'nin elektrokimyasal tayini gerçekleştirilmiştir. Çalışmada geliştirilen elektrokimyasal sensörün karakterizasyonu, elektrokimyasal davranışları ve analitik performansı detaylı bir şekilde incelenmiştir.

SEM, TEM ve EDX analizleri, CrFe₂O₄ nanopartiküllerinin MWCNT yüzeylerinde başarılı bir şekilde dağıldığını göstermiştir. XRD analizi, CrFe₂O₄ fazının kübik yüzey merkezli (FCC) yapıya sahip olduğunu doğrulamış ve nanoyapının kristal özelliklerini ortaya koymuştur. Elektrokimyasal karakterizasyon kapsamında, döngüsel voltammetri (CV) ve kare dalga voltammetrisi (SWV) teknikleri kullanılarak, modifiye elektrotların yüzey alanı, iletkenlik özellikleri ve analitik duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

CrFe₂O₄@MWCNT/GCE elektrodunun elektrokimyasal aktif yüzey alanı, yalın GCE'ye kıyasla yaklaşık 2.5 kat artış göstermiştir. Bu durum, MWCNT'nin elektrot yüzeyinde iletkenlik ve yüzey alanı artışı sağladığını kanıtlamaktadır. Elektrokimyasal aktivite testlerinde, CrFe₂O₄@MWCNT/GCE elektrotu, MLP oksidasyonuna karşı belirgin bir duyarlılık sergilemiş ve yalın GCE'ye kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek akım yanıtı üretmiştir.

pH etkisinin incelenmesi sonucunda, MLP oksidasyon tepe akımının en yüksek olduğu pH değerinin 7 olduğu tespit edilmiştir. Daha düşük pH değerlerinde protonasyon nedeniyle elektrokimyasal aktivitenin arttığı, daha yüksek pH değerlerinde ise aktif türlerin azalması nedeniyle akım değerlerinde düşüş gözlemlenmiştir. Tarama hızı çalışmalarında, MLP'nin elektrokimyasal oksidasyonunun difüzyon kontrollü bir mekanizma ile gerçekleştiği doğrulanmıştır.

Analitik performans değerlendirmeleri kapsamında, CrFe₂O₄@MWCNT/GCE elektrodunun düşük tespit sınırı (LOD = 0.05 µM) ve alt tespit sınırı (LOQ = 0.2 µM) ile yüksek hassasiyet sunduğu belirlenmiştir. Kalibrasyon eğrisinde elde edilen yüksek korelasyon katsayısı, elektrotun geniş bir doğrusal aralıkta güvenilir ölçümler sunduğunu göstermektedir. Elektrotun seçiciliği incelendiğinde, yaygın girişimci türler (DA, AA, Gl, UA, K⁺, Na⁺, Cl⁻) karşısında MLP tayininin güvenilir bir şekilde gerçekleştirilebildiği gözlemlenmiştir.

Geliştirilen sensörün uzun vadeli stabilite testleri, CrFe₂O₄@MWCNT/GCE elektrodunun 21 gün boyunca başlangıç yanıtının %94'ünü koruduğunu göstermiştir. Yeniden üretilebilirlik çalışmaları, üretilen sensörlerin birbirleriyle tutarlı ölçüm sonuçları verdiğini ve hazırlama yönteminin yüksek

derecede tekrarlanabilir olduğunu ortaya koymuştur. Aynı sensör ile yapılan tekrarlı ölçümlerde de düşük bağıl standart sapma değerleri elde edilerek yöntemin güvenilirliği doğrulanmıştır.

Son olarak, sensörün farmasötik örneklerde uygulanabilirliği test edilmiş ve elde edilen sonuçların, beyan edilen tablet içeriği ile yüksek uyum gösterdiği belirlenmiştir. %97.21 ile %100.4 arasında değişen geri kazanım oranları, yöntemin yüksek doğruluğunu ve hassasiyetini desteklemektedir.

Tüm bu bulgular ışığında, CrFe₂O₄@MWCNT/GCE modifiye elektrotunun, MLP tayini için yüksek hassasiyet, seçicilik, kararlılık ve tekrarlanabilirlik sunduğu sonucuna varılmıştır. Sensörün, farmasötik analizlerde ve potansiyel biyomedikal uygulamalarda güvenilir bir elektrokimyasal platform olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Gelecekteki çalışmalar, bu elektrokimyasal platformun farklı ilaç bileşenlerinin tayini ve biyolojik ortamlarla entegrasyonu üzerine yoğunlaşabilir.

