

Mefenamik Asitin Elektrokimyasal Davranışının İncelenmesi

Emine Coşkun^{*1}, Sümeyye Kırkinci Yılmaz¹, Nursel Açar Selçuki²

^{*1} Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, SAMSUN

² Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, İZMİR

(Alınış / Received: 09.07.2018, Kabul / Accepted: 11.07.2019, Online Yayınlanma / Published Online: 02.09.2019)

Anahtar Kelimeler

Mefenamik asit,
Non steroid
antiinflatuvar ilaç,
Kare dalga voltametri,
Yoğunluk fonksiyoneli
teorisi

Özet: Mefenamik asit (MEF) Nonsteroid Anti İnflammatuvar İlaçlardan (NSAİ), fenamik asit grubunun bir üyesi olup analjezik, antipiretik ve antiinflatuvar bir ilaçtır. Genellikle adet döngüsü ağrılarını gidermek amaçlı kullanılmasının yanı sıra osteoartrit, romatizmal artrit ve spor yaralanmalarında da ağrıyı azaltmak için kullanılabilir. MEF'in Alzheimer hastalığı ve beyin tümörü tedavisinde de kullanılabileceği üzerine yapılan çalışmalar sonucunda dikkatleri üzerine çekmiştir ve oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu çalışmada MEF'in B-R tamponunda pH 2,5-12,0 aralığında, asılı cıva damla elektrodundaki voltametik davranışları kare dalga voltametri (SWV) ve dönüşümlü voltametri (CV) yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. SWV ve CV çalışmalarında MEF için iki katodik pik (-0,472 V ve -1,220 V) gözlemlenmiştir. Elde edilen pik akımı ve pik potansiyeli üzerine pH, tarama hızı ve frekans etkisi incelenerek asılı cıva damla elektrodu üzerinde meydana gelen indirgenme reaksiyonu üzerinde durulmuştur. Yoğunluk fonksiyoneli teorisi ile yapılan hesaplamalar da reaksiyonun kendiliğinden oluştuğu gösterilmiştir.

Investigation of the Electrochemical Behavior of Mefenamic Acid

Keywords

Mefenamic acid,
Nonsterid
antiinflammatory drug,
Square wave voltammetry,
DensityFunctionalTheory.

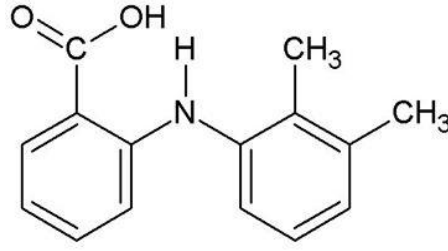
Abstract: Mefenamic acid (MEF) a non steroid antiinflammatory drug (NSAID), is a member of fenamate group which is used for analgesic, antipyretic and antiinflammatory effects. Besides the use of pain including menstrual pain, it is also used to relieve the symptoms of osteoarthritis, rheumatoid arthiridis and sports injuries. MEF attract attentions due to the studies on usage of MEF for Alzheimer disease and glioma and it has wide range of use. In this study, the voltammetric behaviour of MEF was investigated on hanging drop mercury electrode by using square wave voltammetry (SWV) and cyclic voltammetry (CV) methods in B-R buffer solutions which were between pH 2.5 and 12.0. Two cathodic peaks (-0.472 V and -1.120 V) were observed in SWV and CV measurements. Reduction reaction of MEF was researched by investigating the impact of pH, scan rate and frequency on peak current and peak potential. Density functional theory calculation shave revealed that there action occurs spontaneously.

1. Giriş

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ) genel anlamda antipiretik, analjezik, antiinflatuvar etkiler nedeniyle kullanılmaktadırlar [1]. NSAİ'ler hücre çoğalmasını ve kolon kültürlü kanser hücrelerindeki hücre ölümlerini azaltarak ve kanser içerikli kolon tümörlerinin sayısı ve ebatlarını azaltarak antitümör ve büyük bir kemopriventif etki sergilerler. Bu ilaçlar aynı zamanda antitümör ilaçların etkinliğinde de önemli bir role sahiptirler [2,3].

İlaç olarak kullanılan NSAİ'lerin büyük çoğunluğu, aspirin, indometasin, diklofenak, mefenamik asit ve ketoprofen, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen gibi bütün profenler de dahil olmak üzere, karboksilik asit fonksiyonel grubu içermektedirler[4]. Bunlardan biri olan mefenamik asit (MEF), nonsteroid antiinflatuvar ilaçlardan fenamik asit grubunun bir üyesidir ve o-klorobenzoik asitin 2,3-ksilidin ile potasyum karbonat

varlığında mefenamik asitin potasyum tuzunu vermek üzere girdiği kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlenir[5].



Şekil 1. MEF [2-(2,3-dimetil fenil) amino benzoik asit]'in molekül yapısı

MEF (Şekil 1) romatizmal artrit, eklem dışı romatizma ve spor yaralanmaları gibi birçok hastalıkların semptomlarını rahatlatmak için, orta derece hafif ağrılı durumlarda, baş ağrılarında, diş ağrılarında, operasyon sonrası ve doğum sonrası ağrılarda, adet ağrılarında ve osteoartrit gibi eklem hastalıklarında kullanılır [6,7]. Birçok NSAİ'yle kıyaslandığında MEF bağışıklık sistemini uyarıcı özelliğe sahiptir ve iltihaplanmalara karşı aktivite sergiler. Ayrıca akut solunum yolları hastalıkları tedavisinde de kullanılmaktadır [7]. Aynı zamanda, insan kanser hücrelerine karşı (göğüs kanseri, mesane kanseri, küçük olmayan akciğer karsinoma hücresi) çoğalmayı önleyici etki gösteren bir ilaçtır [8].

