

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**POTANSİYOMETRİK İZOPRENALİN-SEÇİCİ ELEKTROT
GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Oktay OZARSLAN
DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**POTANSİYOMETRİK İZOPRENALİN-SEÇİCİ ELEKTROT
GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Oktay OZARSLAN

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından FYL-2018-7184 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Dr. Öğr. Üyesi Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU danışmanlığında, Oktay OZARSLAN tarafından sunulan “Potansiyometrik İzoprenalin-Seçici Elektrot Geliştirilmesi ve Uygulamaları” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği' nin ilgili hükümleri gereğince 17/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Dr.Öğr.Üyesi Fikret TÜRKAN

İmza:



Üye: Dr.Öğr.Üyesi Gülşah S. KANBEROĞLU

İmza:



Üye: Dr.Öğr.Üyesi Muhammet GÜLER

İmza:



Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26./07./2019 tarih ve 40/E sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Prof. Dr. Suat BENSÖZ
Enstitü Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Oktay OZARSLAN



ÖZET

POTANSİYOMETRİK İZOPRENALİN-SEÇİCİ ELEKTROT GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULAMALARI

OZARSLAN, Oktay
Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU
Temmuz 2019, 66 sayfa

Bu çalışmada potansiyometrik iyon seçici elektrot (İSE) farmasötik etken madde olan izoprenalinin tayini için kullanıldı. İP-FM, İP-TSA, İP-TPB, İP-REY, İP-FTA iyon çiftleri sentezlendi. Sentezlenen iyon çiftleri elektrot membranının yapısında iyonofor olarak kullanıldı. Membran optimizasyonunu sağlamak için PVC membran elektrotlar sentezlenen iyon çifti kullanılarak çeşitli bileşimlerde üretildi. Bu elektrotların potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. En iyi potansiyometrik performans özelliklerinin % 3.0 İzoprenalin-Tetrafenilborat iyon çifti, % 64 Nitrofeniloktileter (NPOE), % 32.0 Polivinilklorür (PVC), % 1 Potasyum tetrakis (4-klorofenil) borat (KTpCIPB) bileşimine ait olduğu belirlendi. Bu elektrodun doğrusal çalışma aralığının 5.0×10^{-6} M- 1.0×10^{-1} M ve 10 katlık konsantrasyon değişimindeki eğimi, 45,3 mV; tayin limiti, 5.0×10^{-6} M; pH çalışma aralığı 2.6-3.6 ve 5.7-7.9; cevap zamanı < 5 sn olarak belirlendi. Elektrot oldukça tekrarlanabilir bir potansiyometrik cevap sergilemiştir. İzoprenalin içeriği, izoprenalin seçici elektrot kullanılarak ilaçta tayin edildi.

Anahtar kelimeler: Farmasotik analiz, İyon seçici elektrot, İzoprenalin tayini, Potansiyometri, PVC membran.



ABSTRACT

DEVELOPMENT OF POTENTIOMETRIC ISOPRENALINE-SELECTIVE ELECTRODE AND ITS APPLICATIONS

OZARSLAN, Oktay
M. Sc Thesis, Department of Chemistry
Supervisor: Asst. Prof. Dr. Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU
July 2019, 66 pages

In this study, a potentiometric ion-selective electrode (ISE) was used to determine isoprenaline, a pharmaceutical active substance. IP-FM, IP-TSA, IP-TPB, IP-REY, IP-FTA ion pairs were synthesized. The synthesized ion pairs were used as the ionophore in the structure of the electrode membrane. In order to ensure membrane optimization, PVC membrane ion selective electrodes were produced in various compositions using the synthesized ion pair and the potentiometric performance characteristics of these electrodes were investigated. It was determined that the best potentiometric performance characteristics were 3.0% isoprenaline-tetrafenylborate ion pair, 65.0% dibutylphthalate, 32.0% polyvinylchloride and % 1 Tetrakis (4-chlorophenyl) boron potassium compound. The linear operating range of this electrode is 5.0×10^{-6} M - 1.0×10^{-1} M and the slope at the 10-fold concentration change is 45.3 mV; determination limit, 5.0×10^{-6} M, pH working range, 2.6-3.6 and 5.7-7.9; response time, < 5s. The electrode exhibited a reproducible potentiometric response. Isoprenaline content was determined in drug by using the isoprenaline selective electrode.

Keywords: Determination of Isoprenaline, Elektrode, Ion-Selective, Membrane Pharmaceutical analysis, PVC membrane.



ÖN SÖZ

Bu yüksek lisans tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Analitik Kimya Bilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Öncelikle bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan ve ihtiyaç duyduğum anda yardımlarıyla destek veren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU'na teşekkür ederim. Ayrıca çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarım, hocalarıma ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Maddi desteğinden dolayı Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje No: FYL-2018-7184) teşekkür ederim.

2019

Oktay OZARSLAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Santral Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırılması.....	2
1.1.1. Sempatik sinir sistemi ilaçları	2
1.1.1.1. Sempatomimetik (Adrenerjik) ilaçlar	3
1.1.1.1.1. Katekolaminler	3
1.2. İzoprenalin.....	3
1.2.1. Endikasyonları	4
1.2.2. Yan etkileri	4
1.2.3. Kontendikasyonları.....	4
1.2.4. İzoprenalinin fizikokimyasal özellikleri.....	5
1.3. İlaç Analiz Yöntemleri	5
1.3.1. Elektroanalitik yöntemler	6
1.3.1.1. Potansiyometri	7
1.3.1.1.1. Potansiyometri tekniğinin tayin ilkesi.....	9
1.3.2. İyon seçici elektrotlar	11
1.3.2.1. Polimer-membran iyon-seçici elektrotlar	12
1.3.2.2. İyon seçici elektrotların performans özellikleri.....	15
1.3.2.2.1. Tayin limiti	15
1.3.2.2.2. Seçicilik	16
1.3.2.2.3. Cevap zamanı	17
1.3.2.2.4. Tekrarlanabilirlik	18

1.3.2.2.5. Doğrusal çalışma aralığı	19
	Sayfa
1.3.2.2.6. Kullanım ömrü.....	19
1.3.2.2.7. pH çalışma aralığı.....	20
1.3.2.3. İyon seçici elektrotların avantaj ve dezavantajları	21
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	23
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1.Kullanılan Kimyasallar.....	33
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	33
3.3. Standart Çözeltiler	34
3.4. Tampon Çözeltinin Hazırlanması.....	34
3.5. Elektrotlarda İyonofor Madde Olarak Kullanılan İyon Çiftlerinin Sentezi.....	34
3.6. Elektrotların Hazırlanması.....	37
4. BULGULAR	39
4.1. Optimum Membran Bileşiminin Araştırılması.....	39
4.2. İzoprenalin-Seçici Elektrodun Potansiyometrik Performans Özellikleri	40
4.2.1. İzoprenalin-seçici elektrodun kalibrasyon eğrisinin çizilmesi, eğimi, tayin sınırı ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi	40
4.2.2. İzoprenalin-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi.....	43
4.2.3. İzoprenalin-seçici elektrodun deiyonize suda izoprenalin HCl çözeltileri için tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi	43
4.2.4. İzoprenalin-seçici elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi	44
4.2.5. İzoprenalin-seçici elektrodun pH 7.4 Tris tamponunda izoprenalin çözeltisinde potansiyometrik performansı	45
4.2.6. İzoprenalin-seçici elektrodun pH 7.4 tamponunda izoprenalin çözeltilerinde eğim, tayin sınırı ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi	46
4.2.7. pH 7.4 tris tamponunda izoprenalin-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi	46
4.2.8. pH 7.4 Tris tamponunda izoprenalin-seçici elektrodun tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi	47
4.2.9. İzoprenalin-seçici elektrodun seçiciliğinin belirlenmesi	48

4.2.10. pH 7.4 tamponunda izoprenalin-seçici elektrodun kullanım ömrünün belirlenmesi	Sayfa 49
4.3. İzoprenalin-Seçici Elektrodun Numuneye Uygulanması	50
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
KAYNAKLAR	55
ÖZ GEÇMİŞ	61



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Hazırlanan elektrotların membran bileşimi	40
Çizelge 4.2. Hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri	41
Çizelge 4.3. 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M izoprenalin HCl standart çözeltilerinin (10^{-2} M pH=7.4 tamponunda) izoprenalin-seçici elektrot ile tekrarlanabilirliği	44
Çizelge 4.4. 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M pH=7.4 tamponunda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin izoprenalin-seçici elektrot ile tekrarlanabilirliği	48
Çizelge 4.5. İzoprenalin-seçici elektrodun bazı türlere karşı ayrı çözelti metodu kullanılarak hesaplanan seçicilik katsayıları	49
Çizelge 4.6. Ampül formunda izoprenalin HCl içeren numunede izoprenalin-seçici elektrodun uygulaması.....	51



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Santral sinir sistemi ilaçlarının sınıflandırılması.....	2
Şekil 1.2. İzoprenalin açık kimyasal formülü.....	5
Şekil 1.3. Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik gösterimi	8
Şekil 1.4. Basit bir potansiyometrik sistem	9
Şekil 1.5. Cam elektrot (a) ve Sıvı-membran iyon seçici bir elektrodun şematik gösterimi (b) ve kıyaslanması.....	13
Şekil 1.6. İyon-seçici elektrotların tayin sınırlarının belirlenmesini gösteren örnek bir grafik.....	16
Şekil 1.7. Sis-seçici elektrodunun cevap zamanı grafiği.....	17
Şekil 1.8. IUPAC'a göre cevap zamanı (WE/Wt).....	18
Şekil 1.9. SİS-seçici elektrodunun 10^{-4} M, 10^{-3} M ve 10^{-2} M çözeltilerinde tekrarlanabilirliği	19
Şekil 1.10. SİS-seçici elektrodun kullanım ömrünü gösteren grafik.....	20
Şekil 1.11. SİS-seçici elektrodun pH çalışma aralığı	21
Şekil 3.1. Potansiyometrik ölçüm sistemi	34
Şekil 3.2. İzoprenalin hidroklorür ile iyon çifti oluşturmada kullanılan reaktiflerin kimyasal yapıları (a)izoprenalin HCl, (b) Sodyum tetrafenilborat,(c) Sodyum fosfomolibdat, (d) Amonyum reynekat (e) Tungstosilisilik asit (f) Fosfotungstik asit.....	35
Şekil 4.1. 1.0×10^{-5} , 1.0×10^{-4} , 1.0×10^{-3} , 1.0×10^{-2} , 1.0×10^{-1} M deiyonize suda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin potansiyel zaman grafiği	41
Şekil 4.2. A-4 İzoprenalin seçici elektrodunun kalibrasyon grafiği	42
Şekil 4.3. 10^{-4} M ve 10^{-3} M İzoprenalin çözeltilerinde izoprenalin-seçici elektrodun cevap zamanı	43

Şekil 4.4. A-4 elektrodu ile (1) 10^{-2} M, (2) 10^{-3} M ve (3) 10^{-4} M İzoprenalin HCl standart çözeltilerinin tekrarlanabilirliği43

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.5. İP-seçici elektrodun 10^{-3} M izoprenalin HCl çözeltisi için pH çalışma aralığı45

Şekil 4.6. 5×10^{-6} , 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} , 5×10^{-2} , 10^{-1} M pH=7,4 tris tamponunda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin potansiyel zaman grafiği 45

Şekil 4.7. 5.0×10^{-6} , 1.0×10^{-5} , 5.0×10^{-5} , 1.0×10^{-4} , 5.0×10^{-4} , 1.0×10^{-3} , 5.0×10^{-3} , 1.0×10^{-2} , 5.0×10^{-2} , 10^{-1} M pH=7.4 tris tamponunda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin kalibrasyon grafiği 46

Şekil 4.8. 10^{-4} M ve 10^{-3} M İzoprenalin çözeltilerinde izoprenalin-seçici elektrodun cevap zamanı 47

Şekil 4.9. 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M İzoprenalin HCl standart çözeltilerinin izoprenalin-seçici elektrot ile tekrarlanabilirliği 48

Şekil 4.10. İzoprenalin-seçici elektrodun secicilik grafiği. 49

Şekil 4.11. İzoprenalin-seçici elektrodun kullanım ömrünü gösteren grafik. 50

Şekil 4.12. 5.0×10^{-6} M- 1.0×10^{-1} M İzoprenalin HCl standart çözeltileri ve ilaç numunesinin potansiyel-zaman grafiği 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
a_A	Ana iyon aktivitesi
a_B	Bozucu türün aktivitesi
C_s	Eklenen standart çözeltinin derişimi
C_x	Analiz edilen çözeltinin bilinmeyen derişimi
E	İndikatör elektrot potansiyeli
E^0	Standart elektrot potansiyeli
E_A	Ana İyon çözeltisinin potansiyeli
E_B	Bozucu türün çözeltisinin potansiyeli
F	Faraday sabiti
$k_{A,B}^{pot}$	B türüne karşı a türünün seçicilik katsayısı
n	Alınıp verilen elektron sayısı
P	İstatistiksel uyumluluk değeri
R	İdeal gaz sabiti, $8.314 \text{ J.mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
R^2	Belirleme katsayısı
S	Elektrodun doğrusal potansiyometrik cevabının eğimi
t	İstatistiksel uyumluluk değeri
t^*	İstatistiksel olarak metod sonuçları uyumluluk değeri
t_{95}	Denge Potansiyelinin % 95'ine Ulaşılması İçin Geçen Süre
T	Mutlak sıcaklık, Kelvin ($0 \text{ }^\circ\text{C}$, 273.15 K)
V_s	Eklenen standart çözeltinin hacmi

V_x	Analiz edilen çözeltinin hacmi
z_A	Ana iyon yükü
z_B	Bozucu türün yükü
Simgeler	Açıklama
$\Delta E/\Delta t$	Birim zamanda elektrot potansiyelinde meydana gelen değişim

Kısaltmalar	Açıklama
DOS	Dioktilsebekat
DOP	Dioktilftalat
DBP	Dibütilftalat
FM	Fosfomolibdat
FTA	Fosfotungstik asit
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İSE	İyon Seçici Elektrot
KTpCIPB	Potasyum tetrakis(4-klorofenilborat)
NPOE	O-Nitrofeniloktiletler
PVC	Poli(vinilklorür)
REY	Reynekat
SHE	Standart hidrojen elektrodu
İZO	İzoprenalin
İZO -FM	İzoprenalin-fosfolibdat
İZO -TPB	İzoprenalin-tetrafenilborat
İZO -TSA	İzoprenalin-tungstosilikat
İZO -FTA	İzoprenalin-fosfotungstat
İZO-REY	İzoprenalin-reynekat
TSA	Tungstosilisilik asit
THF	Tetrahidrofur
TPB	Tetrafenilborat

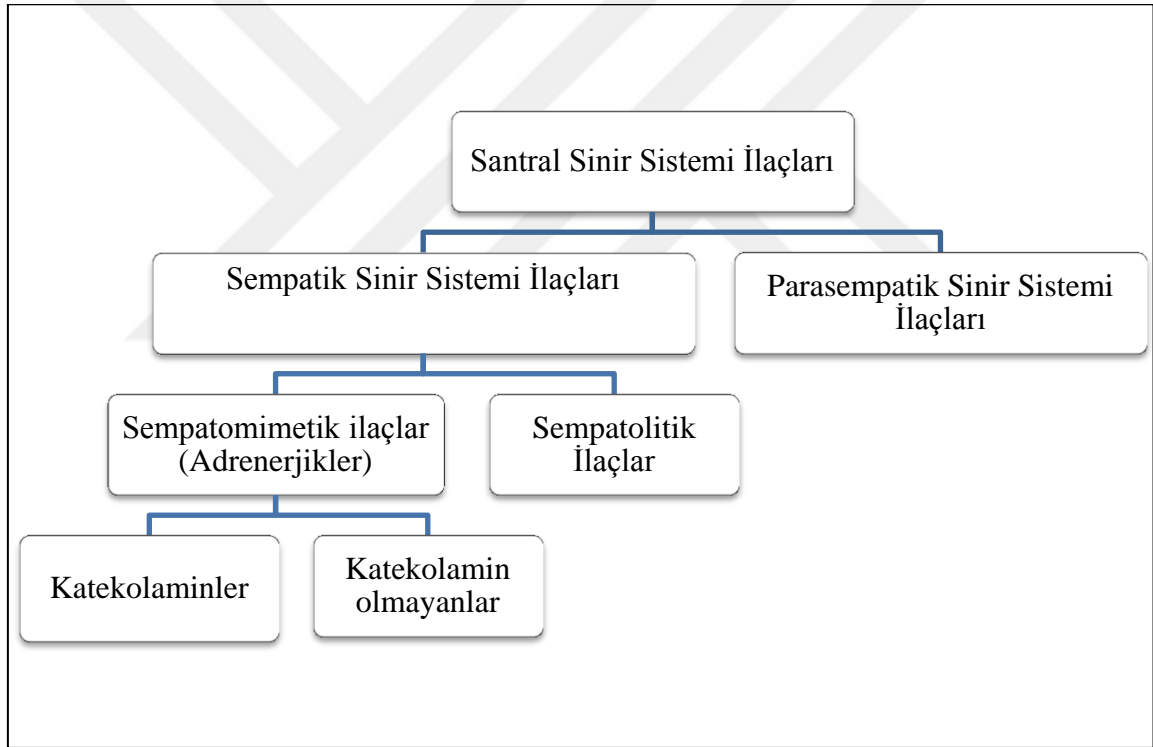


1.GİRİŞ

Eczacılık bilimindeki gelişmeler her yıl çok sayıda yeni tip farmasotiğin (İlacın) ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Yeni farmasotiklerin giderek artan sayısı ve bu ilaçların hem canlı organizmalarda hem de farmasotik formülasyonlarda tayinlerinin yapılması acil bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. İlaç analizlerinde kromatografik ve spektroskopik teknikler önemli bir yer tutmaktadır. Bu tekniklerden sonra en yaygın kullanılan teknikler elektroanalitik tekniklerdir. Çalışmamızda kullanılacak madde olan İzoprenalin, santral sinir sistemi üzerine etkili olan sentetik katekolamin yapıli sempatomimetik (adrenerjik) bir ilaçtır. Bir katekolamin olan izoprenalin önemli bir nörotransmitter olup bronşit, yüksek tansiyon, kardiyak tıkanıklık ve kalp krizlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Beitollahi ve Sheikhshoaie, 2011). Bu maddenin aşırısı kalp yetmezliği ve aritmiye neden olabilmektedir (Voet ve Voet, 1995). Bu nedenle bu bileşiğin klinik testlerde ve farmasotik preparatlarda tayin edilmesi için, yüksek duyarlılığa sahip metotların geliştirilmesi önem arz etmektedir. Literatürde izoprenalin tayini pahalı cihaz ve sarf malzemeleri gerektirmekte ayrıca, zaman alıcı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Potansiyometri, basit, ucuz, hızlı ve güvenilir sonuçlar vermesi, minyatürize edilebilmesi, uzman teknisyenler gerektirmemesi gibi avantajlarından dolayı tercih edilmektedir. Karmaşık örneklerde çeşitli farmasotiklerin tayini için uygun analitik metotların geliştirilmesine duyulan ihtiyaç, araştırmacıları sağladıkları avantajlardan dolayı iyon seçici elektrotların kullanıldığı potansiyometrik tekniklerin tanımlanmasına sevk etmiştir. İyon seçici elektrotlar günümüzde kimya, eczacılık ve biyomedikal analizlerde önemli ve güvenilir araçlar olarak yerini almış, farmasotiklere duyarlı iyon seçici elektrotların üretimi de büyük bir ivme kazanmıştır. Çalışmamızda bütünüyle katı hal kontakt PVC membran potansiyometrik sensör teknolojisi kullanılarak izoprenalin-seçici sensörün geliştirilmesi amaçlanmıştır. Sensörün yapısında iyonofor madde olarak izoprenalinin farklı iyon çiftlerinin kullanılması planlanmaktadır. Bu nedenle, ilk olarak PVC membran iyon seçici elektrot membranının yapısında aktif bileşen olarak kullanılacak olan farklı iyon çiftleri sentezlenecek ve elektrot membranında en iyi potansiyometrik özellikleri sağlayan iyon çifti türü araştırılmıştır. En iyi potansiyometrik performans özelliklerini sergileyen

optimum membran bileşimi araştırılacak ve bu membran bileşimine sahip elektrot için potansiyometrik performans özellikleri (Doğrusal çalışma aralığı, seçicilik, tayin limiti, pH çalışma aralığı, cevap zamanı, kullanım ömrü, tekrarlanabilirlik, duyarlılık) tespit edilmiştir. Nihai olarak, üretilen elektrot kullanılarak izoprenalin tayini için uygulama yapılmıştır. İP-seçici potansiyometrik bir elektrodun üretim ve analiz maliyetinin düşüklüğü, hızlı oluşu, doğru ölçümler sunması, minyatürize edilebilme özelliklerinden dolayı eczacılık ve tıp alanlarında izoprenalin tayininde önemli avantaj ve katkılar sağlayacaktır.

1.1. Santral Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırılması



Şekil 1.1. Santral Sinir Sistemi İlaçlarının Sınıflandırması.

1.1.1. Sempatik sinir sistemi ilaçları

Sempatik sinir sistemi ilaçları kan basıncını ve miyokard kontraktilitesini arttırmak, bronkospazmı gidermek, lokal anesteziklerin şiddetli alerjik reaksiyonlarda sistemik emilimini azaltarak etki sürelerini uzatmak amacıyla kullanılmaktadır (MEB Yayınları, 2017).

1.1.1.1. Sempatomimetik (Adrenerjik) ilaçlar

Efektör organlara adrenerjik reseptörler üzerinden direkt veya indirekt olarak etki eden sempatik sinir sitimülasyonunun bu organlarda meydana getirdiği etkilerini taklit eden ilaçlardır. Etkilerinin türü ve derecesini başlıca iki faktör belirlemektedir (Kaymaz, 2001).

- İlacın α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 reseptörlere karşı afiniteleri
- Etkilenen yapının reseptörlerin yapısı belirlemektedir.

1.1.1.1.1. Katekolaminler

Kimyasal olarak yapılarında 3-4 Hidroksibenzen içeren bileşiklere katekolamin denir. Bu tür ilaçlar kan beyin bariyerini (Beyin kapilleri etrafındaki endotel hücre tabakası) geçemeyen ilaçlardır. Noradrenalin, dobutamin, izoprenalin, adrenalin (epinefrin) ve dopamin ketakolamin gurubu sempatomimetiklerdir (MEB Yayınları, 2017). Adrenalin, noradrenalin, dopamin vücutta sentezlenen doğal ketakolaminlerdir. Noradrenalin alfa-mimetik, İzoprenalin (izoproterenol) beta-mimetik ve adrenalin hem alfa- mimetik hem de beta-mimetik etki kalıbı gösteren ilaçların prototipidir (Lüllman ve ark., 2000).