Teşekkür

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından birinci yazarın yüksek lisans tezi kapsamında FYL-2024-11170 No'lu proje olarak desteklenmiştir. Bu çalışmaya destek sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkür ederiz.

Kaynakça

- Aalami, Z., Hoseinzadeh, M., Manesh, P. H., Aalami, A. H., Es' hagh, Z., Darroudi, M., Sahebkar, A., & Hosseini, H. A. (2024). Synthesis, characterization, and photocatalytic activities of green sol-gel ZnO nanoparticles using *Abelmoschus esculentus* and *Salvia officinalis*: A comparative study versus co-precipitation-synthesized nanoparticles. *Heliyon*, 10(2). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24212>
- Adams, F., & Barbante, C. (2015). Chapter 4 - Nanotechnology and analytical chemistry. In F. Adams & C. Barbante (Eds.), *Comprehensive analytical chemistry* (Vol. 69, pp. 125–157). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63439-9.00004-9>
- Afkhami, A., Khoshshafar, H., Bagheri, H., & Madrakian, T. (2014). Facile simultaneous electrochemical determination of codeine and acetaminophen in pharmaceutical samples and biological fluids by graphene–CoFe₂O₄ nanocomposite modified carbon paste electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 203, 909-918. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.07.031>
- Al-Zahrani, E., Soomro, M. T., Bashami, R. M., Rehman, A. U., Danish, E., Ismail, I. M., Aslam, M., & Hameed, A. (2016). Fabrication and performance of magnetite (Fe₃O₄) modified carbon paste electrode for the electrochemical detection of chlorite ions in aqueous medium. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4(4), 4330-4341. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.09.036>
- Amara, A., Penchala, S. D., Else, L., Hale, C., FitzGerald, R., Walker, L., Lyons, R., Fletcher, T., & Khoo, S. (2021). The development and validation of a novel LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of Molnupiravir and its metabolite β-d-N⁴-hydroxycytidine in human plasma and saliva. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 206, 114356. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114356>
- Bagheri, H., Afkhami, A., Saber-Tehrani, M., & Khoshshafar, H. (2012). Preparation and characterization of magnetic nanocomposite of Schiff base/silica/magnetite as a preconcentration phase for the trace determination of heavy metal ions in water, food and biological samples using atomic absorption spectrometry. *Talanta*, 97, 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2012.03.066>
- Baig, N., Sajid, M., & Saleh, T. A. (2019). Recent trends in nanomaterial-modified electrodes for electroanalytical applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 111, 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.11.044>
- Bard, A. J., & Faulkner, L. R. (2001). *Electrochemical methods: Fundamentals and applications* (2nd ed.). Wiley.
- Brycht, M., Konecka, K., Sipa, K., Skrzypek, S., & Mirčeski, V. (2019). Electroanalysis of the anthelmintic drug bithionol at edge plane pyrolytic graphite electrode. *Electroanalysis*, 31(11), 2246-2253. <https://doi.org/10.1002/elan.201900322>