MEF için spektrofotometri, flurometri, sıvı kromatografi, kemülüminisans gibi çeşitli tayin metodları geliştirilmiştir. Bu metodlar genellikle karmaşık ve zaman alıcı metodlardır. Çünkü ekstraksiyon ve türetme işlemi gerektirmektedir. Elektroanalitik metodlar ise genellikle daha basit ve duyarlı metodlardır. Bu nedenle MEF'in elektroanalitik çalışmalarına olan ilgi oldukça artmıştır [9].

Elektrokimyasal teknikler geniş yelpazede birçok ilacın tayini için doğrudan uygulanarak kullanılmaktadır. Ek olarak elektrokimyasal tekniklerde ilaçların elektrot mekanizmasına bağlı olarak tayinleri yapılmaktadır. İlaçların redoks özellikleri onların metabolik yolları, redoks süreçleri ve farmakolojik aktiviteleri hakkında bilgi verebilir [10].

Bu çalışmada MEF'in B-R tamponunda pH 2,5-12,0 aralığında, asılı cıva damla elektrodundaki voltametrik davranışları kare dalga voltametri (SWV) ve dönüşümlü voltametri (CV) teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen pik akımı ve pik potansiyeli üzerine pH, tarama hızı ve frekans etkisi incelenerek cıva elektrodu üzerinde meydana gelen indirgenme reaksiyonu üzerinde durulmuştur.

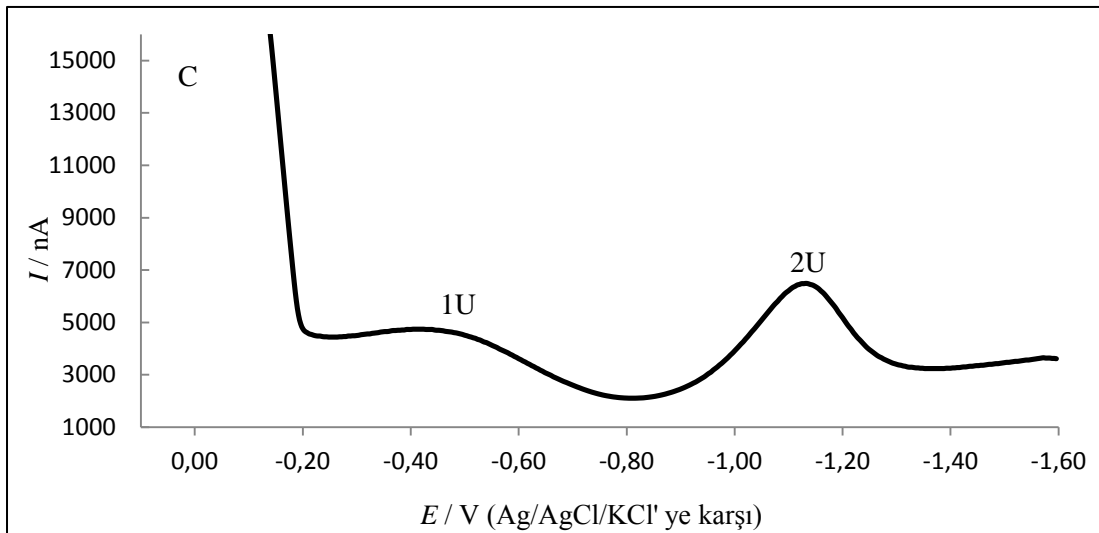
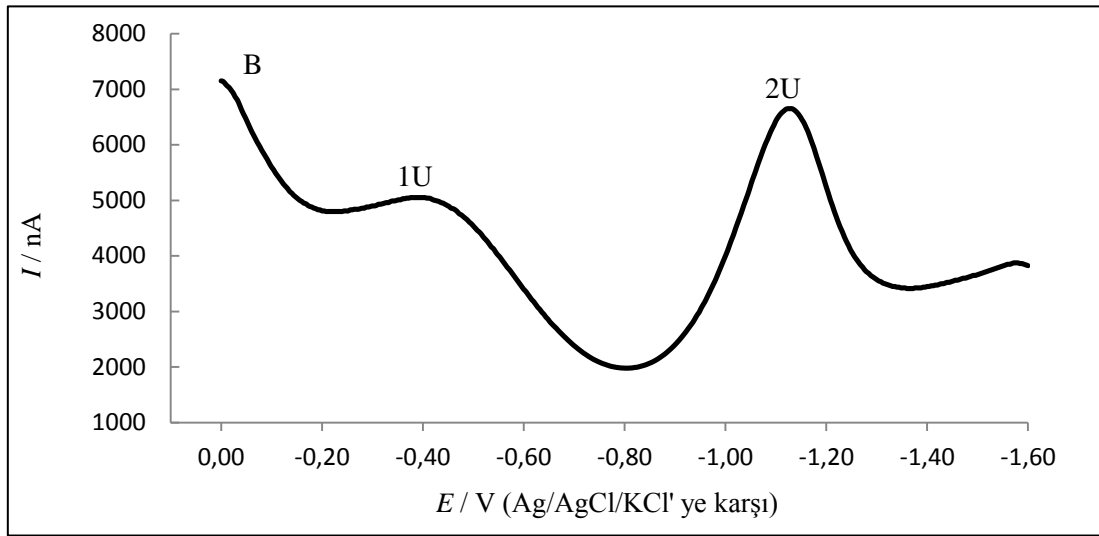
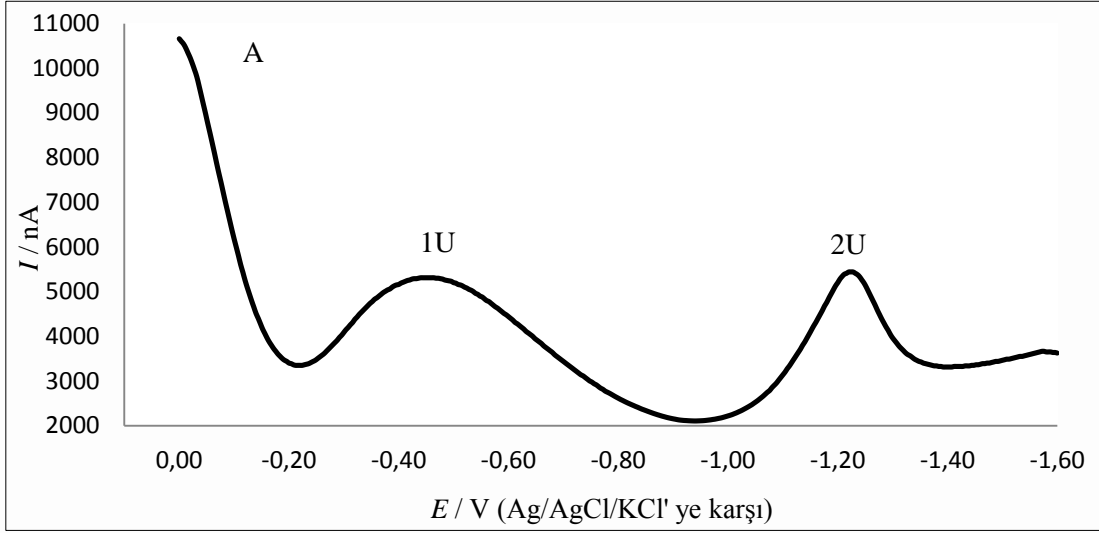
2. Materyal ve Metot