1.2. İzoprenalin

Sentetik katekolamin türevi β_2 -adrenerjik bronkodilatördür. β_1 ve β_2 reseptörleri uyarır. İskelet kaslarını besleyen damar yataklarında güçlü bir dilatasyon etki sağlar. İzoprenalin, miyokardın kasılma hızını, gücünü ve kalp atış hızını artırır, aritmi oluşturur. Kalp hızı, miyokardiyal kasılmayı ve sistolik arter basıncını artırır. Sindirim kanalları ve solunum yolları düz kaslarını gevşetir. Parenteral ve inhalasyon yoluyla uygulanır (MEB Yayınları, 2017). Oral yolla kullanılmaz (Lüllman ve ark., 2000).

1.2.1. Endikasyonları:

İzoprenalin, pozitif inotrop ve kronotrop etkileri ile kardiyak debiyi artırır. Bu etkisi ile atriyoventriküler blok ya da kardiyak arrest tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda β_2 etkisiyle iskelet kaslarını besleyen damarları dilate ederek periferik direncin düşmesini sağlar. Kalbi uyarıcı etkisi nedeniyle sistolik kan basıncında hafif bir yükselmeye neden olabilir. Ancak ortalama arteriyel ve diyastolitik kan basıncını belirgin derecede düşürür.

Hızlı ortaya çıkan güçlü bronkodilatör etkisi vardır. Tercihen inhaller yolla uygulanır. Bu etkisi akut astım atağını hızla kontrol altına alır. Etkisi yaklaşık bir saat sürer ve hastaya ek dozlar uygulanabilir. Günümüzde akut astım atağının tedavisinde kullanılmaktadır. Acil durumlarda ise kardiyak uyarıcı olarak kullanılmaktadır (Lüllman ve ark., 2000).

İzoprenalin dilaltı uygulama ile sistemik dolaşıma geçebilir ancak parenteral veya inhale aerosol yolla verilmesi daha güvenilirdir (Howland ve ark., 2006).

1.2.2. Yan etkileri:

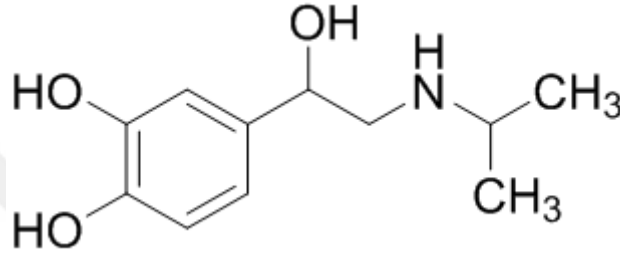
Taşikardi, palipitasyon, hipertansiyon, başağrısı, alerjik konjunktivit, kan basıncındaki aşırı artış nedeniyle beyin kanamasına yol açabilir. Özellikle dijital kullanan hastalarda kardiyak aritmilere neden olabilir. Pulmoner ödeme sebep olabilir. Periferik kan hastalarında doku kanlanmasında azalma gibi yan etkileri vardır (Howland ve ark., 2006).

1.2.2. Kontrendikasyonları:

Miyokard enfarktüsü, atrial fibrilasyon, dijital toksisitesine bağlı AV blok, ventriküler fibrilasyon, angina pectoris, hipertansiyon, hipertroidizm ve anesteziik ilaçlardan Halaton ile beraber kullanımı kontrendikedir (Lüllman ve ark., 2000).

1.2.4. İzoprenalin' in fizikokimyasal özellikleri:

Kapalı formülü $C_{11}H_{17}NO_3$ olan izoprenalinin açık formülü İzoprenalin (4-[1-hydroxy 2-(propan-2-ylamino) ethyl] benzene-1,2-diol) olup, molekül ağırlığı 211.258 g.mol⁻¹ olan katı bir maddedir. Suda çözünürlüğü 5,86 mg/mL ve erime noktası 170.50 °C' dir. Açık kimyasal formülü Şekil 1.2. de gösterilmiştir.



Şekil.1.2. İzoprenalinin kimyasal yapısı.

1.3. İlaç Analiz Yöntemleri

Günümüz teknolojisindeki gelişmeler, duyarlılığı yüksek, hızlı cevap süresi olan, kullanım kolaylığı sağlayan yeni cihaz ve tekniklerin yanısıra yeni analiz yöntemlerinin geliştirilmesini olağan kılmaktadır (Erdoğan, 2011). Kullanılan bu yöntem ve cihazların en büyük avantajları uygulamanın kolay ve hızlı olması, kısa sürede numune hazırlanması ve işlemlerin basit olması, kullanılan cihazların kullanım ve kurulumlarının düşük maliyette olması, çalışmalar neticesinde elde edilen sonuçların kesin, duyarlı, doğru ve özgün olmasıdır. Yeni analitik yöntemlerin oluşturulması, mevcut yöntemlerin geliştirilmesi ve validasyonu maliyetli olmakla beraber tecrübe ve zaman gerektirmektedir (Kissinger ve Heineman, 1996; Zuman, 2006; Erdoğan, 2011).

İlaç analiz yöntemleri, ilaç formlarının içerdiği (şurup, tablet... vb) ilaç etken maddelerinin tanımlanmasında, beyan edilen dozun nicel analizinde ve her ilaç formundaki dozun aynılığını (içerik tek düzeligi) ispat etmek için kullanılmaktadır (Erdoğan, 2011). Bu noktada, validasyonu yapılmış, hızlı, hassas ve düşük maliyetli ilaç analiz yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Taşdemir, 2011).

Analiz yöntemleri, toksik derişim seviyesi baz alınarak, klinik çalışmalarda biyolojik ortamlardaki tedavi edici ilaç dozunun tespit edilmesinde kullanılmaktadır.

Birçok maddenin çeşitli numune analizlerinde yaygın olarak kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Kromatografik yöntemlerin diğer tekniklere göre özgün, duyarlı, hızlı, kararlı, düşük dozlar ve çoklu karışımlara uygulanabilirliği en önemli üstünlüğüdür. Fakat kullanılan kimyasallar ve cihazların maliyetleri oldukça yüksektir. İlaç etken maddelerinin çoğunun absorpsiyon özelliğine sahip olması nedeniyle gaz ve sıvı kromatografi yönteminin yanında spektrofotometrik yöntemler de kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler zaman almakta ve türevlendirme çalışmaları gerektirmektedir. Bu nedenle, cihaz ve kullanım maliyeti daha düşük, duyarlı, basit ve hızlı elektroanalitik yöntemler diğer yöntemlere alternatif olarak ön plana çıkmaktadır (Erdoğan, 2011).

Elektroanalitik yöntemlerin ilaç analizinde kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Kolay ve güvenle kullanılabilir, geniş çeşitliliğe sahip cihaz, elektrot ve elektroanalitik yöntemlerdeki ticari gelişmeler elektroanalitik yöntemlerin yaygın olarak kullanımının en önemli sebeplerindedir. Bu yöntemlerin diğer yöntemlere göre önemli avantaj ve üstünlükleri; analizlerde az miktarda çözücü ve etken maddenin kullanıldığı ekonomik yöntemler olmaları, kolay uygulanabilirlikleri, analitlerin ön saflaştırma işlemine ihtiyaç duyulmaması ve oldukça duyarlı olmaları şeklinde sıralanabilir (Kissinger ve Heineman, 1996; Zuman, 2006; Erdoğan, 2011).

Potansiyometrik iyon-seçici elektrot (İSE)'ler maliyetlerinin düşük olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle günümüzde birçok analiz laboratuvarında rutin olarak kullanılmaktadır. Literatürde oldukça yüksek seçiciliklere sahip elektrotlar mevcuttur (Kissinger ve Heineman, 1996; Zuman, 2006).

1.3.1. Elektroanalitik yöntemler

Elektroanalitik yöntemler; potansiyel, akım ve yük gibi numune analit miktarı ile ilgili elektriksel özelliklerin ölçümü veya bu özelliklerin kimyasal parametrelerle olan ilişkileri olarak tanımlanan elektrik ve kimya arasındaki karşılıklı etkileşimin incelenmesi temeline dayanır. Elektroanalitik ölçümler prensipte potansiyostatik ve potansiyometrik olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlar; elektrokimyasal hücreyi oluşturan en az iki elektrot (iletken) ve elektrolit (iletken çözelti) gerektirir. Elektrot yüzeyinde iyonik ve elektronik iletken arasındaki bağlantı bu şekilde sağlanır (Skoog ve ark.,

1998; Wang, 2006; Erdoğan, 2011). Elektroanalitik yöntemlerin çok çeşitli sınıflandırma yolları vardır. En yaygın olan ve kabul görmüş sınıflandırma şekli aşağıda gösterilmiştir (Kissinger ve Heineman, 1996).

a) Statik ($i=0$) yöntemler

- Potansiyometri
- Seçici elektrotlar
- Potansiyometrik titrasyonlar (Wang, 2006).

b) Dinamik ($i \neq 0$) yöntemler

a) Potansiyel kontrollü yöntemler

- i) Kronoamperometri**
- ii) Kronokulometri**
- iii) Potansiyel kontrollü kulometri**
- iv) Voltametri**
 - Hidronidamik voltametri
 - Puls voltametri
 - Sabit elektrot voltametri (doğrusal taramalı ve dönüşümlü voltametri)

b) Akım kontrollü yöntemler

- i) Kronopotansiyometri**
- ii) Kulometrik titrasyon**
- c) Yük kontrollü yöntemler (Wang, 2006).**

1.3.1.1. Potansiyometri

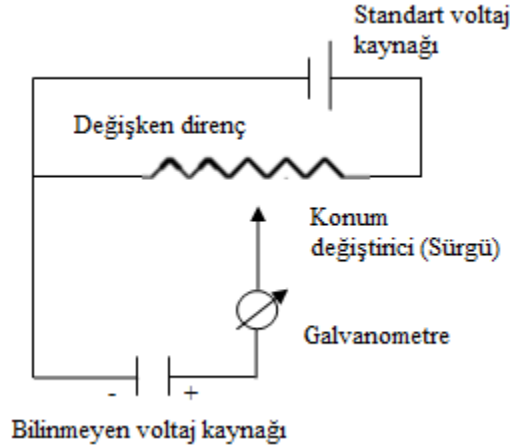
Potansiyometri; fark edilebilir bir akım geçmeyen sistemlerde, referans elektrot ile indikatör elektrot arasında ortamdaki iyonların aktivitelerine bağlı olarak değişen potansiyel farkın ölçüldüğü elektroanalitik bir tayin yöntemidir (Topcu, 2009).

Genel olarak, potansiyometrik analiz yöntemleri bir elektrokimyasal hücrede çok az bir akım geçerken yapılan potansiyel ölçümlere dayanan yöntemlerdir. Potansiyometrik teknikler 20. Yüzyılın başından itibaren, titrimetrik analiz yöntemlerinde dönüm noktasının belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. İlerleyen

zamanlarda bu yöntemlerle iyon seçici bir membran elektrodun doğrudan potansiyeli ölçülerek iyon derişimi belirlenmesi çalışmaları da yapılmıştır. Bu tür elektrotlar ile önemli ölçüde girişimler olmaksızın çok sayıda farklı anyon ve katyonun kantitatif tayini hızlı ve doğru bir şekilde yapılabilmektedir (Skoog ve ark., 1998).

Seçici potansiyometrik elektrotlar günümüzde, klinik tanı ve teşhis, kan, serum ve üredaki iyonların doğrudan tayini, endüstriyel proseslerin kontrolü ve çevresel analizler gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, bu cihazlar dünya çapında neredeyse bütün hastanelerde, kanda bulunan önemli elektrolitlerin (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+ , Cl^-) tayini için kullanılmaktadır. Analitik kimyacıların hızlı, düşük maliyetli ve doğru analizlere olan ihtiyacının potansiyometrik ölçümlerle karşılanabilmesi bu sahadaki hızlı gelişimin nedenlerinden bir tanesi olarak sayılabilir (Konopka ve ark., 2006; Wang, 2006; De Marco ve ark., 2007).

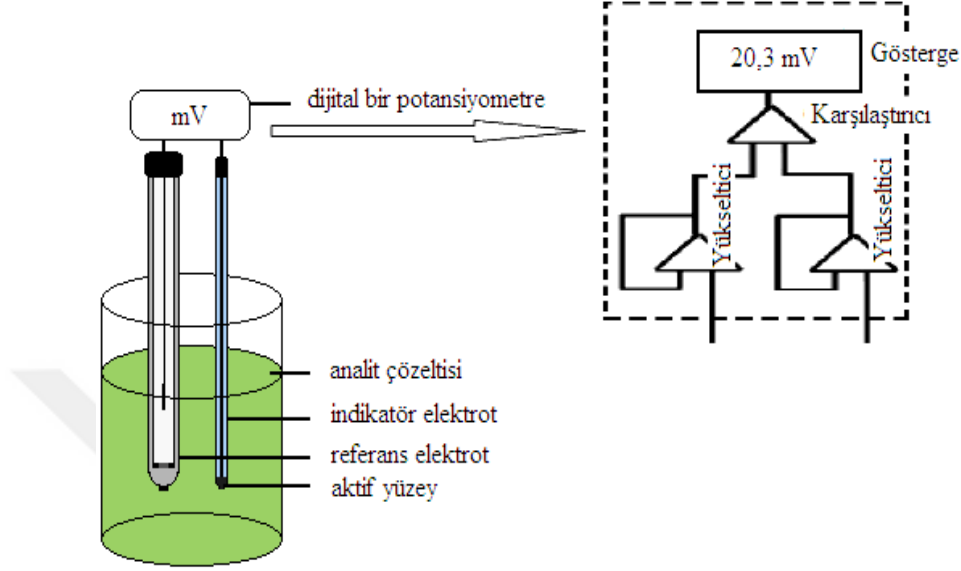
Şekil 1.3' te herhangi bir potansiyometrenin çalışma prensibini ifade eden elektriksel bir devre şematik olarak gösterilmiştir. Değişken direnç ayarlanarak, standart potansiyelin bilinen kısmı bilinmeyen potansiyele karşı işaretlenir. İki potansiyel eşit olduğu an, galvanometreden herhangi bir akım geçmez. Böylece bilinmeyen potansiyel, değişken direncin pozisyonundan okunabilir (Topcu, 2009).



Şekil 1.3. Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi (Çil, 2014).

Potansiyometrik sistem, elektrolitik çözelti, bununla bağlantılı indikatör elektrot (değişken potansiyel) ve karşılaştırma elektrotu (sabit potansiyel) ile yüksek empedanslı bir potansiyometreden meydana gelmektedir. Hazırlanan çözeltiye daldırılan indikatör

elektrota, mevcut iyon veya iyonların derişimine bağlı olarak potansiyel değişim olur. Şekil 1.4' de basit bir potansiyometrik sistem görölmektedir (Topcu, 2009).



Şekil 1.4. Basit bir potansiyometrik sistem (Topcu, 2009).

1.3.1.1.1. Potansiyometri tekniğinin tayin ilkesi

Potansiyometri tekniğinin tayin ilkesi; analizi yapılacak numune içerisine iyon seçici elektrotların daldırılmasıyla, numune çözeltisinin derişimine bağlı olarak potansiyelde meydana gelen değişimin gözlenmesine dayanır (Topcu, 2009).

Membran kaplı bir iyon seçici elektrotta, iyon-seçici membran iç standart ve test çözeltisindeki iyonları birbirinden ayırır. Elektronlar, iyonlar veya test edilen iyonun yüklü ya da nötral kompleksleri, membranın iç kısımlarına doğru iç standart çözeltinin kompozisyonuyla orantılı olarak taşınırlar. Böylece oluşan faz sınır potansiyeli (Wang, 2001), standart referans elektrot yarı hücresiyle membran elektrot yarı hücresi birleştirilerek ölçülür (Eş. 1.1).

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{indikatör elektrot(ISE)}} + E_{\text{Referans Elektrot}} + E_{\text{Sıvı Bağlantı Potansiyeli}} \quad (1.1)$$

Burada referans elektrot potansiyeli sabittir. Benzer şekilde uygun tasarlanmış ölçüm sistemlerinde sıvı bağlantı potansiyeli de ihmal edilebilecek seviyede değişir ve

sabit kabul edilebilir. Bu durumda ölçülen hücre potansiyeli doğrudan indikatör elektrodun potansiyeli ile matematiksel olarak ilişkilidir. Konsantrasyon ile elektrot potansiyeli (E) arasındaki ilişki genel olarak aşağıdaki tersinir yarı reaksiyonu ele alındığında, Nernst Eşitliğiyle ifade edilebilir (Eş. 1.2).



"Eş. 1.2" deki tersinir yarı reaksiyon incelendiğinde, bir elektrodun potansiyel farkı (E), Nernst (Nernstian) "Eş. 1.3" de verilmiştir (Deelder ve ark., 1981).

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (1.3)$$

E = İndikatör elektrota ait potansiyel

E° = Standart elektrota ait potansiyel

R = Gaz sabiti (8.314 J.mol⁻¹.K⁻¹)

T = Sıcaklık, kelvin (0 °C için 273.15 K)

F = Faraday sabiti (96486 J.volt⁻¹)

[A], [B], [C] ve [D] = Elektrotta hissedilen iyon aktiviteleri

a, b, c ve d = Yarı reaksiyona giren her türün mol sayısıdır

n = Membranda bulunan aktif iyon yükü ya da alınıp-verilen elektron sayısıdır.

"a_i" iyon aktivitesi olmak üzere, "Eş. 1.3" sadece bir iyon için yazılırsa, "Eş. 1.4" deki halini alır.

$$E = E^0 \pm \frac{RT}{nF} \ln a_i \quad (1.4)$$

(±) ; katyonlar için (+), Anyonlar için de (-) olur.

İyon aktivitesi a₁'den a₂'ye değişirse potansiyel değişimi "Eş. 1.5" deki gibi olur.

$$E = E^0 \pm \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_2}{a_1} \quad (1.5)$$

"Eş. 1.5" e göre, çözeltilde iyon aktivitesinin artması durumunda elektrodun cevabı "Eş. 1.6" daki gibi logaritmik olarak gözlenir.

$$E = E^0 \pm \frac{2.303RT}{nF} \log \frac{a_2}{a_1} \quad (1.6)$$

Ölçümler 25 °C de olarak alınır, sabit parametreler yerine yazıldığı zaman "Eş. 1.6" eşitliği "Eş. 1.7" halini alır.

$$E = E^0 \pm \frac{0.0592}{n} \log \frac{a_2}{a_1} \quad (1.7)$$

Eşitliğe göre; 25 °C de E-log_(a) ilişkisinin teorik değişimi n yüklü iyonlar için 59.2/mV' dur. Genelde bu değişim anyonlarda negatif, katyonlarda ise pozitiftir. Dolayısıyla tek yüklü, iki yüklü ve üç yüklü iyonlar için bu değer sırasıyla 59.2, 29.6 ve 19.8 mV' tur (Suzuki ve ark., 1987).

İyon-seçici elektrot kullanılarak oluşturulan bir ölçüm hücresi şematik olarak aşağıdaki gibi gösterilebilir (Suzuki ve ark., 1987) (Buck ve Lindner, 1994).

İç referans elektrot / İç referans çözelti / İyon-seçici membran / Test çözeltisi // Dış referans elektrot ve ya;

İletken tel / Katı-hal kontakt / iyon-seçici membran / Test çözeltisi // Dış referans elektrot

1.3.2. İyon seçici elektrotlar

İyon-seçici elektrotlar (İSE), farklı iyonların varlığında seçici oldukları iyonların aktivitelerinin potansiyometrik olarak belirlenmesine olanak veren elektrokimyasal sensörler olarak tanımlanmaktadır. İyon-seçici elektrotlar ile ölçümler çoğu zaman sulu çözeltilerde yapılmaktadır (Morf, 1981). Bu sensörlerin yüklü türlere karşı cevabı; cam, katı kristal, seramik veya polimer gibi farklı maddelerden hazırlanan iyon seçici membranlar tarafından meydana getirilir (Johnson ve Bachas, 2003).

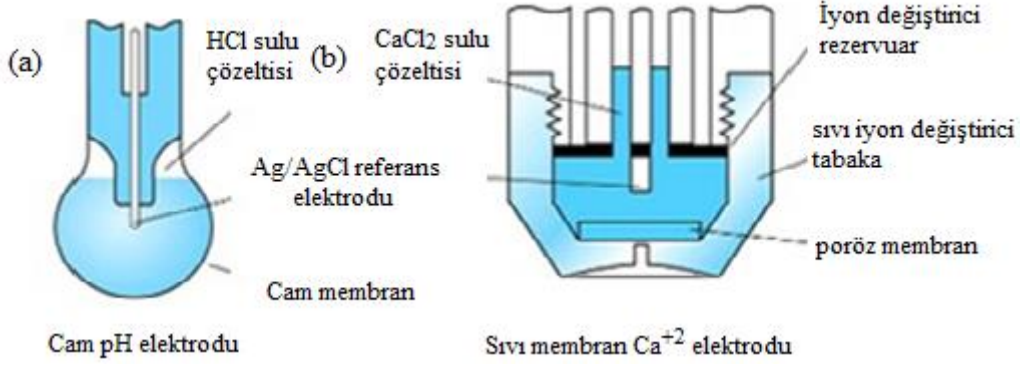
İyon-seçici elektrotlar, serbest iyon aktifliğine duyarlıdır. İyonik şiddet sabit tutulduğunda konsantrasyon aktiflikle doğru orantılı olduğu için iyon seçici elektrot ile konsantrasyonlar ölçülür. Bununla birlikte, sadece bir iyonla cevap veren bir elektrot yoktur, ancak bazı elektrotlar bir iyonla karşı bilinen bir seçicilik gösterebilir. Sensörlerin seçici özellikleri ya membran oluşturan materyalin yapısı, ya da ölçülecek türe özgü kompleks oluşturuvcu ajanların membranın yapısına katılmasıyla ortaya çıkar. İyon-seçici elektrotlar genel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

- Cam iyon-seçici elektrotlar,
- Kaplama tel elektrotlar,
- Katı-hal iyon-seçici membran elektrotlar,
- Gaz ve enzim elektrotlar,
- Sıvı-membran iyon-seçici elektrotlar (polimer-membran elektrotlar),
- Kompozit elektrotlar (Türkmen, 2010).

1.3.2.1. Polimer-membran iyon-seçici elektrotlar

İyon seçici elektrotlar diğer iyonik türlerin varlığında herhangi bir iyonik türün aktivitesinin belirlenmesine imkan veren elektrokimyasal sensörler olarak tanımlanmaktadır (Morf, 1981).

