

**ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POTANSİYOMETRİK İZONİAZİD-SEÇİCİ ELEKTROT
GELİŞTİRİLMESİ VE FARMASOTİK NUMUNELERİNDE
UYGULAMALARI**

Hakan BOZ

**KİMYA
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
2015**

Her Hakkı Saklıdır

Yrd. Doç Dr. Fatih ÇOLDUR danışmanlığında, Hakan BOZ tarafından hazırlanan bu çalışma 27.04.2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Müberra ANDAÇ

İmza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Osman ÇUBUK

İmza:

Üye : Yrd. Doç. Dr. Fatih ÇOLDUR

İmza:

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

05.06/2015


Doç. Dr. Ali SÜLÜN
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

POTANSİYOMETRİK İZONİAZİD-SEÇİCİ ELEKTROT GELİŞTİRİLMESİ VE FARMASOTİK NUMUNELERİNDE UYGULAMALARI

Hakan BOZ

Erzincan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Fatih ÇOLDUR

Bu tez çalışmasında, farmasotik bir ilaç etken maddesi olan izoniazidi tayin etmek için kullanılan potansiyometrik bir iyon seçici elektrot (İSE) geliştirildi. İzoniazid-Tetrafenilborat, İzoniazid-Fosfotungstat, İzoniazid-Fosfomolibdat ve İzoniazid-Reinekat iyon çiftleri sentezlendi. Elementel analiz sonuçları; İzoniazid-Tetrafenilborat, İzoniazid-Fosfotungstat, İzoniazid-Fosfomolibdat ve İzoniazid-Reinekat iyon çiftlerinde İzoniazid-Anyon birleşme oranlarının sırasıyla 1:1, 3:1, 3:1 ve 1:1 olduğunu gösterdi. Sentezlenen iyon çiftleri elektrot membranlarının yapısında iyonofor madde olarak kullanıldı. Membran optimizasyonu için, sentezlenen iyon çiftleri kullanılarak değişik kompozisyonlarda PVC membran iyon seçici elektrotlar üretildi ve bu elektrotların potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. En iyi potansiyometrik performans özelliklerini % 3.0 İzoniazid-Tetrafenilborat iyon çifti, % 67.0 Nitrofeniloktiller, % 30.0 Polivinilklorür bileşimine sahip elektrodun sergilediği belirlendi. Bu elektrodun doğrusal çalışma aralığı 5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-2} M, 10 katlık konsantrasyon değişimindeki eğimi, 41.2 mV; tayin limiti, 2.0×10^{-6} M; pH çalışma aralığı, 1-4; cevap zamanı, ≈ 30 s olarak belirlendi. Elektrot oldukça tekrarlanabilir bir potansiyometrik cevap sergilemiştir. Elektrot kullanılarak tüberküloz tedavisinde kullanılan iki adet farklı ilaç tabletinin izoniazid içeriği belirlendi. Elde edilen sonuçlar karşılaştırma yöntemi olarak seçilen UV tekniğinden elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Potansiyometrik teknik kullanılarak elde edilen sonuçların % 95 güven seviyesinde UV tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görüldü.

2015, 72 sayfa

Anahtar Kelimeler: Potansiyometri, iyon-seçici elektrot, izoniazid, farmasotik analizi, iyon çifti, tüberküloz, PVC membran elektrot, potansiyometrik ilaç tayini

ABSTRACT

Master Thesis

**DEVELOPMENT OF POTENTIOMETRIC ISONIAZID-SELECTIVE
ELECTRODE AND ITS APPLICATIONS IN PHARMACEUTICAL SAMPLES**

Hakan BOZ

Erzincan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Fatih ÇOLDUR

In this thesis study; a potentiometric ion-selective electrode (ISE) for the determination of isoniazid, which is a drug active ingredient, was developed. Isoniazid-Tetraphenylborate, Isoniazid-phosphotungstate, Isoniazid-Phosphomolibdate, Isoniazid-Reineckate ion pairs were synthesized. Elemental analysis results showed that the stoichiometric ratios of Isoniazid:Anion in Isoniazid-Tetraphenylborate, Isoniazid-phosphotungstate, Isoniazid-Phosphomolibdate, Isoniazid-Reineckate ion pairs were 1:1, 3:1, 3:1 and 4:1, respectively. The synthesized ion pairs were used as ionophore substances in electrode membrane structures. For the membrane optimization, PVC membrane ion selective electrodes in different compositions were produced by using the synthesized ion pairs and their potentiometric performance characteristics were investigated. It was determined that the electrode membrane at the ratio of 3% isoniazid-tetraphenylborate ion pair, 67% nitrophenyloctylether and 30% PVC performed the best potentiometric performance characteristics. For this electrode, linear range, slope, detection limit, pH working range and response time were determined as 5.0×10^{-6} - 1.0×10^{-2} M, 41.2 mV/decade, 2.0×10^{-6} M, 1-4 and ≈ 30 s, respectively. The proposed electrode performed highly reproducible responses. By using the proposed electrode, isoniazid contents of the two different drug tablets, which is used in the treatment of tuberculosis, were determined. The obtained results were compared with those of the results obtained by UV technique which was chosen as comparison method. It was seen that the results obtained by the potentiometric technique were in good agreement with those of the results obtained by UV technique at 95% confidence level.

2015, 72 pages**Keywords:** Potentiometry, ion-selective electrode, isoniazid, pharmaceutical analysis, ion-pair, tuberculosis, PVC membrane electrode, potentiometric drug determination

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu yüksek lisans tez çalışması 12.01.24 no'lu BAP projesi kapsamında gerçekleştirilmiş olup, maddi desteklerinden dolayı Erzincan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yürütülmesi esnasında değerli bilgileri ve önerilerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih ÇOLDUR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım esnasında yardımlarını gördüğüm sayın hocalarım Doç. Dr. Bülent ÇAĞLAR ve Yrd. Doç. Dr. Osman ÇUBUK'a en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü laboratuvarlarından faydalanmamı sağlayan Bölüm Başkanı Doç. Dr. Ekrem KÖKSAL, Kimya Bölümü'nün değerli öğretim üyelerine ve diğer bölüm personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm çalışmalarım boyunca bana büyük özveri gösteren ve destek olan aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Hakan BOZ

Nisan, 2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2. 1. Potansiyometri	4
2. 2. Potansiyometri Tekniğinin Tayin İlkesi.....	5
2. 3. Referans Elektrotlar	7
2. 3. 1. Gümüş/Gümüş klorür referans elektrot.....	8
2. 3. 2. Kalomel referans elektrot	10
2. 4. Polimer-Membran İyon-Seçici Elektrotlar.....	11
2. 5. İyon-Seçici Elektrotların Performansını Belirleyen Faktörler	14
2. 5. 1. Doğrusal çalışma aralığı.....	14
2. 5. 2. Gözlenebilme sınırı	15
2. 5. 3. Cevap süresi	15
2. 5. 4. Duyarlılık	17
2. 5. 5. Kullanım ömrü	18
2. 5. 6. pH çalışma aralığı.....	18
2. 5. 7. Tekrarlanabilirlik.....	19
2. 5. 8. Seçicilik.....	20
2. 5. 8. 1. Karıştırılmış çözelti metotları	21
2. 5. 8. 2. Ayrı çözelti metotları	23
2. 6. İyon Seçici Elektrotlarla Tayinler	23
2. 6. 1. Doğrudan kalibrasyon	23
2. 6. 2. Standart ekleme yöntemi	25
2. 7. Kaynak Özetleri	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	38
3. 1. Kullanılan Kimyasallar	38
3. 2. Kullanılan Cihazlar	38
3. 3. Standart Çözeltiler.....	39
3. 4. Elektrotlarda İyonofor Madde Olarak Kullanılan İyon Çiftlerinin Sentezi ...	39
3. 5. Elektrotların Hazırlanması	41
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	42
4. 1. İyon Çiftlerinin Elementel Analizi.....	42
4. 2. İyon Çiftlerine Ait ATR-FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	43
4. 3. Optimum Membran Bileşiminin Araştırılması	47

4. 4. İZN-Seçici Elektrodun Potansiyometrik Performans Özellikleri	56
4. 4. 1. İzoniazid-seçici elektrodun kalibrasyon eğrisinin çizilmesi, eğimi, tayin sınırı ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi.....	56
4. 4. 2. İZN-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi	58
4. 4. 3. İZN-seçici elektrodun tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi.....	58
4. 4. 4. İZN-seçici elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi.....	59
4. 4. 5. İZN-seçici elektrodun seçiciliğinin belirlenmesi	60
4. 4. 6. İZN-seçici elektrodun kullanım ömrünün belirlenmesi	61
4. 5. İZN-seçici elektrodun elektroanalitik uygulaması	62
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ.....	72

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

a_A	Ana İyon Aktivitesi
a_A'	Bozucu Türün Aktivitesi
a_B	Bozucu Türün Aktivitesi
C_s	Eklenen Standart Çözeltinin Konsantrasyonu
C_x	Analiz Edilen Çözeltinin Bilinmeyen Konsantrasyonu
E	İndikatör Elektrot Potansiyeli
E^0	Standart Elektrot Potansiyeli
E_A	Ana İyon Çözeltisinin Potansiyeli
E_B	Bozucu Türün Çözeltisinin Potansiyeli
E_r	Bağlı Hata
F	Faraday Sabiti
$k_{A,B}^{pot}$	B Türüne Karşı A Türünün Seçicilik Katsayısı
n	Alınıp Verilen Elektron Sayısı
R	İdeal Gaz Sabiti
R^2	Belirleme Katsayısı
S	Elektrodun Doğrusal Potansiyometrik Cevabının Eğimi
T	Mutlak Sıcaklık
t_{95}	Denge Potansiyelinin %95'ine Ulaşılması İçin Geçen Süre
V_s	Eklenen Standart Çözeltinin Hacmi
V_x	Analiz Edilen Çözeltinin Hacmi
z_A	Ana İyon Yükü
z_B	Bozucu Türün Yükü
$\Delta E/\Delta t$	Birim Zamanda Elektrot Potansiyelinde Meydana Gelen Değişim

Kısaltmalar

DBP	Dibütilftalat
DFT	Yoğunluk Fonksiyon Teorisi
DOS	Bis(2-etilhekzil)sebekat
İZN	İzoniazid
TPB	Tetrafenilborat
FM	Fosfomolibdat
FT	Fosfotungstat
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İSE	İyon Seçici Elektrot
İZN-FM	İzoniazid-Fosfomolibdat İyon Çifti
İZN-FT	İzoniazid- Fosfotungstat İyon Çifti
İZN-R	İzoniazid-Reinekat İyon Çifti
İZN-TPB	İzoniazid-Tetrafenilborat İyon Çifti
KT _p CIPB	Potasyum Tetrakis(4-klorofenil)borat
NPOE	o-Nitrofeniloktileter
PVC	Poli(vinilklorür)
R	Reinekat
THF	Tetrahidrofur
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared
MWCNTs	Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. İzoniazid (4-piridin formohidrazid)'in kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2.1. Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi.....	4
Şekil 2.2. Basit bir potansiyometrik sistem.....	5
Şekil 2.3. Ag/AgCl referans elektrot.....	9
Şekil 2.4. Gümüş/gümüş klorür referans elektrotlu kombine cam elektrot	10
Şekil 2.5. Kalomel referans elektrodun yapısı	11
Şekil 2.6. Sıvı-membran iyon seçici bir elektrodun şematik gösterimi (a) iç referans çözelti içeren (b) bütünüyle katı-hal-kontakt	12
Şekil 2.7. İyon-Seçici elektrotların tayin sınırlarının belirlenmesini gösteren örnek bir grafik.....	15
Şekil 2.8. IUPAC'a göre cevap zamanı (t_{95})	16
Şekil 2.9. IUPAC'a göre cevap zamanı ($\Delta E/\Delta t$)	17
Şekil 2.10. A türüne seçici bir elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi.....	19
Şekil 2.11. A türüne seçici bir elektrodun 1.0×10^{-3} ve 1.0×10^{-4} M A çözeltilerinde ölçülen potansiyel değerlerinin tekrarlanabilirliği	20
Şekil.2.12. Cl^- -seçici bir elektrotla doğrudan kalibrasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen bir tayin işlemi.....	24
Şekil 2.13. Standart ekleme yöntemiyle elde edilen bir kalibrasyon grafiği	25
Şekil 3.1. Bu çalışmada izoniazid ile iyon çifti oluşturmada kullanılan reaktiflerin kimyasal yapıları (a) Fosfotungstik asit, (b) Sodyum tetrafenilborat, (c) Sodyum fosfomolibdat, (d) Amonyum reinekat.....	39
Şekil 4.1. Saf İZN'nin ATR-FTIR spektrumu	43
Şekil 4.2. NaTPB (a) ve Fosfo tungstik asit'in (b) ATR-FTIR spektrumları	44
Şekil 4.3. Sodyum fosfomolibdat (a) ve Amonyum reinekat'ın (b) ATR-FTIR spektrumları.....	44
Şekil 4.4. İZN-FT (a) ve İZN-TPB (b) iyon çiftlerinin ATR-FTIR spektrumları.....	46
Şekil 4.5. İZN-FM (a) ve İZN-R (b) iyon çiftlerinin ATR-FTIR spektrumları	47
Şekil 4.6. İZN-Seçici elektrodun farklı konsantrasyona sahip İZN çözeltilerine daldırıldığında ölçülen potansiyel değerleri. (1) 10^{-1} M (2) 10^{-2} M (3) 5×10^{-3} M (4)	

10^{-3} M (5) 5×10^{-4} M (6) 10^{-4} M (7) 5×10^{-5} M (8) 10^{-5} M (9) 5×10^{-6} M (10) 10^{-6} M İZN	57
Şekil 4.7. İZN-Seçici elektrodun farklı aktivitelere İZN çözeltilerinde alınan ölçümlerden elde edilen kalibrasyon grafiği	57
Şekil 4.8. İZN-Seçici elektrodun cevap zamanı (1) 10^{-3} M (2) 5×10^{-4} M (3) 10^{-4} M (4) 5×10^{-5} M (5) 10^{-5} M İZN	59
Şekil 4.9. İZN-Seçici elektrodun 10^{-3} ve 10^{-4} M İZN konsantrasyonuna sahip çözeltilerdeki tekrarlanabilirliği	59
Şekil 4.10. İZN-seçici elektrodun pH çalışma aralığı	60
Şekil 4.11. İZN-seçici elektrodun eğiminde zamana bağlı olarak meydana gelen değişim	62

TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. Elde edilen İZN-TPB, İZN-R, İZN-FM ve İZN-FT iyon çiftlerinin elemental analizle bulunan ve teorik olarak hesaplanan % C, % N ve % H değerleri	42
Tablo 4.2. İyonofor olarak İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri	48
Tablo 4.3. İyonofor olarak İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.....	49
Tablo 4.4. İyonofor olarak İZN-R iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri	50
Tablo 4.5. İyonofor olarak İZN-R iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.....	51
Tablo 4.6. İyonofor olarak İZN-FM iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri	52
Tablo 4.7. İyonofor olarak İZN-FM iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.....	53
Tablo 4.8. İyonofor olarak İZN-FT iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri	54
Tablo 4.9. İyonofor olarak İZN-FT iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.....	55
Tablo 4.10. İZN-seçici elektrodun bazı türlere karşı ayrı çözelti metodu kullanılarak hesaplanan seçicilik katsayıları	61
Tablo 4.11. İlaç tabletlerinin potansiyometrik ve UV yöntemleriyle bulunan isoniazid içerikleri ve istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılması.....	63

1. GİRİŞ

Analitik kimyacıların en önemli hedeflerinden birisi kuşkusuz karmaşık bir matriks ortamında bulunan bir türün kesin ve doğru olarak tayinlerini mümkün kılacak basit ve ucuz metotların geliştirilmesidir. Günümüzde teknolojidaki ilerlemeler sayesinde türlerin çok düşük miktarlarını dahi ölçmeye imkân veren, yüksek kesinlik ve doğruluğa sahip tayin yöntemleri geliştirilmiş, bu tayin yöntemlerini kullanan modern enstrümanlar piyasada kullanıcıların hizmetine sunulmuştur. Ancak numunelerde bulunan türlerin tayini için kullanılan cihazların çoğu pahalı olup yine pahalı sarf malzemelerinin kullanımını gerektirmektedir. Ayrıca bu cihazların kullanımını son derece karmaşık ölçüm ve kullanım basamaklarının izlenmesini zorunlu kıldığından, derin bir kullanıcı bilgisi ve tecrübesi gerektirmektedir. Bu durumda, analitik kimyacıların maliyeti düşük, daha doğru, daha kesin, daha seçici ve daha duyarlı yeni analitik yöntemlerin geliştirilmesine olan ihtiyacı hiçbir zaman bitmeyecek ve bu tür yöntemlerin geliştirilmesi önemli olmaya devam edecektir.

İyon seçici elektrotlar (İSE)'in geliştirilmesi ve uygulamaları ile ilgili çalışmalar 1960'lı yılların sonunda başlamış ve halen ivme kazanarak devam etmektedir (Pretsch, 2002). İyon seçici elektrotların kullanıldığı potansiyometrik tayinler yüksek seçicilik, geniş çalışma aralığı, düşük tayin sınırları, yüksek doğruluk ve kesinlik, kısa analiz süresi, basit tasarım, düşük maliyet, ölçülen materyale zarar vermeme, çoğu zaman ön ayırım gerektirmeme, renkli ve bulanık çözeltilerde dahi ölçüme izin verme gibi avantajlarından dolayı yukarıda bahsedilen pahalı tayin yöntemlerine alternatif olarak son yıllarda çevre kirliliği izlenmesi, tarım, yiyecek içecek endüstrisi, içme suyu analizleri, biyomedikal analizlerde, kağıt detrjan patlayıcı vb üreten birçok endüstriyel üretim tesisinde, eczacılıkta vb. sayılamayacak kadar çok alanda tayinlerde sıklıkla kullanılmaktadır.

Günümüzde çok sayıda iyonik tür için geliştirilmiş iyon seçici elektrotlar mevcuttur. Bununla birlikte moleküler haldeki yüksüz nötral türler ve gazlar için de geliştirilmiş elektrotların sayısı da giderek artmaktadır. İyon seçici elektrotlarla elektrodun seçici

olduğu tür doğrudan tayin edilebilirken, dolaylı yollardan başka türlerin tayini de gerçekleştirilebilmektedir.

Her geçen gün giderek artan sayıda yeni tıbbi ilacın markette yerini almasıyla, bu ilaçların etken maddelerinin hem örneklerde hem de canlı organizmalarda hassas ve hızlı olarak tayini ve tanımlanması eczacılık ve tıp uygulamalarında önemli bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yukarıda bahsedilen avantajlarından dolayı İSE'ler son zamanlarda farmasotik bileşiklerin analizlerinde diğer modern analiz yöntemlerine alternatif olarak kullanılmaktadır.

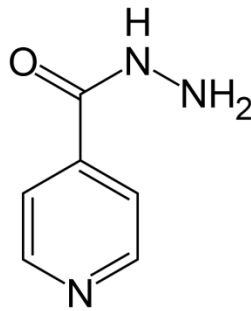
İlaç etken maddesi seçici iyon sensörler; ilaç etken maddelerinin protein, siklodekstrin vb. makromoleküllere bağlanma çalışmalarında, katıhaldeki ilaç formülasyonlarının çözünürlük çalışmalarında ve formülasyonların içerik belirleme çalışmalarında kullanılmaktadır.