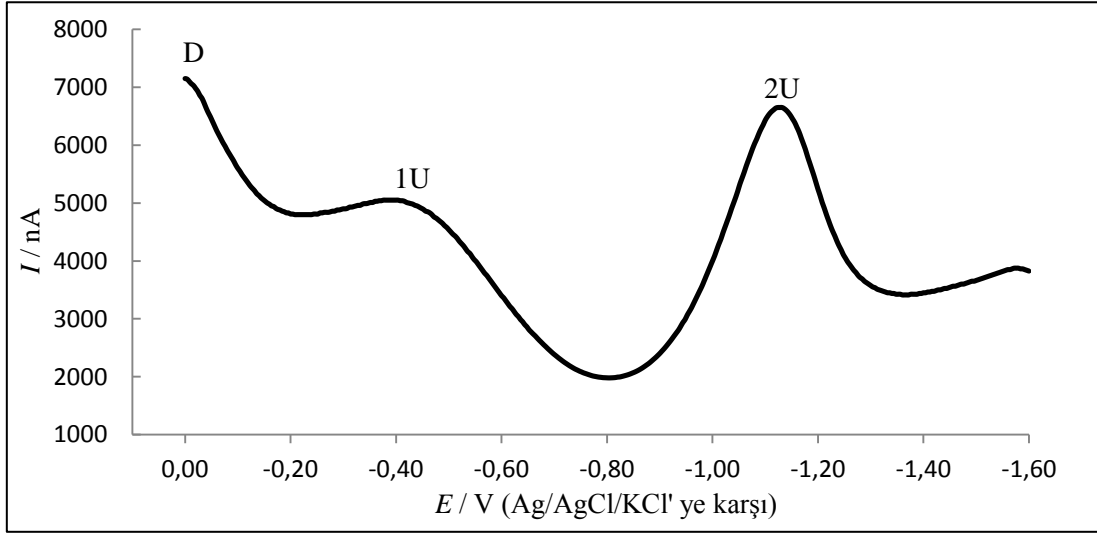
Voltametrik çalışmalar, EG&G PARC Model 303A üç elektrotlu sisteme bağlı EG&G PAR Model 384B polarografik analizör ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma elektrodu olarak statik cıva damla elektrodu (SMDE), referans elektrot olarak Ag | AgCl | doygun KCl ve ikincil elektrot olarak Pt tel kullanılmıştır. İncelenecek maddelerin çözeltileri ultra saf suda hazırlanmıştır. Destek elektrolit olarak Britton-Robinson (B-R) tamponu (pH 2,5-12) kullanılmıştır. Mefenamik asit Sigma'dan satın alınmıştır. Tüm kimyasallar analitik saflıktadır. Yapılan voltametrik çalışmalarda, çalışma hücrelerine 10 mL B-R tampon çözeltisi konularak 300 s süreyle azot gazı geçirilmiş ve elde edilen voltamogram kaydedilmiş (blank), daha sonra mefenamik asite ait voltamogramlar elde edilmiştir.

3. Bulgular

3.1. Kare dalga voltametri(SWV) çalışmaları

MEF'in kare dalga voltamogramları farklı pH'larda (pH 5,7,9,11) alınmıştır (Şekil 2). Bunun için incelenen pH'da olan B-R tampon çözeltisinden 10 mL alınarak voltametri hücresine konulmuş ve 300 saniye azot gazı geçirildikten sonra Blank için voltamogram alınmıştır. Daha sonra hücredeki derişimi 5×10^{-5} M olacak şekilde MEF çözeltisi eklenerek SWV voltamogramları elde edilmiş ve tüm pH değerlerinde iki tane indirgenme piki gözlenmiştir. Bu piklerden birincisi adsorpsiyon piki, diğeri ise MEF'in indirgenmesine ait olan piktir.