İyon miktarıyla ilişkili bir membran potansiyelinin oluşabilmesi için, membranın her iki yüzeyinde bir iyon değişim dengesi mevcut olmalıdır ve potansiyelin ölçülebilmesi için membrandan çok küçük bir elektrik akımının herhangi bir şekilde geçebilmesi sağlanmalıdır. Sıvı membranlarda ise akım, membran içinde hareketli anyon veya katyonlar vasıtasıyla aktarılır. Sıvı-membran iyon seçici elektrot Şekil 1.5' te görülmektedir.



Şekil 1.5. Cam elektrot (a) ve Sıvı-membran iyon seçici bir elektrodun şematik gösterimi (b) ve kıyaslanması (Beşergil, 2016).

Sinyal, membran ve çözelti arasındaki arayüzeyinde yük farklılığından oluşur. Çünkü iyonik türler bu iki faz arasında seçimli bir dağılım sergilerler (Bratov, 2010). Son yıllarda minyatürize edilebilme ve klasik elektrotlara benzer performans özellikleri sergilemeleri nedeniyle iç dolgu çözeltisi içermeyen bütünüyle katı-hal kontakt PVC membran elektrotların üretimi de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Polimer membranlar değişik bileşenlerin uygun oranlarda bir araya getirilmesiyle oluşturulmaktadır. Bu bileşenlerin tamamı polimer membranın yapısında bulunabilirken, bazı membran yapılarında bileşenlerden bazılarının kullanılmadığı durumlara da rastlamak mümkündür. Bu bileşenleri ve özelliklerini kısaca şu şekilde açıklayabiliriz:

Polimer Matris; Polimer matrisler, içerisine iyonofor maddelerin katılmasıyla birçok farklı türe seçici elektrotların oluşturulmasında kullanılmaktadırlar. Polimer yapı membrana mekanik kararlılık sağladığı gibi biyolojik uyumluluk, tutunma gibi ekstra özellikler de kazandırır. İSE hazırlamada kullanılan polimerlerin taşıması gereken önemli özelliklerden birisi camsı geçiş sıcaklıklarının oda sıcaklığının altında olmasıdır (Fiedler ve Ruzicka, 1973). Silikon (Tsujişimura ve ark., 1996), bazı metakrilatlar (Qin ve ark., 2002) ve poliüretanlar (Yun ve ark., 1997) bu özelliği taşıyan polimerler olarak belirtse de, en yaygın kullanılan polimer PVC'dir. PVC kullanılarak hazırlanan membranlarda plastikleştirici kullanılması gerekmektedir. PVC membranların hazırlanmasında PVC: plastikleştirici oranı genellikle 1:2 olarak alınmaktadır (Çoldur, 2011).

Plastikleştirici; plastikleştiriciler polimer matrisin vizkozitesini azaltmak ve membran fazında yer alan bileşenlerin hareketliliğini sağlamak için kullanılır. PVC

membranların ağırlıklı bileşenleri olan plastikleştiriciler, hem iyonların organik faza taşınımını, hem de iyonofor maddeyle kompleksleşmelerini etkileyen bir membran çözücüsü olarak işlev görürler (Ammann ve ark., 1975; Anker ve ark., 1981; Sakaki ve ark., 1994). Homojen bir organik faz elde etmek için kullanılan plastikleştiriciler polimerle uyumlu olmalı ve diğer membran bileşenlerini de içerisinde çözebilmelidir. İSE membranlarının yapılarında yaygın olarak kullanılan plastikleştiriciler 2-nitrofenil oktil eter (o-NPOE, polar) ve bis(2-etilhekzil) sebekat (DOS, apolar)' tır. Bununla birlikte plastikleştirici kullanılarak hazırlanan PVC membran matriksleriyle ilişkili birkaç dezavantaj da rapor edilmiştir. Plastikleştiricinin ölçüm çözeltisine akarak ölçüm çözeltisinin kirlenmesine neden olması, akmadan dolayı elektrodun kullanım ömrünün azalması ve elektrot cevabının kararlılığının bozulması bu dezavantajlardan bazılarıdır. Ayrıca PVC membranın kolaylıkla su emmesi ve katı kontakla membran arasında ince bir su tabakası oluşturması elektrodun potansiyometrik performans özelliklerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Crespo, 2010).

Lipofilik iyonik katkı maddesi; lipofilik iyonik katkı maddeleri, iyon değişimine katılmayan lipofilik anyon/kasyon ve iyon değişimine katılan karşıt iyonlardan oluşan tuzlardır. İyonik kısımlar nötral iyonik taşıyıcı içeren membranların elektro nötralitesini sağlayarak ana iyonla birlikte önemli miktarda karşıt iyonun membran fazına geçişini azaltır. Böylece membran sadece ana iyonla aynı yük ve işarete sahip olan iyonlar için geçirgen özelliğe sahip olur ve teorik Nernst davranışı gösterir. Bununla birlikte lipofilik iyonik kısımlar, özellikle mikro boyutlarda elektrotlar için daha da önemli olan, membranın elektriksel direncini azaltırlar. İyon seçici elektrot membranlar çok küçük miktarlarda iyonik katkı maddeleriyle (örneğin polimer safsızlıklar gibi) uygun bir şekilde çalıştıkları halde, iyonik kısımların katkı maddelerinin eklenmesi tavsiye edilen bir durumdur. Lipofilik iyonik kısımların varlığı, ölçülen iyonun toplam konsantrasyonunu membran fazında sabit tutar ve iyon-iyonofor kompleksinin optimum stokiometri ile membran seçiciliğinin ayarlanmasında kullanılabilir (Muslinkina, 2004).

Lipofilik tuz; membrana iyon değiştirici özelliği olmayan lipofilik tuzların veya lipofilik inert elektrolitlerin ilavesi, başlangıçta membranın elektriksel direncini düşürmek için önerilmiştir (Ammann ve ark., 1985). Daha sonra membrana tetradodesilamonyum tetrakis (4-klorofenil) borat (ETH 500) ilavesinin, eğer membran

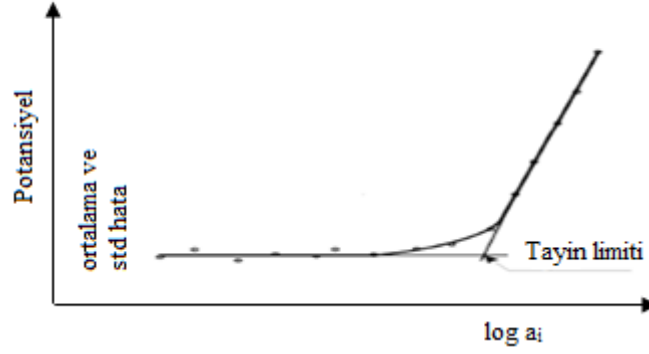
düşük polarlığa sahip ve düşük miktarda aktif bölge içeriyorsa, çift yüklü iyonların seçiciliklerini tek yüklü iyonlara karşı artırdığı bulunmuştur (Nagele ve ark., 1998).

İyonofor; membranın seçiciliğini belirleyen anahtar bileşen iyonofordur. Ana iyon iyonofora diğer bozucu iyonlardan daha kuvvetli bağlanmalıdır. Nötral ve yüklü olmak üzere iki tür iyonofor vardır. Organik veya inorganik iyon değiştiriciler, şelatlaşan iyonoforlar, katı elektrolitler, multivalent atomların tuzları, şif bazları, metal şelatları, taç eterleri, kriplantlar ve kaliksarenler iyon seçici elektrotların üretiminde iyonofor olarak kullanılan yaygın türlerdir (Manjusha, 2009). Uygun bir iyon taşıyıcı olarak kullanılabilmesi için iyonofor maddenin matriksle fiziksel olarak uyumlu olması, düşük çözünürlük çarpımına sahip olması, bir miktar elektrik iletkenliğinin bulunması, membran-örnek arayüzeyinde hızlı iyon değişimine imkan vermesi gerekir. Membran bileşimini sabit tutmak için, iyonofor madde membranın içerisinde tutuklanmalıdır. Bunun için iyonofor madde bağlanma merkezleri haricinde çok sayıda lipofilik gruplar da bulundurulmalıdır (Çoldur, 2011).

1.3.2.2. İyon seçici elektrotların performans özellikleri

1.3.2.2.1. Tayin limiti

Tayin limiti İyon-seçici elektrotlarda, membran ara fazında ölçülebilir bir potansiyel farkı oluşturan en düşük iyon aktivitesi (veya konsantrasyonu) olarak tanımlanır. IUPAC (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)' a göre çoğunlukla tayin limiti, anyon ve katyonlara duyarlı elektrotlarda, elektrodun doğrusal değişim gösterdiği aralığın ekstrapolasyonu ve cevap sergilediği en düşük aktivite (veya konsantrasyon) bölgesinin ekstrapole edilmesi sonucu kesişen noktaya karşılık gelen madde miktarı olarak kabul edilmiştir. Bu limit minimum ve maksimum limitler olarak da ifade edilebilir. Şekil 1.6'da IUPAC'a göre tayin limiti grafikte belirtilmiştir (Türkmen, 2010).



Şekil 1.6. İyon-seçici elektrotların tayin sınırlarının belirlenmesini gösteren örnek bir grafik (Türkmen, 2010).

Hareketli ortam ölçümlerinde ise tayin limiti hareketli faza göre ölçülebilir bir sinyal üreten konsantrasyon değeri olarak verilmektedir. Gürültü değerinin 3 katı yüksekliğe sahip pikler genellikle ölçülebilir sinyal olarak kabul edilmektedir (Schoning ve ark., 2003).

1.3.2.2.2. Seçicilik

Sadece tek bir iyonik türü ölçen bir iyon-seçici elektrot yoktur. Bir iyonu ölçmek için kullanılan bir iyon seçici elektrot başka bir iyonla karşı duyarlı olabilir. Elektrot performansını önemli ölçüde etkileyen etmenlerden biri diğer iyonların çözeltide bulunmasıdır. Bu iyonların girişimi, elektrot membranın yapısal özelliğine bağlı olarak farklı şekillerde olabilmektedir (Türkmen, 2010).

İlk olarak Nikolskii Seçicilik tanımını H^+ ve Na^+ iyonlarına duyarlılığı olan cam elektrotlar için kullanmıştır. Elektrot potansiyeli, seçicilik katsayıları kullanılarak "Eş. 1.8" deki Nikolskii-Eisenman eşitliği ile ifade edilmektedir.

$$E = E^0 + \frac{0.0592}{n} \log[a_A + \sum(k_{A,B}^{pot} a_B^{z_A/z_B})] \quad (1.8)$$

a_A = Ölçülecek iyonun aktivitesi

a_B = Girişim yapan iyonun aktivitesi

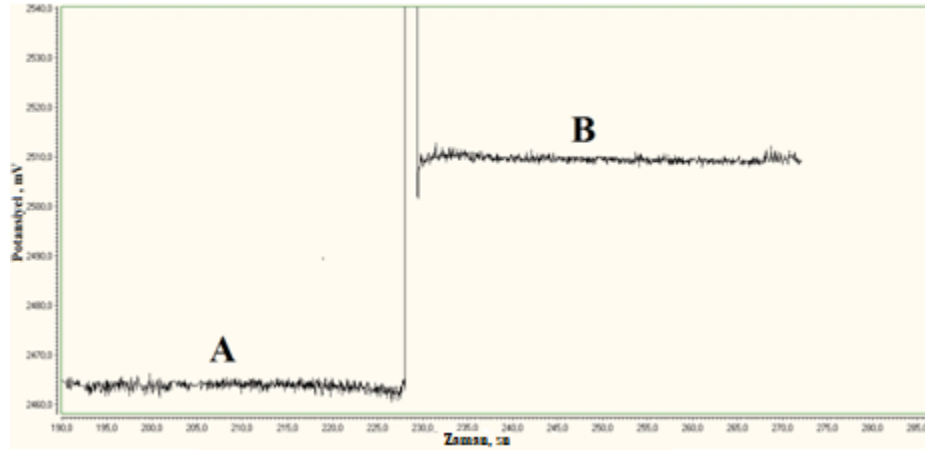
z_A, z_B = Herbir türün yükü

$k_{A,B}^{pot}$ = Seçicilik katsayısı

İyon seçici elektrotların seçicilik katsayılarının hesaplanması, temelde karışık çözelti ve ayrı çözelti metotları olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak yapılmaktadır. Bu yöntemler de kendi içlerinde farklı hesaplama şekilleri içerir (Umezawa ve ark., 2000). Nikolskii-Eisenman eşitliğine göre elektrotlar sadece ana iyon için değil, girişim yapan iyonlar için de Nernst cevabını sergiler. Potansiyometrik seçicilik katsayılarının belirlenmesinde kullanılan çoğu deneysel yöntem bu eşitliğe dayanır (Türkmen, 2010).

1.3.2.2.3. Cevap zamanı

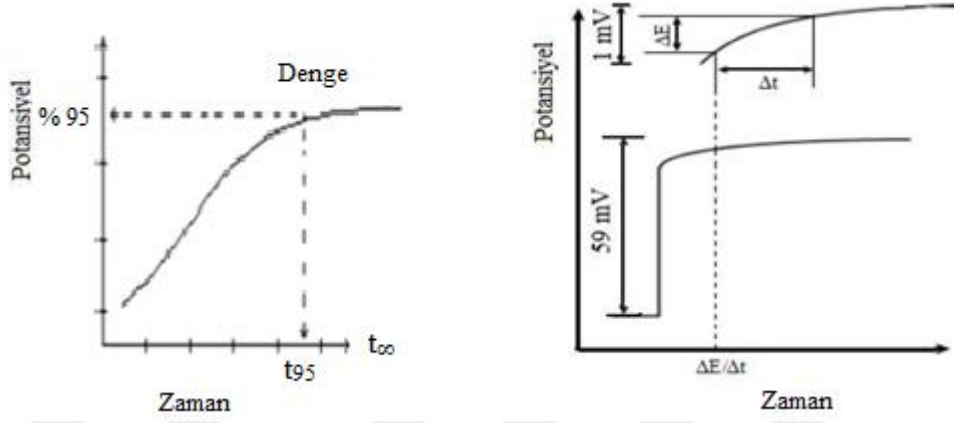
İyon-seçici elektrotlarda cevap zamanı membranın duyarlı kısmı ile çözültide bulunan iyonun dengeye gelmesi için geçen zaman olarak bilinir. Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne göre ise; dengeye gelme zamanının % 95'i olarak alınır ve t_{95} olarak sembolize edilir (denge potansiyelinin de % 95'ine t_{95} karşılık gelir). Ayrıca deneysel koşullar veya gereksinimleri temeline bağlı olarak belirlenen $\Delta E/\Delta t$ oranına karşılık gelen zaman değeri olarak da kabul edilebilir. Şekil 1.7' de IUPAC'a göre cevap zamanının belirlenmesi grafiksel olarak gösterilmiştir (Çil, 2014).



Şekil.1.7. Sis-seçici elektrodunun cevap zamanı grafiği (Tümür, 2017).

Diğer bir yöntemde de, birim zamandaki potansiyel değişimi için bir kriter belirlenir. Bu kriterin sağlanması için geçen süre, cevap zamanı olarak alınmaktadır

(Şekil 1.8). Bu kriter, deney koşullarına göre veya ölçümlerden beklenen doğruluk derecesine göre değişebilmektedir (Lindner ve ark., 1986).



Şekil 1.8. IUPAC'a göre cevap zamanı (WE/Wt) (Çil, 2014).

Girişim yapan türler, bir Nernst cevabı oluşması için ana iyonların taşınmasını geciktirirler ve cevap zamanını etkilerler. Elektrotların cevap süreleri aşağıda belirtilen işlemlerle kısaltılabilir;

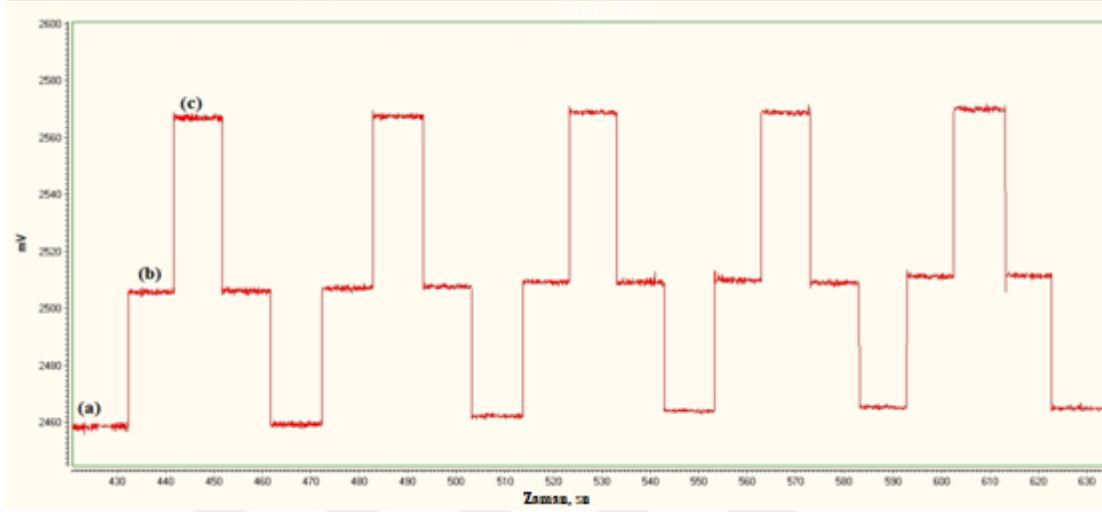
- Etkili karıştırma ya da aks hızının artırılması,
- Membran yüzeyinde bulunan kirliliklerin uzaklaştırılması ya da membran yüzeyi çok küçük olan mikro elektrotların kullanımı,
- Ölçüm esnasında çözelti konsantrasyonlarının düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona doğru olması (Türkmen, 2010).

Nötral taşıyıcı membranlarda, cevap zamanına etki eden en önemli faktör çözeltideki iyonun aktif maddeye (ligant veya kompleks) tutunma hızıdır. Ayrıca cevap zamanına etkiyen önemli faktörlerden diğerleri ise; iyon ekstraksiyon kapasitesi, difüzyona karşı direnç, membranın kalınlığı ve membran içeriğindeki çözücünün polaritesidir (Türkmen, 2010).

1.3.2.2.4. Tekrarlanabilirlik

Hazırlanan iyon seçici elektrotların tekrarlanabilir potansiyeller vermesi, analiz işlemlerinde hataların en aza indirilebilmesi ve analizin güvenilirliği yönlerinden arzu edilen bir özelliktir. Tekrarlanabilirlik, standart çözeltilerde okunan bir seri potansiyel

değerinin standart sapması olarak verilmektedir (Buck ve Lindner, 1994). A iyonuna seçici bir elektrodun tekrarlanabilirliğini gösteren temsili bir grafik Şekil 1.9’ da görülmektedir.



Şekil 1.9. SİS-seçici elektrodunun (a) 10^{-4} M, (b) 10^{-3} M ve (c) 10^{-2} M çözeltilerinde tekrarlanabilirliği (Tümür, 2017).

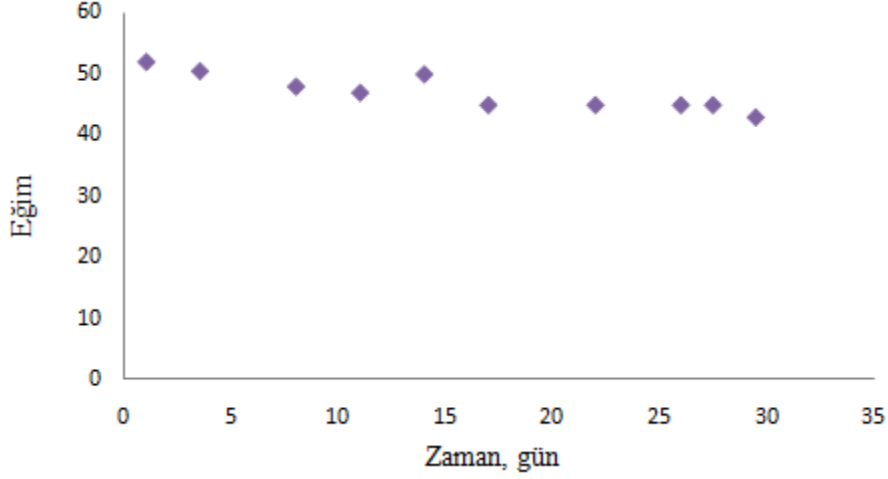
1.3.2.2.5. Doğrusal çalışma aralığı

Doğrusal çalışma aralığı, elektrotların potansiyel cevaplarının analit çözeltisinin eksi logaritmasına karşı grafiğe geçirildiğinde elde edilen eğrinin doğrusal kısmını ifade etmektedir. Bir İSE'nin doğrusal çalışma aralığının mümkün olduğunca geniş konsantrasyon aralığında olması istenmektedir. Doğrusal çalışma aralığının düşük derişimlerden başlaması elektrodun kullanım alanını genişletmekte ve anyon ya da katyonların düşük derişimlerde ölçümünü mümkün kılmaktadır. Elektrot çalışmalarında bu parametrenin ele alınması ve geliştirilmesi, elektrodun kalitesi ve yaygın kullanılabilirliği bakımından oldukça önemlidir (Köseoğlu, 2011).

1.3.2.2.6. Kullanım ömrü

İyon-seçici bir elektrot için kullanım ömrü en önemli karakteristik özelliklerden birisidir. Elektrotların kullanım ömürleri, Nernst cevabı sergiledikleri süre olarak bilinmektedir (Zareh, 1994). Elektrotların kullanım ömürleri, on katlık konsantrasyon

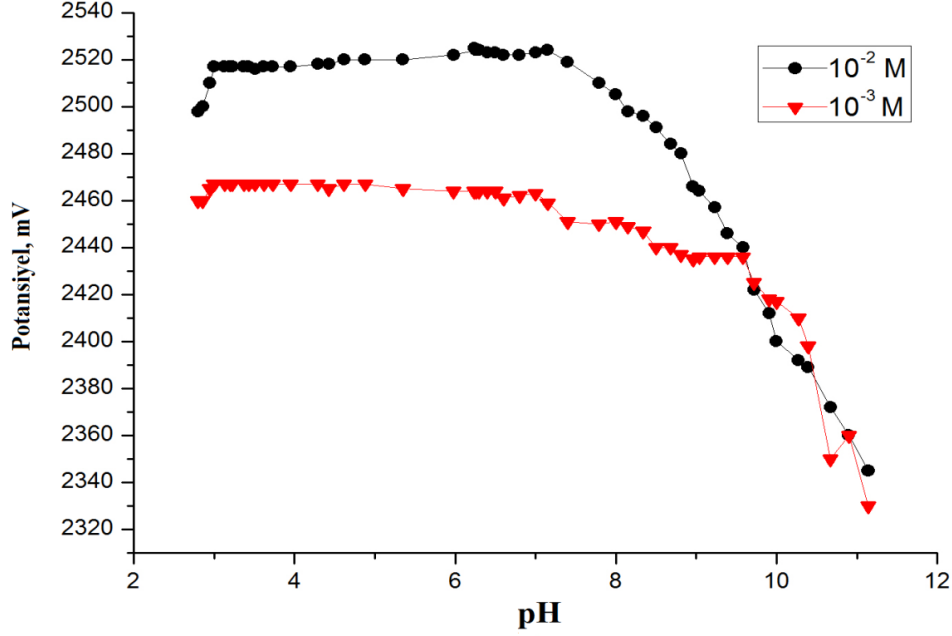
değişiminde belirli periyotlarla sergiledikleri potansiyel farklar incelenerek tespit edilir. Ölçülen bu potansiyel farklar kullanılarak, zamana karşı grafikler oluşturulur. Eğimde önemli bir azalmanın meydana geldiği süre, kullanım ömrü olarak verilebilir.