Farmasotik analizlerinde en iyi performansa sahip elektrotlar iyonofor olarak iyon çiftlerinin kullanıldığı elektrotlardır. Bu tip elektrotların yapımındaki ana problem en iyi karşıt iyonun ve membran bileşiminin seçimidir. Üretilen iyon seçici elektrotlar klinik uygulamalarda farmasotiklerin yayınınde olduğu kadar canlı oraganizmalardaki tayinlerde de kullanılabilirlerdir.

Halk arasında ince hastalık veya verem tıpta da tüberküloz olarak adlandırılan hastalık; asıl olarak akciğerlere yerleşen, fakat kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılabilen mikrobik, bulaşıcı ve süreğen bir hastalıktır. Bu korkunç hastalık, dünya genelinde her yıl 2 milyondan fazla insanın ölümüne yol açmaktadır. Günümüzde tüberkülozun, en etkili ve yaygın tedavisi izoniazid (4-piridin formohidrazid) (şekil 1) olarak adlandırılan etken maddeyi içeren ilaçların kullanımıyla mümkün olmaktadır (Safavi vd., 2003). Bu ilaç, sadece tüberkülozun tedavisinde değil aynı zamanda önlenmesinde de 50 yıldan beri kullanılmaktadır (Zhanga vd., 2008). Fakat, izoniazidin insan vücudunda yüksek dozda bulunması böbrek fonksiyonlarının yetersizliği, epilepsi hatta ölüm gibi sonuçlar doğurmaktadır (Agraval vd., 2002; Agraval vd., 2004). Bu yüzden izoniazid tayini için basit, hızlı, duyarlı ve hayli

seçici metotların ortaya konması son derece önem arz etmektedir. Literatür gözden geçirildiğinde; izoniazid tayininin spektrofotometri (Zhanga vd., 2008), florimetri (Lapa vd., 2000), kapiler elektroforez (Driouich vd., 2003), kemilüminesans (Xiong vd., 2007), voltametri (Shahrokhiana ve Asadian, 2010) ve kromatografi (Khuhawar ve Rind, 2002) gibi hem pahalı sarf malzemeleri ve enstrümanlarına hem de tecrübeli teknisyenlere gereksinim duyan metotlarla gerçekleştirildiği görülmektedir. Bu yönüyle izoniazid-seçici potansiyometrik bir elektrodun üretimi izoniazid tayininde önemli avantaj ve katkılar sağlayacaktır.

Bu çalışmada, izoniazid (İZN)'in çeşitli iyon çiftlerinin sentezlenmesi, sentezlenen iyon çiftlerinin elektrotlarda iyonofor madde olarak kullanılarak İZN-seçici elektrot geliştirilmesi amaçlandı. Potansiyometrik sensör olarak kullanılan bu elektrotların bileşimleri ayarlanarak en iyi potansiyometrik performans özelliklerine sahip elektrot bileşiminin araştırılması; üretilen elektrodun doğrusal çalışma aralığı, eğimi, cevap süresi, tayin limiti gibi potansiyometrik performans özelliklerinin belirlenmesi ve hazırlanan PVC membran elektrodun tüberküloz tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarda izoniazid tayininde analitik olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemesi planlandı.



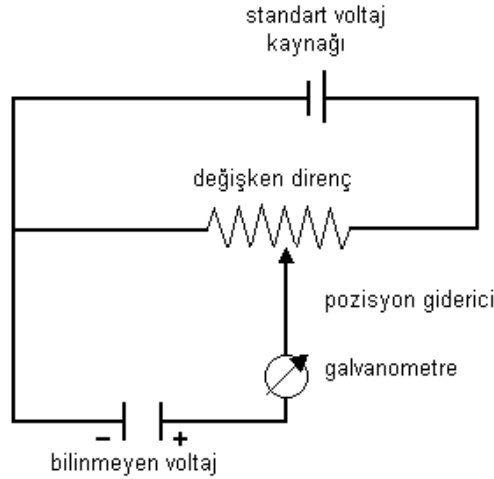
Şekil 1.1. İzoniazid (4-piridin formohidrazid)'in kimyasal yapısı

2. KURAMSAL TEMELLER

2. 1. Potansiyometri

Potansiyometri; akımın çok az geçtiği veya hemen hemen hiç geçmediği sistemlerde, indikatör elektrodun referans elektroda karşı gösterdiği ve aktiviteye bağlı olarak değişen potansiyelin ölçüldüğü tayin yöntemidir.

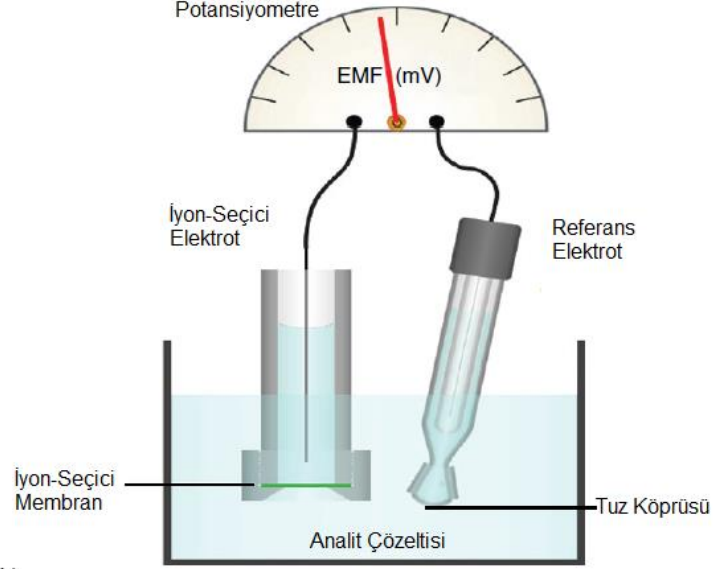
Şekil 2.1’de bir potansiyometri tekniğinde bir potansiyometre kullanılarak bilinmeyen bir voltajın belirlenmesi şematik olarak gösterilmiştir. Değişken direncin ayarlanması ile, standart voltaj bilinmeyen voltaja karşı eşitlenir. İki voltaj eşit olduğu an, galvanometreden herhangi bir akım geçmez. Böylelikle bilinmeyen voltaj, değişken direncin pozisyonuna bağlı olarak belirlenebilir (Yolcu, 2001)



Şekil 2.1. Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi

Potansiyometrik sistem, bir test hücresi (elektrolitik çözelti), buna bağlantılı olan indikatör elektrot (değişken potansiyel) ve referans elektrot (sabit potansiyel) ile kararlı bir potansiyometreden oluşur. Bunlara “potansiyometrik hücre elemanları” da denir. Şekil 2.2’de basit bir potansiyometrik sistem görülmektedir.

Analit çözeltisine daldırılan indikatör elektrotta, mevcut iyon veya iyonların aktivitesine bağlı olan bir potansiyel değişimi meydana gelir. Dolayısıyla potansiyel fark ölçülerek iyonların aktiviteleri belirlenebilir (Yolcu, 2001).



Şekil 2.2. Basit bir potansiyometrik sistem

2. 2. Potansiyometri Tekniğinin Tayin İlkesi

Modern bir iyon seçici elektrotta iyon-seçici membran iç standart ve test çözeltisindeki iyonları birbirinden ayırır. Elektronlar, basit iyonlar veya test edilen iyonun yüklü ya da nötral kompleksleri, membranın iç kısımlarına doğru iç standart çözeltinin kompozisyonuyla orantılı olarak taşınırlar. Böylece oluşan elektrostatik potansiyel (EMF), standart referans elektrot yarı hücresiyle membran elektrot yarı hücresi birleştirilerek ölçülür.

$$E_{\text{hücre}} = E_{\text{indikatör elektrot (İSE)}} + E_{\text{Referans Elektrot}} + E_{\text{Sıvı Bağlantı Potansiyeli}} \quad (2.1)$$

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 (Eş. 2.2) ele alındığında, Nernst Eşitliğiyle ifade edilebilir (Eş. 2.2).

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (2.3)$$

E = İndikatör elektrot potansiyeli

E^0 = Standart elektrot potansiyeli

R = Gaz sabiti, $8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$

T = Sıcaklık, kelvin (0°C için $273,15 \text{ K}$)

F = Faraday sabiti = ($96486 \text{ J.volt}^{-1}$)

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

a , b , c ve d = yarı reaksiyonda yer alan her bir türün mol sayısı

n = Alınım-verilen elektron sayısı veya membrandaki aktif iyon yüküdür.

a_i iyon aktivitesi olmak üzere, eşitlik tek bir iyon için yazılırsa, eşitlik aşağıdaki gibi olur (Eş. 2.4).

(\pm) ; Anyonlar için (-), katyonlar için (+) olur

$$E = E^0 \pm \frac{RT}{nF} \ln a_i \quad (2.4)$$

Eğer iyon aktivitesi a_1 'den a_2 'ye değişirse potansiyel değişimi aşağıdaki Eş. 2.5'deki gibi olur.

$$E = E^0 \pm \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_2}{a_1} \quad (2.5)$$

Eşitliğe göre, çözeltilde iyon aktivitesinin artması sonucu elektrodun cevabı logaritmik olarak gözlenir (Eş. 2.6).

$$E = E^0 \pm \frac{2.303RT}{nF} \log \frac{a_2}{a_1} \quad (2.6)$$

Eğer ölçümler 25 °C de alınır, sabit sayılar yerine yazıldığında Nernst Eşitliği Eş. 2.7'deki gibi olur.

$$E = E^0 \pm \frac{0.0592}{n} \log \frac{a_2}{a_1} \quad (2.7)$$

Buna göre 25°C de E-log(a) ilişkisinin her on katlık aktivite farkındaki teorik değişimi n yüklü iyonlar için 59,2/n mV dur. Bu değişim genel olarak katyonlar için pozitif anyonlar için negatiftir. Nernst eşitliğine göre, tek yüklü, iki yüklü ve üç yüklü iyonlar için on katlık aktivite farkındaki teorik değişim sırasıyla 59.2, 29.6, ve 19.8 mV' dur [4].

İyon-seçici elektrot kullanılarak oluşturulan bir ölçüm hücresi şematik olarak aşağıdaki gibi gösterilebilir

İç referans elektrot / İç referans çözelti / İyon-seçici membran / Test çözeltisi // Dış referans elektrot,

veya;

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

2. 3. Referans Elektrotlar

Bir hücrede kullanımı sırasında potansiyeli değişmeden kalabilen elektrotlara “referans elektrotlar” denir. Bu elektrotlara “standart elektrotlar” da denir. Başka bir ifadeyle elektrot potansiyeli tam olarak bilinen bir yarı hücredir. Referans elektrotların potansiyeli, üzerinde çalışma yapılan çözeltiliye bağlı değildir. Yani incelenen çözeltilide bulunan analitin veya diğer iyonların konsantrasyonundan etkilenmez. Fakat sıcaklık değişimlerinde referans elektrotların potansiyelleri bir miktar değişir. Referans elektrotlar, kolay kullanılabilirmeli, tersinir özellikte olmalı, Nernst eşitliğine uyum göstermeli, zamanla değişmeyen sabit bir potansiyele sahip olmalı, küçük bir akıma maruz kaldıktan sonra bile orijinal potansiyeline kısa sürede

dönebilmeli, sıcaklık değişiminden çok fazla etkilenmemelidir (Sardohan Köseoğlu, 2011).

En yaygın kullanılan referans elektrotlar, gümüş/gümüş klorür elektrot ve kalomel elektrotlardır.

2. 3. 1. Gümüş/Gümüş klorür referans elektrot

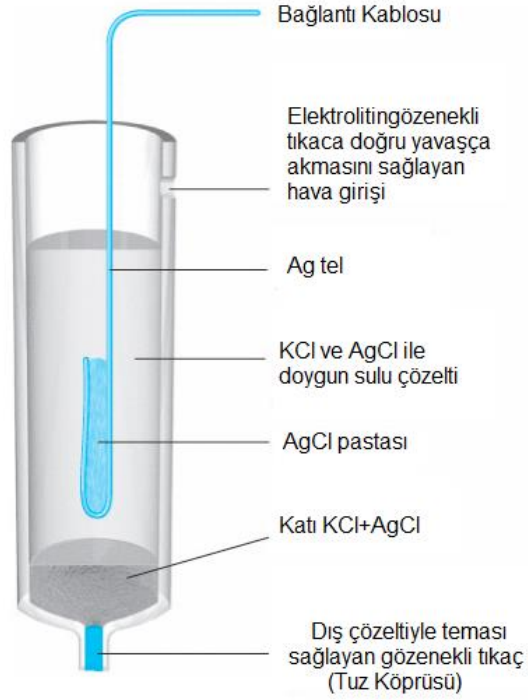
Elektrot, ya elektro kaplamayla ya da erimiş AgCl'nin içerisine daldırılarak gümüş bir tele AgCl'nin ince bir tabaka halinde kaplanmasıyla oluşur. Elektrot derişik KCl çözeltisine yerleştirildiğinde standart hidrojen elektroduna karşı 25 °C sıcaklıkta 198 mV'luk bir potansiyel sergiler. Üretilen potansiyel Nernst eşitliği ile de tanımlandığı gibi çözeltinin klorür konsantrasyonu tarafından belirlenir.

Klorür konsantrasyonu sabit kaldığı müddetçe elektrodun potansiyeli de sabit kalır.



$$E = E_{\text{AgCl/Ag}}^\circ - 0.0592 \log[\text{Cl}^-] \quad (2.9)$$

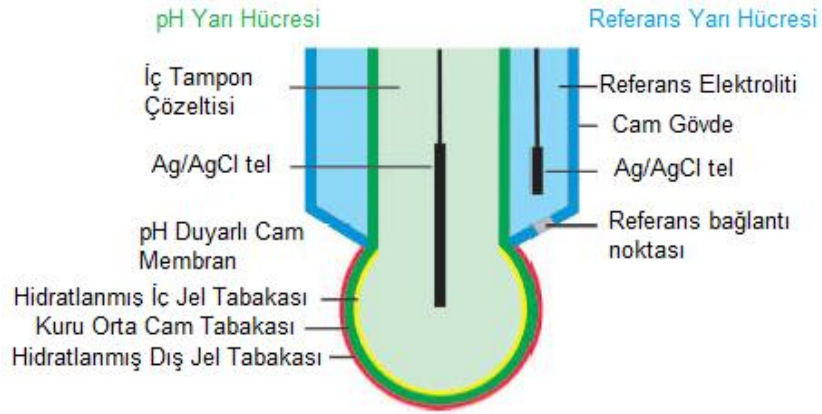
KCl bu elektrotta en çok kullanılan elektrolittir. Çünkü pH ölçümlerinde girişim yapmaz ve potasyum iyonu ile klorür iyonunun mobiliteleri neredeyse birbirine eşittir. Elektrodun hücre ile ilişkisini gözenekli bir cam sağlamaktadır. Tipik bir Ag/AgCl referans elektrot şematik olarak Şekil 2.3'te görülmektedir.



Şekil 2.3. Ag/AgCl referans elektrot

Basit, ucuz, kararlı, toksik etkisinin olmaması, üretiminin kolaylığı ve 275 °K'lık sıcaklıkları bile kapsayan geniş bir sıcaklık aralığında kullanılabilmesinden dolayı en yaygın kullanılan referans elektrottur. Ayrıca çok küçük ebatlarda yapılabilmesi de toksik civa içeren kalomel elektroda karşı en önemli üstünlüklerinden biridir.

Kalomel ve gümüş/gümüş klorür elektrotlar bir hücreye indikatör elektrotlara karşı konabildikleri gibi kombine elektrotlar da yapılmaktadır. Kalomel ile indikatör elektrot veya gümüş ile indikatör elektrot yan yana bir tüp içine yerleştirilerek Şekil 2.4'te gösterilen kombine elektrot sistemleri oluşturulmuştur.



Şekil 2.4. Gümüş/gümüş klorür referans elektrotlu kombine cam elektrot

2. 3. 2. Kalomel referans elektrot

Kalomel elektrot standart hidrojen elektroduna karşı 25 °C sıcaklıkta yaklaşık 244 mV potansiyel oluşturan bir civa/civa klorür hücresidir. Elektrotta gerçekleşen reaksiyon şu şekildedir;

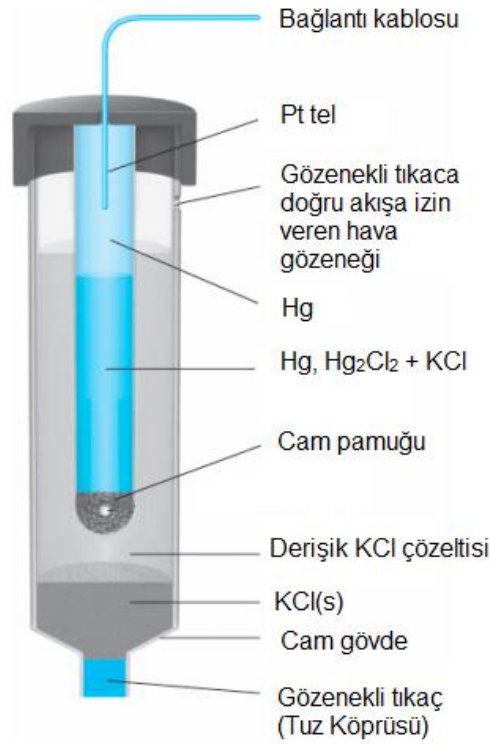


Reaksiyonda potansiyel, klorür iyonu derişimine bağlıdır.

$$E = E^0 - \frac{0.0592}{2} \log[\text{Cl}^-]^2 \quad (2.11)$$

Eş. 2.11'e göre elektrot yarı hücre reaksiyonundaki klorür derişiminin sabit tutulduğunda Nernst Eşitliğine göre potansiyelinin sabit kalması sağlanmış olur.

KCl ile doymuş kalomel elektroda, “doymuş kalomel elektrot” denir. Doymuş KCl çözeltisi kullanılmasının avantajı bir miktar sıvı buharlaşsa dahi klorür konsantrasyonunun değişmemesidir. Böyle bir elektrot Şekil 2.5'te görölmektedir.

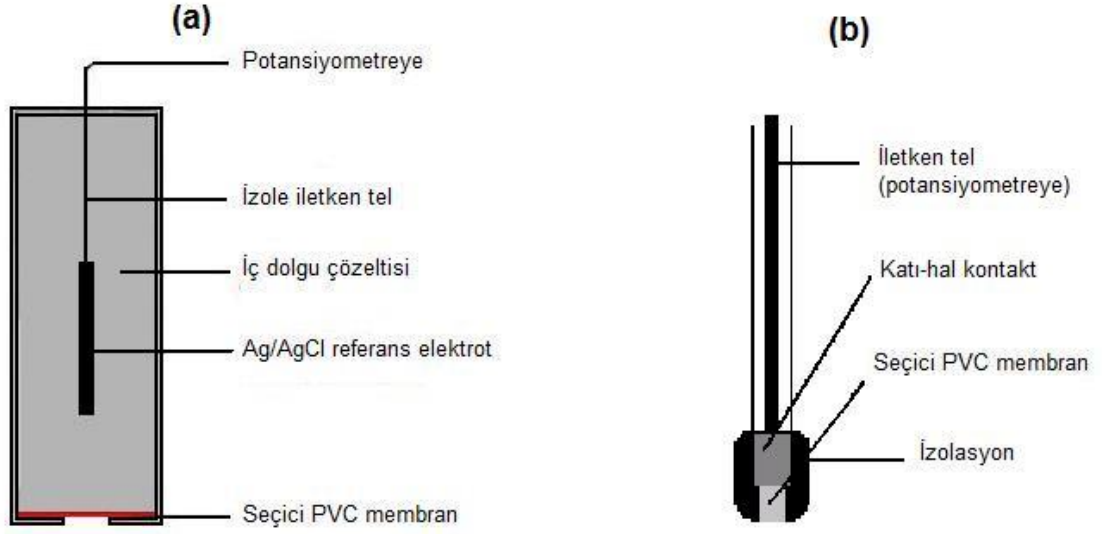


Şekil 2.5. Kalomel referans elektrodun yapısı

Sıcaklıktan etkilenme oranı gümüş/gümüş klorür referans elektrodundan daha fazladır. Bu yüzden 50 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda tercih edilmez. Ayrıca, içerdiği civanın toksik olması da önemli bir dezavantajdır. Gümüş/gümüş klorür referans elektroduna göre kirlenmeye daha az eğilimlidir. Çünkü civa/civa klorür arayüzey bir tüpün içerisinde muhafaza edilir ve doğrudan elektrolitle temas halinde değildir.