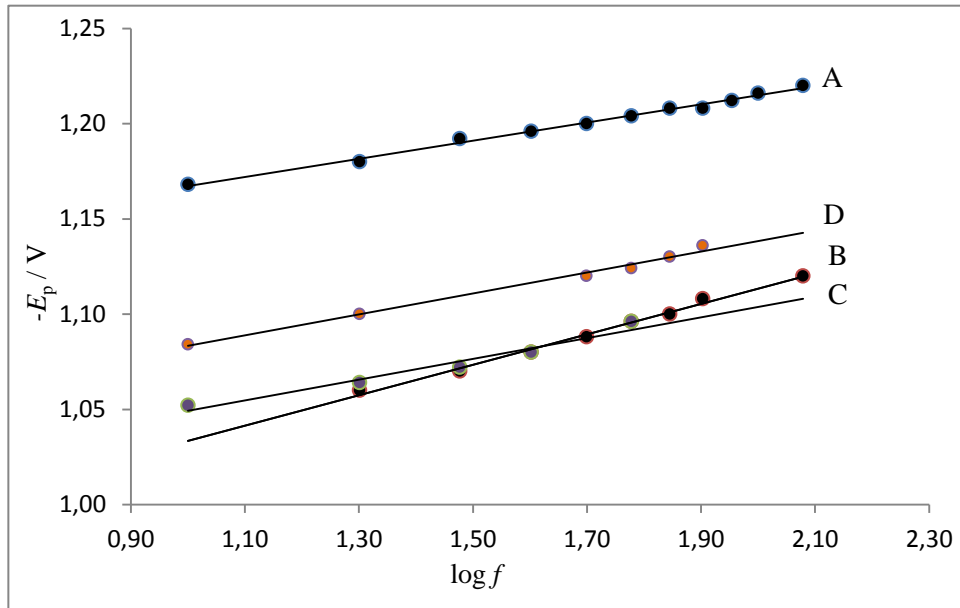




Şekil 2. 5×10^{-5} M MEF'in A) pH 5,0 B) pH 7,0 C) pH 9,0 D) pH 11'de kare dalga voltamogramları. 1U adsorpsiyon piki; 2U MEF'in indirgenme piki (Deneysel şartlar frekans; 120 Hz, damla boyu; orta, denge süresi 5 s)

Şekil 2'de görüldüğü gibi MEF'e ait 1U ve 2U olmak üzere iki indirgenme piki gözlemlenmiştir. pH 5,0'da adsorpsiyon piki -0,472 V ve indirgenme piki -1,220 V'da, pH 7,0'da adsorpsiyon piki -0,440 V ve indirgenme piki -1,120 V'da, pH 9,0'da adsorpsiyon piki -0,484 V ve indirgenme piki -1,124 V, pH 11,0'da adsorpsiyon piki -0,452 V ve indirgenme piki -1,152 V'da gözlemlenmiştir.

B-R tamponunda, 5×10^{-5} M MEF'in pik potansiyeline frekansın etkisi pH 5, 7, 9, 11 değerlerinde incelenmiştir. SWV'den elde edilen verilere göre frekansın logaritmasına ($\log f$) karşı pik potansiyelinin ($-E_p$) grafikleri Şekil 3'de verilmiştir.



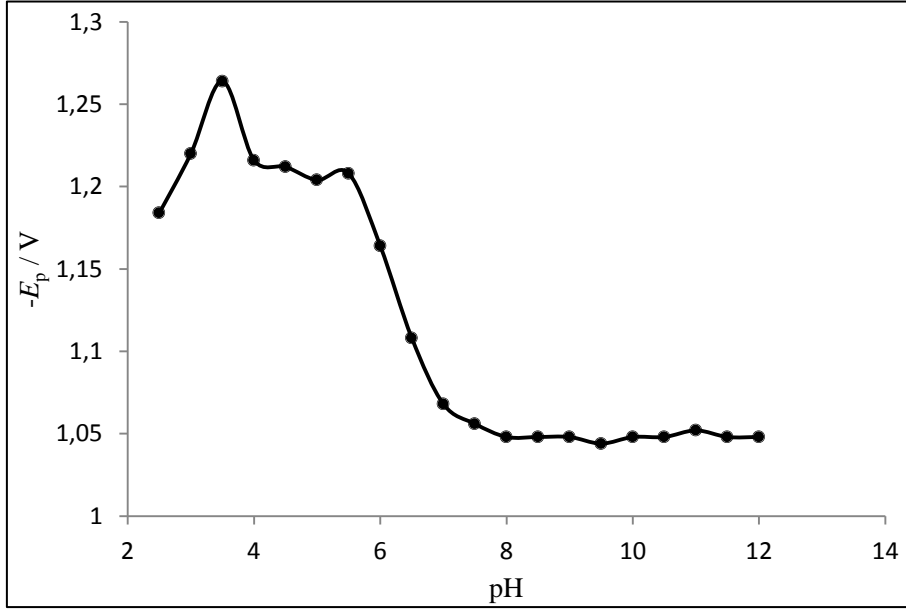
Şekil 3. 5×10^{-5} M kare dalga voltametrisinde A) pH 5,0 B) pH 7,0 C) pH 9,0 D) pH 11,0'da pik potansiyelinin ($-E_p$), frekansın logaritmasına karşı grafiği

pH 5, 7, 9 ve 11'de artan frekans aralığında (20-120 Hz), frekansın logaritmasına karşı pik potansiyeli ($-E_p$) grafiğe geçirilerek elde edilen doğru denklemleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. B-R tamponunda MEF' in indirgenme potansiyeli ($-E_p$)- $\log f$ ilişkisine ait regresyon analiz sonuçları