Şekil 1.10. SİS-seçici elektrodun kullanım ömrünü gösteren grafik (Tümür, 2017).

1.3.2.2.7. pH çalışma aralığı

Elektrotların pH çalışma aralıkları incelenirken, genelde elektrodun seçici olduğu ana iyon konsantrasyonunun 10^{-1} , 10^{-2} veya 10^{-3} M' da sabit tutulduğu, farklı pH' lardaki tampon çözeltiler kullanılmaktadır. Bu tampon çözeltilerin pH' sı genelde 2-12 arasında değişmektedir. Bu çözeltilerde elektrottan potansiyel değerleri okunur ve çözeltilerin pH değerlerine karşı grafiğe geçirilir. Potansiyelde önemli bir değişimin meydana gelmediği pH aralığı, elektrodun pH çalışma aralığı olarak tanımlanabilir. A iyonuna seçici bir elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesinde kullanılan bir grafik Şekil 1.11' de temsili olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.11. SiS-seçici elektrodun pH çalışma aralığı (Tümür, 2017).

1.3.2.3. İyon seçici elektrotların avantaj ve dezavantajları

A- Avantajları;

- Elektrotlar, pek çok kimyasal tür için geniş bir derişim aralığında doğrusal olarak değişim gösterirler.
- Numunenin bozulmasına neden olmazlar. Sadece numuneyi ihmal edilebilir ölçüde kirletirler.
- Elektrotların cevap süreleri genellikle kısadır (saniye ve dakika seviyelerinde).
- Bu nedenle klinik ve endüstriyel numunelerin tayininde kullanılmaktadırlar.
- Spektrofotometrik ölçümlere uygun olmayan, koyu renkli ve bulanık çözeltiler elektrotlarla kolaylıkla ölçülebilirler.
- Elektrotlar, kromatografik ve akış enjeksiyon analiz yöntemlerinde dedektör olarak kullanılabilirler.
- Hem pozitif hem de negatif iyon derişimini ölçebilirler.
- Hazırlanması, kullanılması kolay ve ekonomiktir. Tamamıyla katı hal kontakt ve jel dolgulu modelleri sağlam ve kararlıdır (Topcu, 2009; Gökdaı, 2011).

B- Dezavantajları;

- Elektrotları hazırlarken ve elektrotlarla çalışılırken olumlu sonuç elde edebilmek için çok dikkatli olmak gerekir.
- İyon seçici elektrotlarla yapılan ölçümlerin kesinliği nadiren % 1 den daha iyi olup, genellikle daha düşüktür.
- Elektrotlar, potansiyellerin kararsız olmasına ve kaymasına yol açacak şekilde, proteinler ve diğer organik maddeler vasıtasıyla kirlenebilirler.
- Bazı iyonik türler girişim yapar veya elektrotları zehirlerler.
- Elektrotlar kompleks halinde olmayan iyonlara cevap verirler. Bu nedenle iyon seçici elektrotlarla yapılan ölçümler, ortamda ligant bulunmamasını, varsa da var olan ligantların maskelenmesini gerektirir.
- Analiz işlemlerinin doğruluğu açısından ölçümler esnasında ortamın iyonik şiddeti sabit tutulmalıdır (Topcu, 2009; Gökdaı, 2011).

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

İyonofor madde olarak iyon çiftlerinin kullanıldığı farmasotik etken maddelere karşı seçici potansiyometrik elektrotlarla ilgili literatür çalışmalarının bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

Abu-Shawish ve ark. (2010), Pethidinin ilaç serumu ve idrardaki tayini için basit, düşük maliyetli ve hızlı potansiyometrik yöntem geliştirmişlerdir. Karbon pasta hazırlamak için İyon çifti kompleksi olarak, pethidin fosfotugstad kullanılmıştır. Pethidin elektrodu için kullanılabilir pH aralığı 3.5-6.6 arasındadır, tayin sınırı 7.3×10^{-7} M ve doğrusal çalışma aralığı 2.1×10^{-6} M- 1.0×10^{-2} M arasındadır. Geliştirilen elektrot, bazı uyuşturucu maddeleri, şeker, organik katyonlar ve inorganik katyonların bir dizisine uygulanmış ve pethidin hidroklorür için yüksek seçicilik göstermiştir. Bu elektrotla alkollü idrar örneklerinde ve ilaç serumlarında pethidin hidroklorür tayini rahatlıkla yapılmıştır.

Rizk ve ark. (2001), PVC membran terbutalin seçici bir elektrot geliştirmişlerdir. Elektrodun hem durgun hem de akışkan ortamda potansiyometrik performans özelliklerini incelemişlerdir. % 7.0 Terbutalin-FT, % 46.5 DOP ve % 46.5 PVC bileşimine sahip olan membran en iyi sonuç gösteren membran bileşimi olarak seçilmiştir. Elektrot durgun ortamda 56.5 mV' luk bir eğimle 6.3×10^{-6} - 1.0×10^{-1} M derişim aralığında doğrusal bir cevap sergilerken akış ortamında 60.3-65 mV aralığında bir eğime sahip olup 6.3×10^{-5} - 1.0×10^{-2} M derişim aralığında doğrusal çalışmıştır. Hareketli ortamda ölçüm koşulları optimize edilmiş ve bazı ilaç tabletlerinde terbutalin analizleri gerçekleştirilmiştir.

Ganjali ve ark. (2014), İlaç numunelerindeki betahistinin tayini için, PVC membran elektrot ve nano kompozit karbon pasta elektrot geliştirmişlerdir. En iyi elektrot performansını gösteren membran bileşimi, % 30 PVC, % 63 NPOE, % 7 iyon-çifti ve pasta bileşimi % 53 grafit, % 30 parafin yağı, % 15 iyon-çifti ve % 2 MWCNT' dir. Bu elektrot Nernst cevabına yakın bir davranış sergilemiştir. Doğrusal çalışma aralığı PVC membran elektrot için 1.0×10^{-5} - 1.0×10^{-2} M ve nano kompozit karbon pasta elektrot için 1.0×10^{-6} - 5.0×10^{-1} M' dir. Kısa cevap süresi ve iyi bir tekrarlanabilirliğe sahiptir.

Hassan ve ark. (2013), Setirizin tayini için farklı PVC matriks iyon seçici elektrotlar geliştirmişlerdir. Bu elektrotların yapılarında elektroaktif madde olarak

Setirizin -PMA (Fosfomolibdikasit), Setirizin -TPB (Tetrafenilborat) ve Setirizin -AR (Amonyum reynekat) iyon çiftlerini, plastikleştirici olarak ise DOP (Dioktilftalat) kullanmışlardır. Hızlı ve doğru yanıtlar veren elektrotlar geliştirmişlerdir. Bu elektrotlar Nernst cevabına yakın bir davranış sergilemişlerdir. Doğrusal çalışma aralıkları 9.0×10^{-7} - 1.0×10^{-3} ve 5.2×10^{-6} - 1.0×10^{-3} M arasında olup, sırasıyla 1, 2 ve 3. elektrotlar için eğimleri 59.3 ± 0.2 , 60.6 ± 0.3 ve 61.5 ± 0.2 mV ve tayin limitleri 5.3×10^{-7} , 3.8×10^{-6} ve 5.2×10^{-6} M' dir. Bu elektrotlar yüksek seçicilik, düşük tayin limiti, geniş doğrusal çalışma aralığına sahip olup elektrotların kullanım ömürleri uzundur.

Sousa ve ark. (2012), İlaç ve sulardaki ibuprofenin tayini için potansiyometrik siklodekstrin seçici elektrot geliştirmişlerdir. % 1.2 α -siklodekstrin, % 65 orto nitrofeniloktiller, % 42 tetradodesil amonyum bromid ve % 32.8 PVC bileşimine sahip membran optimum membran bileşimi olarak seçilmiştir. Elektrot, 59.0 mV' luk bir eğimle 3.87×10^{-6} - 1.0×10^{-2} M derişim aralığında doğrusal bir cevap sergilemektedir. Cevap zamanı 15 sn, kullanım ömrü 6 aydan fazladır. Ayrıca $3.34 \pm 0.03 \times 10^{-6}$ M tayin limitine sahiptir.

Erdem ve ark. (1997), difenhidramine karşı seçici olan farklı tiplerde PVC matriks iyon seçici elektrotlar geliştirilmiştir. Yapısında difenhidraminin-tetrafenilborat (TPB), difenhidraminin-fosfotungstat (FT) ve difenhidraminin -reynekat (R) iyon çiftleri iyonofor madde olarak kullanılmıştır. En iyi polimerik membran difenhidramin-tetrafenilborat iyon çiftinden elde edilen membran olarak belirlenmiştir. Elektrot Nernst cevabına yakın bir davranış sergilemiş olup, 1.0×10^{-2} - 3.5×10^{-5} M derişim aralığında doğrusal olarak davranmıştır. 2.0-7.5 pH aralığında ortam pH' tan etkilenmeden çalışmıştır.

Lima ve ark. (1998), Elektroaktif madde olarak iç çözelti içermeyen sefuroksim - tetraoktilamonyum ve sefuroksim bis (trifenilfosforaniliden) amonyum iyon çiftlerini kullanarak farklı tiplerde PVC membran sefuroksim seçici elektrotlar geliştirmişlerdir. Bu elektrotların durgun ve hareketli ortamda potansiyometrik performans özellikleri belirlenmiş olup sefuroksim-tetraoktilamonyum iyon çifti ile oluşturulan elektrotların daha iyi potansiyometrik özellik gösterdiği belirlenmiştir. Kullanım ömrü 5 aydan daha uzun bir süredir. 1.3×10^{-4} M' lik tayin limiti ayrıca 2.8×10^{-4} - 1.0×10^{-1} M doğrusal çalışma aralığında ortalama 54.6 mV' lık bir eğim sergilemiştir. Geliştirilen elektrot sefuroksim tayininde kullanılmıştır.

Abdel-Ghani ve Hussein (2003), PVC membran ambroksol seçici elektrot ambroksolyum tetraphenylborate iyon çifti kullanarak geliştirmişlerdir. Ürettikleri elektrodu durgun ortam ve akış enjeksiyon analiz ölçümleriyle şuruplarda ambroksol tayini yapmak için kullanmışlardır. Kalibrasyon grafiğinin eğiminin 70-74 mV olduğu ve durgun ortam ölçümleriyle karşılaştırıldığında (56 mV) daha büyük bir eğim elde edildiği ifade edilmiştir. Akış enjeksiyon analizinde doğrusal çalışma aralığının 5×10^{-5} - 5.0×10^{-2} M olduğu belirtilmiştir.

Mostafa (2003), dioktil ftalat plastikleştiricisi varlığında metoklopramid-tetrayodomerkürat iyon çiftini sentezlemiş ve bu iyon çiftini elektroaktif madde olarak kullanıp, metoklopramid seçici PVC membran elektrot geliştirmiştir. Elektrot 1.0×10^{-2} - 6.0×10^{-5} M derişim aralığında 53 mV'lık bir eğim göstermiştir. Tayin limiti 4.0×10^{-5} M ve cevap süresi 30-60 sn, aralığında olduğu belirlenmiştir. Geliştirilen elektrotlarla farklı formlardaki (tablet, şurup) ilaç içeriğinde metoklopramid analizi yapılmıştır. Ayrıca elektrodun potansiyometrik titrasyon işlemlerinde de indikator elektrot olarak kullanılabilceği belirlenmiştir.

Abbas ve ark. (2004), Feksofenadin seçici PVC membran elektrot oluşturulmasında feksofenadinin reinekate, tetrafenilborat ve tetrayodomerkürat anyonlarını iyonofor olarak kullanmışlardır. Kullanılan iyon çiftlerinden feksofenadin-reinekate iyon çiftinin en iyi potansiyometrik performans özelliklerine sahip olduğu anlaşılmıştır. En iyi potansiyometrik özelliklere sahip olan bu elektrodun feksofenadine karşı 1.0×10^{-2} - 2.5×10^{-6} M derişim aralığında ortalama 62.3 mV eğimle doğrusal cevap sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca tayin limiti 1.3×10^{-6} M olduğu belirlenmiştir. Bu elektrot kullanılarak farmasötik tabletlerde feksofenadin tayini yapılmıştır.

Drozd ve Hopkala (2004), PVC membran siproheptadin seçici elektrot hazırlamak için siproheptadinin tetrakis (4-klorofenil) borat ve dipikrilamin iyon çiftleri kullanmışlardır. 1-izopropil 4-nitrobenzen' in plastikleştirici olarak kullanıldığı dipikrilamin iyon çiftinden hazırlanan elektrodun en iyi potansiyometrik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu elektrot 58.26 mV' luk eğimle 3×10^{-2} - 5×10^{-4} M konsantrasyon aralığında doğrusal olarak çalışmıştır. Bu elektrodun tayin limiti, pH aralığı ayrıca cevap süresi sırasıyla, 4.8×10^{-5} , 4-5.5 ve 5 s olduğu belirtilmiştir. Elektrot ilaç tabletlerinde siproheptadin tayininde başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Issa ve ark. (2005), drotaverinyum-silikotungstat ve drotaverinyum-tetrafenilborat iyon çiftlerinin bir karışımı kullanılarak drotaverin-HCl' ün akış enjeksiyon analiz sisteminde tayini için karbon pasta elektrot yapmışlardır. Elektrot 5.0×10^{-7} - 1.0×10^{-2} M derişim aralığında doğrusal cevap vermiştir. Eğimi 59.34 mV olarak hesaplanmıştır. Bu elektrodu hem ilaç tabletlerinde drotaverin analizinde hemde idrar gibi vücut sıvılarında drotaverinin tayininde kullanmışlardır.

Maleki ve ark. (2006), bisakodil-fosfotungstat iyon çifti ile bir PVC membran potansiyometrik elektrot hazırlanmışlardır. Hazırlanan elektrot 8.0×10^{-5} ve 5.0×10^{-3} M derişim aralığında 60.3 mV' luk bir eğimle doğrusal bir cevap sergilemiştir. Elektrot 1.5-3.5 pH aralığında çalışmakta olup, tayin limiti 4.2×10^{-5} M olduğu belirtilmiştir. Hazırlanan bu elektrot bisakodil içeren tabletlerde bisakodil tayininde etkin olarak kullanılmıştır.

Nassory ve ark. (2007), PVC membran atenolol seçici elektrot geliştirmek için iyonofor olarak atenolol-fosfotungstat iyon çifti kullanmışlardır. Elektrot membranı optimize edildikten sonra en iyi performans sergileyen elektrodun çalışma aralığının 1.0×10^{-4} - 5.0×10^{-2} M olduğu, tayin limitinin 5.0×10^{-5} M olduğu ayrıca eğiminin 55.91 mV, kullanım ömrünün 90 gün civarında olduğu görülmüştür. Üretilen elektrot ile atenolol içeren ilaç formülasyonlarında, doğrudan ölçüm, standart ekleme, çoklu standart ekleme, titrasyon yöntemleri kullanarak atenolol tayinleri yapılmıştır.

Arvand ve ark. (2008), atenolol-FTA iyon çifti sentezlemiş ve akabinde elektroaktif madde olarak PVC membran elektrodun yapısında kullanmışlardır. Plastikleştirici olarak asetofenon kullanılmıştır. Elektrot 5×10^{-7} - 1×10^{-2} M konsantrasyon aralığında doğrusal, seçici ve kararlı bir potansiyometrik davranış sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti 1.0×10^{-7} olduğu tespit edilmiş ayrıca kullanım ömrü ve cevap süresi sırasıyla, > 2 ay ve 8 s olarak belirlenmiştir. Elektrodun pH=3-7 aralığında çözeltilerdeki hidronyum iyonları değişiminden etkilenmediği belirtilmiştir. Elektrot saf çözeltilerde ve atenolol tayininde başarıyla kullanılmıştır.

Lenik ve ark. (2008), bu çalışmalarında plastikleştiriciler, dimetildidesil amonyum, metiltrioktilamonyum ve tetraoktilamonyum kuaterner amonyum tuzlarından elde edilen naproksen iyon çiftleri kullanarak naproksen seçici elektrotlar geliştirmişlerdir. Elde edilen en iyi potansiyometrik özelliklere sahip elektrodun çalışma aralığı, tayin limiti, kullanım ömrü sırasıyla 10^{-4} - 10^{-1} M, 6×10^{-5} M, 2.5 ay ve eğiminin

58.3 mV olduğu belirtilmiştir. İlaç tabletlerinde naproksen tayini için kalibrasyon eğrisi metodu ve standart ekleme metotları kullanılmıştır.

Al Attas (2009), iyonofor madde olarak bromazepam-fosfotungstat iyon çifti kullanarak PVC membran bromazepam seçici elektrot geliştirmiştir. Geliştirilen elektrot 1.0×10^{-2} - 1.0×10^{-4} M konsantrasyon aralığında ortalama 52 mV eğimle doğrusal cevap vermiştir. Ayrıca bromazepam seçici elektrodun tayin limitinin 3×10^{-5} M olduğu belirlenmiştir. Bromazepam seçici elektrot bazı bromazepam içeren ilaç formülasyonlarının tayininde kullanılmıştır.

Arida ve ark. (2009), ramipril-tetrafenilborat ve ramipril-fosfomolibdat iyon çiftleri kullanarak PVC membran iyon seçici iki tane ramipril seçici elektrot geliştirmişlerdir. Hazırlanan elektrotların değerlendirilmiş olup elektrotların 1.0×10^{-5} - 1.0×10^{-2} M derişim aralığında 53 ve 54 mV' luk eğimlerde doğrusal cevap vermiştir. Ayrıca tayin limiti de 3×10^{-6} ve 4×10^{-6} olarak bulunmuştur. Hazırlanan elektrotlar ramipril tayininde başarı ile kullanılmışlardır.

Garciave ark. (2009), elektroaktif madde olarak sülfüridin tetrafenilborat iyon çiftini kullanarak PVC membran iyon seçici sülfürid seçici elektrot geliştirmişlerdir. Sülfüridin seçici elektrot 1×10^{-4} - 1×10^{-2} M sülfürid derişim aralığında hızlı, kararlı ve 58.4 mV eğime sahip bir Nernst cevabı sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti 4.2×10^{-5} M olarak verilmiş ayrıca pH çalışma aralığı 2-8 ve cevap süresi 15 s olarak belirlenmiştir. İdrar ve ilaç tabletlerinde sülfürid tayininde analitik uygulama yapılmış olup başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Papas ve ark. (2010), fluoksetin-tetrafenil borat iyon çifti iyonofor madde olarak kullanarak PVC membran fluoksetin seçici bir sensör geliştirmişlerdir. Elektrodun geliştirilmesinde plastikleştirici olarak 2-nitrofenil oktil eter kullanılmıştır. Fluoksetin elektrot 1.0×10^{-4} - 4.6×10^{-3} M derişim aralığında 57 mV'luk bir eğimle fluoksetine doğrusal bir cevap vermiştir. Sensör, fluoksetin içeren farklı formülasyonlardaki ilaçların tayininde kullanılmıştır.

Abdel-Ghani ve Hussein (2010), Tetrafenilborat ve fosfotungstik asit anyonları kullanılarak iyon çifti sentezlemişlerdir. Bu iyon çiftlerini kullanarak PVC membran ve grafit kaplama katı hal iyon difenilpiralin seçici elektrot geliştirmişlerdir. % 5.0 difenilpiralin-PTA veya difenilpiralin-TPB, % 47.5 plastikleştirici ve % 47.5 PVC bileşime sahip elektrodun en iyi potansiyometrik performans özelliği gösteren membran

olduğu belirtilmiştir. Bu elektrotlar, difenilpiralinin ham materyallerde ayrıca farmasötik tabletlerinde durgun ortam ve akışkan ortamlardaki tayinleri yapılırken kullanılmıştır.

Abu Shawish ve ark. (2010), tramadol hidroklorürün fosfomolibdik asitle oluşturduğu iyon çifti kullanarak PVC membran tramadol seçici elektrot geliştirmişlerdir. Tramadol seçici elektrot 58.3 mV' luk bir eğimle 2.0×10^{-6} - 1.0×10^{-1} M derişim aralığında doğrusal cevap sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti, cevap zamanı, pH çalışma aralığı sırasıyla 1.3×10^{-6} M, 5-8 s, 1.8-6.1 olarak belirlenmiştir. Hazırlanan tramadol seçici elektrot, tramadol içeren farmasotik preparatlarda, idrar ve süt gibi biyolojik sıvılarda tramadol tayini için kullanılmıştır.

Ganjali ve ark. (2009), tetrafenilborat ve naltrekson arasında meydana gelen etkileşimleri ayrık fourier dönüşümü (DFT) yöntemiyle teorik ve hesaplamalı olarak bilgisayar ortamında simüle ederek iyon çifti sentezleyip PVC membran iyon seçici elektrot hazırlamışlardır. Naltrekson seçici elektrot 10^{-5} - 10^{-2} M aralığında doğrusal cevap sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti 8.0×10^{-6} M olarak hesaplanmıştır. Ayrıca cevap süresi 10 sn olarak hesaplanmıştır. Bu elektrot, ilaç tabletlerinde naltrekson tayininde kullanılmıştır.

Garcia ve ark. (2011), ziprasidon tayini için ziprosidon-tetrafenilborat iyon çiftine dayanan iyon seçici bir elektrot geliştirmişlerdir. Elektrot hacimce 2:3 metanol:su karışımında 3×10^{-6} M ziprosidon derişiminde kararlı potansiyometrik cevap oluşturmuştur. Elektrodun cevap zamanı 20 s civarındadır. Birçok inorganik ve organik türe karşı oldukça seçici davranış sergilemiştir. 2×10^{-5} - 8×10^{-4} M derişim aralığında 59.3 mV eğimle elektrot doğrusal çalışmış olup, 1.8×10^{-5} M' lık bir tayin limitine sahiptir. Bu elektrot ziprasidon tayininde (insan kan serumu, idrar ve bazı ilaçlarda) başarıyla uygulanmıştır.