2. 4. Polimer-Membran İyon-Seçici Elektrotlar

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



Şekil 2.6. Sıvı-membran iyon seçici bir elektrodun şematik gösterimi (a) iç referans çözelti içeren (b) bütünüyle katı-hal-kontakt

Sinyal membran ve çözelti arasındaki arayüzeyinde yük farklılığından ileri gelir. Çünkü iyonik türler bu iki faz arasında seçimli bir dağılım gösterirler (Bratov, 2010). Klasik bir polimer-membran iyon seçici elektrot Şekil 2.6 (a)'da şematik olarak görülmektedir. 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 gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.6 (b)).

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, membranı oluşturan bileşenlerin membranda tutulmasını sağlayan bir destek görevi görerek membrana mekanik kararlılık kazandırır.. Polimer yapı membrana mekanik kararlılık sağladığı gibi biyolojik uyumluluk, elektrot yüzeyine tutunma gibi ekstra özellikler de kazandırır. İSE

hazırlamada kullanılan polimerlerin taşınması gereken önemli özelliklerden birisi camsı geçiş sıcaklıklarının oda sıcaklığının altında olmasıdır (Fiedler ve Ruzicka, 1973). Silikon (Tsujimura vd., 1996), bazı metakrilatlar (Qin vd., 2002) ve poliüretanlar (Yun vd., 1997) bu özelliği taşıyan polimerlerler olarak belirtilseler de, en yaygın kullanılan polimer PVC'dir. PVC kullanılarak hazırlanan membranlarda yapısı oldukça sert olduğundan, yapının esnek özellik kazanması ve madde geçişini kolaylaştırması için plastikleştirici kullanılması gerekmektedir. PVC membranların hazırlanmasında PVC:plastikleştirici oranı genelde 1:2 olacak şekilde ayarlanmaktadır (Coldur, 2010).

Plastikleştirici; Plastikleştiriciler polimer matriksin vizkozitesini azaltmak, iyonoforların yapıya dağılımını kolaylaştırmak, membran polaritesini artırmak 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 etkileşmelerini kolaylaştıran bir membran çözücüsü olarak işlev görürler (Sakaki vd., 1994). Homojen bir organik faz elde etmek için kullanılan plastikleştiriciler polimerle uyumlu olmalı ve diğer membran bileşenlerini de içerisinde çözebilmelidir. PVC'den yapılmış 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 iyon veya iyon değiştiricilerin kullanımı membrana yarıgeçirgen özellik kazandırmak ve teorik nernst cevabı elde edebilmek için çoğu zaman gerekli olan bileşenlerden birisidir. Lipofilik iyonik katkı maddeleri, iyon değişimine katılmayan lipofilik anyon/katyon ve iyon değişimine katılan karşıt

iyonlardan oluşan tuzlardır. Membranların elektronötralitesini sağlayarak ana iyonla birlikte karşıt iyonun membran fazına geçişini azaltır. Bununla birlikte lipofilik iyonik kısımlar, özellikle mikro boyutlarda elektrotlar için daha da önemli olan, membranın elektriksel direncini azaltırlar. Lipofilik iyonik kısımların varlığı, ölçülen iyonun toplam konsantrasyonunu membran fazında sabit tutar ve membran seçiciliğinin ayarlamasında kullanılabilir (Muslinkina, 2004).

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, kriptantlar 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 (Coldur, 2010).

2. 5. İyon-Seçici Elektrotların Performansını Belirleyen Faktörler

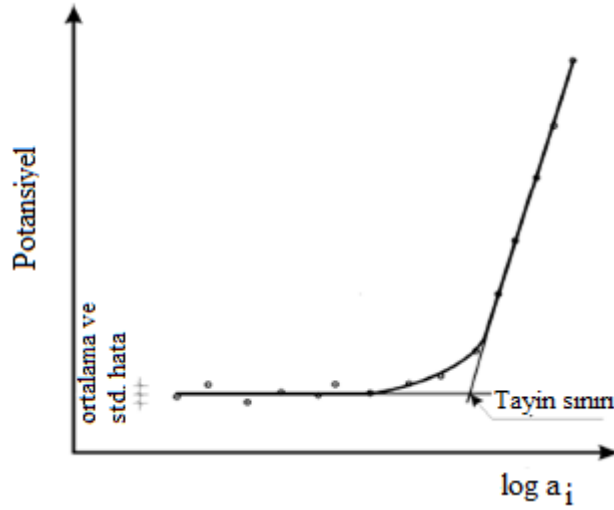
2. 5. 1. Doğrusal çalışma aralığı

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 kationların düşük derişimlerde ölçümünü mümkün kılmaktadır. Elektrot

çalışmalarında bu parametrenin ele alınması ve geliştirilmesi, elektrodun kalitesi ve yaygın kullanılabilirliği bakımından oldukça önemlidir (Sardohan Köseoğlu, 2011).

2. 5. 2. Gözlenebilme sınırı

Gözlenebilme sınırı, kalibrasyon eğrisinin iki doğrusal bölgesinin ekstrapolasyonunun kesiştirilmesi ile elde edilen kesim noktasının x eksenindeki değerinden elde edilmektedir (Şekil 2.7). Bazı faktörler, gözlenebilme sınırını etkilediği için, karıştırma hızı, elektrodun ön şartlandırılması, elektrodun kullanım geçmişi ve çözeltinin bileşimi gibi bazı deneysel koşulların belirtilmesi gerekmektedir (Buck and Lindner, 1994).

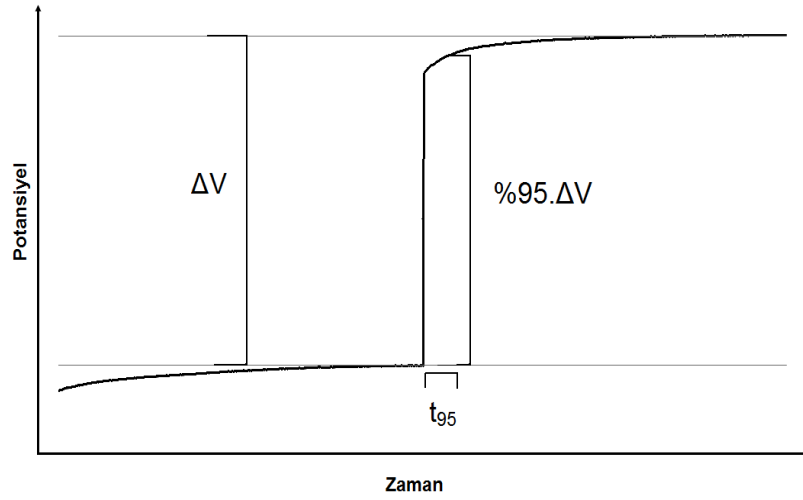


Şekil 2.7. İyon-Seçici elektrotların tayin sınırlarının belirlenmesini gösteren örnek bir grafik

2. 5. 3. Cevap süresi

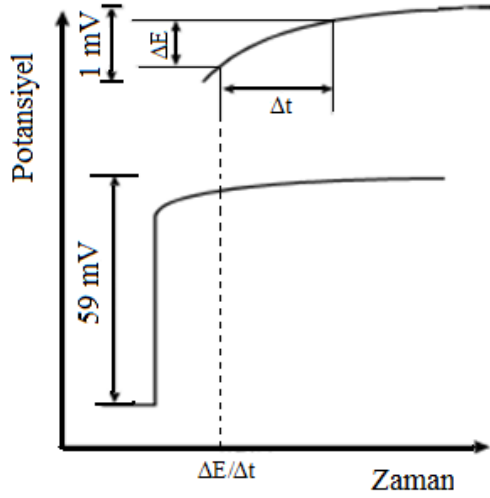
IUPAC'a göre bir İSE'un cevap süresi, iyon-seçici elektrot ile referans elektrodun (İSE hücresi) analit içeren bir çözeltiye daldırıldıktan sonra potansiyelinin kararlı hal değerine ulaşması için geçen süredir. Cevap zamanı için IUPAC tarafından günümüze kadar farklı hesaplama yöntemleri önerilmiştir. Bu yöntemlerden birinde

cevap zamanı, dengedeki hallerde gözlenen potansiyel değişiminin % 95'inin gerçekleşmesi için geçen süre olarak ifade edilir ve t_{95} şeklinde gösterilir (Buck ve Lindner, 1994). Şekil 2.8'de IUPAC'a göre cevap zamanı (t_{95}) grafiksel olarak gösterilmiştir. Bazı durumlarda beklenen değerin % 63'üne (t_{63}) veya % 90'üne (t_{90}) ulaşılması, kararlı hal değerine ulaşıldığı anlamına gelebilir (Kormalı Ertürün, 2006).



Şekil 2.8. IUPAC'a göre cevap zamanı (t_{95})

Diğer bir yöntemde de, birim zamandaki potansiyel değişimi için bir kriter belirlenir ($\Delta E/\Delta t < 1$ mV gibi). Bu kriterin sağlanması için geçen süre, cevap zamanı olarak alınmaktadır (Lindner ve ark., 1986) (Şekil 2.9). Bu kriter, deney koşullarına göre veya ölçümlerden beklenen doğruluk derecesine göre değişebilmektedir. Örneğin, klinik ölçümlerde elektrotların potansiyel değişim aralıkları dar olduğundan bu kriter 0.1 mV/dk olarak seçilebilir.



Şekil 2.9. IUPAC'a göre cevap zamanı ($\Delta E/\Delta t$)

Girişim yapan türler, bir Nernst cevabı oluşması için ana iyonların taşınmasını geciktirir ve cevap zamanını etkiler. Elektrotların cevap süreleri aşağıdaki işlemlerle kısaltılabilir;

- ✓ Etkili karıştırma (veya akış hızının artırılması)
- ✓ Membran yüzeyinden kirliliklerin uzaklaştırılması veya çok küçük membran yüzeyli mikroelektrotların kullanılması
- ✓ Ölçümlerin düşük konsantrasyonlu çözeltilerden yüksek konsantrasyonlu çözeltilere doğru yapılması.

Nötral taşıyıcı membranlarda, çözeltideki iyonun aktif maddeye (ligant veya kompleks) tutunma hızı, cevap zamanını etkileyen en önemli faktördür. Bunun dışında; iyon ekstraksiyon kapasitesi, difüzyona karşı direnç, membran kalınlığı ve membrandaki çözücünün polaritesi de cevap zamanını etkileyen diğer önemli faktörlerdir (Yolcu, 2001).

2. 5. 4. Duyarlılık

Duyarlılık; test işleminin konsantrasyondaki küçük değişimleri kaydetme kapasitesidir. İyon seçici elektrotların duyarlılığı kalibrasyon eğiminin eğiminden hesaplanır. Hedef iyonun logaritmik aktivitesi ile enstrümental sinyalin arasındaki ilişki Nernst eşitliği ile iyi bir şekilde ifade edilmiş olduğundan dolayı, teorik duyarlılık, $59.2/ni$ mV/On katlık aktivite değişimi (25 °C'de) olarak tanımlanır. Görüldüğü gibi duyarlılık iyonu yük sayısına (ni) bağlı olmaktadır. Duyarlılık bize elektrodun uygun bir şekilde görev yapıp yapmadığı hakkında bilgi vermektedir. Bununla birlikte süper-Nernst ve Nernst-altı duyarlılık sergileyen elektrotlarla sık sık karşılaşılır.

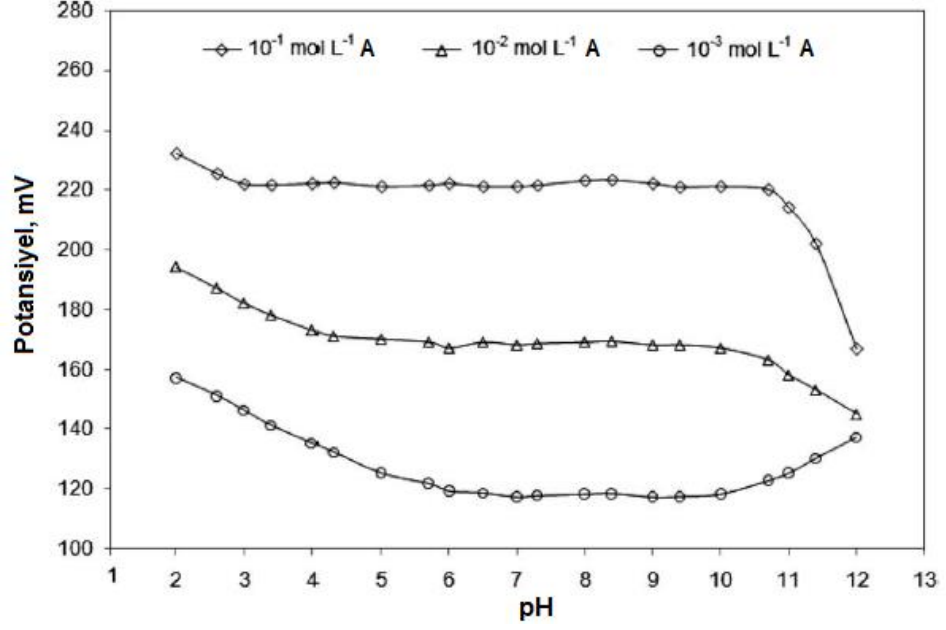
2. 5. 5. Kullanım ömrü

İSE'ların potansiyometrik davranışlarında bir değişiklik gözlenmeksizin kararlı olarak uzun süre kullanılabilmesi arzu edilir. Ancak elektrotların kullanım ömürleri, seçici membranın yapısı ve sağlamlığına, kullanım sıklığına ve saklanma koşullarına bağlı olarak değişiklik arz etmektedir. Elektrot ömrü, ticari elektrotlarda ilk kullanımlarındaki eğimin % 70'ine indiği süre olarak kabul edilir. Elektrotların ömrünü, kullanım sayısına bağlı olarak, duyarlılığı ve doğrusal çalışma aralığındaki değişim belirler. PVC membran elektrotların ömrüne etki eden en önemli faktör membran bileşenlerinin çözeltiliye sızmasıdır.

2. 5. 6. pH çalışma aralığı

Elektrotların pH çalışma aralıkları araştırılırken elektrodun seçici olduğu ana iyonun belli derişimini içeren tampon çözeltiler kullanılır. Tampon çözeltilerin pH' ı genelde 2-12 arasında değişmektedir. Bu çözeltilerin referans elektroda göre sergilemiş oldukları potansiyel farklar ölçülür ve pH'a karşı grafiğe geçirilir. Potansiyelde önemli bir değişimin meydana gelmediği pH aralığı elektrodun pH çalışma aralığı

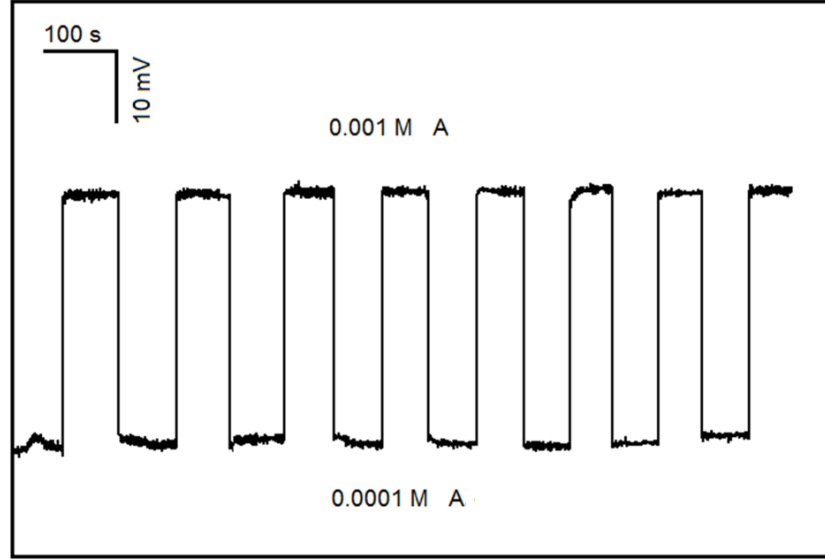
olarak ifade edilir. A iyonuna seçici bir elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesinde kullanılan bir grafik Şekil 2.10'de temsili olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.10. A türüne seçici bir elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi

2. 5. 7. 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 ölçülen bir seri potansiyel değerinin standart sapması olarak verilmektedir (Buck ve Lindner, 1994) (Şekil 2.12). A iyonuna seçici bir elektrodun tekrarlanabilirliğini gösteren temsili bir grafik Şekil 2.11'de görülmektedir.



Şekil 2.11. A türüne seçici bir elektrodun 1.0×10^{-3} ve 1.0×10^{-4} M A çözeltilerinde ölçülen potansiyel değerlerinin tekrarlanabilirliği

2. 5. 8. Seçicilik

Sadece tek bir iyonik türü ölçen bir İSE yoktur. A iyonunu ölçmek için kullanılan bir elektrot B iyonuna da duyarlı olabilir. Diğer iyonların varlığı elektrot performansını önemli ölçüde etkiler. Bu iyonların girişimi, elektrot membranının yapısına bağlı olarak çeşitli şekillerde olabilir.

Seçicilik ilk kez Nikolskii tarafından hidrojen ve sodyum iyonlarına duyarlılık gösteren cam elektrot için kullanılmıştır. Elektrot potansiyeli, seçicilik katsayıları kullanılarak Eşitlik 2.12'deki Nikolskii-Eisenman eşitliği ile ifade edilmektedir.

$$E = E^0 + \frac{0.0592}{n} \log[a_A + \sum(k_{A,B}^{pot} a_B^{z_A/z_B})] \quad (2.12)$$

a_A = Ölçülecek iyonun aktivitesi

a_B = Girişim yapan iyonun aktivitesi

z_A, z_B = Herbir türün yükü

$k_{A,B}^{pot}$ = Seçicilik katsayısı

İSE'lerin seçicilik katsayılarının hesaplanması, temelde karıştırılmış çözelti metotları ve ayrı çözelti metotları olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirilir. Bu yöntemler de kendi içlerinde farklı hesaplama şekilleri içerir (Umezawa vd., 2000). Nikolskii-Eisenman eşitliğine göre elektrotlar sadece ana iyon için değil, girişim yapan iyonlar için de Nernst cevabı sergiler. Potansiyometrik seçicilik katsayılarının belirlenmesinde kullanılan çoğu deneysel yöntem bu eşitliğe dayanır. Nikolskii-Eisenman eşitliği, ana iyon ve farklı yüklü bozucu iyonların potansiyele önemli derecede katkıda bulunduğu konsantrasyon aralıklarında, potansiyometrik cevabı doğru olarak tanımlayamaz. Bu şekildeki iyon karışım çözeltilerinde elektrotun ana iyona cevabını doğru olarak tanımlamak için daha karmaşık eşitlikler kullanılmalıdır.