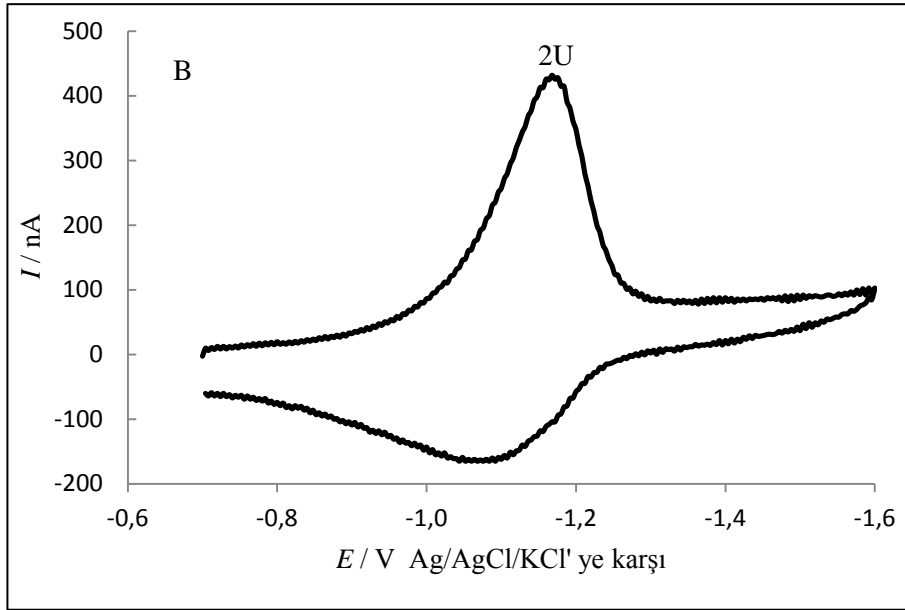
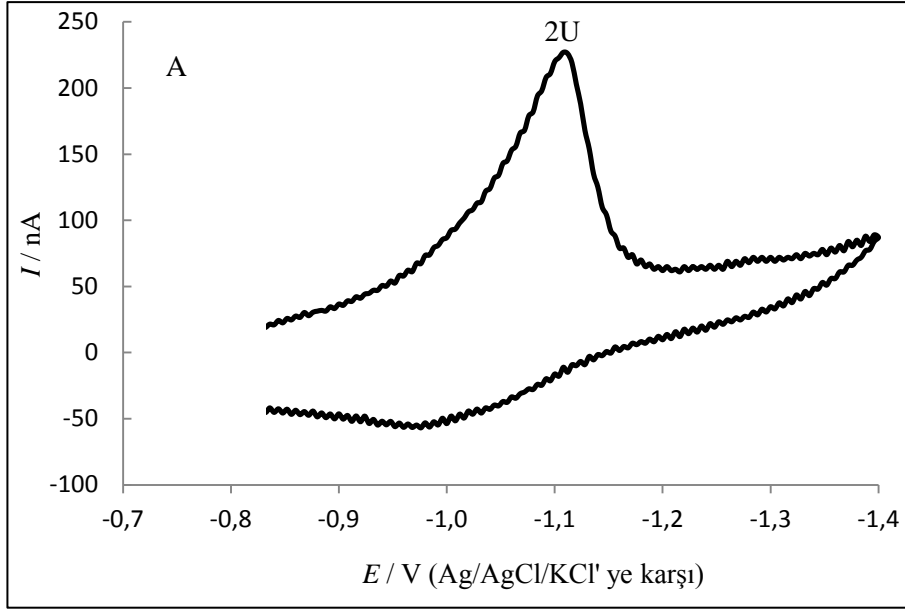
pH	Doğru Denklemi	Korelasyon katsayısı (r)	Doğrusallık aralığı (mV/s)	αn
5	$-E_p = 0,047 \log f + 1,119$	0,996	10 -120	1,231
7	$-E_p = 0,079 \log f + 0,954$	0,997	20 -120	0,748
9	$-E_p = 0,055 \log f + 0,995$	0,980	10 -120	1,075
11	$-E_p = 0,052 \log f + 1,031$	0,998	10 -120	1,135

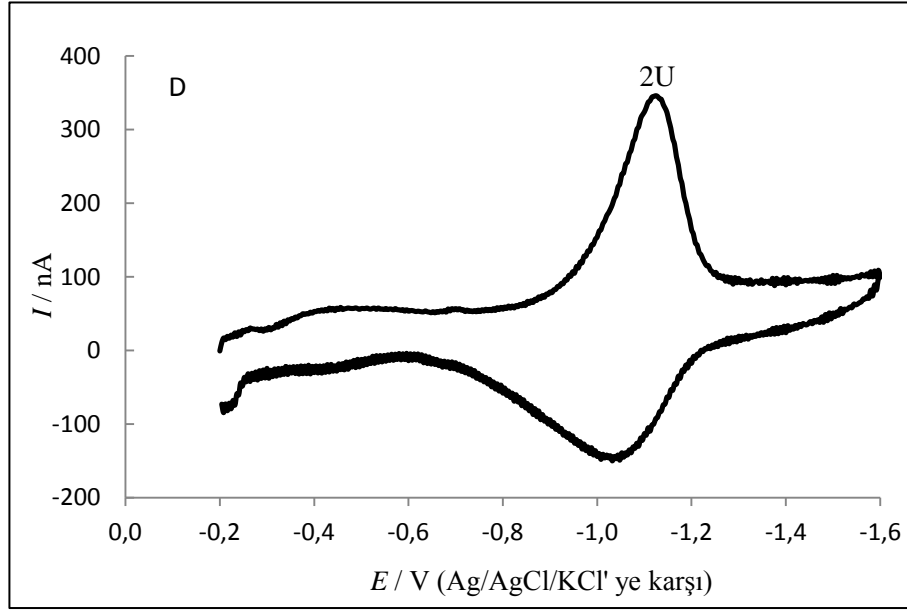
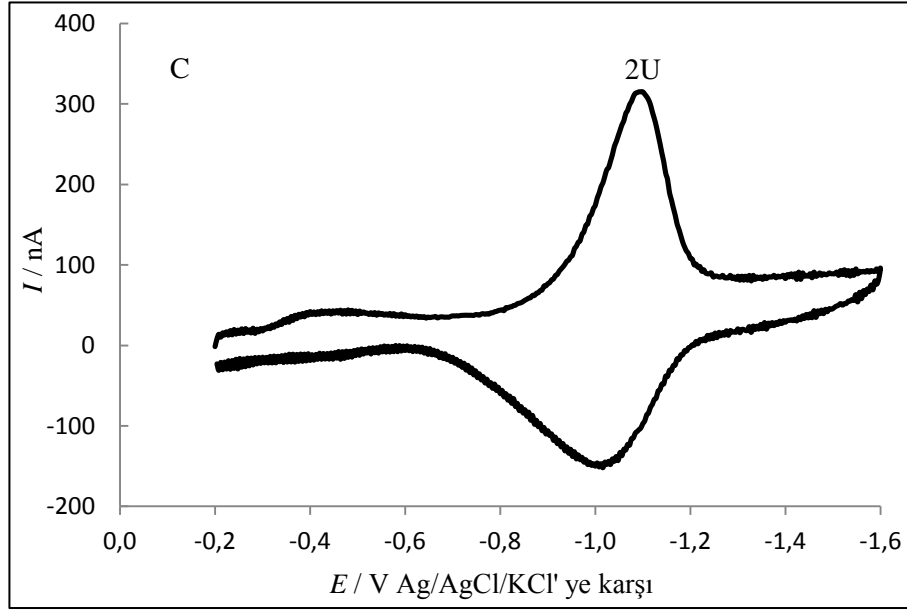
Ayrıca MEF'in elektrot reaksiyon mekanizmasını belirlemek amacıyla SWV yöntemi kullanılarak pik potansiyeli (E_p)'nin pH ile değişimi incelenmiştir. 5×10^{-5} M MEF'in B-R tamponunda pik potansiyeli üzerine pH'nin etkisi Şekil 4'de verilmiştir.