Ganjali ve ark. (2011), nanokompozit karbon pasta elektrot geliştirmek için eritromisin-tetrafenilborat iyon çifti kullanmışlardır. En iyi kompozit membran bileşiminin % 5 iyon çifti, % 4 MWCNTs, % 1 nano-silika, % 30 parafin ve % 40 grafit olduğu yapılan çalışmada belirlenmiştir. Elektrot 59.2 mV eğimle 1.0×10^{-5} - 1.0×10^{-2} M derişim aralığında doğrusal cevap sergilemiştir. Tavsiye edilen elektrot 1.0×10^{-5} M lık tayin limitine sahip olup bazı farmasotik formülasyonlarda eritromisin tayininde

kullanılmıştır. Karbon pastanın içine nanosilika ve çok duvarlı karbon nanotüp ilavesi elektrodun cevap süresini ve kullanım ömrünü geliştirdiği belirtilmiştir.

Ammar ve ark. (2012), Duloksetin-silikomolibdat (SMA) iyon çiftiyle dioktil ftalat (DOP) plastikleştiricisinin PVC membran içerisine eklenmesi ile potansiyometrik duloksetin seçici bir elektrot geliştirmişlerdir. Bu elektrotlar içerisinde en iyi sonuç veren membran bileşimine sahip elektrodun 1.0×10^{-5} ve 1.0×10^{-2} M derişim aralığında 59.4 mV'lık bir eğimle doğrusal olarak çalıştığı görülmüştür. Cevap zamanı <15 s olup pH=4.3-8.0 aralığında hidronyum iyonunun bozucu etkisinden etkilenmemektedir. Elektrodun bazı şeker molekülleri, metaller ve aminoasitlere karşı oldukça seçici olduğu görülmüştür. Geliştirilen bu elektrotlar idrar ve bazı ilaç formülasyonlarında duloksetinin tayininde başarıyla kullanılmıştır.

İzoprenalin ile ilgili literatür çalışmaların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

Nagasaraswathi ve ark. (2013), albino wistar sıçanlarında izoprenalin ile indüklenen miyokard enfarktüsüne karşı *Indigofera tinctoria linn* hidroalkolik yaprağı ekstraktının etkisini değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada miyokard infarktüsünü indüklemek amacıyla iki gün boyunca 24 saat arayla sıçanlara 5.25 mg/kg ve 8.5 mg/kg izoprenalin enjekte edilmiştir. Yapılan çalışmada *Indigofera tinctoria linn* hidroalkolik yaprağı ekstraktının sıçanlarda İzoprenalin ile indüklenen miyokard infarktüsünde koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Ensafi ve ark. (2015), izoproterenol tayini için tel kaplı membran seçici elektrot geliştirmişlerdir. Membranda elektroaktif madde olarak, Naftiletilediamin dihidroklorür-tetrafenil boran iyon değiştirici kullanmışlardır. 1.0×10^{-2} M – 5.0×10^{-6} M konsantrasyon aralığında, 56.9 mV eğim, Tayin limitini 3.3×10^{-6} M olarak bulmuşlardır. pH çalışma aralığı 3.0-6.8 olarak belirlemişlerdir.

Saprygina ve ark. (1989), hem β_1 hem de β_2 -adrenerjik reseptörleri uyarma yeteneğinden ötürü, katekolaminlerin bir sentetik analogu olan İzoprenalin üzerine bir çalışma yapmıştır. Yapılan çalışmada izoprenalinin kardiyovasküler sistemde taşikardiye neden olduğu, miyokard kontraktilesini güçlendirdiği ve genel periferik direnci azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca bronşlarda β_2 reseptörleri üzerine etki ederek, bronkodilatasyona neden olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu preparatın yaygın

linik kullanımına rağmen, mevcut olan yabancı ve yerli literatürlerde kandaki izoprenalin konsantrasyonlarını kromatografik olarak belirlemek için güvenilir, ekonomik ve hassas yöntemler hakkında yeterli bilgi bulunmadığı belirtilmiş ve yaptıkları çalışmada böyle bir yöntemin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Abdulrahman A. Al-Warthan ve ark. (1994), bir taşıyıcı sistem olarak potasyum hidroksit çözeltisinde lusigenin ile izoprenalin reaksiyonundan sonuçlanan kemilüminesans tayinini kullanarak bir akış enjeksiyon sistemi ile 10^{-4} – 10^{-7} M izoprenalin tayinine yönelik bir çalışma sunmuşlardır. Logaritmik kalibrasyon eğrisi 10^{-4} M ve 10^{-7} M oranında doğrusaldır. Bu yöntem izoprenalin enjeksiyonun (1 mg/5 ml) çözeltilerine doğrudan uygulanabilir.

Roushani ve ark. (2015), İridyum oksit nanopartiküller ile modifiye edilmiş cam benzeri bir karbon elektrot kullanılarak basit ve hassas bir elektrokimyasal sensör oluşturulmuş ve bu elektrot insan idrar örneklerinde izoprenalin tayini için kullanılmıştır. İridyum oksit nano tanecikleri, elektropozisyon yöntemi ile camsı bir karbon elektrot üzerinde büyütülmüş, daha sonra modifiye elektrodun elektrokimyasal davranışını etkileyen çeşitli deneysel parametreler, tarama oranları ve pH değiştirilerek optimize edilmiştir. Çıplak camsı bir karbon elektrota kıyasla, iridyum oksit nano-tanecikleri tarafından modifiye edilen camsı bir karbon elektrodun, katodik yönde izoprenalinin oksidasyon potansiyelinin belirgin bir değişimine ve mevcut tepkinin belirgin bir şekilde artmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, iridyum oksit nano tanecikleri ile modifiye edilen camsı bir karbon elektrodun; pH 7.0 fosfat tampon çözeltisi içinde izoprenaline karşı başarılı elektrokimyasal aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Keyvanfard ve ark. (2016), kalp hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan önemli bir katekolamin türevi ilaç olan İzoprenalin ile ilgili yaptığı bir çalışmada, bir pyrogallol kırmızı modifiye çok duvarlı karbon nanotüp yapışkan elektrot üzerine kurulu yeni bir sensör hazırlanmış ve sulu çözelti içinde izoprenalinin yüksek duyarlılık tayini için kullanılmıştır. İzoprenalinin hazırlanan sensörde elektrokatalitik oksidasyonu kronoamperometri, siklik voltametri ve kare dalga voltametrisi ile araştırılmıştır. Voltametrik veriler kullanılarak katalitik hız sabiti, elektron transfer katsayısı ve izoprenalin oksidasyonu için difüzyon katsayısı değerleri hesaplanmıştır. 95 $\mu\text{mol/L}$ izoprenalin saptama sınırı ile 0.8-570 $\mu\text{mol/L}$ aralığında izoprenalin

konsantrasyonu için doğrusal bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuş, ve sensör daha sonra idrarda ve ilaç örneklerinde izoprenalinin belirlenmesinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Zhaohong ve ark. (2007), izoprenalin hidroklorür miktarının belirlenmesi için bir HPLC yöntemi geliştirmişlerdir. Numune, Agilent Eclipse XDB-C18 üzerinde, 1.0 mL/dak akış hızında mobil faz olarak % 0.14 sodyum heptan-sülfonat-metanol içeren bir gradyan elüsyon programı ile ayrılmıştır. Saptama dalga boyu 280 nm' de ve kolon sıcaklığı çevre sıcaklığı olarak ayarlanmıştır. İzoprenalin hidrokloridin kantitatif tespiti için standart eğri yöntemi kullanılmıştır. İzoprenalin hidroklorür için standart eğrinin, 25.0-625.2 µg/mL aralığında doğrusal ve iyileşme oranının % 99.76 RSD % 0.51 (n=6) olduğu görülmüştür. Yöntemin, kolay, doğru ve tekrarlanabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Karimi-Maleh ve ark. (2012), çok duvarlı karbon nanotüp elektrot kullanarak glutatyonun hızlı, duyarlı ve yüksek oranda seçici voltametrik izoprenalin tayini için yöntem geliştirmişlerdir. Bu modifiye elektrodun sulu solüsyondaki glutatyonun oksidasyonunu katalize edebildiği doğru akım döngüsel voltametri, çift adım kronoamperometri ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi kullanılarak gösterilmiştir. Elektron transfer katsayısı ve katalitik hız sabiti de dahil olmak üzere sistemin kinetik parametreleri de elektrokimyasal yaklaşımlar kullanılarak belirlenmiştir. Ayrıca, nicel analiz için doğrusal tarama voltametrisi kullanılmıştır. Bu yöntem hemolizli eritrosit, tablet ve idrar örneklerinde glutatyon düzeyinin belirlenmesi için spesifik, basit ve hassas bir elektrokimyasal sensör olarak da incelenmiştir.

Fujimura ve ark. (2000), izoprenalinin etki mekanizması ve in vitro septik peritonitte diyafragmatik kontraktilite ve yorgunluk üzerine etkilerini araştırmıştır. Bu çalışmada doksan altı sıçan 48 gruba ayrılmıştır. Bir grup (CLP grubu) çekal ligasyon ve perforasyon (CLP), diğer grup (sham grubu) laparotomi ile tedavi edilmiştir. Sol hemidiyafram, ameliyattan 16 saat sonra çıkarılmıştır. Diyafragmatik kontraktiliteyi değiştirme özellikleri ve kuvvet-frekans eğrileri in vitro olarak değerlendirilmiştir. Diyafram yorgunluğu, ritmik uyarıcı şeritlerin büzülmesiyle indüklenmiştir. Kuvvet frekans eğrileri yorgunluktan önce ve sonra belirlenmiştir. İzoprenalin organ banyosuna kümülatif olarak uygulanmış ve diyafragmatik kontraktiliteyi önemli ölçüde arttırmıştır. Sham grubunda diyafragmatik kontraktilitede anlamlı bir değişiklik

oluşmamıştır. izoprenalin, hem sham grubunda hem de CLP grubunda, yorgunluğun diyafragmatik iyileşmesini ve cAMP seviyelerinin artmasını önemli ölçüde hızlandırmıştır. Genel bir β -adrenoseptör bloker olan Propranolol, CLP grubunda artmış cAMP seviyelerini ve izoprenalinin pozitif inotropik etkisini tamamen ortadan kaldırmıştır. Siklik AMP' nin bir türevi olan dibutiar cAMP, CLP grubunda izoprenalinin etkilerini taklit etmiştir. Bu sonuçlar, izoprenalinin diyafragmatik kontraktileti arttırdığını ve adenilat siklaz sistemini aktive ederek septik peritonitte diyafragmatik iyileşmeyi hızlandırdığını düşündürmektedir.

Özkoca ve Özçelikay (2011), 14 günlük izoprenalin infüzyonu, papiller kas preparatında selektif olmayan β -AR agonisti olan izoprenaline ait konsantrasyon-yanıt eğrisinde (0,1nM-30 μ M) hem E_{max} hem de pD_2 değerlerinde sırasıyla belirgin düzeyde azalma ve sağa kaymaya neden olduğu tespit edilmiştir. Konsantrasyon yanıt eğrisine ait her iki parametrede de meydana gelen bu değişiklik, fonksiyonel anlamda bir desensitizasyonun göstergesi olarak kabul edilebilir. İzoprenalin infüzyonuna ek olarak uygulanan metoprolol ve nebivolol tedavileri, pD_2 ve E_{max} açısından ayrı ayrı incelenmiştir. Metoprolol tedavisi söz konusu değerleri anlamlı olarak değiştirmemiştir. Nebivolol tedavisi ise E_{max} değerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış sağlamasına karşın, hala kontrol düzeyine ulaşamadığı belirlenmiştir. Öte yandan nebivolol tedavisi izoprenalin konsantrasyon-yanıt eğrisinin daha da fazla sağa kaymasına neden olduğu belirlenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

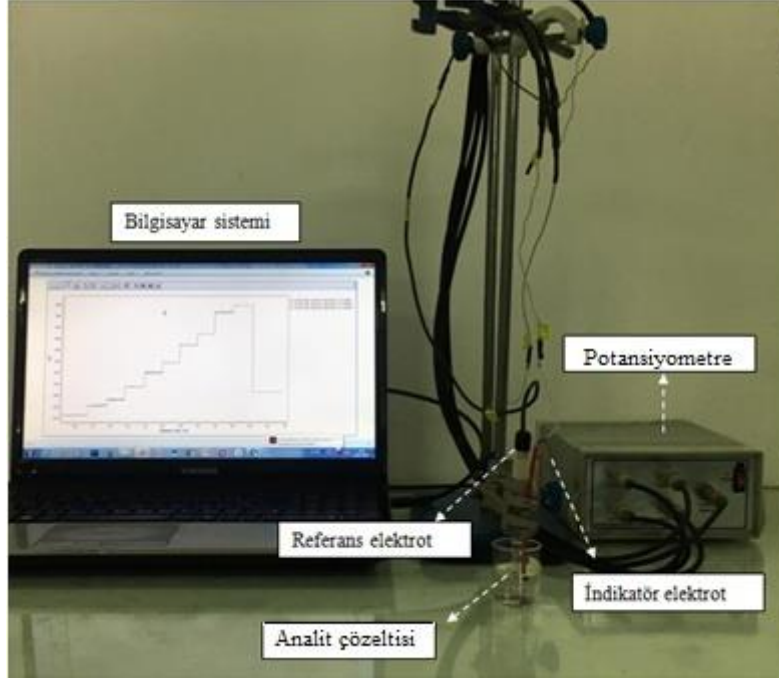
3.1. Kullanılan Kimyasallar

Tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (PVC), o-nitrofeniloktiletler (O-NPOE), dibütilftalat (DBP), potasyum tetrakis (4-klorofenilborat) (KTpCIPB) ve grafit Fluka (Bucks, Switzerland) firmasından elde edildi. İzoprenalin HCl (Sigma., Germany), sodyumtetrafenilborat (NaTPB), sodyum-fosfomolibdat (NaFM) , amonyum reynekat (AREY), fosfotungstikasit (FTA), tungstosilisilikasit (TCA), dioktilftalat (DOP), dioktilsebakat (DOS), Tris (Sigma, Germany), Tris HCl (Sigma, Germany), Hidroklorik asit ve NaOH Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından temin edildi.

Katı-kontakların hazırlanmasında kullanılan epoksi (TP3100) Denlaks (Türkiye), sertleştirici (Desmodur RFE) Bayer (Almanya) firmasından temin edildi. Bu çalışmada çözelti hazırlamak için kullanılan tüm tuzlar Sigma-Aldrich (Germany) firmasından temin edildi. Analizi gerçekleştirilen ilaç, bir eczaneden temin edildi. Hazırlanan bütün çözeltilerde 18.3 MΩ deiyonize saf su kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Potansiyometrik ölçümler, Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK tarafından geliştirilen laboratuvar yapımı bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün potansiyel ölçümlerinde referans elektrot olarak Gamry (ABD) marka Ag/AgCl elektrot kullanıldı. pH ölçümleri masa üstü OHAUS pH metre ile gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Potansiyometrik ölçüm sistemi.

3.3. Standart Çözeltiler

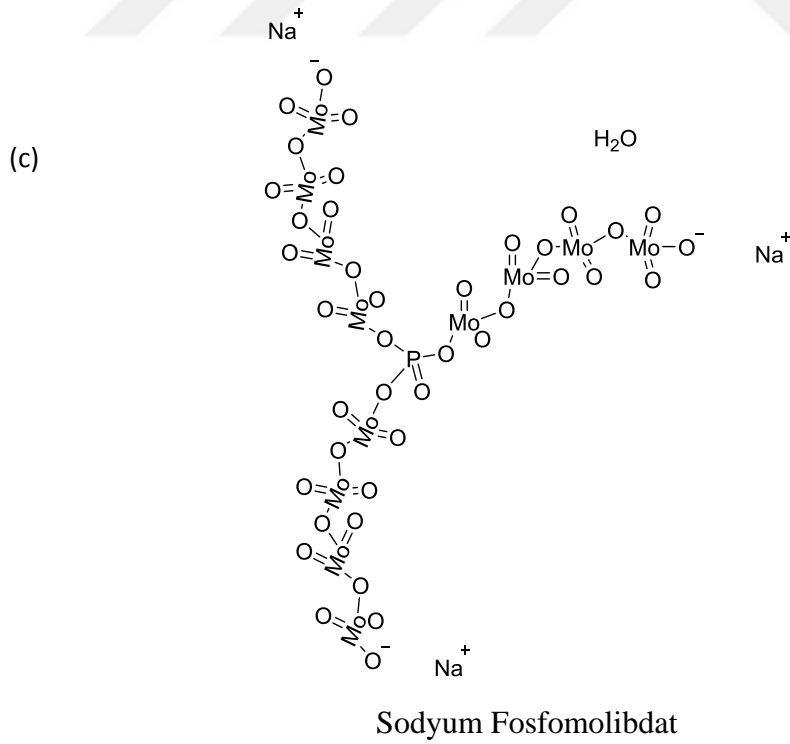
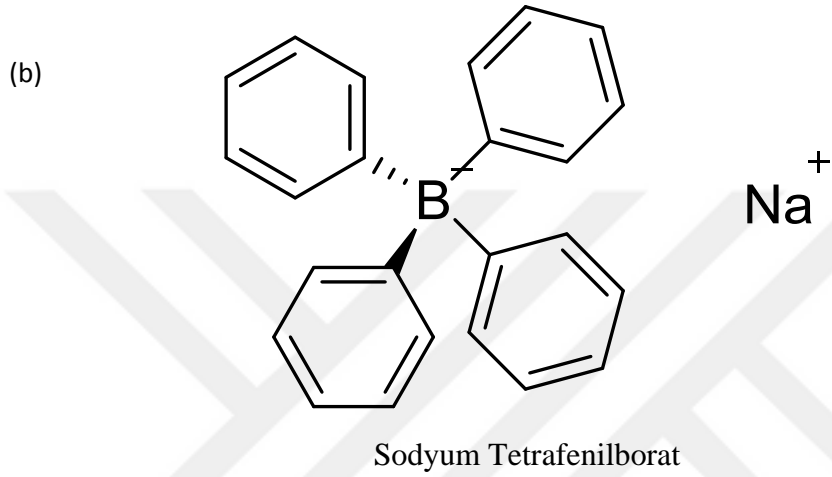
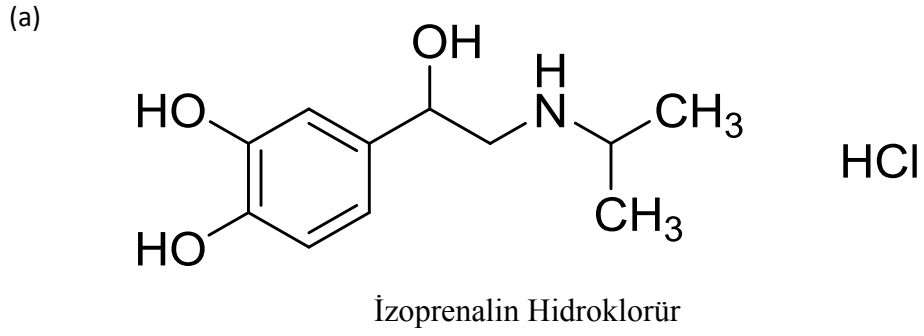
Ölçümlerde kullanılan izoprenalin HCl standart çözeltileri, analitik saflıkta izoprenalin hidroklorürün 10^{-1} M pH = 7.4 Tris/Tris HCl tamponunda hazırlanan stok çözeltisinin yine aynı tampon ile seyreltilmesi ile hazırlandı. Seçicilik için kullanılan tuzlar pH= 7.4 Tris/Tris HCl tamponunda hazırlanıp yine aynı tampon ile seyreltilerek diğer çözeltileri hazırlandı.

3.4. Tampon Çözeltinin Hazırlanması

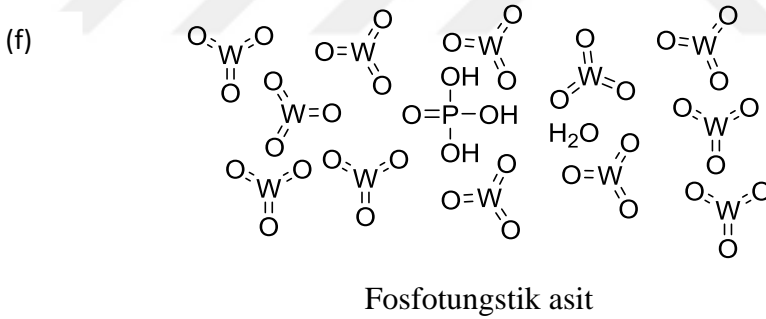
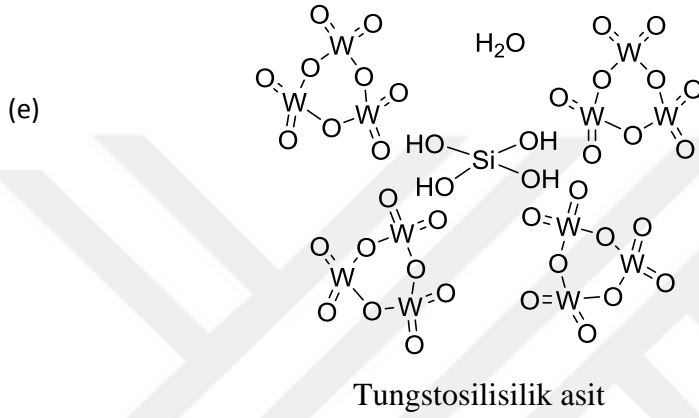
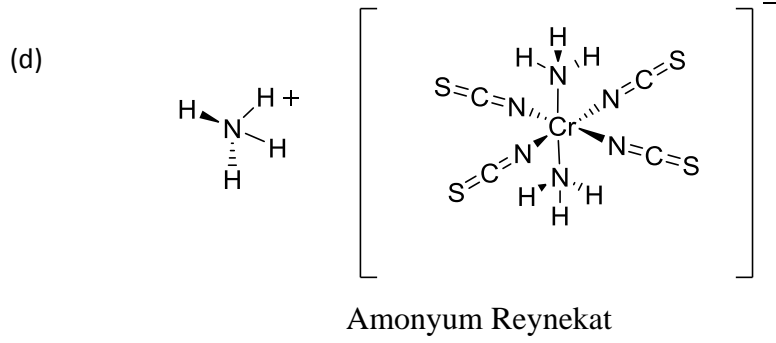
Bir balon joje içerisine 7.56 g Tris HCl eklenip deiyonize su ile bir miktar çözüp Tris çözeltisinin konsantrasyonu 1.0×10^{-2} M olacak şekilde Tris ekleyip pH =7.4 olacak şekilde ayarlanıp 1000 mL' ye deiyonize su ile tamamlandı.