2. 5. 8. 1. Karıştırılmış çözelti metotları

Bu metot kullanılarak seçicilik katsayıları dört farklı şekilde hesaplanabilmektedir.

Sabit Bozucu Metodu kullanılarak seçicilik katsayıları hesaplanırken; İSE ve referans elektrottan oluşan hücrenin potansiyeli girişim yapan iyon aktivitesinin (a_B) sabit tutulduğu, fakat ana iyon aktivitesinin (a_A) değiştirildiği çözeltilerde alınan ölçümler kullanılır. Elde edilen potansiyel değerleri, $\log a_A$ 'ya karşı grafiğe geçirilir. Grafiğin iki doğrusal bölümünün ekstrapolasyonu ile doğruların kesiştiği nokta bulunur. Bu noktaya karşılık gelen ana iyon aktivitesi, Eşitlik 2.13'de yerine yazılarak seçicilik katsayılarının hesaplanmasında kullanılır (Umezawa vd., 2000).

$$k_{A,B}^{pot} = a_A / (a_B)^{Z_A/Z_B} \quad (2.13)$$

İki Çözelti Metodu ile seçicilik katsayısı hesabı, ana iyon çözeltisinin potansiyeli (E_A) ile ana iyon ve girişim yapan iyonun karışımından oluşan çözeltinin potansiyelinin (E_{A+B}) ölçümünü kapsar. Seçicilik katsayısı, iki çözeltide ölçülen potansiyel değerlerinin farkı ($\Delta E = E_{A+B} - E_A$) Eşitlik 2.14'de yerine yazılarak hesaplanır (Umezawa vd., 2000).

$$k_{A,B}^{pot} = a_A \cdot [e^{\Delta E \cdot z_A \cdot F / R \cdot T} - 1] / a_B^{z_A / z_B} \quad (2.14)$$

Sabit Anaiyon Metodunda, İSE ve referans elektrottan oluşan hücrenin potansiyeli, ana iyonun aktivitesinin (a_A) sabit tutulduğu fakat bozucu iyonun aktivitesinin (a_B) değiştirildiği çözeltiler kullanılarak ölçülür. Elde edilen potansiyel değerleri $\log a_B$ 'ye karşı grafiğe geçirilir. Bu grafiğin ekstrapole edilmiş iki doğrusal kısmının birbiriyle kesiştiği nokta hesaplanır. Bu noktaya karşılık gelen girişim yapan iyonun aktivitesi, Eşitlik 2.15'de yerine konularak seçicilik katsayılarının hesaplanmasında kullanılır (Umezawa vd., 2000).

$$k_{A,B}^{pot} = a_A / (a_B)^{z_A / z_B} \quad (2.15)$$

Karşılaştırmalı Potansiyel Metodu ile seçicilik katsayısı hesabı Nikolskii-Eisenman eşitliğine dayanmaz. Bu metotta, potansiyometrik seçicilik katsayıları aynı koşullar altında aynı potansiyel değişimini veren ana iyon ve girişim yapan iyonun aktivitelerinin oranı olarak tanımlanır. İlk olarak, ana iyonun bilinen aktivitedeki (a_A) bir çözeltisi ana iyonun aktivitesinin (a_A) önceden ayarlanmış olduğu referans çözeltiliye ilave edilir ve potansiyel değişimi kaydedilir. Daha sonra, girişim yapan iyonun çözeltisi (a_B) aynı potansiyel değişimi kaydedilene kadar referans çözeltilisine ilave edilir. a_B 'ye karşılık gelen potansiyel fark ölçümü süresince çözeltilde a_A daima değişmeden kalmalıdır. Dolayısıyla girişim yapan türün ilave edilen çözeltisi, a_A aktivitede ana iyonu da içerecek şekilde hazırlanmalıdır. Bu yöntemde seçicilik katsayısı Eşitlik 2.16'e göre hesaplanır (Umezawa vd., 2000).

$$k_{A,B}^{pot} = (a'_A - a_A) / a_B \quad (2.16)$$

2. 5. 8. 2. Ayrı çözelti metotları

Ayrı çözelti metoduna göre seçicilik katsayısının hesaplanması, iki farklı şekilde gerçekleştirilir.

İlkinde, İSE ve referans elektrottan oluşan hücrenin potansiyeli iki ayrı çözeltiyle ölçülür. Bu çözeltilerin birincisinde a_A aktivitede A iyonu bulunurken, hiç B iyonu bulunmaz. Bu çözeltinin ölçülen potansiyeli E_A 'dır. İkinci çözeltide ise, ilk çözeltideki ana iyonunun aktivitesine eşit aktivitede B iyonu (a_B) bulunurken, A iyonundan hiç bulunmaz. Bu çözeltinin ölçülen potansiyeli E_B 'dir. Bu yöneme göre seçicilik katsayıları, okunan potansiyel değerleri kullanılarak Eşitlik 2.17'e göre hesaplanır. Bu yöntemde $a_A=a_B$ durumu dikkate alınır (Umezawa vd., 2000).

$$\log k_{A,B}^{pot} = \frac{(E_B - E_A) \cdot z_A \cdot F}{R \cdot T \cdot \ln 10} + (1 - z_A/z_B) \cdot \log a_A \quad (2.17)$$

İkincisinde, loga ve E arasındaki ilişki ana iyon ve girişim yapan iyon için elde edilir. Bu ilişki yardımıyla aynı potansiyel değerine karşılık gelen aktiviteler, Eşitlik 2.18'de yerine yazılarak seçicilik katsayıları belirlenir. Bu yöntemde $E_A=E_B$ durumu dikkate alınır (Umezawa vd., 2000).

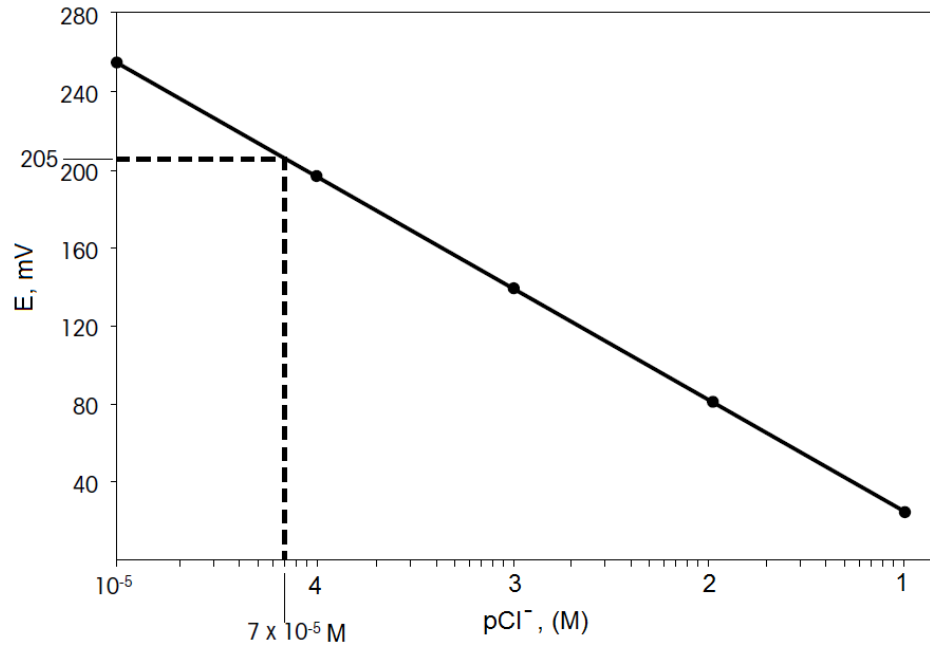
$$k_{A,B}^{pot} = a_A / (a_B)^{z_A/z_B} \quad (2.18)$$

2. 6. İyon Seçici Elektrotlarla Tayinler

2. 6. 1. Doğrudan kalibrasyon

Bu yöntem iyon seçici elektrotlar kullanarak kantitatif sonuçlar elde etmede en yaygın olarak kullanılan basit bir metottur. Derişik bir standart çözeltinin seri olarak

seyreltilmesiyle elde edilen standart çözeltiler kalibrasyon doğrusunun elde edilmesinde kullanılır. Standart çözeltiler ve bilinmeyen çözeltilerin iyonik şiddetlerinin farklılığından kaynaklanan hataları ortadan kaldırmak için hem standart çözeltilere hem de bilinmeyen örnek çözeltilerinin eşit hacimlerine eşit miktarlarda uygun iyonik şiddet ayarlayıcı tampon çözeltiler eklenir. Standart çözeltiler kullanılarak elde edilen kalibrasyon doğrusu, bilinmeyen numunedan okunan potansiyele karşılık gelen bilinmeyen örnekteki tayin edilmek istenen türün konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılır. Kalibrasyon almak için kullanılan standart çözeltilerin konsantrasyonlarının, test çözeltilerinde ölçümü yapılan iyonun derişimine yakın olması doğruluğu daha da artırabilir. Şekil 2.12'de basit bir kalibrasyon grafiği görülmektedir. Bu yöntemin en büyük avantajı, derişimi geniş bir aralıkta değişen numunelerin hızlı bir şekilde tayinlerinin gerçekleştirilebilmesini sağlamasıdır.



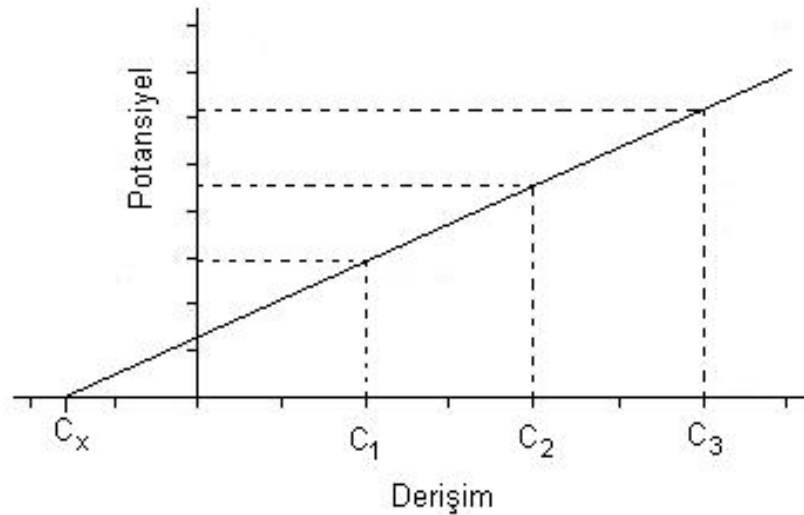
Şekil.2.12. Cl⁻-seçici bir elektrotla doğrudan kalibrasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen bir tayin işlemi

2. 6. 2. Standart ekleme yöntemi

Standart ekleme metodunda, tayini gerçekleştirilecek olan bilinmeyen çözeltinin bilinen bir hacmi alınır ve potansiyeli ölçülür. Daha sonra konsantrasyonu bilinen bir standart çözeltinin küçük bir hacmi konsantrasyonu ölçülecek olan çözeltinin ilk hacmine eklenir ve elde edilen çözeltinin potansiyeli tekrar ölçülür ve ilk çözelti ile standart çözelti eklenmiş olan ikinci çözeltinin potansiyel farkları (ΔE) belirlenir (Şekil 2.13). Eş. 2.19 kullanılarak bilinmeyen çözeltideki ilgilenilen türün konsantrasyonu belirlenir.

$$C_x = C_s \frac{V_s}{V_x + V_s} \left(10^{\Delta E/S} - \frac{V_x}{V_x + V_s} \right)^{-1} \quad (2.19)$$

Burada; C_x : bilinmeyen çözeltinin konsantrasyonu, C_s : standart çözeltinin konsantrasyonu, V_s : standart çözeltinin hacmi, V_x : bilinmeyen çözeltinin hacmi, ΔE : standart eklenmemiş çözelti ile standart eklenmiş çözeltinin potansiyelleri arasındaki fark ve S : mV cinsinden elektrotun eğimidir.



Şekil 2.13. Standart ekleme yöntemiyle elde edilen bir kalibrasyon grafiği

Standart ekleme yönteminin kalibrasyon yöntemine göre avantajı; matriks etkisinden kaynaklanabilecek hataların en aza indirgenmiş olmasıdır. Numune içeriği kalibrasyonda birbirinden farklı iken, standart eklemede aynı ortam şartları sağlanır. Standart ekleme yönteminde elektrotlar işlem süresince sürekli olarak çözeltiye dalmış olarak kaldığından referans elektrodun sıvı temas potansiyelinde çok küçük bir değişim meydana gelir. Oysa doğrudan kalibrasyon yönteminde kalibrasyon ve ölçüm süresince elektrotlar bir çözeltiden çıkarılıp diğerine daldırılır ve referans elektrodun sıvı temas potansiyelinde birkaç mV'luk değişim meydana gelir. Standart ekleme yönteminde bu hata ortadan kaldırılmış olur. Kalibrasyon ve örnek ölçümü aynı çözelti içerisinde aynı zamanda yapılır bu yüzden standartlar ve örnek arasında iyonik şiddet ve sıcaklık farklılıkları önemli olmaz. Ayrıca iyonik şiddet ayarlayıcı tampona da ihtiyaç duyulmaz.

2. 7. Kaynak Özetleri

İyonofor madde olarak iyon çiftlerinin kullanıldığı farmasotik etken maddelere karşı seçici potansiyometrik elektrotlarla ilgili literatür incelendi ve bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

Erdem vd. (1997), difenhidramine cevap veren farklı tiplerde PVC (poly(vinilklorür)) matrik iyon seçici elektrotlar hazırlamışlardır. Bu elektrotların yapılarında elektroaktif madde olarak difenhidraminin TPB (Tetrafenilborat), FT (Fosfotungstat) ve reinekate (R) iyon çiftlerini kullanılmıştır. En iyi polimerik membran difenhidramin-TPB iyon çiftinden elde edilen membrane olduğu ifade edilmiştir. Elektrot Nernst cevabına yakın bir davranış sergilemiş olup, 1.0×10^{-2} - 3.5×10^{-5} M konsantrasyon aralığında doğrusal olarak davranmıştır. Elektrot 2.0-7.5 pH aralığında ortamın pH'ından etkilenmeden çalışmıştır. Standart ekleme ve potansiyometrik titrasyon yöntemleri kullanılarak bazı tabletlerin difenhidramin içerikleri belirlenmiştir. Ayrıca difenhidramine seçici membran elektrotlar difenhidramin tabletlerinin çözünme profillerinin belirlenmesinde analitik olarak kullanılmıştır.

Lima vd. (1998), iç çözelti içermeyen cefuroksim-tetraoktilamonyumve sefuroksim bis(trifenilfosforaniliden) amonyum iyon çiftlerini etken madde olarak kullanarak farklı PVC membran cefuroksim seçici elektrotlar geliştirmişlerdir. Bu elektrotların gerek durgun gerekse akış enjeksiyon analiz ortamında potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlardır. Sefuroksim-Tetraoktilamonyum iyon çiftine dayanan elektrotların daha iyi potansiyometrik özellikler sergilediği ifade edilmiştir. Bu elektrot 5 aydan daha uzun bir yaşam süresine ve $1,3 \times 10^{-4}$ M'lık bir tayin limitine sahip olduğu bulunmuştur. Elektrot, $2,8 \times 10^{-4}$ - $1,0 \times 10^{-1}$ M doğrusal çalışma aralığında ortalama 54,6 mV'lık bir eğim sergilemiştir. Üretilen elektrot akış enjeksiyon analiz sisteminde sefuroksim tayininde kullanılmıştır.

Pimenta vd. (2001), bis(trifenilfosforaniliden)amonyum klavulanat iyon çiftine dayanan bir PVC membran potansiyometrik elektrot hazırlamışlardır. Hazırlanan elektrot $2,4 \times 10^{-3}$ - $1,0 \times 10^{-1}$ M konsantrasyon aralığında -59,4 mV'luk bir eğimle klavulanata doğrusal bir cevap sergilemiştir. Tayin limiti $2,4 \times 10^{-3}$ M olarak hesaplanmıştır. Elektrodun cevap süresinin 20 s'den daha az olduğu ve 4,8-7,1 pH aralığında çalışabildiği rapor edilmiştir. Elektrot klavulanat içeren tabletlerin analizinde başarıyla kullanılmıştır.

Abdel-Ghani ve Hussein (2003), ambroksolyum tetraphenylborate iyon çiftini kullanarak PVC membran ambroksol seçici bir elektrot üretmişler, ürettikleri elektrodu durgun ortam ölçümleri ve akış enjeksiyon analiz ölçümlerinde kullanarak çeşitli şuruplarda ambroksol tayininde başarıyla kullanmışlardır. Kalibrasyon grafiğinin eğiminin 70-74 mV aralığında olduğu ve durgun ortam ölçümleriyle karşılaştırıldığında (56 mV) daha büyük bir eğim elde edildiği ifade edilmiştir. Akış enjeksiyon analizinde doğrusal çalışma aralığının 5×10^{-2} - $5,0 \times 10^{-2}$ M olduğu belirtilmiştir.

Mostafa (2003) metoklopramid-tetraiyodomerkürat iyon çiftini sentezlemiş, bu iyon çiftini elektroaktif madde olarak kullanarak, dioktil ftalat plastikleştiricisi varlığında metoklopramid seçici PVC membrane elektrot üretmiştir. Elektrot 1×10^{-2} - $6,0 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığında 53 mV'lık bir eğim sergilemiştir. Elektrodun

tain limitinin 4.0×10^{-5} M, cevap süresinin de 30-60 s aralığında olduğu ifade edilmiştir. Elektrot kullanılarak tablet, enjeksiyon ve şuruplarda metoklopramid tayini gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçların karşılaştırma yöntemlerinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu belirtilmiştir. Ayrıca elektrodun titrasyon işlemlerinde de indik特or elektrot olarak kullanılabilceğı gösterilmiştir.

Abbas vd. (2004), feksofenadinin reinek特, tetrafenilborat ve tetraiyodomerkürat anyonlarıyla oluşturduğu iyon çiftlerini PVC membran feksofenadin seçici elektrot yapımında iyonofor maddeler olarak kullanmışlardır. Bu iyon çiftlerinden feksofenadin-reinek特 iyon çiftinden hazırlanan feksofenadin seçici elektrodun en iyi potansiyometrik performans özelliklerine sahip olduğu ifade edilmiştir. Bahsedilen elektrodun feksofenadine karşı 1.0×10^{-2} - 2.5×10^{-6} M konsantrasyon aralığında ortalama 62.3 mV eğimle doğrusal cevap sergilemiş olduğu, tain limitinin de 1.3×10^{-6} M olduğu ifade edilmiştir. Hazırlanan elektrot kullanılarak ilaç tabletlerinde feksofenadin tayini gerçekleştirilmiştir.

Drozd ve Hopkala (2004) siproheptadinin tetrakis(4-klorofenil) borat ve dipikrilamin iyon çiftlerini PVC membran siproheptadin seçici elektrot hazırlamada kullanmışlardır. Plastikleştirici olarak 1-izopropil 4-nitrobenzen kullanılan dipikrilamin iyon çiftinden hazırlana elektrodun en iyi potansiyometrik özelliklere sahip olduğu bulunmuştur. Elektrot 58.26 mV'luk eğimle 10^{-2} - 3.5×10^{-4} M konsantrasyon aralığında doğrusal olarak çalışmıştır. Elektrodun tain limiti, pH aralığı ve cevap süresi sırasıyla, 4.8×10^{-5} , 4-5.5 ve 5 s olarak ifade edilmiştir. Üretilen elektrot ilaç tabletlerinde tain işleminde başarıyla uygulanmıştır.