**Şekil 4.** 5×10^{-5} M MEF'in pik potansiyelinin ($-E_p$), pH ile değişimi

3.2. Dönüşümlü Voltametri Çalışmaları

5×10^{-5} M MEF'in B-R tamponunda dönüşümlü voltamogramları alınmıştır. Farklı pH (5, 7, 9, 11) değerlerinde alınan voltamogramlar şekilde verilmiştir.





Şekil 5. 5×10^{-5} M MEF'in A) pH 5,0 B) pH 7,0 C) pH 9,0 D) pH 11,0'da B-R tamponunda kaydedilen dönüşümlü voltamogramları (Deneysel şartlar:tarama hızı 400 mV/s, damla boyu orta ve denge süresi 5 s) pH 5,0' de (-1,108 V), pH 7,0'da (-1,168 V), pH 9,0'da (-1,092 V), pH 11,0'da (-1,124V).

5×10^{-5} M MEF'in pik akımı logaritmasının ($\log I_p$), tarama hızının logaritması ile ($\log v$) değişimi için elde edilen doğrusal regresyon analizleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. B-R tamponunda MEF'in $\log v$ - $\log I_p$ ilişkisine ait doğrusal regresyon analizi sonuçları

pH	Doğru Denklemi	Korelasyon katsayısı (r)	Doğrusallık aralığı (mV/s)
5	$\log I_p = 0,915 \log v + 0,066$	0,999	100 -1000
7	$\log I_p = 1,084 \log v - 0,461$	0,997	100 -400
9	$\log I_p = 1,070 \log v - 0,390$	0,993	50 -1000
11	$\log I_p = 1,077 \log v - 0,406$	0,998	50 -400

4. Tartışma ve Sonuç

MEF'in voltametrik davranışları B-R tamponunda pH 5, 7, 9, ve 11'de kare dalga voltametri yöntemi ile incelenmiş ve elde edilen voltamogramlar Şekil 2.'de verilmiştir. Buna göre MEF'in kare dalga voltamogramlarında iki indirgenme piki gözlenmiştir. Bunlardan ilki 1U (-0,440 V) adsorpsiyon piki, ikincisi ise 2U(-1,120 V) MEF' in indirgenme pikidir.

SWV deneylerinde yer alan frekans, tersinir bir sistem için alınan veya verilen e^- sayısı hakkında bilgi veren, tersinmez sistemler için αn değerlerinin tahmin edilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Aynı zamanda pik akımının şekli ve analitik duyarlılığı hakkında bilgi verir [11].

Aşağıda verilen eşitlik potansiyel ve frekans arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır;

$$\frac{\Delta E_p}{\Delta \log f} = - \frac{2,303RT}{\alpha nF}$$

n : alınan verilen elektron sayısı

α : yük transfer sabiti

$-E_p$ - $\log f$ grafiğinin eğiminden αn değerleri yukarıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır. Tablo 2'de MEF için B-R tamponunda SWV sonuçlarına göre hesaplanan αn değerleri görülmektedir.

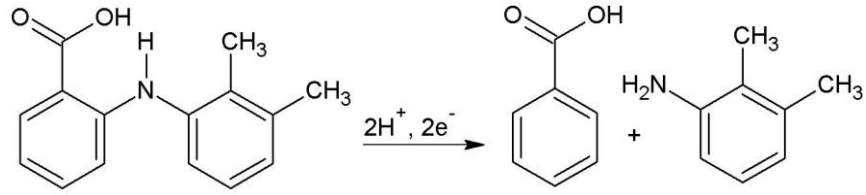
Pek çok organik madde cıva yüzeyinde adsorbe olabilir. Elektrot yüzeyinde adsorpsiyon olayının varlığı elektrot reaksiyonlarını değişik şekillerde etkiler ve difüzyon akımına dayalı eşitlikler ile belirlenen elektrokimyasal davranışlardan sapmalara neden olur. Bu nedenle organik maddelerin elektrokimyasal davranışları incelenirken adsorpsiyon etkisi mutlaka kontrol edilmelidir [11]. Bunun için dönüşümlü voltametri çalışmaları yapılmıştır.