3.5. Elektrotlarda İyonofor Madde Olarak Kullanılan İyon Çiftlerinin Sentezi

İyon çiftlerinin sentezinde kullanılan iyon çifti oluşturuca ajanların kimyasal yapıları Şekil 3.2' de gösterilmiştir



Şekil 3.2. İzoprenalin hidroklorür ile iyon çifti oluşturmada kullanılan reaktiflerin kimyasal yapıları (a) izoprenalin HCl, (b) Sodyum tetrafenilborat, (c) Sodyum fosfomolibdat.



Şekil 3.2. İzoprenalin hidroklorür ile iyon çifti oluşturmada kullanılan reaktiflerin kimyasal yapıları (d) Amonyum reynekat (e) Tungstosilisilik asit (f) Fosfotungstik asit (devam).

Elektrotların yapısında iyonofor madde olarak kullanılan iyon çiftlerinin sentezleri aşağıda sırasıyla anlatılmıştır.

İzoprenalin -Tetrafenil Borat (İZO-TPB) iyon çifti: 25 mL 10^{-2} M İzoprenalin HCl üzerine 25 mL 10^{-2} M sodyum tetrafenilborat çözeltisi ilave edilip 1 saat karıştırıldı. Oluşan çökelek kirlilikten arındırılana kadar su ile yıkanıp 4000 rpm de 5

dak. santürüfülenip oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan iyonofor olarak kullanıldı.

İzoprenalin-Reinekat (İZO-REY) iyon çifti: 25 mL 10^{-2} M İzoprenalin HCl üzerine 25 mL 10^{-2} M amonyum reinekat çözeltisinin yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan çökelek 5 defa su ile yıkanıp 4000 rpm 'de 5 dak. santürüfuj edilip oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan iyonofor olarak kullanıldı.

İzoprenalin-Fosfomolibdat (İZO-FM) iyon çifti: 25 mL 10^{-2} M İzoprenalin HCl çözeltisinin 25 mL 10^{-2} M sodyum fosfomolibdat çözeltisi ilave edildi ve 1 saat karıştırıldı. Oluşan çökelek 5 defa su ile yıkanıp 4000 rpm de 5 dak. santürüfuj edilip oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan iyonofor olarak kullanıldı.

İzoprenalin-Fosfotungstat (İZO-FT) iyon çifti: 25 mL 10^{-2} M İzoprenalin HCl çözeltisinin üzerine 25 mL 10^{-2} M fosfotungstik asit çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan çökelek su ile 5 dak yıkanıp 4000 rpm'de 5 dak. santürüfuj edilip oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan iyonofor olarak kullanıldı.

İzoprenalin-Tungstosilisilik asit (İZO-TSA) iyon çifti: 25 mL 10^{-2} M İzoprenalin HCl çözeltisinin üzerine 25 mL 10^{-2} M tungstosilisilik asit çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan çökelek su ile 5 dak yıkanıp 4000 rpm'de 5 dak. santürüfuj edilip oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan iyonofor olarak kullanıldı.

3.6. Elektrotların Hazırlanması

Çalışmada izoprenalinin, farklı iyon çiftleri sentezlenerek iyonofor madde olarak değişik oranlarda membranın yapısında kullanılıp izoprenalin-seçici elektrot oluşturuldu. Elektrotların oluşturulması genel olarak iki basamaktan meydana gelmektedir. İlk olarak membranların kaplanacağı yüzeyi oluşturan katı kontaktların hazırlanması, ikinci basamakta da izoprenalin iyon çiftlerini içeren membran kokteyllerinin hazırlanarak bu katı kontakt yüzeylere kaplanması işlemlerinden oluşmaktadır.

Katı kontaktların hazırlanması: Katı kontaktlar, % 50 (a/a) grafit, % 35 (a/a) epoksi ve % 15 (a/a) sertleştirici içeren homojenize edilmiş karışıma bakır tellerin açık uçları daldırıldı. Daha sonra oda koşullarında 24 saat kurutulularak hazırlandı.

PVC membranların hazırlanması: Tüm PVC membranlar sabit olarak % 32 PVC içermektedir. PVC membranların geri kalan bileşimleri farklı tiplerde plastikleştiriciler, iyon çiftleri bazen de iyonikleştirici bileşenden meydana gelmiştir. Membranlar, 100 mg'lık toplam membran kütlesi 1 mL THF de çözülerek hazırlanmıştır.

PVC membranların katı kontakt yüzeylere kaplanması: Katı kontakt yüzeyler, hazırlanan PVC membran kokteyllerine birkaç defa daldırılarak kaplandı ve 24 saat boyunca oda koşullarında kurumaya bırakıldı.

Elektrotların şartlandırılması: Elektrotlar membranları kurutulduktan sonra öncelikle deiyonize suda hazırlanmış 10^{-2} M izoprenalin HCl çözeltilerinde şartlandırıldı. Daha sonra pH aralığı belirlendikten sonra diğer ölçümler için pH =7.4 tris tamponunda hazırlanmış 10^{-2} M İzoprenalin çözeltilerinde 12 saat şartlandırıldı ve ölçüme hazır hale getirildi. Elektrotlar kullanılmadığı zamanlarda karanlıkta laboratuvar koşullarında saklandı. Her ölçüm işlemine başlamadan önce elektrotlar şartlandırma çözeltilisinde yarım saat süresince bekletildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada izoprenalin tayini için izoprenalin-seçici elektrot geliştirilmesi amacıyla, izoprenalin ile sodyum tetrafenilborat, sodyum fosfomolibdat, amonyum reynekat, tungstosilisilik asit ve fosfotungstik asitin oluşturduğu iyon çiftleri iyonofor olarak kullanıldı. Optimum membran bileşimini belirlemek amacıyla, sentezlenen iyon çiftleri, plastikleştiriciler, PVC ve iyonikleştirici belirli oranda karıştırılarak membranlar hazırlandı. Membran bileşimleri kullanılarak hazırlanan elektrotlar için doğrusal çalışma aralıkları ve duyarlılıkları incelendi. Elde edilen sonuçlara göre optimum membran bileşimi belirlendikten sonra elektrotların potansiyometrik performans özellikleri (elektrotların cevap süreleri, doğrusal çalışma aralıkları, duyarlılıkları, gözlenebilme sınırları, tekrarlanabilirlikleri, pH çalışma aralığı ve bazı katyonlar ile organik moleküllere karşı seçicilikleri) araştırılmıştır. Son olarak da, hazırlanan elektrodun analitik amaçla kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak amacıyla, izoprenalin içeren ampül şeklindeki ilaçta potansiyometrik izoprenalin HCl tayini gerçekleştirildi.

4. 1. Optimum Membran Bileşiminin Araştırılması

PVC membran İSE' de, potansiyometrik performans özelliklerini belirleyen en önemli faktörler; plastikleştirici, iyonikleştirici, iyonofor türleri, PVC ve oranlarıdır. Bundan dolayı potansiyometrik performans özelliği en iyi olan elektrodun tespit edilmesi için İP-FM, İP-TSA, İP-TPB, İP-REY, İP-FTA iyon çiftleri için bu parametreler değiştirilerek herbir iyon çifti için farklı bileşimlerde membranlar hazırlandı. Hazırlanan bu membranlar ile oluşturulan elektrotların potansiyometrik performans özellikleri (eğimi, tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı ve kalibrasyonu için R^2 değeri) araştırıldı. İP-FM, İP-TSA, İP-TPB, İP-REY, İP-FTA iyon çiftleri kullanılarak hazırlanan elektrotların membran bileşimleri Çizelge 4.1' de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Hazırlanan elektrotların membran bileşimleri.

Bileşim (mg %)					
Elektrot numarası	iyonofor	PVC	NPOE	DBF	KTpCIPB
A1	3% İP-REY	32	65	-	-
A2	3% İP-FTA	32	-	65	-
A3	3% İP-FM	32	-	65	-
A4	3% İP-TPB	32	64	-	1
A5	5% İP-FTA	32	63	-	-
A6	3% İP-TPB	32	-	65	-
A7	1% İP-FTA	32	67	-	-
A8	1% İP-REY	32	-	67	-
A9	1% İP-FTA	32	66	-	1
A10	5% İP-FTA	32	-	62	1
A11	5% İP-FTA	32	62	-	1
A12	3% İP-FM	32	65	-	-

4.2. İzoprenalin-Seçici Elektrodun Potansiyometrik Performans Özellikleri

4.2.1. İzoprenalin-seçici elektrodun izoprenalin HCl standart çözeltileri için kalibrasyon eğrisi, tayin sınırı, eğim ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi

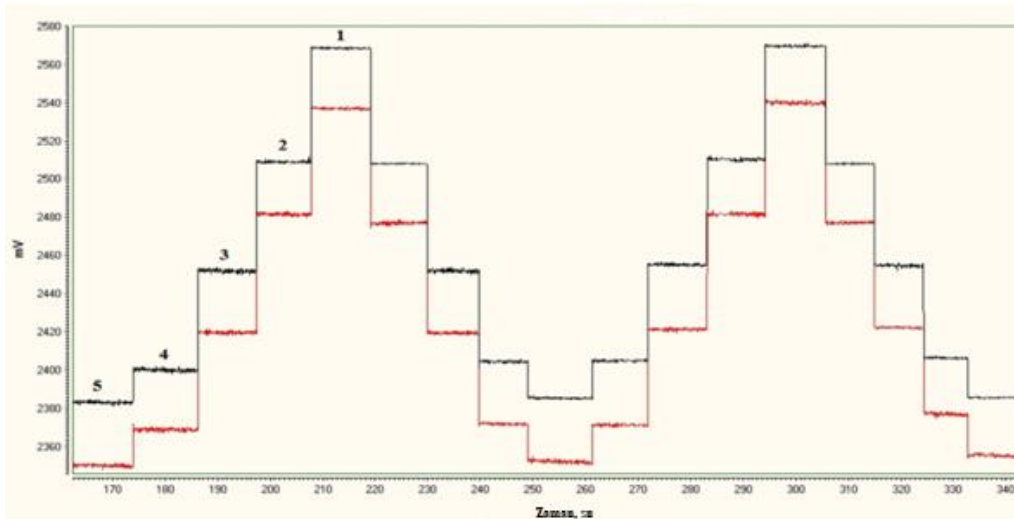
Geliştirilen elektrotların potansiyometrik performans özelliklerini belirlemek için, deiyonize suda 1.0×10^{-1} M - 5.0×10^{-6} M izoprenalin HCl çözeltileri hazırlandı. Kalibrasyon çözelti serisine çift temaslı Ag/AgCl referans elektrot ve izoprenalin-seçici elektrot daldırılarak potansiyometrik bir hücre meydana getirildi. İzoprenalinin düşük derişiminden yüksek derişimine doğru hücrenin potansiyel ölçümleri yapıldı. İzoprenalin derişiminin logaritmasına karşı yapılan potansiyel ölçüm değerleri grafiğe aktarıldı. Kalibrasyon grafiklerinden her bir elektrodun eğim ve doğrusal çalışma aralığı, R^2 değerleri (potansiyometrik performans özellikleri), hazırlanan 12 farklı membran bileşimindeki izoprenalin-seçici elektrot için Çizelge 4.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.

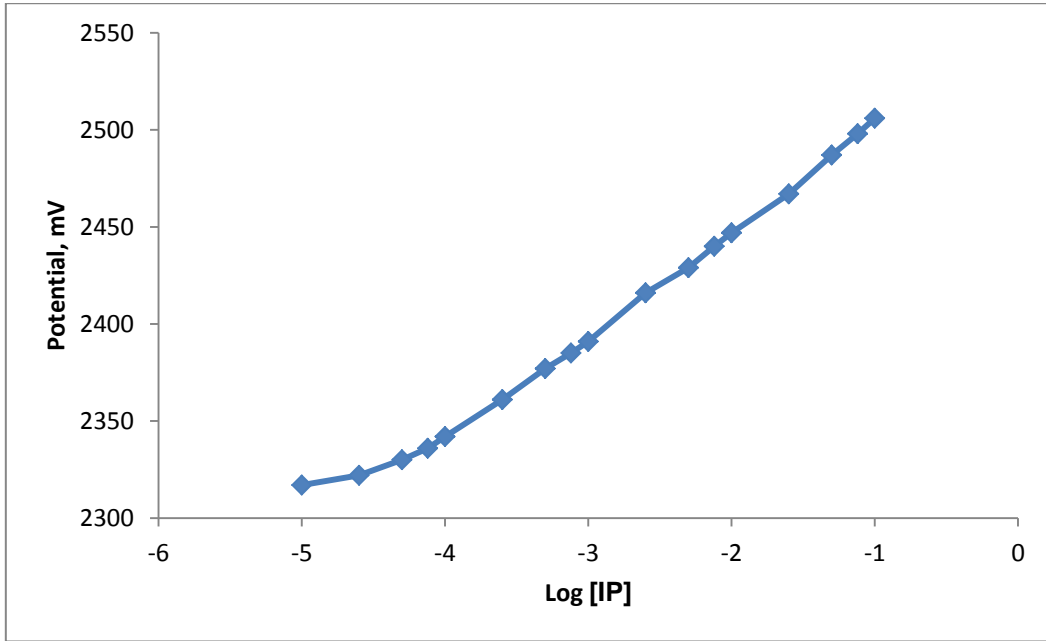
Elektrot numarası	Eğim, mV	Doğrusal çalışma aralığı, mol/L	R ²	LOD (Tayin Limiti), mol/L
A1	26	$1.0 \times 10^{-3} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9996	3.0×10^{-3}
A2	49.1	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9870	3.0×10^{-4}
A3	50.3	$1.0 \times 10^{-5} - 5.0 \times 10^{-1}$	0.9932	5.0×10^{-5}
A4	53.6	$1.0 \times 10^{-5} - 5.0 \times 10^{-1}$	0.9979	3.0×10^{-5}
A5	50.7	$1.0 \times 10^{-5} - 5.0 \times 10^{-1}$	0.9971	1.0×10^{-5}
A6	49.2	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9871	1.0×10^{-4}
A7	50.1	$1.0 \times 10^{-5} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9968	1.0×10^{-5}
A8	53.7	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9993	5.0×10^{-4}
A9	49.4	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9977	1.0×10^{-4}
A10	60.3	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9997	1.0×10^{-4}
A11	57.0	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9994	1.0×10^{-4}
A12	48.0	$1.0 \times 10^{-4} - 1.0 \times 10^{-1}$	0.9463	1.0×10^{-4}

Çizelge 4.2' ten de görüldüğü gibi en iyi performans özelliğini gösteren A4 numaralı izoprenalin-seçici elektrot olarak belirlenmiştir.

A-4 elektrodu için suda hazırlanmış $1.0 \times 10^{-1} \text{ M} - 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ izoprenalin HCl çözeltilerinin kalibrasyonundan elde edilen potansiyometrik davranış Şekil 4.1'de ve ilgili kalibrasyon grafiği ise Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



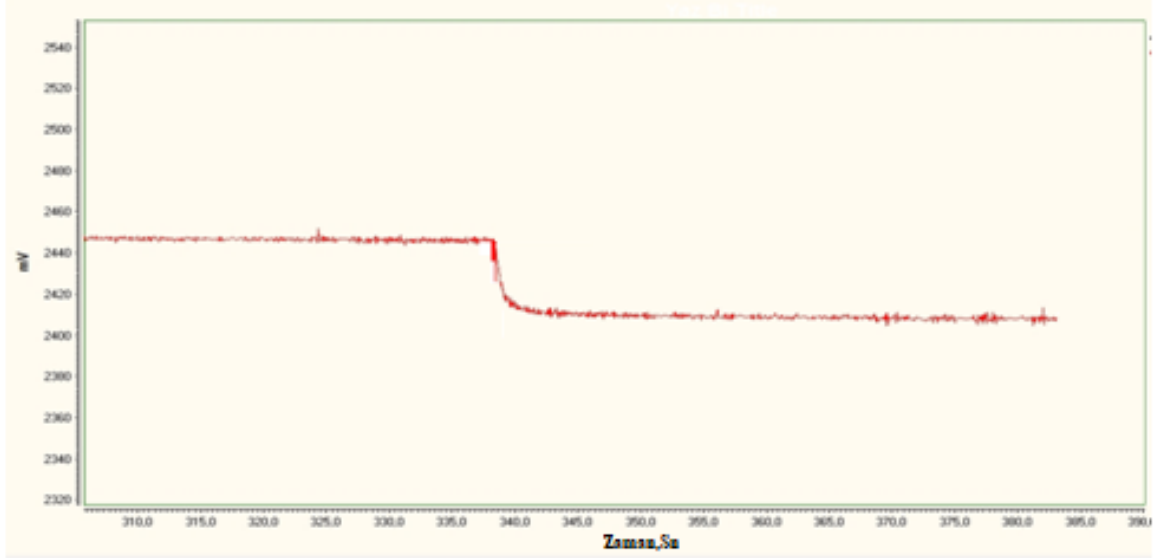
Şekil 4.1. (1) $1.0 \times 10^{-1} \text{ M}$, (2) 1.0×10^{-2} , (3) 1.0×10^{-3} , (4) 1.0×10^{-4} , (5) 1.0×10^{-5} , deiyonize suda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin potansiyel zaman grafiği.



Şekil 4.2. A-4 İzoprenalin seçici elektrodun kalibrasyon grafiği.

4.2.2. İzoprenalin-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi

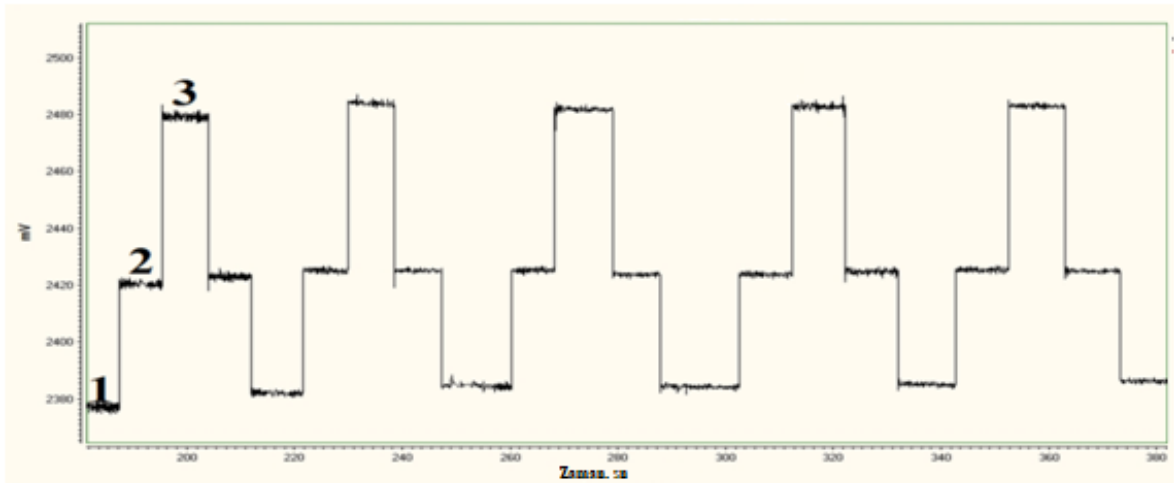
İzoprenalin-seçici elektrodun cevap süresinin tespit edilmesi amacıyla 10^{-3} M- 10^{-4} M izoprenalin HCl çözeltisine A4 izoprenalin-seçici elektrodu daldırılarak, çözelti sabit hız ile karıştırılırken, potansiyelin kararlı hale gelmesi için gerekli süre kaydedildi (t_{95}). Bu işlem 5 defa tekrarlanıp elektroda ait cevap süresi belirlendi. Şekil 4.3'te 10^{-4} M ve 10^{-3} M izoprenalin çözeltilerinde elektrodun cevap süresi görülmektedir. Elektrodun ortalama olarak cevap süresi yaklaşık < 15 sn olarak belirlendi.



Şekil 4.3. 10^{-4} M ve 10^{-3} M İzoprenalin çözeltilerinde izoprenalin-seçici elektrodun cevap zamanı.

4.2.3. İzoprenalin-seçici elektrodun deiyonize suda izoprenalin HCl çözeltileri için tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi

İzoprenalin-seçici elektrodun tekrarlanabilirliğini belirlemek amacıyla, en iyi sonuç aldığımız A-4 elektrodunun 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M izoprenalin HCl derişimine sahip çözeltilerinde art arda ölçümleri alındı. A-4 elektrodu için elde edilen tekrarlanabilirlik grafiği Şekil 4.4' de ve potansiyel ölçümleri Çizelge 4.3'te verilmiştir.



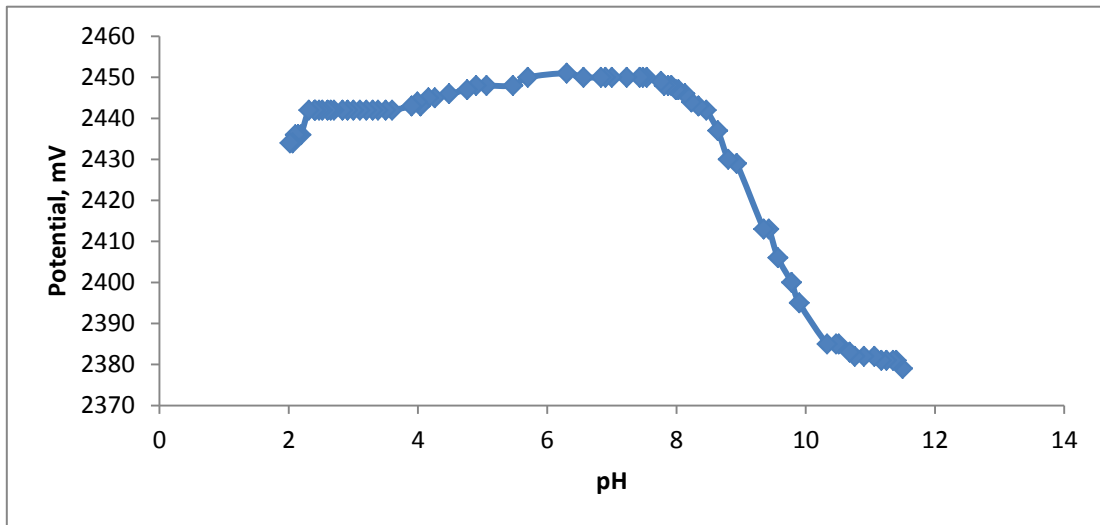
Şekil 4.4. A-4 elektrodu ile (1) 10^{-4} M, (2) 10^{-3} M ve (3) 10^{-2} M İzoprenalin HCl standart çözeltilerinin tekrarlanabilirliği.