Issa vd. (2005), drotaverin-HCl'ün akış enjeksiyon analiz sisteminde tayini için drotaverinyum-silikotungstat ve drotaverinyum-tetrafenilborat iyon çiftlerinin bir karışımını kullanarak karbon pasta elektrot üretmişlerdir. Elektrot 5.0×10^{-7} - 1.0×10^{-2} M konsantrasyon aralığında doğrusal cevap sergilemiş olup eğimi 59.34 mV olarak hesaplanmıştır. Elektrot gerek ilaç tabletlerinde drotaverin tayininde gerekse idrar gibi vücut sıvılarında tainlerde başarıyla uygulanmıştır.

Maleki vd (2006), bisakodil-fosfotungstat iyon çiftine dayanan bir PVC membran potansiyometrik elektrot hazırlamışlardır. Hazırlanan elektrot 8.0×10^{-5} to 5.0×10^{-3} M konsantrasyon aralığında 60.3 mV'luk bir eğimle bisakodile doğrusal bir cevap sergilemiştir. Elektrot 1.5-3.5 pH aralığında çalışabilmekte olup, tayin limiti 4.2×10^{-5} M olarak ifade edilmiştir. Elektrot bisokodil içeren tabletlerin analizinde başarıyla kullanılmıştır

Nassory vd. (2007), iyon ofor olarak atenolol-fosfotungstat iyon çifti kullanarak PVC membran atenolol seçici elektrot geliştirmişlerdir. Elektrot membranı optimize edildikten sonra en iyi performansla sahip elektrodun doğrusal çalışma aralığının 1.0×10^{-4} - 5.0×10^{-2} M olduğu, tayin limitinin 5.0×10^{-2} M, eğiminin 55.91 mV, kullanım ömrünün 90 gün civarında olduğu belirtilmiştir. Hazırlanan elektrot kullanılarak atenolol içeren bazı ilaç formülasyonlarında, doğrudan ölçüm, standart ekleme, çoklu standart ekleme ve titrasyon yöntemleri kullanılarak atenolol tayinleri gerçekleştirilmiştir.

Al Attas (2009), Bromazepam-fosfotungstat iyon çiftini PVC membran Bromazepam seçici elektrot yapımında iyonofor madde olarak kullanmıştır. Bahsedilen elektrot Bromazepama karşı 1.0×10^{-2} - 1.0×10^{-4} M konsantrasyon aralığında ortalama 52 mV eğimle doğrusal cevap sergilemiş olup, tayin limitinin de 3×10^{-5} M olduğu ifade edilmiştir. Hazırlanan elektrot ilaç formülasyonlarının bazılarında Bromazepam tayininde kullanılmıştır.

Ganjali vd. (2011), TPB ve naltrekson arasında meydana gelen etkileşimleri DFT yöntemiyle teorik ve hesaplamalı olarak bilgisayar ortamında simüle etmişler ve bu iyon çiftini sentezleyerek PVC membran iyon seçici elektrot hazırlamışlardır. Elektrot 10^{-5} - 10^{-2} M konsantrasyon aralığında doğrusal cevap sergilemiş olup tayin limiti 8.0×10^{-6} M olarak hesaplanmıştır. Elektrodun 10 s lik bir cevap süresiyle oldukça kısa bir cevap süresine sahip olduğu ifade edilmiştir. Üretilen naltrekson seçici elektrot ilaç tabletlerinde naltrekson tayininde kullanılmıştır.

Garcia vd. (2009), sülfürid tayini için PVC membran iyon seçici bir elektrot geliştirmişler bu elektrodun üretimi ve elektrokimyasal özellikleri hakkında bilgiler vermişlerdir. Elektrodun üretiminde elektroaktif madde olarak sülfüridin TPB iyon çiftini kullanmışlardır. Elektrot 1×10^{-4} – 1×10^{-2} M sülfürid konsantrasyon aralığında hızlı, kararlı ve 58,4 mV eğime sahip bir Nernst cevabı sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti 4.2×10^{-5} M olarak verilmiş olup pH çalışma aralığı 2-8, cevap süresi de 15 s dir. Elektrodun insan idrarı ve bazı ilaç tabletlerinde sülfürid tayininde analitik uygulaması yapılmış olup, tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.

Papas vd. (2010) fluoksetin-tetrafenil borat iyon çiftinin iyonofor madde, 2-nitrofenil oktil eterinde plastikleştirici olarak kullanıldığı PVC tipi fluoksetin seçici bir sensör geliştirmişlerdir. Elektrot 1.0×10^{-4} – 4.6×10^{-3} M konsantrasyon aralığında 57 mV'luk bir eğimle fluoksetine doğrusal bir cevap sergilemiştir. Elektrot kapsül ve şuruplardaki fluoksetinin doğrudan potansiyometrik teknik kullanılarak tayininin yapılmasında kullanılmış ve tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.

Abdel-Ghani ve Hussein (2010), difenilpiralin için TPB ve FT anyonlarını kullanarak iyon çiftleri sentezlemiş, bu iyon çiftlerini kullanarak klasik PVC membran ve grafit kaplama katı hal iyon seçici elektrotlar hazırlamışlardır. En iyi potansiyometrik performans özelliğine sahip membran bileşiminin 5.0% difenilpiralin-PTA veya difenilpiralin-TPB, 47.5% plastikleştirici ve 47.5% PVC olduğunu bulmuşlardır. Hazırlanan elektrotlar difenil piralinin hem ham materyallerde hem de bazı ilaç tabletlerinin durgun ortam ve akışkan ortamlardaki analizlerinde başarıyla kullanılmıştır.

Aboul-Enein vd. (1997), trikaprilmetil amonyum karışıt iyonu ile enalapril ve ramipril için iyon çiftleri sentezlemiş ve bu iyon çiftlerini enalapril ve ramipril seçici PVC membrane elektrot üretiminde elektroaktif madde olarak kullanmışlardır. Üretilen elektrotlardan enalapril 55.8 mV'luk eğim, 2.4×10^{-6} M'lık tayin limitiyle 10^{-2} – 5.2×10^{-5} M konsantrasyon aralığında doğrusal olarak cevap sergilerken, ramipril enalapril 53.8 mV'luk eğim, 6.0×10^{-6} M'lık tayin limitiyle 10^{-2} – 10^{-5} M konsantrasyon

aralığında doğrusal cevap sergilemiştir. Her iki elektrotta ilgili oldukları ilaç formülasyonlarının analizlerinde hızlı ve basit bir şekilde başarıyla kullanılmışlardır.

Garcia vd. (2011), çözelti karışımlarında ziprasidon tayini yapmak için ziprosidon-TPB iyon çiftine dayanan iyon seçici bir elektrot geliştirmişlerdir. Elektrot hacimce 2:3 metanol:su karışımında 3×10^{-6} M ziprosidon konsantrasyonunda bile kararlı potansiyometrik bir cevap sergilemiştir. Elektrodun cevap zamanı 20 s civarında olup, birçok inorganik ve organik türe karşı oldukça seçici bir davranış sergilemiştir. 2×10^{-5} – 8×10^{-4} M konsantrasyon aralığında 59.3 mV eğimle elektrot doğrusal çalışmış olup, 1.8×10^{-5} M'lık bir tayin limitine sahip olmuştur. Elektrot kullanılarak insan kan serumu, idrar ve bazı ilaç tabletlerinde ziprasidon tayininde başarıyla uygulanmıştır.

Rizk vd. (2001), terbutalin-FT iyon çifti kullanarak PVC membrane terbutalin seçici bir elektrot geliştirmişler ve bu elektrodun hem durgun ortamda hem de akışkan ortamda potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlardır. 7.0% erbutalin-PTA, 46.5% PVC ve 46.5% DOP bileşimine sahip membran optimum membran olarak seçilmiştir. Elektrot durgun ortamda 56.5 mV'luk bir eğimle 6.3×10^{-6} – 1.0×10^{-1} M konsantrasyon 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 konsantrasyon aralığında doğrusal çalışmıştır. Hareketli ortam ölçüm koşulları optimize edilmiş ve bazı ilaç tabletlerinde hem durgun ortamda hem de akış ortamında terbutaline analizleri gerçekleştirilmiştir.

Ganjali vd. (2011) eritromisin için Eritromisin-TPB iyon çifti kullanarak nanokompozit karbon pasta elektrot geliştirmişlerdir. En iyi kompozit membran bileşiminin 5% iyon çifti, 4% MWCNTs, 1% nano-silika, 30% parafin ve 40% grafit olduğunu ifade etmişlerdir. Elektrot 59.2 mV eğimle 1.0×10^{-5} – 1.0×10^{-2} M konsantrasyon aralığında doğrusal cevap sergilemiştir. Önerilen elektrot 1.0×10^{-5} M'lık bir tayin limitine sahip olup bazı farmasotik formülasyonlarda eritromisin tayininde kullanılmıştır. Karbon pastanın içerisine nanosilika ve çok duvarlı karbon

nanotüp ilavesinin elektrodun cevap süresi ve kullanım ömründe iyileşmeler sağladığı rapor edilmiştir.

Arvand vd. (2008), atenolol-FTA iyon çiftini sentezledikten sonra atenolol seçici PVC membrane elektrodun yapısında elektroaktif madde olarak kullanmışlardır. Membranın yapısında plastikleştirici olarak asetofenon kullanılmış olup elektrot 5×10^{-7} – 1×10^{-2} M konsantrasyon aralığında doğrusal, oldukça seçici hassas ve kararlı bir potansiyometrik cevap sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti, kullanım ömrü ve cevap süresi sırasıyla 1.0×10^{-7} , >2 ay ve 8 s olarak belirtilmiştir. Elektrot pH=3-7 aralığında hidronyum iyonlarından etkilenmeden kullanılabilir. Elektrot saf çözeltilerde ve farmasotik formülasyonlarda atenolol tayinine başarılı bir şekilde uygulanmıştır.

Arida vd. (2009) ramipril cevap veren iki adet PVC membrane iyon seçici elektrot hazırlamışlar ve elektrokimyasal özellikleri üzerine değerlendirmelerde bulunmuşlardır. Duyarlı membran ramipril-TPB ve ramipril-FM iyon çiftlerinin PVC desteğin içerisinde elektroaktif madde olarak kullanımıyla hazırlanmıştır. Elektrotlar 1.0×10^{-5} - 1×10^{-2} M konsantrasyon aralığında 53 ve 54 mVluk eğimlerle doğrusal çalışmış olup tayin limitleri de 3×10^{-6} , 4×10^{-6} olarak verilmiştir. Önerilen elektrotlar doğrudan potansiyometrik yöntem kullanılarak bazı ilaç formülasyonlarının ramipril içeriklerinin belirlenmesinde başarıyla kullanılmışlardır.

Ammar vd. (2012) tarafından duloksetin seçici bir potansiyometrik elektrot hazırlanmıştır. Elektrot duloksetin-silikomolibdat (SMA) iyon çiftiyle DOP plastikleştiricisinin PVC membran içerisine katılmasıyla hazırlanmıştır. Membran kompozisyonunun membranın potansiyometrik cevabına etkisi araştırılmış olup, en iyi membran bileşimine sahip elektrodun 1.0×10^{-5} to 1.0×10^{-2} M konsantrasyon aralığında 59.4 mV'lık bir eğimle doğrusal olarak çalıştığı ifade edilmiştir. Elektrodun cevap zamanı 15 s den küçük olup, pH=4.3-8.0 aralığında hidronyum iyonunun bozucu etkisinden bağımsız olarak cevap vermektedir. Elektrodun bazı şeker molekülleri, metaller ve amminoasitlere karşı duloksetine oldukça seçici

davrandığı ifade edilmiştir. Üretilen elektrot idrarda ve bazı ilaç formülasyonlarında duloksetin tayinine başarıyla uygulanmıştır.

Lenik vd. (2008), farklı plastikleştiriciler ve dimetildidesil amonyum, metiltrioktilamonyum ve tetraoktil amonyum kuaterner amonyum tuzlarından elde edilen naproksen iyon çiftlerine dayalı naproksen seçici elektrotlar hazırlamışlardır. Hazırlanan elektrotlardan en mükemmel potansiyometrik özelliklere sahip elektrodun doğrusal çalışma aralığı 10^{-4} - 10^{-1} M, tayin limiti 6×10^{-5} , kullanım ömrü 2.5 ay, pH çalışma aralığı 5.5-9.0, eğimi -58.3 mV olarak ifade edilmiştir. Elektrot kalibrasyon eğrisi metodu ve standart ekleme metotlarını kullanarak tabletlerin naproksen içeriklerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

Abu Shawish vd. (2010) ve tramadolhidroklorürün fosfomolibdik asitle oluşturduğu iyon çiftine dayanan bir tramadol seçici PVC membrane elektrot hazırlamışlardır. Elektrot 58.3 mV'luk bir eğimle 2.0×10^{-6} - 1.0×10^{-1} M konsantrasyon aralığında doğrusal cevap sergilemiştir. Elektrodun tayin limiti of 1.3×10^{-6} M, cevap zamanı 5-8 s, pH çalışma aralığı 1.8-6.1 olarak belirtilmiştir. Mevcut elektrot tramadol hidroklorüre bazı inorganik iyonlara, şekerlere ve bazı ilaç katkı maddelerine karşı seçici davranış sergilemiştir. Hazırlanan elektrotla bazı farmasotik preparatlarda, ve idrar, süt gibi biyolojik sıvılarda tramadol tayini başarıyla gerçekleştirilmiştir.

İzoniazid tayininde kullanılan yöntemlerle ilgili literatür incelendi ve bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

Lapa vd. (2000) akış ortamında izoniazidi seryumla(IV) ile oksitleyerek florimetrik izoniazid tayini gerçekleştirmişlerdir. Dakikada 50 örnek enjeksiyonu gerçekleştirilebilmiş olup 34.3 ng/ml tayin sınırına kadar inilebilmiştir. Metot farmasotik numunelerde izoniazid tayininde değerlendirilmiş ve potansiyel girişim etkileri araştırılmıştır.

Zhang vd. (2008) potasyum ferrisiyanürü spektroskopik prob ajanı olarak kullanarak izoniazid tayini için yüksek duyarlılıkta ve iyi bir seçicilikte yeni bir metot

geliştirmişlerdir. 0.040–8.00 $\mu\text{g mL}^{-1}$ izoniazid konsantrasyon aralığında doğrusal bir cevap elde edilmiş olup (0.9992) 0.037 $\mu\text{g mL}^{-1}$ bir tayin sınırı elde edilmiştir. Metot kullanılarak bazı farmasotik numunelerde ve hastaların tükürük örneklerinde izoniazid tayini başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Shahrokhian ve Asadian (2010), tisonin immobilize edilmiş çok duvarlı karbon nanotüple modifiye edilmiş karbon pasta elektrot kullanarak askorbik asit, asetaminofen ve izoniazidin eş zamanlı voltametrik tayinlerini gerçekleştirmişlerdir. İzoniazid için 1×10^{-6} ile 1×10^{-4} M konsantrasyon aralığında doğrusal bir cevap elde edilmiştir. Hazırlanan modifiye elektrot bazı ticari ilaçlarda ve plazma örneklerinde askorbik asit, asetaminofen ve izoniazidin tayininde kullanılmış olup memnuniyet verici sonuçlar elde edilmiştir.

Yao vd. (1998) izoniazidin iyon çiftlerini kullanarak PVC membranlar hazırlamışlar ve bu membranları kuaartz kristalin yüzeyine kaplayarak izoniazid seçici kuaartz kristal mikro terazi sensör geliştirmişlerdir. Hazırlanan sensörlerden izoniazid-fosfotungstate iyon çiftine dayanan membran en üstün performans özelliklerini sergilemiş olup 6×10^{-8} - 2×10^{-3} M konsantrasyon aralığında izoniazide karşı doğrusal bir cevap sergilemiştir. Sensörün tayin sınırı 6×10^{-8} olarak verilmiştir. Sensör kullanılarak yapay bağırsak ve mide sıvılarında izoniazid tayini gerçekleştirilmiş karşılaştırma metodundan elde edilen sonuçlarla uyumlu sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Bergamini vd. (2010) sentetik insan idrar örneğinde eser miktarda izoniazid tayini için duyarlı bir voltametrik metot tanımlamışlardır. Metot polihistidinle modifiye edilmiş bir karbon elektrot yüzeyinde izoniazidin elektrokimyasal indirgenmesine dayanmaktadır. Elektrodun tayin limiti diferansiyel puls, kare dalga voltametrisi ve elektrokimyasal empedans spektroskopisinde sırasıyla 5.0×10^{-7} M , 1.7×10^{-7} M ve 2.5×10^{-7} M olarak tahmin edilmiştir.

Khuhawar ve Rind (2002) izoniazid, pirazinamid ve rifampisini sıvı kromatografisinde YMC-ODS kolonunda ayırmışlardır. Tayin sınırları bu üç tür için

sırasıyla 0.11 ng, 0.2 ng ve 13 ng/ enjeksiyon (5 µl) olarak verilmiştir. Önerilen analiz metodu, farmasotik preparatlarında ve devameden kemoterapiden sonra tüberküloz hastalarının kanlarında bu etken maddelerin tayinlerinde uygulanmıştır.

Driouich vd (2003) salsilaldehit-5-sülfonatı kolon öncesi türevlendirme ajanı olarak kullanarak kapiler zon elektroforez tekniğini kullanarak alkandiaminler, lizin, diaminopimelik asit ve izoniazidin tayinlerini gerçekleştirmişlerdir.

Quintino ve Fast (2006) enjeksiyon analiz ile amperomerinin kombinasyonunu kullanarak izoniazidin kantitatif tayinini gerçekleştirmişlerdir. Sistem saatte 60 tayini mümkün kılmakta olup 2.5×10^{-8} - 1.0×10^{-3} M konsantrasyon aralığında doğrusal bir cevap oluşturmaktadır. 4.1×10^{-9} M'lık bir tayin limiti yakalanmış olup, sensor kullanılarak izoniazid-rifampin tabletlerinde tayinler gerçekleştirilmiştir.

Zargar ve Hatemie (2013) altın nanopartiküllerinin localize surface Plazmon rezonansını spektrofotometrik bir prob olarak kullanarak farmasotik formülasyonlarda ve serum örneklerinde izoniazid tayini gerçekleştirmişlerdir. Altın nanopartiküllerin 530 nm deki adsorbsiyonunun 1.0–8.0 µg/ml izoniazid konsantrasyon aralığında konsantrasyonla doğrusal ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Tayin limiti 0.98 µg/ml olarak verilmiştir.

Bir başka çalışmada Safavi ve Bagheri (2008) indirekt izoniazid tayini için bir optik sensör membrane tasarlamışlardır. Duyarlı membran üzerine 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin immobilize edilmiş bir triasetilselulozdan meydana gelmiştir. Fe(III) izoniazid tarafından demir (II)'ye indirgenir. Demir(II)'de 3-(2-piridil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin ile bir kompleks oluşturur. Kompleks 558 nm'de bir absorbsiyon maksimumu gösterir. Bu kompleksin absorbsiyonu okunarak 0.62–6.15 µg/ml konsantrasyon aralığında izoniazid tayini gerçekleştirilebilmektedir. Metot farmasotik formülasyonların izoniazid içeriklerinin belirlenmesinde kullanılmıştır.