- Cao, Y., Mohamed, A. M., Mousavi, M., & Akinay, Y. (2021). Poly (pyrrole-co-styrene sulfonate)-encapsulated MWCNT/Fe–Ni alloy/NiFe₂O₄ nanocomposites for microwave absorption. *Materials Chemistry and Physics*, 259, 124169. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.124169>
- Casas, C., & Li, W. (2012). A review of application of carbon nanotubes for lithium ion battery anode material. *Journal of Power Sources*, 208, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2012.02.013>
- Cui, R., Han, Z., Pan, J., Abdel-Halim, E. S., & Zhu, J. J. (2011). Direct electrochemistry of glucose oxidase and biosensing for glucose based on helical carbon nanotubes modified magnetic electrodes. *Electrochimica acta*, 58, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2011.09.030>
- David, I. G., Buleandra, M., Popa, D. E., Cheregi, M. C., David, V., Iorgulescu, E. E., & Tartareanu, G. O. (2022). Recent developments in voltammetric analysis of pharmaceuticals using disposable pencil graphite electrodes. *Processes*, 10(3), 472. <https://doi.org/10.3390/pr10030472>
- Demir, A., Oturan, N., Özyurt, B., Trelu, C., & Oturan, M. A. (2024). Degradation of antiviral drug molnupiravir using a dual function FeII/FeIII/LDH@ carbon felt cathode in the heterogeneous electro-Fenton process: Kinetics and mineralization study. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 12(5), 113665. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2024.113665>
- Ebbesen, T. W., Lezec, H. J., Hiura, H., Bennett, J. W., Ghaemi, H. F., & Thio, T. (1996). Electrical conductivity of individual carbon nanotubes. *Nature*, 382(6586), 54-56. <https://doi.org/10.1038/382054a0>
- Ensafi, A. A., Ahmadi, N., Rezaei, B., & Mokhtari Abarghoui, M. (2015). A new electrochemical sensor for the simultaneous determination of acetaminophen and codeine based on porous silicon/palladium nanostructure. *Talanta*, 134, 745–753. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.12.028>
- Erk, N., Bouali, W., Mehmandoust, M., & Soylak, M. (2022). An electrochemical sensor for molnupiravir based on a metal-organic framework composited with poly (3, 4-ethylene dioxathiophene): poly (styrene sulfonate). *ChemistrySelect*, 7(46), e202203325. <https://doi.org/10.1002/slct.202203325>
- Erşan, T., Giray Dilgin, D., Kumrulu, E., Kumrulu, U., & Dilgin, Y. (2022). Voltammetric determination of favipiravir used as an antiviral drug for the treatment of COVID-19 at pencil graphite electrode. *Electroanalysis*, 35(4), e202200295. <https://doi.org/10.1002/elan.202200295>
- Ganjali, M. R., Norouzi, P., Dinarvand, R., Farrokhi, R., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2008). Development of fast Fourier transformations with continuous cyclic voltammetry at an Au microelectrode and its application for the sub nano-molar monitoring of methyl morphine trace amounts. *Materials Science and Engineering: C*, 28(8), 1311–1318. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2007.10.077>
- Güneş, M., Karakaya, S., Kocağa, T., Yıldırım, F., & Dilgin, Y. (2021). Sensitive voltammetric determination of oxymetazoline hydrochloride at a disposable electrode. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 152(12), 1505-1513. <https://doi.org/10.1007/s00706-021-02862-z>
- İlhan, A. Ş. (2020). Sars-Cov-2 ve COVID-19 Patogenezi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 78-87.
- Jain, R. (2011). Voltammetric determination of cefpirome at multiwalled carbon nanotube modified glassy carbon sensor based electrode in bulk form and pharmaceutical formulation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 87(2), 423–426. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.06.001>
- Jang, B., Chae, O. B., Park, S. K., Ha, J., Oh, S. M., Na, H. B., & Piao, Y. (2013). Solventless synthesis of an iron-oxide/graphene nanocomposite and its application as an anode in high-rate Li-ion batteries. *Journal of Materials Chemistry A*, 1(48), 15442-15446. <https://doi.org/10.1039/C3TA13717A>
- Kablan, S. E., Reçber, T., Tezel, G., Timur, S. S., Karabulut, C., Karabulut, T. C., ... & Nemutlu, E. (2022). Voltammetric sensor for COVID-19 drug Molnupiravir on modified glassy carbon electrode with electrochemically reduced graphene oxide. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 920, 116579. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116579>
- Karakaya, S., & Dilgin, Y. (2024). Disposable and sensitive electrochemical determination of molnupiravir at a pencil graphite electrode (PGE) by differential pulse voltammetry (DPV). *Analytical Letters*, 57(5), 783-796. <https://doi.org/10.1080/00032719.2023.2224908>