Çizelge 4.3. 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M İzoprenalin HCl standart çözeltilerinin (10^{-2} M pH=7.4 tamponunda) izoprenalin-seçici elektrot ile tekrarlanabilirliği.

Konsantrasyon, M	Potansiyel, mV					X±STD
10^{-2}	2479	2484	2482	2482	2483	2482.0±1.87
10^{-3}	2420	2420	2424	2426	2426	2423.2±3.03
10^{-4}	2379	2383	2385	2385	2385	2383.4±2.61

4.2.4. İzoprenalin-seçici elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi

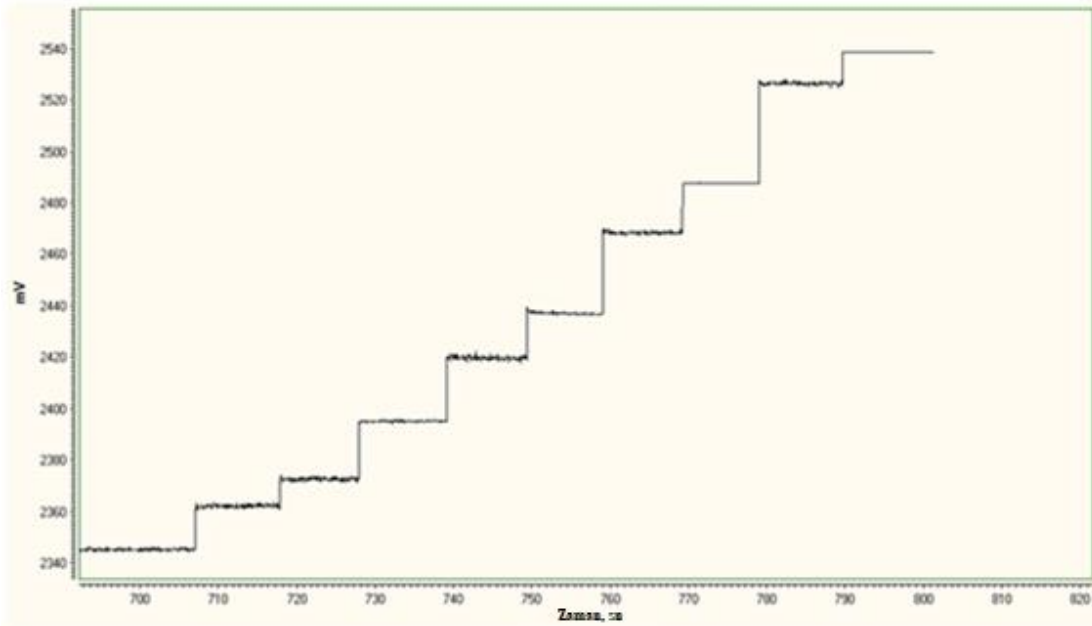
İzoprenalin-seçici elektroda ait pH çalışma aralığını belirlemek amacıyla, 50 mL 10^{-3} M izoprenalin HCl çözeltisi belirli bir hızda karıştırılarak referans elektrot, A4 izoprenalin- seçici elektrot ve pH elektrot eş zamanlı daldırılarak, 10^{-2} M HCl ve 10^{-2} M NaOH' den azar azar eklenip çözeltinin pH'sı değiştirildi. Her asit ve baz ilavesinden sonra, çözeltinin pH' sı ve potansiyometrik hücreden okunan potansiyel değerleri kaydedildi. Her bir pH değerine karşılık, elde edilen potansiyel değerleri grafiğe geçirildiğinde elde edilen grafik Şekil 4.5'de verilmiştir. Grafikten de görüldüğü üzere, pH=2.3-3.6 ve pH 5.7-7.9 aralığında iyon seçici elektrot sisteminden okunan potansiyel değerleri önemli derecede değişmemiştir. Bu sonuç bize bu pH aralığında hidronyum iyonunun elektrodun potansiyometrik cevabını etkilemediğini göstermektedir. Ancak pH değerinde yükselme oldukça elektrot potansiyellerinin hızla azaldığı görülmektedir. Bunun nedenin ise yükselen pH değerlerinde protonlanmış izoprenalin miktarının azalması olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.5. İzoprenalin-seçici elektrodun 10^{-3} M izoprenalin HCl çözeltisi için pH çalışma aralığı.

4.2.5. İzoprenalin-seçici elektrodun pH 7.4 Tris tamponunda izoprenalin çözeltisinde potansiyometrik performansı

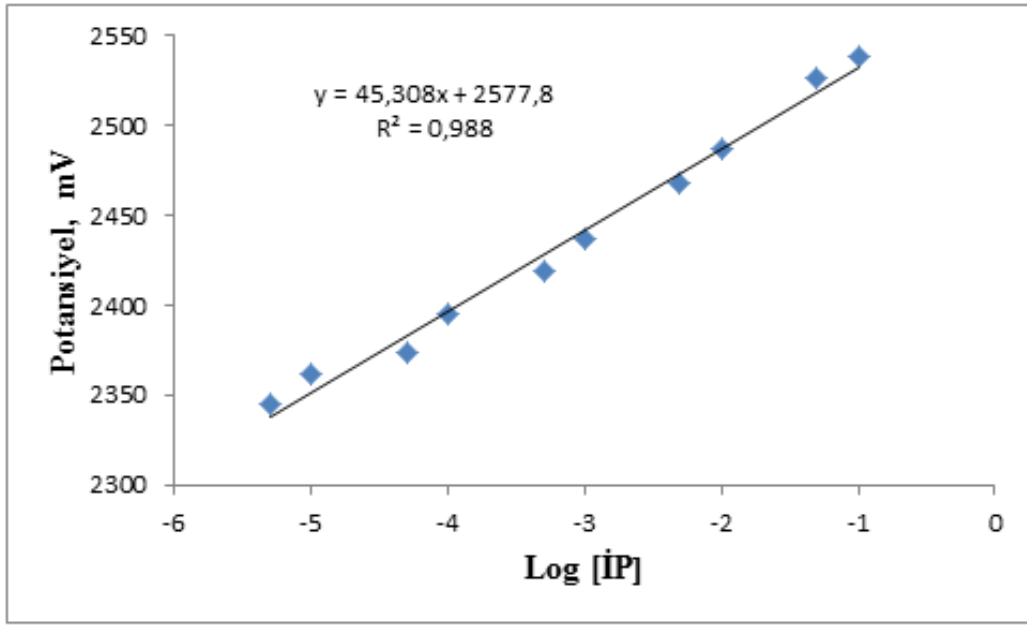
Bu elektrot bileşimi kullanılarak hazırlanan A4 numaralı elektrot ile farklı konsantrasyonlardaki pH 7.4 Tris tamponunda hazırlanmış standart izoprenalin çözeltilerinde alınan ölçümler Şekil 4.6' da verilmiştir.



Şekil 4.6. 5×10^{-6} , 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3} , 5×10^{-3} , 10^{-2} , 5×10^{-2} , 10^{-1} M pH=7,4 tris tamponunda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin potansiyel zaman grafiği.

4.2.6. İzoprenalin-seçici elektrodun pH 7.4 tamponunda izoprenalin çözeltilerinde doğrusal çalışma aralığı, eğim ve tayin sınırının belirlenmesi

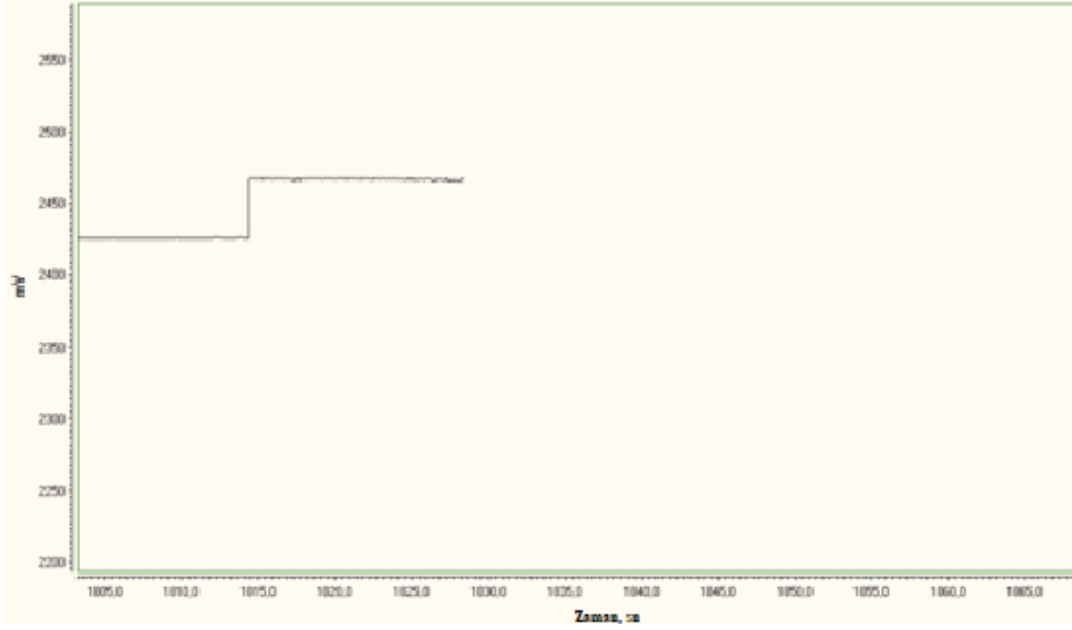
A4 izoprenalin-seçici elektrodun kalibrasyon eğrisinin eğimini belirlemek ve kalibrasyon eğrisini çizmek amacıyla, pH 7.4 tamponunda hazırlanmış bir seri izoprenalin çözeltisi (10^{-1} M- 10^{-6} M) kullanıldı. Ölçümlerden elde edilen kalibrasyon grafiği Şekil 4.7'de verilmiştir. Elektrot 1.0×10^{-1} - 5.0×10^{-6} M aralığında 45,3 mV 'luk bir eğimle doğrusal çalışmıştır. IUPAC'a göre tayin sınırı (Buck ve Lindner, 1994) 5.0×10^{-6} M olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.7. 5.0×10^{-6} , 1.0×10^{-5} , 5.0×10^{-5} , 1.0×10^{-4} , 5.0×10^{-4} , 1.0×10^{-3} , 5.0×10^{-3} , 1.0×10^{-2} , 5.0×10^{-2} , 10^{-1} M pH=7,4 tris tamponunda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin kalibrasyon grafiği.

4.2.7. pH 7.4 Tris tamponunda izoprenalin-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi

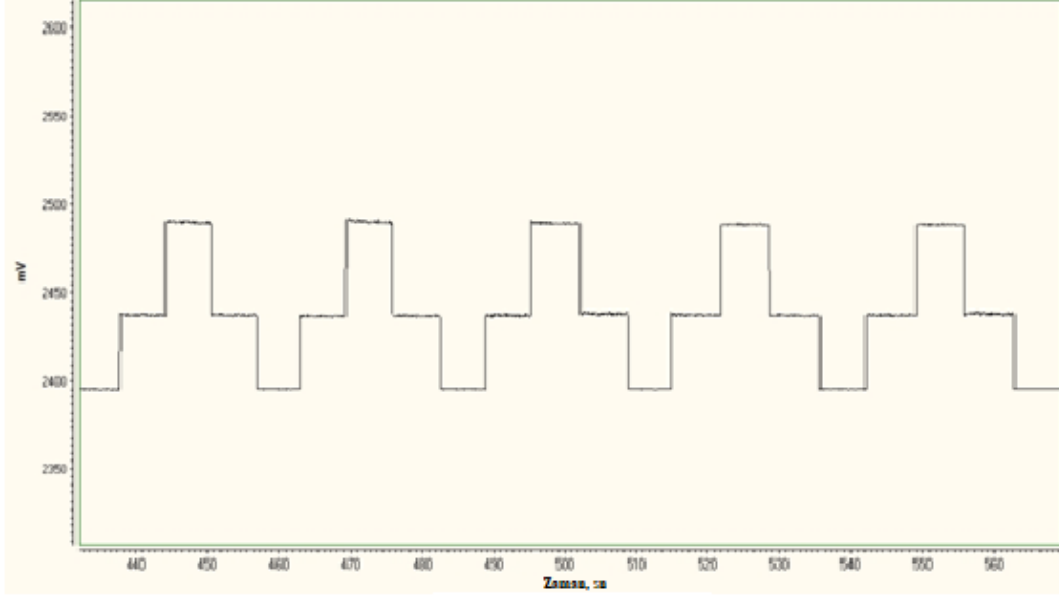
İzoprenalin-seçici elektrot kullanılarak, Standart 10^{-3} M ve 10^{-4} M pH 7.4 Tris tamponunda hazırlanmış izoprenalin çözeltisinde cevap zamanı < 5 sn olarak belirlenmiştir. Cevap zamanı için elde edilen grafik Şekil 4.8 'de verilmiştir.



Şekil 4.8. 10^{-4} M ve 10^{-3} M pH 7.4 Tris tamponunda hazırlanmış İzoprenalin çözeltilerinde izoprenalin-seçici elektrodun cevap zamanı.

4.2.8. pH 7.4 Tris tamponunda izoprenalin-seçici elektrodun tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi

İzoprenalin seçici elektrodun tekrarlanabilirliğini belirlemek amacıyla, pH 7.4 Tris tamponunda hazırlanmış standart 10^{-3} M ve 10^{-4} M izoprenalin çözeltilerinde art arda ölçümler olarak tekrar edilebilirlik belirlendi. Elde edilen potansiyel ölçümleri tekrar edilebilirliğin iyi olduğunu göstermiş olup, Şekil 4.9' da verilmiştir. Elde edilen standart sapma ve ortalama değerleri, Çizelge 4.4' de gösterilmiştir.



Şekil 4.9. 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M pH 7.4 Tris tamponunda hazırlanmış İzoprenalin HCl standart çözeltilerinin izoprenalin-seçici elektrot ile tekrarlanabilirliği.

Çizelge 4.4. 10^{-2} M, 10^{-3} M ve 10^{-4} M pH=7.4 tamponunda izoprenalin HCl standart çözeltilerinin izoprenalin-seçici elektrot ile tekrarlanabilirliği.

Konsantrasyon, M	Potansiyel, mV								X±STD
10^{-2}	2489	2490	2489	2488	2488	2489	2489	2489	2488.8±0.7
10^{-3}	2438	2438	2438	2438	2438	2438	2438	2438	2438 ± 0
10^{-4}	2396	2396	2396	2396	2396	2396	2396	2396	2396 ± 0

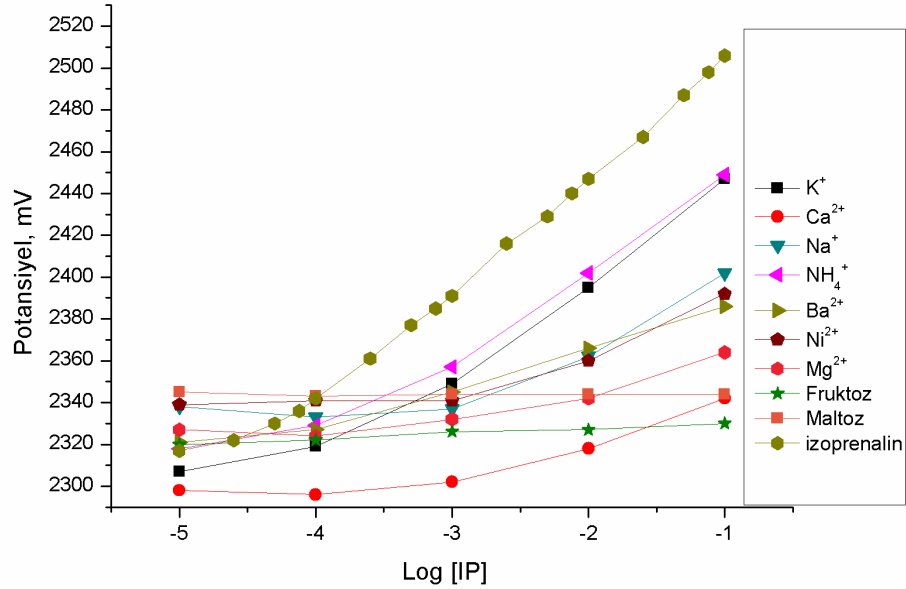
4.2.9. İzoprenalin-seçici elektrodun seçiciliğinin belirlenmesi

Yaygın olarak bulunan bazı toprak alkali metallerin, bazı alkali metallerin, ağır metallerin, fruktoz, maltoz gibi bazı organik moleküllerin izoprenalin-seçici elektrodun cevabına etkilerini belirlemek amacıyla ayrı çözelti metodu ($E_A = E_B$) kullanılarak bu türlere karşı seçicilik katsayıları hesaplandı. Seçicilik sabitlerinin hesaplanmasında girişim yapan iyonların 1×10^{-2} M çözeltilerinde ölçülen potansiyel değerlerine karşılık gelen izoprenalin derişimleri kalibrasyon eğrisi ile tespit edildi. Girişim yapan iyonun 1×10^{-2} M derişimi için elde edilen potansiyel değerinin izoprenalin için elde edilen kalibrasyon eğrisinde karşılık gelen derişim değeri seçicilik sabiti hesaplama eşitliğinde yerine konularak herbir bozucu katyon ve organik molekül için elektrodun seçicilik sabiti belirlendi. Seçicilik sabitleri değerlendirildiğinde elektrodun, ölçülen iyonlara

karşı oldukça seçici olduğu görüldü. Çizelge 4.5' te her bir tür için elde edilen seçicilik katsayıları, Şekil 4.10' da ise elde edilen seçicilik grafiği verilmiştir.

Çizelge 4.5. İzoprenalin-seçici elektrodun bazı türlere karşı seçicilik katsayıları.

İyonlar	$K^{pot}A,B$	$-\log K^{pot}A,B$
Ni^{2+}	1.81×10^{-3}	2.74
Ba^{2+}	2.39×10^{-3}	2.62
NH_4^+	1.24×10^{-1}	0.91
Mg^{2+}	7.94×10^{-4}	3.10
Na^+	1.98×10^{-2}	1.70
K^+	8.99×10^{-3}	1.05
Ca^{2+}	2.64×10^{-4}	3.58
Fruktoz	3.98×10^{-3}	2.40
Maltoz	8.70×10^{-4}	3.06

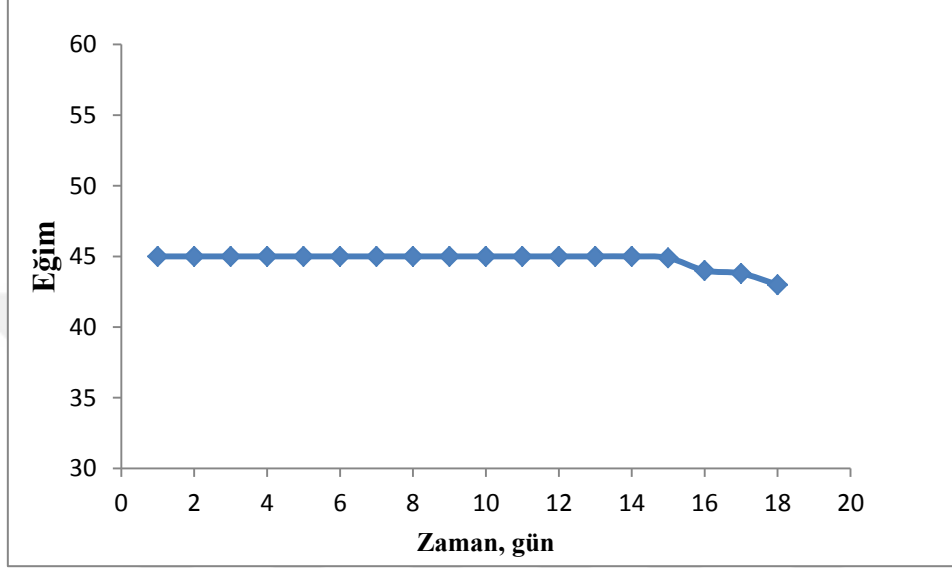


Şekil 4.10. İzoprenalin-seçici elektrodun secicilik grafiği.

4.2.10. pH 7.4 izoprenalin-seçici elektrodun kullanım ömrünün belirlenmesi

İP-seçici elektrodun, 5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-1} M derişim aralığında kullanım ömrünü belirlemek için, izoprenalin-seçici elektrot ile belirli günlerde ölçümler alındı. Ölçümler

yapılmadan önce elektrotlar 1.0×10^{-2} M izoprenalin HCl çözeltisinde her defasında yarım saat şartlandırıldı. Elektrot kullanılmadığında, oda şartlarında, karanlık ve kapalı bir ortamda bekletildi. Elde edilen ölçüm sonuçları ölçülen güne karşı eğim değerleri grafiğe geçirilerek Şekil 4.11' deki grafik elde edildi.



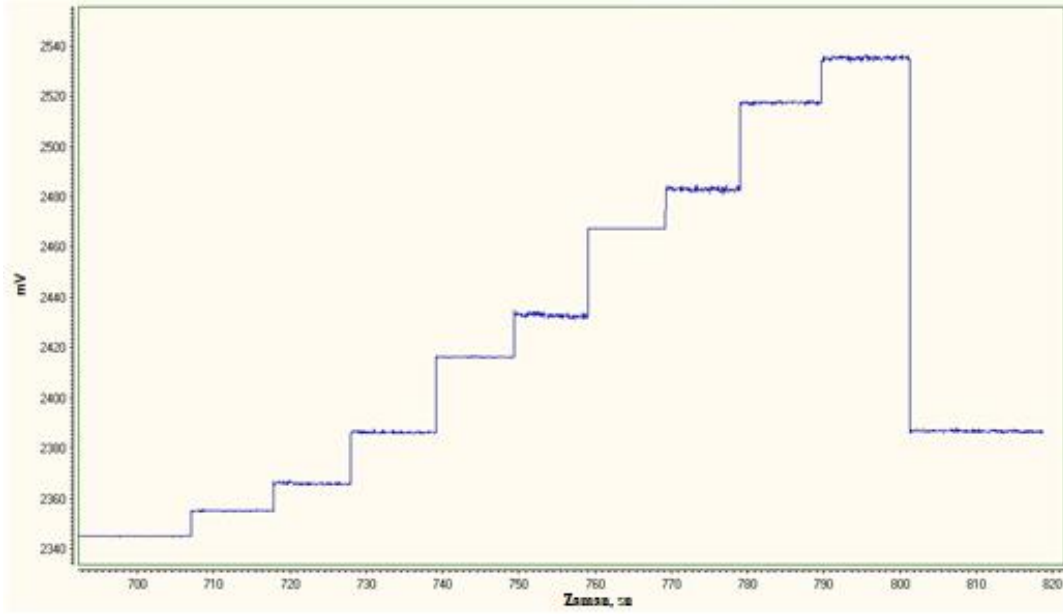
Şekil 4.11. İzoprenalin-seçici elektrodun kullanım ömrünü gösteren grafik.