Xiong vd. (2007) izoniazid baskılanmış polimere dayanan akış enjeksiyon kemilüminesans sensör geliştirmişlerdir. Akış hücresinin içine sentezlenen

baskılanmış polimerler paketlenmiş, izoniazid seçici olarak bu baskılanmış polimer tarafından adsorbe edilmiştir. Adsorblanan izoniazidin akış hücresinde karıştırılan luminol ve periyodat arasındaki zayıf kemilüminesans reaksiyonunu artırıcı özelliği kullanılarak izoniazid tayin edilebilmiştir. Sensör 2×10^{-9} - 2×10^{-7} g/mL konsantrasyon aralığında izoniazide karşı doğrusal cevap sergilemiş olup, tayin sınırı da 7×10^{-10} g/mL olarak rapor edilmiştir.

Nemutlu vd. (2007) izoniazid ve piridokzin hidroklorürün eşzamanlı tayini için bir misel elektrokinetik kapiler kromatografisi metodu geliştirmişlerdir. İzoniazid tayini için doğrusal çalışma aralığı 3.0–100 µg/mL, tayin limiti de 1.0 µg/mL olarak ifade edilmiştir.

Yan vd. (2015) ürik asit ve izoniazidin eş zamanlı elektro tayinlerini poli(sülfosalsilik asit) ve karboksillenmiş grafenle modifiye edilmiş camı karbon elektrot kullanarak gerçekleştirmişlerdir. 0.05-15 mikroM konsantrasyon aralığında doğrusal bir cevap elde edilmiş olup tayin sınırı 12 nM olarak ifade edilmiştir.

Prajapati ve Agrawal (2014) izoniazid ve pirazinamid ölçümü için çevre dostu ve duyarlı bir süperkritik akışkan kromatografisi-kütle spektroskopisi metodu geliştirmişlerdir. Bu metotta izoniazid için tayin sınırı 11.87 ng/ml olarak rapor edilmiş olup, metot piyasada mevcut olan farklı firmaların ilaç formülasyonlarının analizlerinde uygulanmıştır.

Azad vd. (2015) modifiye edilmiş bentonit kilinden oluşan modifiye elektrotlar kullanarak izoniazidi seçici olarak tayin etmişlerdir. Elektrodun 10.0 µM -10.0 mM. konsantrasyon aralığında doğrusal bir cevap sergilediği ifade edilmiştir. Elektrot ticari olarak elde edilebilen bazı farmasotik ürünlerde izoniazid tayininin gerçekleştirilmesinde kullanılmıştır.

Nagaraja vd. (2002) izoniazid ve ritodrin hidroklorürün spektrofotometrik olarak tayini için yeni bir metot tanımlamışlardır. İzoniazid için doğrusal çalışma aralığı

0.5-20 µg/ml, tayin sınırı da µg/ml olarak ifade edilmiştir. Metot bazı farmasotik numunelerinde izoniazid ve ritodrin hidrolorürün tayini için başarıyla uygulanmıştır.

Dinç vd. (2010) tabletlerde piridoksin hidroklorür ve izoniazidinin eş zamanlı olarak tayinlerini kemometrik yöntemlerden çok değişkenli regresyon tekniklerini kullanarak spektrofotometrik olarak tayin etmişlerdir. Yapay karışımlarda alınan ölçümlerde geri kazanım değerinin 100.0-100.7% aralığında olduğu ifade edilmiştir. Yapay örneklerden ve ticari örneklerden yöntem kullanılarak memnuniyet verici sonuçlar elde etmişlerdir.

Literatür detaylı olarak gözden geçirildiğinde sadece bir adet izoniazid-seçici potansiyometrik bir elektroda rastlanmıştır (Stoica vd., 2008). Bu çalışmada izoniazidin kobaltabisdikarbollid anyonu ile oluşturduğu iyon çifti PVC membrane bileşiminde % 7 oranında kullanılarak potansiyometrik izoniazid-seçici elektrot üretilmiştir. Elektrot 10^{-4} - 10^{-1} M konsantrasyon aralığında doğrusal olarak cevap sergilemiş olup tayin limiti 5×10^{-5} M olarak ifade edilmiştir. Elektrot doğrusal çalışma aralığında her onkatlık konsantrasyon değişiminde ortalama 52.37 mV'luk bir fark üretmiş olup test edilen kullanım ömrü en az 45 gündür.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3. 1. Kullanılan Kimyasallar

Tetrahidrofuran (THF), İzoniazid (İZN), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (PVC), o-nitrofenilokteter (NPOE), Dibütilfталat (DBP), Potasyum tetrakis(4-klorofenilborat) (KTpClPB), grafit, sodyumfosfomolibdat (NaFM), Sodyumtetrafenilborat (NaTPB), Amonyum reinekate (AR), fosfotungstikasit (FTA) Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından

Katı-kontakların hazırlanmasında kullanılan epoksi (TP3100) Denlaks (Türkiye), sertleştirici (Desmodur RFE) Bayer (Almanya) firmasından temin edildi. Çalışmadaki çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan bütün tuzlar Sigma-Aldrich (Germany) firmasından temin edildi. Analizi gerçekleştirilen ilaçlar yerel bir eczaneden temin edildi.

Bütün çözeltilerin hazırlanmasında deiyonize su (18,3 MΩ) kullanıldı.

3. 2. Kullanılan Cihazlar

Potansiyometrik ölçümler, laboratuvar yapımı bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bütün potansiyel ölçümlerinde referans elektrot olarak Gamry (ABD) marka doygun Ag/AgCl elektrot kullanıldı. pH ölçümleri masa üstü Thermo Fisher Scientific (ABD) Orion Star A215 pH/İletkenlik ölçüm cihazıyla gerçekleştirildi.

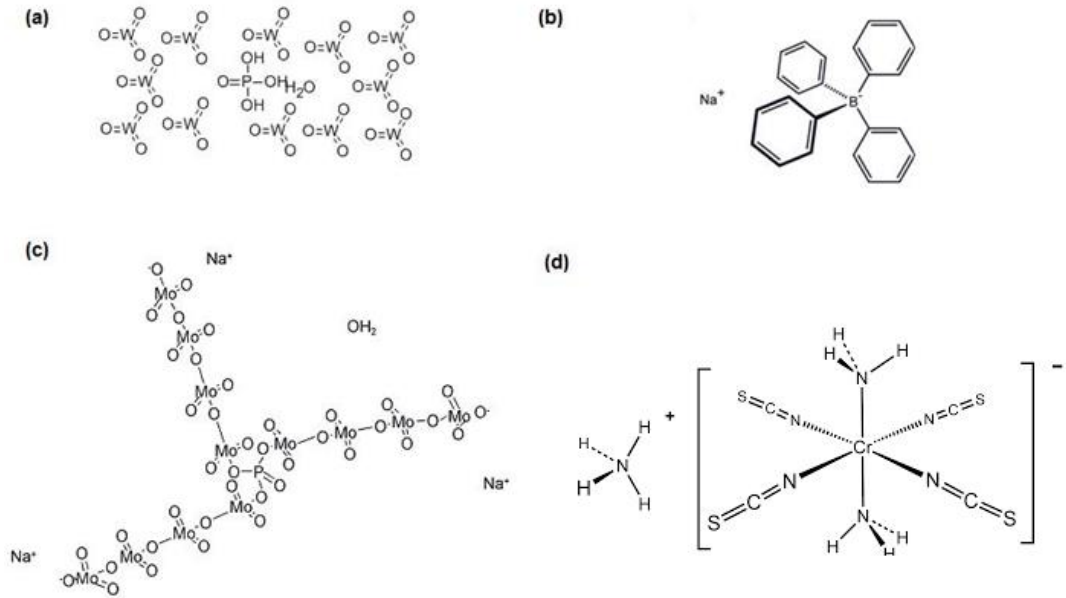
ATR-FTIR ölçümleri Thermo Nicolet 6700 Spektrofotometresi (ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. UV ölçümleri PG Instrument T80+UV/VIS spektrometresi (İngiltere) kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan deiyonize su Human Corporation Zeener Power II (Kore) su saflaştırma sistemi kullanılarak elde edildi.

3. 3. Standart Çözeltiler

Ölçümlerde kullanılan standart çözeltiler analitik saflıkta türler kullanılarak hazırlandı. İlk olarak, her bir türün 0.1 M derişimdeki standart çözeltileri deiyonize su kullanılarak hazırlandı. Daha sonra bu türlerin çalışmada ihtiyaç duyulan derişimlerdeki standart çözeltileri başlangıçta hazırlanan 0.1 M konsantrasyondaki standart çözeltilerinin deiyonize su ile seyreltilmesi ile hazırlandı.

3. 4. Elektrotlarda İyonofor Madde Olarak Kullanılan İyon Çiftlerinin Sentezi



Şekil 3.1. Bu çalışmada izoniazid ile iyon çifti oluşturmada kullanılan reaktiflerin kimyasal yapıları (a) Fosfotungstik asit, (b) Sodyum tetrafenilborat, (c) Sodyum fosfomolibdat, (d) Amonyum reinekat

Elektrotların yapısında iyonofor madde olarak kullanılan iyon çiftlerinin sentezleri aşağıda sırasıyla anlatılmıştır. Bu iyon çiftlerinin sentezlenmesinde kullanılan iyon çifti oluşturuca ajanların kimyasal yapıları Şekil 3'te gösterilmiştir.

İzoniazid-Tetrafenil Borat (İZN-TPB) iyon çifti: 10^{-2} M HCl ve İZN içeren ve sürekli olarak karıştırılan çözeltinin 20 ml'sinin üzerine 10^{-2} M sodyum tetrafenilborat çözeltisinin 20 ml'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan parlak sarı renkteki çökelek süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde kullanıldı.

İzoniazid-Reinekat (İZN-R) iyon çifti: 10^{-2} M HCl ve İZN içeren ve sürekli olarak karıştırılan çözeltinin 20 ml'sinin üzerine 10^{-2} M amonyum reinekat çözeltisinin 20 ml'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan vişne rengi çökelek süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde kullanıldı.

İzoniazid-Fosfomolibdat (İZN-FM) iyon çifti: 10^{-2} M HCl ve İZN içeren ve sürekli olarak karıştırılan çözeltinin 20 ml'sinin üzerine 10^{-2} M sodyum fosfomolibdat çözeltisinin 20 ml'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan petrol yeşili renkteki çökelek süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde kullanıldı.

İzoniazid-Fosfotungstat (İZN-FT) iyon çifti: 10^{-2} M İZN içeren ve sürekli olarak karıştırılan çözeltinin 20 ml'sinin üzerine 10^{-2} M fosfotungstik asit çözeltisinin 20 ml'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan beyaz renkli çökelek süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde kullanıldı.

3. 5. Elektrotların Hazırlanması

Çalışmada İZN'nin farklı iyon çiftleri iyonofor madde olarak kullanılarak İZN-seçici elektrotlar üretildi. Elektrotların üretimi genel olarak iki basamaktan meydana gelmektedir. İlk basamak membranların kaplanacağı yüzeyi meydana getiren katı kontaktların hazırlanması, ikinci basamakta membran kokteyllerinin hazırlanarak bu katı kontakt yüzeylere kaplanması işlemlerinden oluşmaktadır.

Katı kontaktların hazırlanması: Katı kontaktlar %50 (w/w) grafit, % 35 (w/w) epoksi ve % 15 (w/w) sertleştirici içeren homojenize edilmiş karışıma bakır tellerin açık uçlarından birinin daldırılması ve daha sonrada oda koşullarında 1 gece süresince kurutulmasıyla hazırlandı.

PVC membranların hazırlanması: Tüm PVC mebranlar sabit olarak % 30 PVC içermektedir. PVC membranların geri kalan bileşimleri farklı tiplerde plastikleştiriciler, iyon çiftleri bazen de iyonikleştirici bileşenden meydana gelmiştir. Membranlar, 100 mg'lık toplam membran kütlelerinin 2 ml THF de çözülmesiyle hazırlanmıştır.

PVC membranların katı kontakt yüzeylere kaplanması: Katı kontakt yüzeyler hazırlanan PVC membran kokteyllerinin içerisine birkaç kez daldırılarak kaplandı ve en az 12 saat boyunca oda koşullarında kurumaya bırakıldı.

Elektrotların Şartlandırılması: Elektrot membranları kurutulduktan sonra 10^{-2} M HCl ve İZN içeren 20 mL'lik çözeltinin içine 12 saat süresince daldırılarak şartlandırıldı ve ölçüme hazır hale getirildi. Elektrotlar kullanılmadığı zamanlarda laboratuvar koşullarında havada asılı olarak saklandı. Her ölçüm işlemine başlamadan önce elektrotlar şartlandırma çözeltisinde en az yarım saat süresince bekletildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışma, Şekil 3.1’de açık formülleri verilen iyon çifti oluşturucu ajanlarla izoniazidin oluşturduğu 4 adet iyon çiftinin iyonofor olarak kullanılmasıyla, izoniazid-seçici elektrot geliştirilmesi amacıyla yapıldı. İlk olarak sentezlenen iyon çiftlerinin elementel analizleri ve FTIR ölçümleri gerçekleştirilerek iyon çiftlerinin karakterizasyonu yapıldı. Daha sonra, iyonofor olarak en uygun iyon çifti türü, en uygun plastikleştirici türü, en uygun iletkenlik artırıcı oranları araştırılarak optimum membran bileşimi belirlendi. Optimum membran bileşimi kullanılarak hazırlanan elektrot için potansiyometrik performans özellikleri (çalışma pH aralığı, elektrotların doğrusal çalışma aralıkları, gözlenebilme sınırları, duyarlılıkları, cevap süreleri, tekrarlanabilirlikleri ve bazı katyonlara karşı seçicilikleri) araştırıldı. Son olarak da, hazırlanan elektrodun analitik amaçlarla kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak amacıyla, tüberküloz tedavisinde kullanılan ve izoniazid içeren ilaç tabletlerinde potansiyometrik izoniazid tayini gerçekleştirildi.

4. 1. İyon Çiftlerinin Elementel Analizi

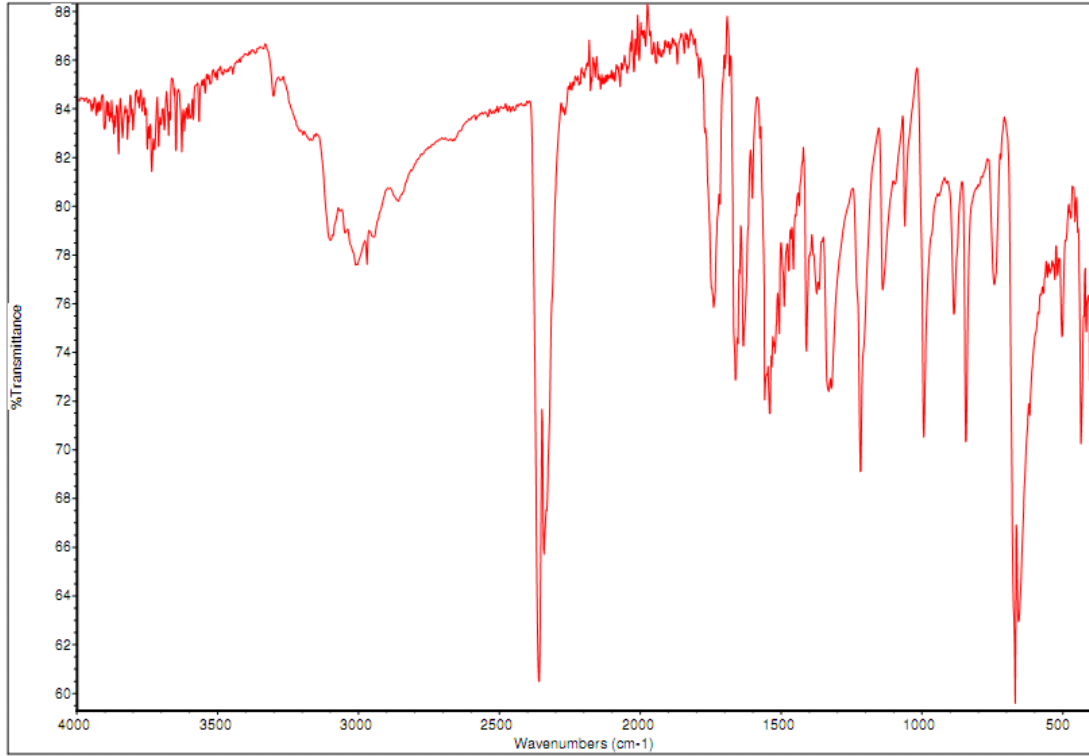
Tablo 4.1. Elde edilen İZN-TPB, İZN-R, İZN-FM ve İZN-FT iyon çiftlerinin elemental analizle bulunan ve teorik olarak hesaplanan % C, % N ve % H değerleri

İyon Çifti	% C		% N		% H	
	Elementel Analiz	Teorik	Elementel Analiz	Teorik	Elementel Analiz	Teorik
İZN-TPB	78,58	78,78	9,17	9,19	6,11	6,17
İZN-R	26,46	26,31	28,11	27,61	2,97	3,09
İZN-FM	9,58	9,66	5,53	5,64	1,06	1,08
İZN-FT	6,54	6,57	3,63	3,83	0,73	0,73

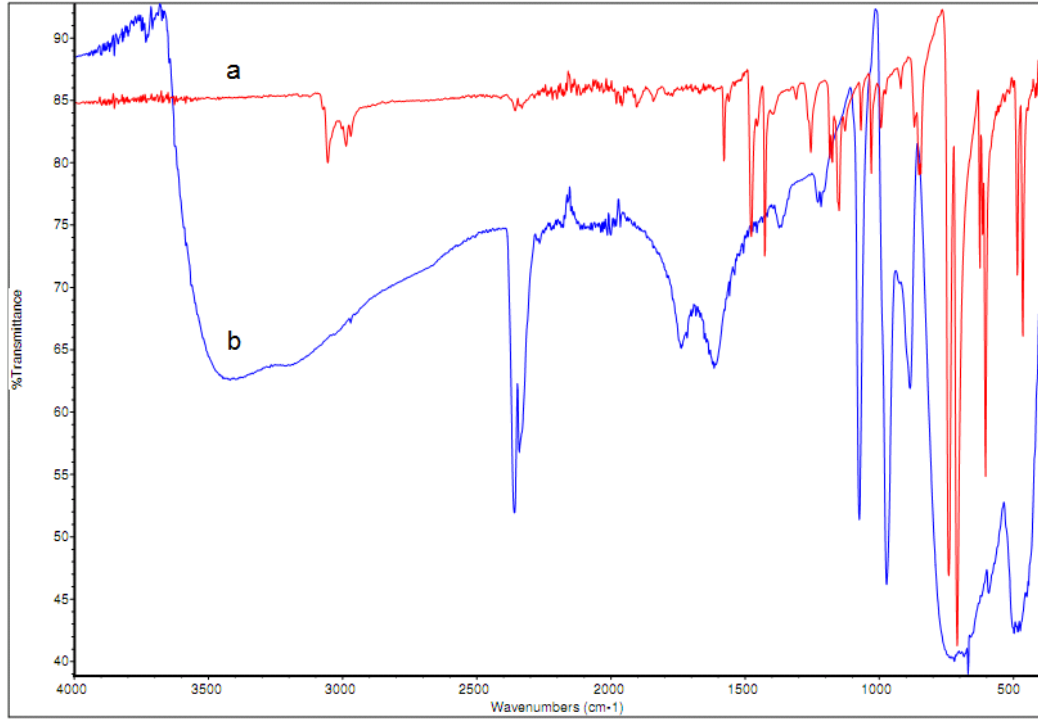
İyon çiftleri sentezlendikten sonra C, N ve H elementleri için elementel analizleri gerçekleştirildi. Her bir iyon çifti için elde edilen elementel analiz sonuçları ve teorik olarak hesaplanan değerler Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Elde edilen elementel analiz sonuçları yorumlandığında İZN-TPB iyon çiftinde izoniazid ile tetrafenilboratın 1:1 oranında, İZN-R iyon çiftinde izoniazid ile reinekatin 1:1 oranında, İZN-FM iyon çiftinde izoniazid ile fosfomolibdatın 3:1 oranında, İZN-FT iyon çiftinde de izoniazid ile fosfotungstatın 3:1 oranında birleştiği anlaşılmıştır.