Asidik ortamda CV çalışmasında MEF için anodik pik gözlenmemiştir. Bu durum MEF'in pH 5,0 tamponunda tersinmez olduğunu göstermektedir (Şekil 5A). pH 7, 9 ve 11 için ise MEF'e ait olan CV voltamogramları incelendiğinde anodik pik gözlenmiş ve ayrıca tarama hızı artışı ile katodik pik potansiyeli daha negatif değerlere kaymıştır. Bu durum bazik pH'larda MEF'in indirgenme reaksiyonunun yarı tersinir olduğunu belirtmektedir.

B-R tamponunda MEF'in pH 5, 7, 9, ve 11' de indirgenme işleminin adsorpsiyon kontrollü mü yoksa difüzyon kontrollü mü olduğu araştırılmıştır. Difüzyon kontrollü sistemler için elde edilen $\log I_p - \log v$ grafiğinin eğimi $x = 0,5$ değerine yakın iken adsorpsiyon kontrollü sistemler için $\log I_p - \log v$ grafiğinin eğimi $x = 1,0$ ' a yakındır [12,13]. Çizelge 2'ye göre elde edilen eğim değerleri 1'e yakın olduğu için MEF'in indirgenme reaksiyonunun incelen tüm pH değerlerinde adsorpsiyon kontrollü olduğu söylenebilir.

Şekil 4'deki $-E_p$ -pH değişimi incelendiğinde pH 2-8 aralığında değişim olduğu, 8-12 aralığında ise pek bir değişimin olmadığı belirlenmiştir. $2 < \text{pH} < 6$ aralığında MEF'in pik potansiyeli daha negatif değerlere kayarken, $6 < \text{pH} < 8$ aralığında daha pozitif değerlere kaymış ve $8 < \text{pH} < 12$ aralığında ise hemen hemen değişmemiştir. Bu durum MEF'in $2 < \text{pH} < 6$ aralığında indirgenmesinde hidrojen iyonlarının, $6 < \text{pH} < 8$ aralığında hidroksil iyonlarının etkili olduğunu ve hatta indirgenme reaksiyonunu katalizlediği, pH 8'den sonra ise toplam indirgenme reaksiyonunun ortamın pH değerinden etkilenmediğini göstermektedir.

Elde edilen veriler doğrultusunda optimum pH değeri olan 5 için MEF'in indirgenme reaksiyonu tersinmezdir. Tersinmez tepkimeler için $\alpha=0,5$ kabul edilebildiği için asidik ortamda MEF'in indirgenmesine ilişkin önerilen indirgenme reaksiyonu pH 5'de, muhtemelen $2 e^-$ ve $2 H^+$ ile gerçekleşmektedir [14]. Önerilen reaksiyon Şekil 6 ile verilmiştir.

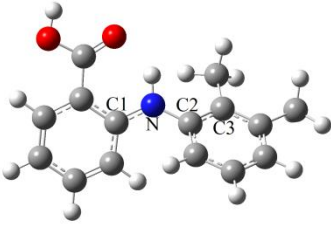
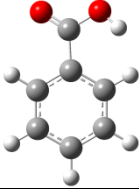
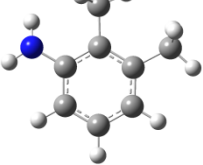


Şekil 6. MEF'in B-R 5 tamponunda önerilmiş indirgenme reaksiyonu

Moleküllerin geometrik yapılarının aydınlatılması ve Şekil 6'daki reaksiyon enerjisinin hesaplanabilmesi için kuantum kimyasal hesaplamalar yapıldı. Hesaplamalarda Spartan08 [15], Gaussian09 [16] and Gaussview5.0 [17] yazılım paket programları kullanıldı. Şekil 6'daki moleküller, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT)[18] kullanılarak suda optimize edilmiş ve en kararlı yapıları Tablo 3'de gösterilmiştir. DFT hesaplamalarında hibrit B3LYP fonksiyoneli (Becke'sthree-parameter nonlocal Exchange functional [19, 20], Lee-Yang-Parr's correlation function [21]) 6-31G(d,p) baz seti kullanılarak yapılmıştır. DFT hesaplamalarında, çözücü etkisini incelemek için Polarize Sürekli Hal Çözücü Modeli (PCM) [22, 23] kullanıldı.

Moleküllerin dipol momentleri, elektronik ve sıfır noktası enerjileri toplamı (E+ZPE), 25°C'deki elektronik ve serbest enerjileri, şekil 6'daki reaksiyona ait kararlık enerjisi ve 25°C'deki Gibbs serbest enerjisi Tablo 3 de verilmiştir. MEF molekülünde, N ile birbirine bağlı iki benzen halkasının planar yapıda olmadığı görülmüştür. C1-N-C2-C3 torsiyon açısı 140.44 derecedir. Şekil 6'daki reaksiyonun kararlılık enerjisi incelendiğinde, negatif değerler elde edilmiştir. Bu durum reaksiyonun kendiliğinden olduğunu gösterir. 25°C'deki reaksiyon serbest enerjisi de negatif olup, bu sıcaklıkta reaksiyon oluşumu kolaylaşmıştır.