Grafik incelendiğinde, elektrodun kullanım ömrünün 15 gün olduğu belirlenmiştir.

4.3. İzoprenalin-Seçici Elektrodun Numuneye Uygulanması

9.0 mL pH=7.4 Tris tamponu üzerine 1 mL izoprenalin ampül eklendi. İzoprenalin içeren ilaçtaki etken madde miktarı belirlendi.

Ampül formundaki ilaçta PVC membran İzoprenalin-seçici elektrodun uygulaması sonucu elde edilen ölçüm sonucu Şekil 4.12' de gösterilmiştir.



Şekil 4.12. 5.0×10^{-6} M- 1.0×10^{-1} M İzoprenalin HCl standart çözeltileri ve ilaç numunesinin potansiyel-zaman grafiği.

Çizelge 4.6. Ampül formunda izoprenalin HCl içeren numunede izoprenalin-seçici elektrodun uygulaması.

İzoprenalin HCl içeren numune	Etiket miktarı (mg/mL)	Bulunan miktar (mg/mL)	% Verim
Isuprel	0.2	0.202	101.2±0.2



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İzoprenalinin farklı iyon çiftlerinin kullanılmasıyla hazırlanan PVC membran izoprenalin seçici potansiyometrik elektrotlar içerisinde, İP-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrodun potansiyometrik özellikleri incelendiğinde, diğer iyon çiftleri (İzoprenalin-reynekat, İzoprenalin -fosfotungstat, İzoprenalin -tugstosilikat, İzoprenalin -tetrafenilborat) ile hazırlanan elektrotlardan çok daha iyi potansiyometrik davranış sergilendiği gözlenmiştir. Geliştirilen elektrodun optimum membran bileşimi % 3 İzoprenalin, % 32 PVC, % 64 NPOE ve % 1 iyonikleştirici bileşimine sahip olduğu tespit edilmiştir. Elektrodun yaygın kullanılan katyonik, anyonik ve organik türlere karşı oldukça seçici potansiyometrik davranış sergilediği görülmüştür. Bu özelliği ile geliştirilen elektrot, karmaşık matriks ortamlarında izoprenalinin direkt olarak doğru, hassas ve güvenilir bir şekilde tayinini mümkün kılmaktadır. Elektrodun cevap süresi 5 sn' den küçüktür ve izoprenalinin oldukça hızlı tayinine imkan vermektedir. pH çalışma aralığı biyolojik sıvılarda uygulama imkanı vermektedir. Elektrot, 15 gün boyunca doğrusal çalışma aralığındaki eğimde herhangi bir değişiklik olmadan kullanılabilir. Geliştirilen elektrot, içerisinde etiket değeri olarak 0.2 mg/mL izoprenalin içerdiği bilinen ampül ilacın izoprenalin miktarının belirlenmesi çalışmalarında başarıyla uygulanmıştır. Ensafi ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada İzoprenalin tayini için tel kaplı membran seçici elektrot geliştirmişlerdir. Elektroaktif madde olarak, Naftiletilediamin dihidroklorür-tetrafenil boran iyon değiştirici kullanarak, doğrusal çalışma aralığını, 1.0×10^{-2} M– 5.0×10^{-6} M olarak, pH çalışma aralığını 3.0-6.8 olarak belirlemişlerdir. Bizim geliştirdiğimiz sensörün doğrusal çalışma aralığı daha geniş olup, standart ekleme yöntemine gerek duyulmadan yüksek seçiciliği sayesinde numunede doğrudan tayin başarıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca sensör çalışılan pH' nın uygun olması nedeni ile biyolojik sıvılarda kolaylıkla uygulanabilir.

Geliştirilen elektrodun; maliyetinin düşük olması, basitçe hazırlanabilmesi, duyarlı, hızlı ve seçici ölçümler sunması, geniş bir doğrusal çalışma aralığına sahip olması ayrıca düşük tayin limitine sahip olması nedeni ile pahalı, ölçüm süresi uzun zaman alan, karmaşık tekniklere alternatif olarak kullanılabilir. Bununla birlikte cevap süresinin kısa olması, akış enjeksiyon analizinde dedektör olarak kullanım potansiyeli sunmaktadır.



KAYNAKLAR

- Al-Warthan, A., Al-Tamrah, A. S., A. Al-Akel, A., 1994. Determination of isoprenaline using flow injection analysis with lucigenin chemiluminescence using flow injection analysis. *Analytical Science*, **10** (3): 449-451
- Abbas, M. N., Abdel-Fattah, A. A., Zahran, E., 2004. A novel membrane sensor for histamine H1 receptor antagonist fexofenadine. *Analytical Sciences*, **20** (8): 1137-1142.
- Abdel-Ghani, N. T., Hussein, S. H., 2003. Determination of ambroxol hydrochloride in pure solutions and some of its pharmaceutical preparations under batch and FIA conditions. *II Farmaco*, **58** (8): 581-589.
- Abdel-Ghani, N. T., Hussein S. H., 2010. Determination of diphenylpyraline hydrochloride in pure solutions and pharmaceutical preparations using ion selective electrodes under batch and fia conditions. *Analytical Letters*, **43** (4): 582-602.
- Abu-Shawish, H. M., Al-Dalou, A. R., Abu Ghalwa, N., Abou Assi, A. A., 2010. Potentiometric sensor for determination of tramadol hydrochloride in pharmaceutical preparations and biological fluids. *Pharmaceutica Analytica Acta*, **1** (1): 103-109.
- Abu-Shawish, H. M., Abu Ghalwa, N., Khraish, G. I., Hammad, J., 2010. A new potentiometric sensor for determination of pethidine hydrochloride in ampoules and urine. *American Journal of Analytical Chemistry*, **2** (1): 56-65
- Al-Attas, A. S., 2009. Construction and analytical application of ion selective bromazepam sensor. *International Journal Electrochemical Science*, **4** (1): 20-29.
- Altunöz Erdoğan, D., 2011. *Bazı Antidepresan İlaç Etken Maddelerinin Tayini İçin Elektrokimyasal Yöntemler Geliştirilmesi ve Bunların Analitik Uygulamaları* (doktora tezi, basılmamış). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Taşdemir Hüdai, İ., 2011. *Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlardaki Etken Maddelerin Tayini İçin Elektrokimyasal Yöntemlerin Geliştirilmesi ve Analitik Uygulamaları* (doktora tezi, basılmamış). Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ammann, D., Bissig, R., Gugli, M., Pretsch, E., Simon, W., Borowitz, I.J., Weiss, L., 1975. Preparation of neutral ionophores for alkali and alkaline earth metalcations and their application in ion selective membrane electrodes. *Helvetica Chimia Acta*, **58** (6): 1535-1548.
- Ammar, R. A., Otaif, H., Al-Warthan, A., 2012. Quantitative determination of duloxetine hydrochloride in pharmaceuticals and urine using prepared Ion selective membrane electrode. *International Journal Electrochemical Science*, **7**: 2531-2542.
- Anker, P., Wieland, E., Ammann, D., Dohner, R. E., Asper, R., Simon, W., 1981. Neutral carrier based ion-selective electrode for the determination of total calcium in blood serum. *Analytical Chemistry*, **53** (13): 1970-1974.
- Arida, H., Ahmed, M., Ali, A., 2009. Preparation, characterization, and analytical application of ramipril membrane-based ion-selective electrode. *International Journal of Analytical Chemistry*, **954** (83): 1-7.

- Arvand, M., Vejdani, M., Moghimi, M., 2008. Construction and performance characterization of an ion selective electrode for potentiometric determination of atenolol in pharmaceutical preparations. *Desalination*, **225** (1-3): 176-184.
- Beitollahi, H., Sheikhshoae, I., (2011). Electrocatalytic and simultaneous determination of isoproterenol, uric acid and folic acid at molybdenum (VI) complex-carbon nanotube paste electrode, *Electrochimica Acta*, **56** (27): 10259-10263.
- Besergil, B., 2016. Enstrümantal Analiz Temel İlkeler. Ankara: Gazi Kitabevi
- Boz, H., 2015. *Potansiyometrik İzoniazid-Seçici Elektrot Geliştirilmesi ve Farmasotik Numunelerinde Uygulamaları* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Erzincan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzincan.
- Buck, R.P., Lindner, E., 1994. Recommendations for nomenclature of ion-selective electrodes. *Pure and Applied Chemistry* **66** (12): 2527-2536.
- Crespo, G. A., 2010. *Solid Contact' İon Selective Electrodes Based on Carbon Nanotubes* (doktora tezi basılmamış). Universitat Rovira I Virgili Department of Analytical Chemistry and Organic Chemistry, Tarragona, Spain, 178.
- Çoldur, F., 2011. *Potansiyometrik Çoklu Mikro-sensör Sisteminin Tasarımı ve Uygulamaları* (doktora tezi, basılmamış). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Çil, B., (2014). *Fenollere Duyarlı Potansiyometrik Mikro Biyosensörler ve Uygulamalar*. Yüksek Lisans Tezi, Giresun üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Giresun.
- Deelder, R.S., Linnsen, H. A., Koen, J. G., Beeren, A. B., 1981. A potentiometric membrane cell as detector in liquid chromatography. *Journal Chromatography* **203**: 153-163.
- Drozd, J., Hopkala, H., 2004. Cyproheptadine ion-selective electrodes and their applications in some pharmaceutical formulations. *Desalination*, **163**: 119-125.
- Ensafi, A. A., Allafchian, A., Rezaei, B., 2015. PVC membrane selective electrode for determination of isoproterenol based on naphthylethylenediamine dihydrochloride-tetraphenyl boranuide. *Analytical & Bioanalytical Electrochemistry*, **7** (5): 569-581
- Erdem, A., Ozsoz, M., Kirilmaz, L., Kilinc, E., Dalbasti, T., 1997. Diphenhydramine-selective plastic membrane sensor and its pharmaceutical applications. *Electroanalysis*, **9** (12): 932-935.
- Fiedler, U., Ruzicka, J., 1973. Valinomycin based potassium electrode with nonporous polymer membrane and solid-state inner reference system. *Analytica Chimica Acta*, **67** (1) : 179-193.
- Fujimura, N., Sumita, S., Narimatsu, E., Nakayama, Y., Shitnohe, Y., Namiki, A., 2000. Effects of Isoproterenol on Diaphragmatic Contractility in Septic Peritonitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **161** (2): 440-446.
- Garcia, M. S., Ortuno, J. A., Albero, M. I., Abuherba, M. S., 2009. Development of membrane selective electrode for determination of the antipsychotic sulphiride in pharmaceuticals and urine. *Sensors*, **9** (6): 4309-4322.
- Garcia, M. S., Ortuno, J. A., Cuartero, M., Abuherba, M. S., 2011. Use of a new ziprasidone-selective electrode in mixed solvents and its application in the analysis of pharmaceuticals and biological fluids. *Sensors*, **11** (9): 8813-8825.

- Ganjali, M. R., Aghili, S., Larijani, B., Ghasemi, M. H., 2014. Potentiometric determination of betahistine in pharmaceutical formulations by drug selective sensors. *International Journal Electrochemical Science*, **10**: 1893-1903.
- Ganjali, M. R., Alipour, A., Riahi, S., Norouzi, P., 2009. Design and construction of a naltrexone selective sensor based on computational study for application in pharmaceutical analysis. *International Journal Electrochemical Science*, **4**: 1153-1166.
- Ganjali, M. R., Pirzadeh-Naeni, S., Faridbod, F., Attar H., Hosseini M., Norouzi, P., 2011. Nano-composite carbon paste electrode and pvc membrane sensor for potentiometric determination of erythromycin. *International Journal Electrochemical Science*, **6**: 1968-1980.
- Gökdağ, Z., 2011. *Metal İyonlarının Sulu Çözeltilerden Aktif Karbon Kumaşı Üzerine Adsorpsiyon ve Elektrosorpsiyonlarının İyon Seçici Elektrotlar Kullanarak İncelenmesi* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Hassan, S. S. M., Kamel, A. H., El-Naby, H. N., 2013. Membrane sensors for static and hydrodynamic potentiometric assessment of cetirizine drug in pharmaceutical formulations. *European Chemical Bulletin* **2** (5): 232-237.
- Howland, R.D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., 2006. *Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology*.3.
- Issa, Y. M., Ibrahim, H., Abu-Shawish, H. M., 2005. Carbon paste electrode for the potentiometric flow injection analysis of drotaverine hydrochloride in serum and urine. *Microchimica Acta*, **150** (1): 47-54.
- Johnson, R. D., Bachas, L. G., 2003 Ionophore-based ion-selective potentiometric and optical sensors. *Anal. Bioanal. Chem.*, **376** (3): 328-341.
- Karimi-Maleh, H., Keyvanfard, M., Alizad, K., Khosravi, V., Asnaashariisfahani, M., 2012. Electrocatalytic determination of glutathione using multiwall carbon nanotubes paste electrode as a sensor and isoprenaline as a mediator. *International journal of Electrochemical Science*, **7**: 6816-6830
- Kaymaz, M., (2001). "Sütçü İneklerde Erken Postpartum Dönemde Ovaryum Aktivitesinin Uyarılması Üzerine Çalışmalar". *Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, **48**: 75-82.
- Keyvanfard, M., Alizad, K., 2016. Determination of isoproterenol in pharmaceutical and biological samples using a pyrogallol red multiwalled carbon nanotube paste electrode as a sensor. *Chinese Journal of Catalysis*, **37** (4): 579-583
- Kissinger, P. T., Heineman, W. R., 1996. *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*. Marcel Dekker. Inc. Second Edition, New York. 983.
- Konopka, A., Sokalski, T., Lewenstam, A., Maj-Zurawska, M., 2006. The influence of the conditioning procedure on potentiometric characteristics of solid contact calcium-selective electrodes in nanomolar concentration solutions. *Electroanalysis*, **18** (22), 2232-2242.
- Lenik, J., Wardak, C., Marczevska, B., 2008. Properties of naproxen ion-selective electrodes. *Central European Journal Chemistry*, **6** (4): 513-519.
- Lima, J. L., Montenegro, M. C., Sales, M. G., 1998. Cefuroxime selective electrodes for batch and fia determinations in pharmaceutical preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **18** (1-2): 93-103.
- Lüllman. H., Mohr. K., Ziegler. A., Bieger. D., 2000. *Color Atlas of Pharmacology*, Second edition. Stuttgart. 342.

- Maleki, R., Matin, A. A., Jouyban A., 2006. A membrane sensor for selective determination of bisacodyl in tablets. *Journal of The Chinese Chemical Society*, **53** (3): 613-618.
- Manjusha, 2009. *Potentiometric Performances of Thiuram Sulphides as Coated-Wire Ion Selective Electrode for Ag(I) Ions*(Master Thesis). Thapar University School of Chemistry and Biochemistry, Punjab.
- Milli Eğitim Bakanlığı. (2017). *Sinir ve Endokrin Sistem Etkili İlaçlar*. Ankara: Milli Eğitim Bakanlığı. 4-18.
- Mostafa, G. A. E., 2003. PVC matrix membrane sensor for potentiometric determination of metoclopramide hydrochloride in some pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **31** (3): 515-521.
- Nagasaraswathi, M., Rafi, P., Aleemuddin, M. A., Gopi Chand, K., Sravanıa, K., 2013. Effect of indigofera tinctoria linn against isoproterenol induced myocardial infarction on albino wistar rats. *Journal of Current Chemical and Pharmaceutical Sciences*, **3** (4): 222-230
- Nassory, N. S., Maki, S. A., Ali, M. A., 2007. Preparation and characterization of an atenolol selective electrode based on a PVC matrix membrane. *Turk J. Chem.*, **31**: 75-82.
- Muslinkina, L., 2004. *Molecular Recognition Studies with Ion-Selective Membranes: Complexation in The Bulk and Molecular Recognition on The Surface* (Ph.D Thesis). Swiss Federal Institute of Technology, Zurich.
- Nagele, M., Mi, Y., Bakker, E., Pretsch, E., 1998. Influence of lipophilic inert electrolyte on the selectivity of polymer membrane electrodes. *Analytical Chemistry*, **70**: 1686-1691.
- Nassory, N. S., Maki, S. A., Ali, M. A., 2007. Preparation and characterization of an atenolol selective electrode based on a PVC matrix membrane. *Turk Journal Chemistry*, **31**: 75-82.
- Papas, E. S., Chaldezios, C. N., Atta-Politou, J., Koupparis M. A., 2010. Construction of a fluoxetine ion chemical sensor and its application for the determination of pka value of fluoxetine conjugated acid, complexation study with b-cyclodextrin and formulations assay. *Analytical Letters*, **43**: 2171-2183.
- Özkoca, I., 2011. *Kronik İzoprenalin İnfüzyonunun Siçan Kalbindeki Beta Adrenoseptör Altipleri Üzerindeki Fonksiyonel ve Moleküler Etkisi*. (Doktora tezi). Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Qin, Y., Peper, S., Bakker, E., 2002. Plasticsizer-free polymer membrane ion-selective electrodes containing methacrylic copolymer matrix. *Electroanalysis*, **14** (19): 1375-1381.
- Rizk, M. S., Abdel-Ghani, N. T., El Nashar, R. M., 2001. Construction and performance characteristics of terbutaline plastic membrane electrode in batch and fia conditions. *Microchemical Journal*, **70** (2): 93-101.
- Roushani, M., Farokhi, S. J., 2015. Amperometric Detection of Isoprenaline Based on Glassy Carbon Electrode Modified by Iridium Oxide Nanoparticles. *J. Braz Chemistry*, **26** (5): 1034-1042
- Sakaki, T., Harada, T., Deng, G., Kawabata, H., Kawahara, Y., Shinkai, S., 1994. On the selection of the optimal plasticizer for calix[n]arene-based ion selective electrodes: possible correlation between the ion selectivity and the "softness" of plasticizer. *Journal of Inclusion Phenomena*, **4** (17): 377-392.

- Saprygina, A. N., Tsoi, A. N., Kukes, V. G., 1991. Determination of isoprenaline in blood plasma by hplc with electrochemical detection. *Pharmaceutical chemistry journal*, **24** (9): 543-544
- Sardohan Köseoğlu, T., 2011. *Oksimetre Kullanılarak İyon Seçici Elektrot Hazırlanması* (doktora tezi, basılmamış). Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Schoning, M. J., Krause, R., Block, K., Musahmeh, M., Mulchandani, A., Wang, J., 2003. A dual amperometric/potentiometric fia-based biosensör for the distinctive detection of organophosphorus pesticides. *Sensors and Actuators B*, **95** (1-3): 291-296.
- Skoog, D. A., Holler, F. J., Nieman, T. A., 1998. *Enstrümantal Analiz İlkeleri. 1. Basım* (Ed: Kılıç, E., Köseoğlu, F., Yılmaz, H.), Bilim Yayıncılık, Ankara, Türkiye.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., 1990. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, Saunders College Publishing, Rinehart and Winston Inc., 496 s.
- Sousa, T. F. A., Amorim, C. G., Montenegro, M. C. B. S. M., Araujo, A. N., 2012. Cyclodextrin based potentiometric sensor for determination of ibuprofen in pharmaceuticals and waters. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **176**: 660-666.
- Suzuki, K., Tohda, K., Shirai, T., 1987. Response amplification of an ion-selective electrode. *Analytical Letters*, **20** (11): 1773-1779.
- Topcu, C., 2009. *Yeni Sentezlenen Schiff Bazlarının Kimyasal Sensörlerde Aktif Bileşenler Olarak Kullanımının Araştırılması* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Tsujimura, Y., Sunagawa, T., Yokoyama, M., Kimura, K., 1996. Sodium ion selective electrodes based on silicone-rubber membranes covalently incorporating neutral carriers. *Analyst*, **11**: 1705-1709.
- Tümür, M., 2007. *Potansiyometrik Sistemlerin Seçici Elektrot Geliştirilmesi ve Farmasötik Numunelerinde Uygulanması* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Türkmen, F., 2010. *Kompozit PH Sensor Geliştirilmesi Ve Asit-Baz Titrasyonlarında Uygulanması* (yüksek lisans tezi, basılmamış). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Umezawa, Y., Buhlmann, P., Umezawa, K., Tohda, K., Amemiya, S., 2000. Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes part 1 inorganic cations. *Pure and Applied Chemistry*, **72** (10): 1851-2082.
- Voet, D., Voet, J.G., 1995. *Biochemistry (Second Edition)*, New York : John Wiley & Sons Inc.
- Wang, J., 2006. *Analytical Electrochemistry*. Third edition, John Wiley, New Jersey. 250.
- Yun, S. Y., Hong, Y. K., Oh, B. K., Cha, G. S., Nam, H., 1997. Potentiometric properties of ion-selective electrodes membranes based on segmented polyetherurethane matrices. *Analytical Chemistry*, **69** (5): 868-873.
- Zareh, M. M., 1994. Fabrication of an ion-selective electrode for determination of propylhexedrine. *Microchimica Acta*, **116** (4): 239-246.
- Zhaohong, T., 2009. Determination of isoprenaline hydrochloride injection by HPLC. *China pharmaceutical*, **6**: 1006-4931
- Zuman, P., 2006. Principles of applications of polarography and voltammetry in the analysis of drugs (invited review). *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, **31**: 97-115.



ÖZ GEÇMİŞ

Van'ın Özalp ilçesi'nde 1987 yılında doğdu. İlkokulu Van'ın Özalp İlçesi'ne bağlı A. Balçıklı Köyü'nde orta öğretimini Özalp Yatılı İlk Öğretim Bölge Okulu'nda ve lise eğitimini Yabancı Dil Ağırlıklı Atatürk Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında ÖSYM tarafından Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesine yerleştirildi ve 2011 yılında mezun oldu. 2016 yılı Şubat ayında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı.





VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 24/07/2019

Tez Başlığı / Konusu: Potansiyometrik İzoprenalin-Seçici Elektrot Geliştirilmesi ve Uygulamaları


Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 61 sayfalık kısmına ilişkin, 24/07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 18 (Onsekiz) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Tarih ve İmza
24/07/2019


Adı Soyadı: Oktay OZARSLAN

Öğrenci No: 159102129

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Tezli Yüksek Lisans

Statüsü: Y. Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR


Dr. Öğr. Üyesi Gülşah SAYDAN KANBEROĞLU

ENSTİTÜ ONAYI

UYGUNDUR


Enstitü Müdürü