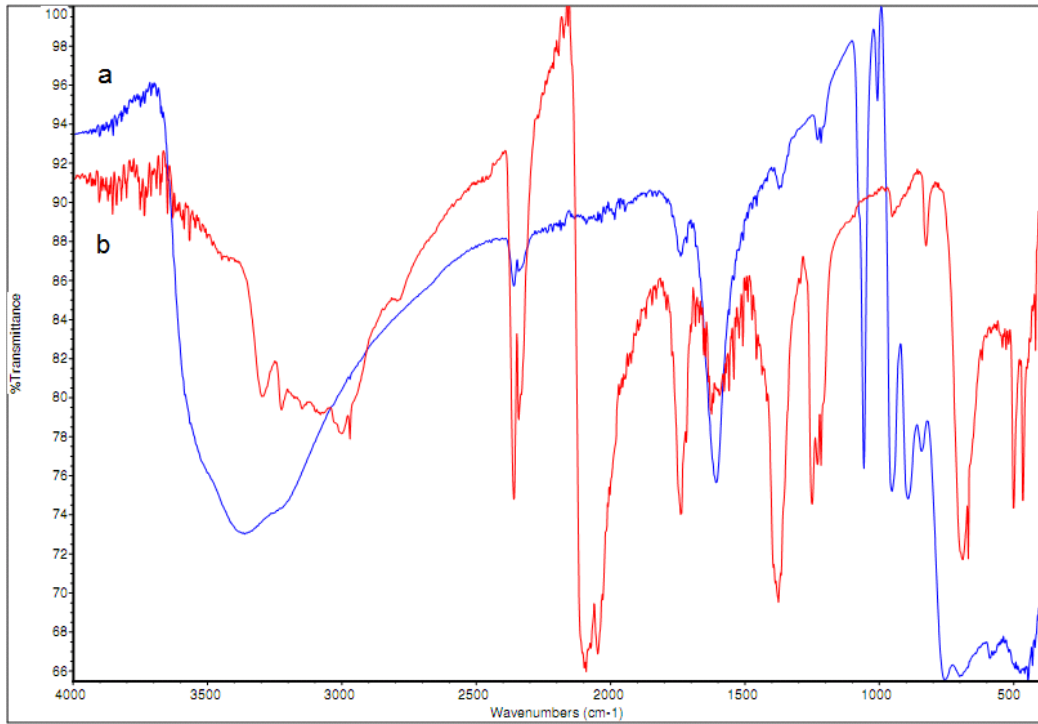
4. 2. İyon Çiftlerine Ait ATR-FTIR Spektrumlarının Değerlendirilmesi



Şekil 4.1. Saf İZN'nin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 4.2. NaTPB (a) ve Fosfo tungstik asit'in (b) ATR-FTIR spektrumları



Şekil 4.3. Sodyum fosfomolibdat (a) ve Amonyum reinekat'ın (b) ATR-FTIR spektrumları

Saf izoniazid molekülüne ait ATR-FTIR spektrumu Şekil 4.1’de gösterilmiştir. 3368 ve 3099 cm^{-1} ’de gözlenen pikler sırasıyla asimetrik ve simetrik N-H gerilme ($\nu_{\text{as}}\text{NH}_3$), 1661 cm^{-1} ’de gözlenen pik ise N-H eğilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Aromatik halkanın C-H gerilme piki 3010 cm^{-1} ’de ve yine aromatik halkanın iskelet pikleri ise 1540, 1456 ve 1410 cm^{-1} ’de görülmektedir. Bunlara ilaveten C=O gerilme bandı orta şiddette 1740 cm^{-1} ’de ve C-N gerilme bandı ise 1331 cm^{-1} ’de yer almaktadır. Ayrıca aromatik halkanın C=C eğilmesinden kaynaklanan pik ise 656 cm^{-1} ’de bulunmaktadır.

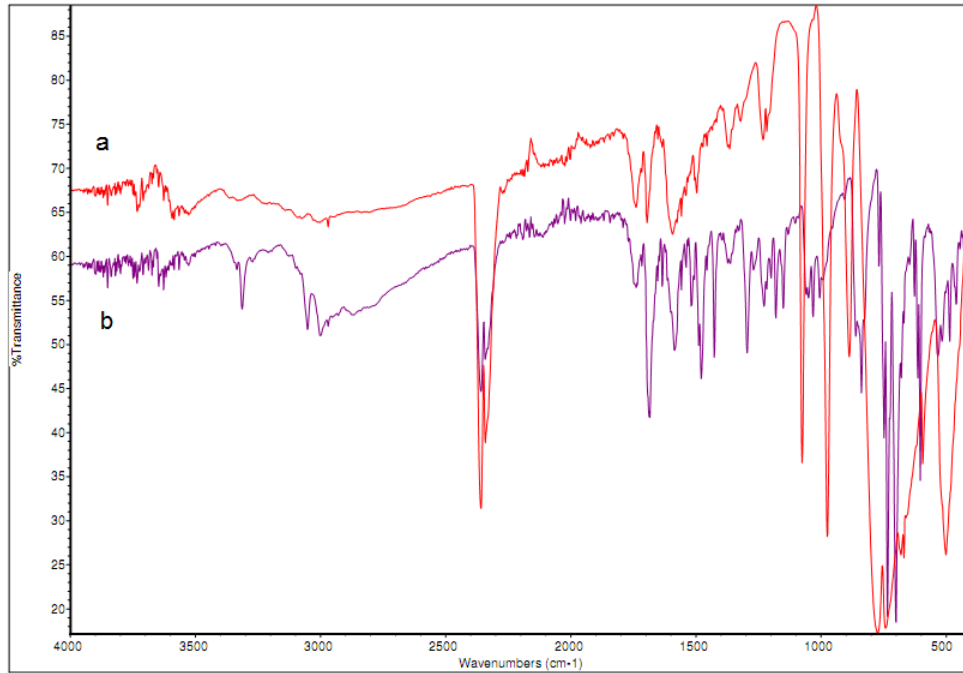
Şekil 4.2 (a)’da gösterilen sodyum tetrafenil borat numunesinin ATR-FTIR spektrumunda 3055, 1578, 1477, 1426, 1029 ve 741 cm^{-1} ’de pikler gözlenmiştir. 3055 cm^{-1} ’deki pik araomatik C-H gerilmesinden, 1578, 1477 ve 1426 cm^{-1} ’deki pikler aromatik halkanın C=C gerilme titreşimlerinden, 1029 ve 741 cm^{-1} ’de pikler ise düzlem içi ve düzlem dışı C-H eğilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bunlara ilaveten 2000-1667 cm^{-1} aralında ise aromatik halkanın katlı ton ve/veya kombinasyon pikleri yer almaktadır.

Fosfotungstik asid 1100-400 cm^{-1} aralığında karakteristik 1074, 972, 885, 795 ve 592 cm^{-1} ’de titreşim piklerine sahiptir (Şekil 4.2 (b)). Bu pikler sırasıyla P-O, W=O, W-O-W gerilmelerinden ve P-O bağlarının düzlem içi ve düzlem dışı eğilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bunlara ilaveten 3418 ve 1615 cm^{-1} ’deki pikler ise yapıda bulunan bazı hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır.

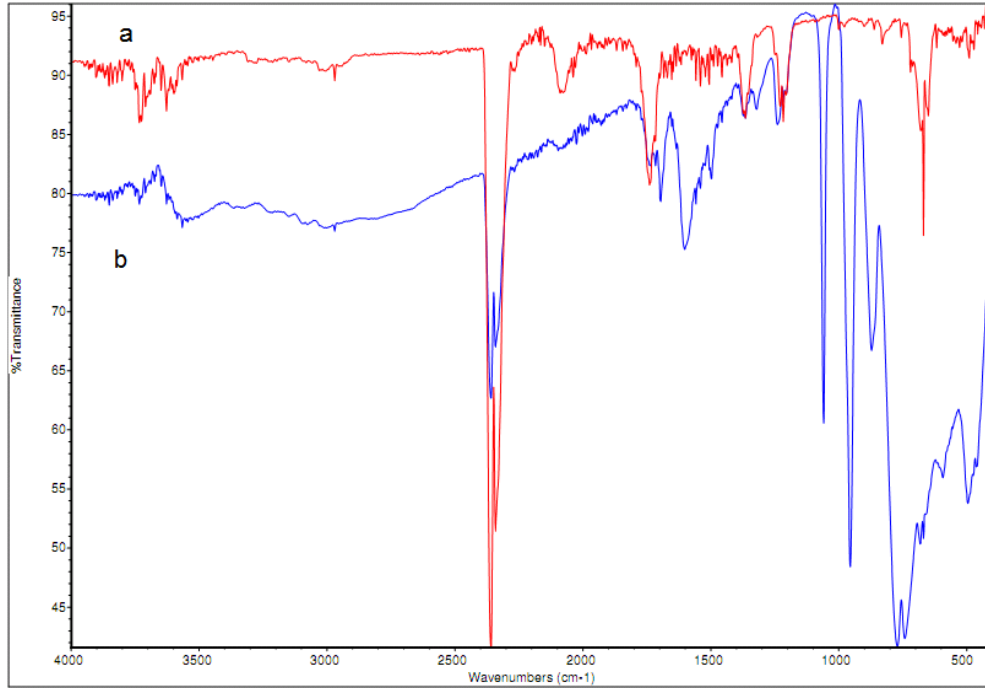
Saf fosfomolibdat bileşiğine ait ATR-FTIR spektrumu Şekil 4.3 (a)’da gösterilmiştir. P=O ve P-O gerilme titreşimleri sırasıyla 1216 ve 1057 cm^{-1} ’de görülmektedir. Farklı çevrelere sahip olan molibden-oksijen bağlarının gerilme titreşimleri ise 952, 892 ve 842 cm^{-1} ’de yer almıştır. 952 cm^{-1} ’deki pik terminal Mo=O gerilmesine, 892 cm^{-1} ’deki pik Mo-O-Mo gerilmesine ve 842 cm^{-1} ’deki pik ise kenar Mo-O-Mo gerilmesine aittir. Bunlara ilaveten 750-530 cm^{-1} aralığındaki yayvan band ise molibdat halkasının simetrik ve asimetrik gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

Reinekat molekülünün ATR-FTIR spektrumunda; 3297 ve 3199 cm^{-1} 'de gözlenen pikler sırasıyla asimetrik ve simetrik N-H gerilme titreşimlerinden; 1624 ve 1250 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise N-H eğilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bunlara ilaveten $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandı oldukça şiddetli bir şekilde 2100 cm^{-1} 'de, $\text{C}=\text{S}$ gerilme bandı ise 1375 cm^{-1} 'de yer almaktadır (Şekil 4.3 (b)).

Çalışmamızda sentezlenen izoniazidin bütün iyon çiftlerinin ATR-FTIR spektrumları Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'de gösterilmiştir. Her iyon çiftinin ATR-FTIR spektrumu dikkatli incelendiğinde; iyon çiftlerini oluşturan izoniazid molekülüne ve her bir anyonik bileşenine ait karakteristik IR piklerinin birlikte gözlenmesi iyon-çiftlerinin başarılı bir şekilde elde edildiğini göstermektedir.



Şekil 4.4. İZN-FT (a) ve İZN-TPB (b) iyon çiftlerinin ATR-FTIR spektrumları



Şekil 4.5. İZN-FM (a) ve İZN-R (b) iyon çiftlerinin ATR-FTIR spektrumları

4. 3. Optimum Membran Bileşiminin Araştırılması

PVC membran iyon seçici elektrotlarda, iyonofor, plastikleştirici, iyonikleştirici ve PVC oranları, plastikleştirici ve iyonikleştirici türleri elektrodun potansiyometrik performans özelliklerini belirleyen önemli faktörlerdir. Bu nedenle en iyi potansiyometrik performans özelliği sergileyen elektrodun tespit edilebilmesi için herbir izoniazid iyon çifti için bu parametreler değiştirilerek herbir iyon çifti için 12 farklı membran bileşimi hazırlandı ve bu membranlar kullanılarak hazırlanan elektrotların potansiyometrik performans özellikleri (eğim, tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, ve kalibrasyon doğrusu için R^2 değeri) araştırıldı. Tablo 4.2’de İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan 12 adet elektrot membranının bileşimi verilmiştir. Bu membranların potansiyometrik performans özellikleri de Tablo 4.3’de özetlenmiştir. Tablo 4.3 incelendiğinde kalibrasyon doğrusunun eğimi yüksek olan elektrotlar A-7 ve A-8 olarak göze çarpmaktadır. Ancak bu elektrotların doğrusal çalışma aralıklarının oldukça dar olduğu görülmektedir. Benzer şekilde A-4 no’lu elektrodun da eğimi yüksek olmasına rağmen tayin sınırı ve çalışma aralığı tatmin

edici görülmemektedir. A-5 no'lu elektrot hem iyonikleştirici içermemesi hem düşük tayin sınırı ve geniş doğrusal açılışma aralığı ile İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan membranlar içerisinde optimum membran olarak belirlenmiştir. İyonikleştirici kullanıldığı zaman tüm elektrotlarda Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Mg^{2+} ve Ca^{2+} iyonlarının bozucu etkilerinin önemli derecede arttığı gözlemlenmiştir.

Tablo 4.2. İyonofor olarak İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri

Elektrot No	Membran Bileşimi (% m/m)				
	Polimer	Plastikleştirici		İyon Çifti	İyonikleştirici
	PVC	NPOE	DBF	İZN-TPB	KT_pCIPB
A-1	30,0	69,0	-	1,0	-
A-2	30,0	68,5	-	1,0	0,5
A-3	30,0	-	69,0	1,0	-
A-4	30,0	-	68,5	1,0	0,5
A-5	30,0	67,0	-	3,0	-
A-6	30,0	66,5	-	3,0	0,5
A-7	30,0	-	67,0	3,0	-
A-8	30,0	-	66,5	3,0	0,5
A-9	30,0	65,0	-	5,0	-
A-10	30,0	64,5	-	5,0	0,5
A-11	30,0	-	65,0	5,0	-
A-12	30,0	-	64,5	5,0	0,5

Tablo 4.3. İyonofor olarak İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri

Elektrot No	Eğim, mV/10 kat konsantrasyon değişimi	Tayin Sınırı, M	Doğrusal Aralık, M	R ²
A-1	31,5	$3,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9954
A-2	26,3	$5,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9975
A-3	38,1	$4,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9921
A-4	51,6	$1,0 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9920
A-5	41,2	$2,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9973
A-6	43,0	$1,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9962
A-7	60,7	$4,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 5,0 \times 10^{-5}$	0,9939
A-8	59,0	$4,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9836
A-9	37,7	$4,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9977
A-10	42,3	$3,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9899
A-11	33,2	$2,0 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9871
A-12	32,8	$8,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9835

İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan membranların optimizasyon işlemlerinin benzeri İZN-R, İZN-FM ve İZN-FT iyon çiftleri için de tekrar edilmiştir. İZN-R iyon çifti kullanılarak hazırlanan membran bileşimleri Tablo 4.4’de, bu membranların potansiyometrik performans özellikleri de Tablo 4.5’de verilmiştir. Tablo 4.5 detaylı incelendiğinde İZN-R iyon çifti kullanılarak hazırlanan membran elektrotlarda elektrot eğimlerinin İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlananlarla kıyaslandığında oldukça düşük olduğu (15.4-32.6 mV/on katlık konsantrasyon değişimi), doğrusal çalışma aralıklarının da hayli dar olduğu göze çarpmaktadır.

Tablo 4.4. İyonofor olarak İZN-R iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri

Elektrot No	Membran Bileşimi (% m/m)				
	Polimer	Plastikleştirici		İyon Çifti	İyonikleştirici
	PVC	NPOE	DBF	İZN-R	KT _p CIPB
B-1	30,0	69,0	-	1,0	-
B-2	30,0	68,5	-	1,0	0,5
B-3	30,0	-	69,0	1,0	-
B-4	30,0	-	68,5	1,0	0,5
B-5	30,0	67,0	-	3,0	-
B-6	30,0	66,5	-	3,0	0,5
B-7	30,0	-	67,0	3,0	-
B-8	30,0	-	66,5	3,0	0,5
B-9	30,0	65,0	-	5,0	-
B-10	30,0	64,5	-	5,0	0,5
B-11	30,0	-	65,0	5,0	-
B-12	30,0	-	64,5	5,0	0,5

Tablo 4.5. İyonofor olarak İZN-R iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri

Elektrot No	Eğim, mV/10 kat konsantrasyon değişimi	Tayin Sınırı, M	Doğrusal Aralık, M	R ²
B-1	26,2	$4,0 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9921
B-2	21,3	$8,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9750
B-3	16,2	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4} - 5,0 \times 10^{-3}$	0,9902
B-4	15,4	$2,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4} - 5,0 \times 10^{-3}$	0,9929
B-5	21,4	$6,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9975
B-6	24,8	$2,0 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9846
B-7	12,5	$4,0 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3} - 5,0 \times 10^{-2}$	0,9869
B-8	18,3	$3,0 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4} - 5,0 \times 10^{-3}$	0,9891
B-9	32,6	$8,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9963
B-10	26,5	$5,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9812
B-11	19,4	$5,0 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-3} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9746
B-12	17,9	$7,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-4} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9879

Tablo 4.6. İyonofor olarak İZN-FM iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri

Elektrot No	Membran Bileşimi (% m/m)				
	Polimer	Plastikleştirici		İyon Çifti	İyonikleştirici
	PVC	NPOE	DBF	İZN-FM	KT _p CIPB
C-1	30,0	69,0	-	1,0	-
C-2	30,0	68,5	-	1,0	0,5
C-3	30,0	-	69,0	1,0	-
C-4	30,0	-	68,5	1,0	0,5
C-5	30,0	67,0	-	3,0	-
C-6	30,0	66,5	-	3,0	0,5
C-7	30,0	-	67,0	3,0	-
C-8	30,0	-	66,5	3,0	0,5
C-9	30,0	65,0	-	5,0	-
C-10	30,0	64,5	-	5,0	0,5
C-11	30,0	-	65,0	5,0	-
C-12	30,0	-	64,5	5,0	0,5

İZN-FM iyon çifti kullanılarak hazırlanan membran bileşimleri Tablo 4.6’da, Bu membranların potansiyometrik performans özellikleri de Tablo 4.7’de verilmiştir. Tablo 4.7’de en iyi potansiyometrik performans özelliğine sahip elektrodun C-1 nolu elektrot olduğu görülmektedir. Bu membran bileşiminin yaygın katyonların girişim etkisine yol açan iyonikleştirici içermemesi önemli bir avantajdır. Ancak A-5 no’lu elektrotla karşılaştırıldığında doğrusal çalışma aralığının daha dar olduğu ve eğiminin de daha düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 4.7. İyonofor olarak İZN-FM iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri

Elektrot No	Eğim, mV/10	Tayin Sınırı, M	Doğrusal Aralık, M	R ²
	kat konsantrasyon değişimi			
C-1	38,1	$1,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9948
C-2	25,2	$7,5 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9985
C-3	36,1	$2,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9984
C-4	32,7	$4,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9992
C-5	28,6	$8,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9832
C-6	32,2	$6,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-3}$	0,9725
C-7	29,9	$1,0 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9811
C-8	33,9	$4,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9924
C-9	36,5	$2,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9946
C-10	34,1	$3,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9919
C-11	28,5	$7,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9872
C-12	26,0	$9,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9751

Tablo 4.8. İyonofor olarak İZN-FT iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının bileşimleri

Elektrot No	Membran Bileşimi (% m/m)				
	Polimer PVC	Plastikleştirici NPOE DBF		İyon Çifti İZN-FT	İyonikleştirici KT _p CIPB
D-1	30,0	69,0	-	1,0	-
D-2	30,0	68,5	-	1,0	0,5
D-3	30,0	-	69,0	1,0	-
D-4	30,0	-	68,5	1,0	0,5
D-5	30,0	67,0	-	3,0	-
D-6	30,0	66,5	-	3,0	0,5
D-7	30,0	-	67,0	3,0	-
D-8	30,0	-	66,5	3,0	0,5
D-9	30,0	65,0	-	5,0	-
D-10	30,0	64,5	-	5,0	0,5
D-11	30,0	-	65,0	5,0	-
D-12	30,0	-	64,5	5,0	0,5

İZN-FT iyon çifti kullanılarak hazırlanan membran bileşimleri Tablo 4.8’de bu membranların potansiyometrik performans özellikleri de Tablo 4.9’da verilmiştir. Tablo 4.9’da elektrot eğimlerinin genelde 30-40 mV/on katlık konsantrasyon farkı aralığında olduğu görülmektedir. D-1 no’lu elektrot tayin sınırı en düşük olan elektrot olarak görülmektedir ancak, gerek eğiminin düşük oluşu gerekse çalışma aralığının düşüklüğü nedeniyle optimum membran bileşimi olarak tercih edilmemiştir. Bu seride eğimi en yüksek olan elektrot D-4 no’lu elektrottur. Fakat bu elektrodun tayin sınırı ve doğrusal çalışma aralığı A-5 no’lu elektrotla karşılaştırıldığında daha zayıf kalmaktadır. Membranın yapısında girişime neden olan iyonikleştirici içermesi de ayrı bir dezavantajdır.