Tablo3. İncelenen moleküllerin suda B3LYP/6-31G(d,p) metoduyla hesaplanan dipol momentleri (μ), elektronik ve sıfır noktası enerjileri toplamı (E+ZPE), elektronikve termal serbestenerjileri (E+ ΔG), reaksiyonun 0 K'deki kararlılık enerjisi (ΔE_k) ve reaksiyonun 298 K'deki kararlılık enerjisi ($\Delta \Delta G$)

Moleküller	μ (D)	E+ZPE (E+ ΔG) (Hartree)	^a ΔE_k ^b ($\Delta \Delta G_k$) (kcal/mol)
MEF 	0,54	-785,632206 (-785,676779)	-249,4 (-261,6)
Dihedral açısı: (C1-N-C2-C3) 140.44°			
Benzoik asit 	6,04	-420,719726 (-420,751714)	
2,3-dimetilanilin 	2,12	-366,088267 (-366,121167)	

^a $\Delta E_k = (E+ZPE)_{\text{ürünler}} - (E+ZPE)_{\text{reaksiyona girenler}}$
^b $\Delta \Delta G_k = (E+\Delta G)_{\text{ürünler}} - (E+\Delta G)_{\text{reaksiyona girenler}}$

Teşekkür

Kuantum kimyasal hesaplamaların gerçekleştirilmesinde Fen Cluster bilgisayar donanımından yararlanmamızı sağlayan, Ege Üniversitesi Fen Fakültesine çok teşekkür ederiz.

Kaynakça

- [1] Santini, A. O., Pezza, H. R., Pezza, L. 2007. Development of a potentiometric mefenamate ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum, *Sensors and Actuators B*, 128, 117–123.
- [2] Bukkitgara, S. D., Shettia, N. P., Nayaka, D. S., Bagehallia, G. B., Nandibewoor, S. T. 2014. Electrochemical sensor for the detection of mefenamic acid in pharmaceutical sample and human urine at glassy carbon electrode, *Der Pharma Chemica*, 6(2), 258-268.
- [3] Kianipour, S., Asghari, A. 2013. Room temperature ionic liquid/multiwalled carbon nanotube /chitosan-modified glassy carbon electrode as a sensor for simultaneous determination of Ascorbic Acid, Uric Acid, Acetaminophen, and Mefenamic Acid, *Ieee Sensors Journal*, 13(7), 2690-2697.
- [4] Xu, S., Rouzer, A., Marnett, L. 2014. Oxicams, a class of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and beyond, *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 66, 803-811.
- [5] Kar, A. 2000. *Medicinal Chemistry*, New Age International Publishers, 4th edition, 294.
- [6] Hajjizadeh, M., Jabbari, A., Heli, H., Moosavi-Movahedi, A. A., Haghgoo S. 2007. Electrocatalytic oxidation of some anti-inflammatory drugs on a nickel hydroxide-modified nickel electrode, *Electrochimica Acta*, 53, 1766–1774.
- [7] Kormosha, Zh. A., Matviichuka, O. Yu., Bazal, Ya. R. 2014. Extraction spectrophotometric determination of mefenamic acid in pharmaceutical preparations, *Journal of Analytical Chemistry*, 69, 960–964.

- [8] Moreira, R. B., Teixeira, J. A., Furuyama-Lima A. M., Souza N. C., Siqueira, A. M. 2014. Preparation, characterization and evaluation of drug-delivery systems, pectin and mefenamic acid films, *Thermochimica Acta*, 590, 100–106.
- [9] Jamal, M. A., Khosa, M. K., Rashad, M., Bukhari, I. H., Naz, S. 2014. Studies on molecular interactions of some sweeteners in water by volumetric and ultrasonic velocity measurements at $T = (20.0\text{--}45.0\text{ }^\circ\text{C})$, *Food Chemistry*, 146, 460–465.
- [10] Hasanzadeh, M., Shadjou, N., Saghatforoush, L., Dolatabadi, J. E. N. 2012. Preparation of a new electrochemical sensor based on iron (III) complexes modified carbon paste electrode for simultaneous determination of mefenamic acid and indomethacin, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 92, 91– 97.
- [11] Duman, E. 2014. Sodyum siklamat yokluğunda ve varlığında okzasilinin Cu (II) ve Co(II) iyonları ile etkileşiminin voltametrik incelenmesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Samsun, 374119.
- [12] Çekirdek, P. 2005. Voltametrik metotlarla ditiyofosfonat anyonlarının elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 170328.
- [13] Taşdemir, İ. H. 2011. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan bazı ilaçlardaki etken maddelerin tayini için elektrokimyasal yöntemlerin geliştirilmesi ve analitik uygulamaları, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 300872.
- [14] Goyal, R. N., Chatterjee, S., Agrawal, B. 2010. Electrochemical investigations of diclofenac at edge plane pyrolytic graphite electrode and its determination in human urine, *Sensors and Actuators*, 145, 743-748.
- [15] Spartan 08 for Windows, Wavefunction, Inc., Irvine, CA USA.
- [16] Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, Ö., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J. 2009. Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [17] Dennington, R., Keith, T., Millam, J., SemicheInc., Shawnee Mission KS, 2009.
- [18] Kohn, W., Sham, L. J. 1965. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*, 140(4A), A1133–A1138.
- [19] Becke, A. D. 1988. Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behaviour. *Physical Review A*, 38, 3098–3100.
- [20] Becke, A. D. 1993. Density-Functional Thermochemistry III. The Role of Exact Exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98, 5648–5652.
- [21] Lee, C., Yang, W., Parr, R. G. 1988. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Physical Review B*, 37, 785–789.
- [22] Tomasi, J., Mennucci, B., Cancès, E. 1999. The IEF Version of the PCM Solvation Method: An Overview of a New Method Addressed to Study Molecular Solutes at the QM Ab Initio Level. *Journal of Molecular Structure THEOCHEM*, 464, 211–226.
- [23] Tomasi, J., Mennucci, B., Cammi, R. 2005. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, 105, 2999–3093.