- Kazemi-Abatary, Z., Naderi, L., & Shahrokhian, S. (2024). CuCoP@ Cu (OH) ₂ core-shell nanostructure as a robust electrochemical sensor for glucose detection in biological and beverage samples. *Microchemical Journal*, 200, 110369. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.110369>
- Khezerloo, E., Hekmat, F., Shahrokhian, S., & Iraj Zad, A. (2024). A step toward Molnupiravir, COVID-19 antiviral, detection using cauliflower-like cobalt sulfide-decorated carbon nanotube modified glassy carbon electrodes. *Microchemical Journal*, 204, 111072. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.111072>
- Khodadadian, M., Jalili, R., Bahrami, M. T., & Bahrami, G. (2017). Adsorptive behavior and voltammetric determination of hydralazine hydrochloride at a glassy carbon electrode modified with multiwalled carbon nanotubes. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 16(4), 1312. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2017.2134>
- Lee, P. L., Chiu, Y. K., Sun, Y. C., & Ling, Y. C. (2010). Synthesis of a hybrid material consisting of magnetic iron-oxide nanoparticles and carbon nanotubes as a gas adsorbent. *Carbon*, 48(5), 1397-1404. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2009.12.030>
- Li, X., Wang, J., Zhang, S., Sun, L., Zhang, W., Dang, F., Seifert, H. J., & Du, Y. (2021). Intrinsic defects in LiMn₂O₄: First-principles calculations. *ACS Omega*, 6(33), 21255-21264. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01162>
- Liu, L., Cui, H., An, H., Zhai, J., & Pan, Y. (2017). Electrochemical detection of aqueous nitrite based on poly(aniline-co-o-aminophenol)-modified glassy carbon electrode. *Ionics*, 23(6), 1517–1523. <https://doi.org/10.1007/s11581-017-1970-3>
- Majumder, S., Haripriya, V., Karade, S. S., Kim, D., Venkatesan, R., Nguyen, H. M., Pabba, D. P., Alshehri, S. A., & Kim, K. H. (2025). Nanostructured CuFe₂O₄ via urea tuning: A new avenue for energy storage. *Journal of Alloys and Compounds*, 1031, 180997. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2025.180997>
- Mashhadizadeh, M. H., & Rasouli, F. (2014). Design of a new carbon paste electrode modified with TiO₂ nanoparticles to use in an electrochemical study of codeine and simultaneous determination of codeine and acetaminophen in human plasma serum samples. *Electroanalysis*, 26(10), 2033–2042. <https://doi.org/10.1002/elan.201400141>
- Medetalibeyoğlu, A., Ezirmik, E., Şenkal, N., Bayrakdar, S., Aktar, İ., Akas, R., ... & Tükek, T. (2022). Patient characteristics and risk factors for mortality in 504 hospitalized patients due to COVID-19. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 85(1), 1-8.
- Mubasher, M., Hassan, M., Ullah, S., & Ahmad, Z. (2021). Nanohybrids of multi-walled carbon nanotubes and cobalt ferrite nanoparticles: High performance anode material for lithium-ion batteries. *Carbon*, 171, 179-187. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2020.08.080>
- Ozkan, S. A., Kauffmann, J. M., & Zuman, P. (2015). Electroanalytical techniques most frequently used in drug analysis. *Electroanalysis in Biomedical and Pharmaceutical Sciences: Voltammetry, Amperometry, Biosensors, Applications* (pp. 45-81). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-47138-8_3
- Qu, J., Dong, Y., Wang, Y., & Xing, H. (2015). A novel sensor based on Fe₃O₄ nanoparticles–multiwalled carbon nanotubes composite film for determination of nitrite. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 3, 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2014.10.009>
- Patil, R. P., Delekar, S. D., Mane, D. R., & Hankare, P. P. (2013). Synthesis, structural and magnetic properties of different metal ion substituted nanocrystalline zinc ferrite. *Results in Physics*, 3, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2013.08.002>
- Pournaghi-Azar, M. H., & Saadatirad, A. (2008). Simultaneous voltammetric and amperometric determination of morphine and codeine using a chemically modified-palladized aluminum electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 624(1-2), 293-298. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2008.09.016>
- Rajalakshmi, K., & John, S. A. (2015). Highly sensitive determination of nitrite using FMWCNTs–conducting polymer composite modified electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 215, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2015.03.050>
- Reçber, T., Timur, S. S., Kablan, S. E., Yalçın, F., Karabulut, T. C., Gürsoy, R. N., ... & Nemutlu, E. (2022). A stability indicating RP-HPLC method for determination of the COVID-19 drug molnupiravir applied using nanoformulations in permeability studies. *Journal of*

- Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 214, 114693. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114693>
- Salarizadeh, N., Sadri, M., Hosseini, H., & Sajedi, R. (2017). Synthesis and physicochemical characterization of Ni x Zn x-Fe 2 O 4/MWCNT nanostructures as enzyme mimetics with peroxidase-like catalytic activity. *Carbon Letters*, 24, 103-110. <https://doi.org/10.5714/CL.2017.24.103>
- Saraya, R. E., Deeb, S. E., Salman, B. I., & Ibrahim, A. E. (2022). Highly sensitive high-performance thin-layer chromatography method for the simultaneous determination of molnupiravir, favipiravir, and ritonavir in pure forms and pharmaceutical formulations. *Journal of Separation Science*, 45(14), 2582-2590. <https://doi.org/10.1002/jssc.202200178>
- Sharaf, Y. A., El Deeb, S., Ibrahim, A. E., Al-Harrasi, A., & Sayed, R. A. (2022). Two green micellar HPLC and mathematically assisted UV spectroscopic methods for the simultaneous determination of molnupiravir and favipiravir as a novel combined COVID-19 antiviral regimen. *Molecules*, 27(7), 2330. <https://doi.org/10.3390/molecules27072330>
- Sharma, T., Baig, M. H., Khan, M. I., Alotaibi, S. S., Alorabi, M., & Dong, J. J. (2022). Computational screening of camostat and related compounds against human TMPRSS2: A potential treatment of COVID-19. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(3), 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.01.005>
- Sherigara, B. S., Kutner, W., & D'Souza, F. (2003). Electrocatalytic properties and sensor applications of fullerenes and carbon nanotubes. *Electroanalysis*, 15(9), 753-772. <https://doi.org/10.1002/elan.200390094>
- Sohouli, E., Ghalkhani, M., Rostami, M., Rahimi-Nasrabadi, M., & Ahmadi, F. (2020). A noble electrochemical sensor based on TiO2@ CuO-N-rGO and poly (L-cysteine) nanocomposite applicable for trace analysis of flunitrazepam. *Materials Science and Engineering: C*, 117, 111300. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111300>
- Sohouli, E., Ghalkhani, M., Shahdost-fard, F., Khosrowshahi, E. M., Rahimi-Nasrabadi, M., & Ahmadi, F. (2021). Sensitive sensor based on TiO2NPs nano-composite for the rapid analysis of Zolpidem, a psychoactive drug with cancer-causing potential. *Materials Today Communications*, 26, 101945. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101945>
- Tajik, S., Beitollahi, H., Shahsavari, S., & Nejad, F. G. (2022). Simultaneous and selective electrochemical sensing of methotrexate and folic acid in biological fluids and pharmaceutical samples using Fe3O4/ppy/Pd nanocomposite modified screen printed graphite electrode. *Chemosphere*, 291, 132736. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132736>
- Tonelli, D., Scavette, E., & Gualandi, I. (2019). Electrochemical deposition of nanomaterials for electrochemical sensing. *Sensors*, 19(5), 1189. <https://doi.org/10.3390/s19051186>
- Vural, K., Karakaya, S., Dilgin, D. G., Gökçel, H. İ., & Dilgin, Y. (2023). Voltammetric determination of Molnupiravir used in treatment of the COVID-19 at magnetite nanoparticle modified carbon paste electrode. *Microchemical Journal*, 184, 108195. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108195>
- Wang, J. (1991). Modified electrodes for electrochemical sensors. *Electroanalysis*, 3(4-5), 255-259. <https://doi.org/10.1002/elan.1140030404>
- Wu, Y., Yang, X., Liu, S., Xing, Y., Peng, J., Peng, Y., Ni, G., & Jin, X. (2020). One-step synthesis of Ni (OH) 2/MWCNT nanocomposites for constructing a nonenzymatic hydroquinone/O 2 fuel cell. *RSC Advances*, 10(65), 39447-39454. <https://doi.org/10.1039/D0RA00622J>
- Zamorano-Cuervo, N., & Grandvaux, N. (2020). ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities. *eLife*, 9, e61390. <https://doi.org/10.7554/eLife.61390>
- Zhang, Z., Li, W., Zou, R., Kang, W., Chui, Y. S., Yuen, M. F., Lee, C. S., & Zhang, W. (2015). Layer stacked cobalt ferrite (CoFe2O4) mesoporous platelets for high performance lithium ion battery anodes. *Journal of Materials Chemistry A*, 3, 6990-6997. <https://doi.org/10.1039/C5TA00073D>