Tablo 4.9. İyonofor olarak İZN-FT iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrot membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.

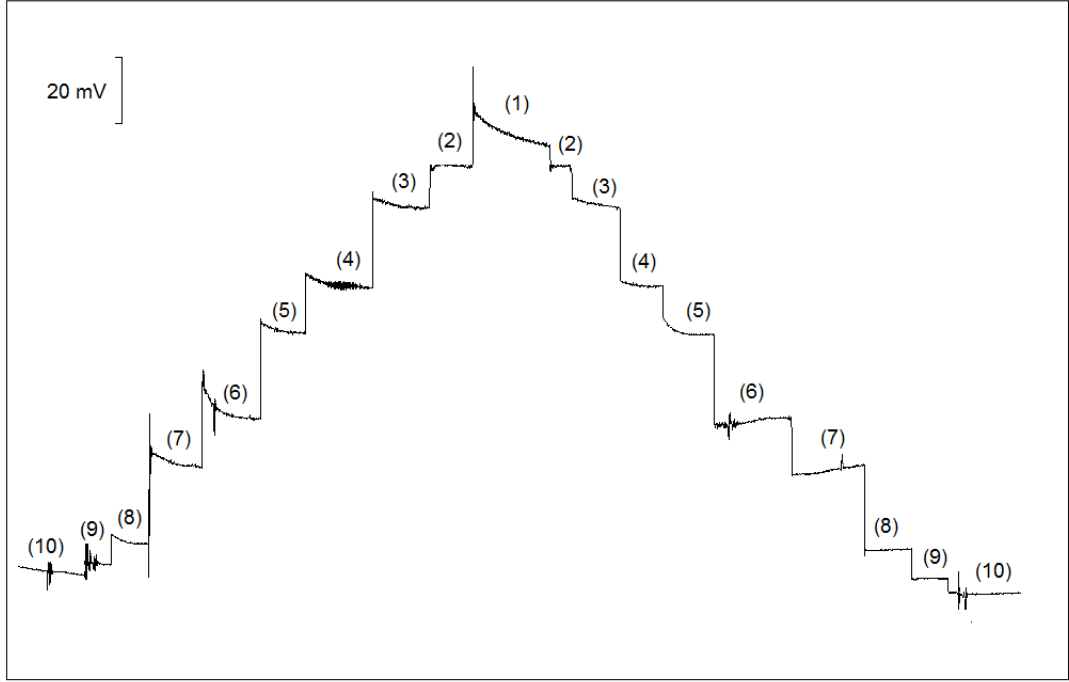
Elektrot No	Eğim, mV/10 kat konsantrasyon değişimi	Tayın Sınırı, M	Doğrusal Aralık, M	R ²
D-1	36,2	$6,0 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9918
D-2	32,3	$5,0 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-6} - 5,0 \times 10^{-3}$	0,9860
D-3	35,4	$6,0 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9955
D-4	39,3	$9,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9988
D-5	34,6	$7,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-3}$	0,9936
D-6	36,8	$6,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9938
D-7	37,2	$9,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9907
D-8	38,8	$7,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-5} - 5,0 \times 10^{-4}$	0,9873
D-9	27,9	$1,0 \times 10^{-5}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9739
D-10	33,4	$8,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$	0,9888
D-11	34,8	$3,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6} - 1,0 \times 10^{-4}$	0,9923
D-12	37,5	$9,0 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-3}$	0,9955

Membran optimizasyon çalışmalarının değerlendirilmesi neticesinde A-5 no'lu membran optimum membran bileşimi olarak seçildi. Çalışmanın bundan sonraki kısımlarında bu elektrodun potansiyometrik performans özellikleri detaylı olarak araştırıldı ve izoniazid içeren ilaç tabletlerinde elektrodun analitik uygulaması gerçekleştirildi.

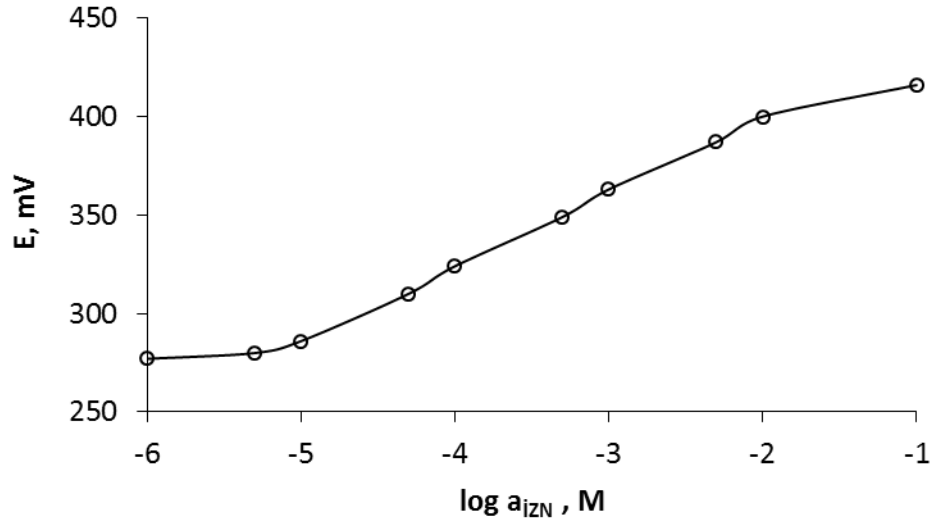
4. 4. İZN-Seçici Elektrodun Potansiyometrik Performans Özellikleri

4. 4. 1. İzoniazid-seçici elektrodun kalibrasyon eğrisinin çizilmesi, eğimi, tayin sınırı ve doğrusal çalışma aralığının belirlenmesi

Optimum membran bileşimi kullanılarak hazırlanan İZN-seçici elektrodun, kalibrasyon doğrusunu çizmek ve eğimini belirlemek için bir seri İZN çözeltisi (1×10^{-1} - 1×10^{-6} M) Bunun için HCl çözeltisi kullanılarak pH'ı 3 olacak şekilde hazırlanan 1×10^{-1} M İZN çözeltisi deiyonize su ile seyreltilerek kalibrasyon çözeltileri elde edildi. Kalibrasyon çözelti serisine İZN-seçici elektrot ve çift temaslı Ag/AgCl referans elektrot daldırılarak potansiyometrik bir hücre oluşturuldu. Hücrenin potansiyel ölçümleri düşük İZN derişiminden yüksek İZN derişimine doğru 25 ± 1 °C' da yapıldı. Kaydedilen potansiyel değerleri İZN derişiminin logaritmasına ($\log_{10} \text{İZN}$) karşı grafiğe geçirildi. Kalibrasyon grafiklerinden her bir elektrodun eğimi ve doğrusal çalışma aralığı tespit edildi. Kalibrasyon serisinden elde edilen potansiyometrik cevaplar ve ilgili kalibrasyon grafiği sırasıyla Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de görülmektedir. Elektrot $5,0 \times 10^{-6}$ - $1,0 \times 10^{-2}$ M konsantrasyon aralığında 41,2 mV'luk bir eğimle doğrusal davranmış olup tayin sınırı daha önce anlatıldığı gibi $2,0 \times 10^{-6}$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.6. İZN-Seçici elektrodun farklı konsantrasyona sahip İZN çözeltilerine daldırıldığında ölçülen potansiyel değerleri. (1) 10^{-1} M (2) 10^{-2} M (3) 5×10^{-3} M (4) 10^{-3} M (5) 5×10^{-4} M (6) 10^{-4} M (7) 5×10^{-5} M (8) 10^{-5} M (9) 5×10^{-6} M (10) 10^{-6} M İZN



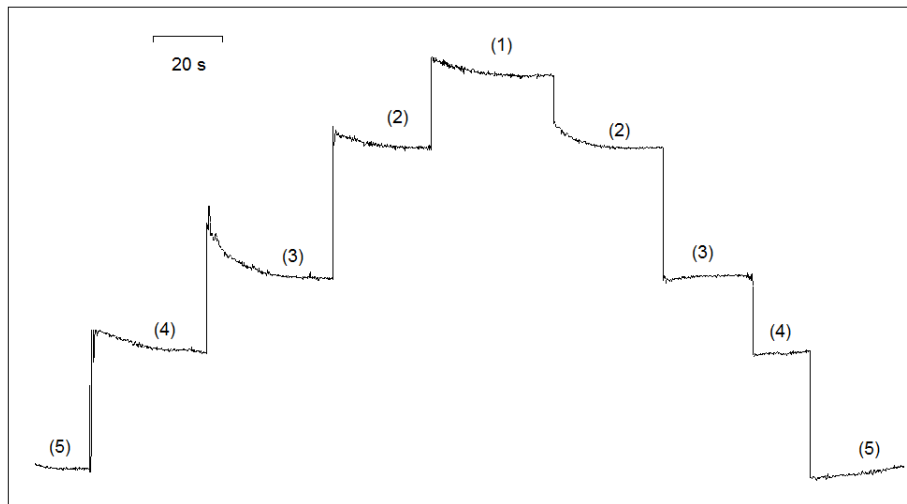
Şekil 4.7. İZN-Seçici elektrodun farklı aktivitelere sahip İZN çözeltilerinde alınan ölçümlerden elde edilen kalibrasyon grafiği

4. 4. 2. İZN-seçici elektrodun cevap süresinin belirlenmesi

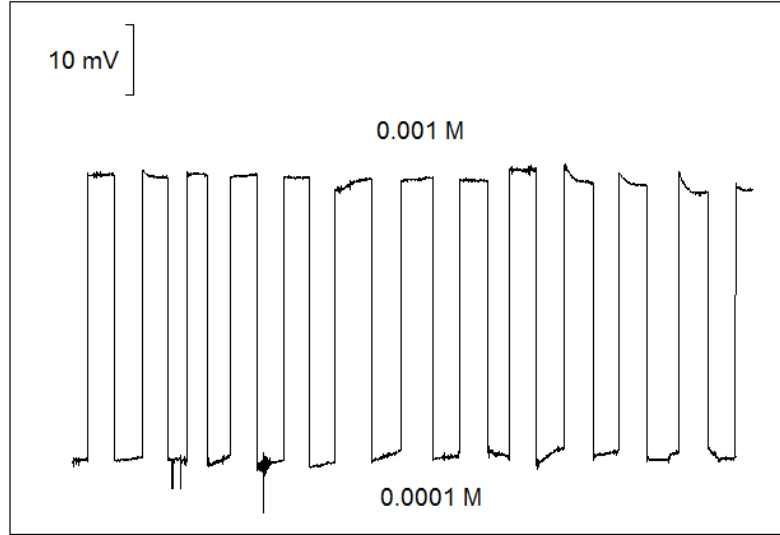
Elektrodun cevap süresinin belirlenmesi için Bölüm 3.6’ da anlatıldığı gibi hazırlanan kalibrasyon çözeltilerinin her birine düşük derişimden yüksek derişime ve yüksek derişimden düşük derişime doğru olmak üzere elektrotlar daldırıldı. Çözelti sabit hızla karıştırılırken, potansiyelin kararlı hale gelmesi için gerekli süreler kaydedildi (t_{95}). Potansiyellerin kararlı hale geldiği ortalama süre elektrodun cevap süresi olarak belirlendi. Şekil 4.8’de farklı konsantrasyonlardaki İZN çözeltilerinde elektrodun dengeye gelme süreleri görülmektedir. Elektrodun ortalama cevap süresi yaklaşık olarak 30 s olarak hesaplandı.

4. 4. 3. İZN-seçici elektrodun tekrarlanabilirliğinin belirlenmesi

İZN-Seçici elektrodun tekrarlanabilirliğini ortaya koymak için 10^{-3} ve 10^{-4} M İZN konsantrasyona sahip çözeltilerde ardarda ölçümler alındı. Elde edilen potansiyel ölçümleri Şekil 4.9’da gösterilmiş olup, 10^{-3} ve 10^{-4} M İZN çözeltileri için ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla, 363.21 ± 0.92 mV ve 324.36 ± 1.68 mV olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.8. İZN-Seçici elektrodun cevap zamanı (1) 10^{-3} M (2) 5×10^{-4} M (3) 10^{-4} M (4) 5×10^{-5} M (5) 10^{-5} M İZN

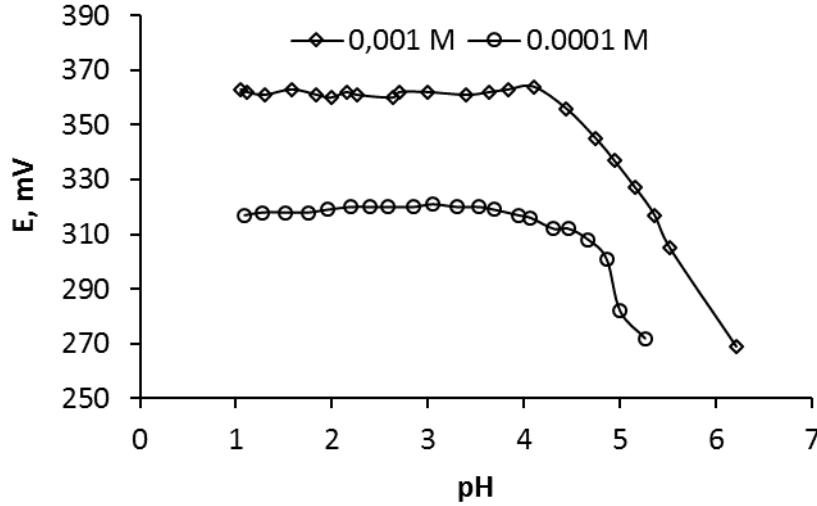


Şekil 4.9. İZN-Seçici elektrodun 10^{-3} ve 10^{-4} M İZN konsantrasyonuna sahip çözeltilerdeki tekrarlanabilirliği

4. 4. 4. İZN-seçici elektrodun pH çalışma aralığının belirlenmesi

Elektrodun pH çalışma aralığını araştırmak için 250'şer ml 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık İZN çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin içerisine manyetik karıştırıcı atılarak belli bir hızda karıştırıldı. Çözeltiye referans elektrot ve İZN-seçici elektrot daldırıldı. Ayrıca çözeltinin içerisine kombine pH metre de eş zamanlı olarak daldırıldı. İZN çözeltisine derişik HCl den azar azar eklenerek çözeltinin pH'ı değiştirildi. Her asit eklemede çözeltinin pH'ı ve bu pH'da potansiyometrik hücreden okunan potansiyel değerleri kaydedi. Herbir İZN konsantrasyonu için pH metreden okunan pH değerine karşılık, ölçüm hücresinden okunan mV değerlerinin grafiği çizdirildi. Elde edilen grafik Şekil 4.10'da verilmiştir. Grafikten de görüldüğü gibi pH=1.0-4.0 aralığında iyon seçici elektrot sisteminden okunan potansiyel değerleri önemli derecede değişmemiştir. Bu durum bize pH 1,0-4,0 aralığında elektrodun potansiyometrik cevabının hidronyum iyonundan etkilenmediğini göstermektedir. Ancak yükselen pH değerlerinde (>4,0) elektrot potansiyellerinin hızla azalmaya başladığı görülmektedir.

Bu durumun nedeninin yükselen pH değerlerinde protonlanmış izoniazid miktarında meydana gelen azalma olduğu düşünülmektedir.



Şekil 4.10. İZN-seçici elektrodun pH çalışma aralığı

4. 4. 5. İZN-seçici elektrodun seçiciliğinin belirlenmesi

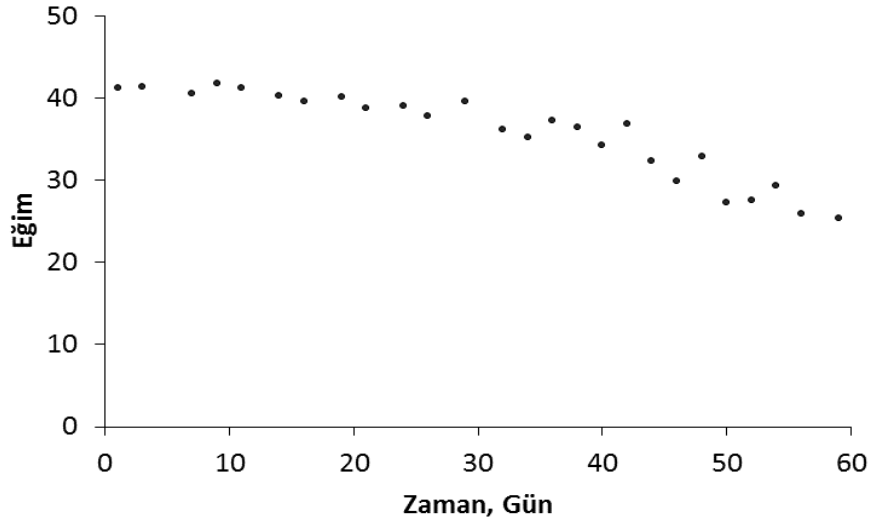
Yaygın olarak bulunan bazı alkali metaller, toprak alkali metaller, ağır metaller, bazı karbonhidrat türleri, askorbik asit, kafein, glisin ve nikotinamid gibi bazı organik moleküllerin İZN-seçici elektrodun cevabına etkilerini belirlemek amacıyla ayrı çözelti metodu ($E_A=E_B$) kullanılarak bu türlere karşı seçicilik katsayıları hesaplandı. Burada nikotinamidin yapısı izoniazidin kimyasal yapısına çok benzer olduğu için nikotinamide karşı seçicilik elektrodun izoniazide karşı seçici davranışının önemli bir göstergesi olacaktır. Seçicilik sabitlerinin hesaplanmasında bozucu iyonların 1×10^{-2} M çözeltilerinde okunan potansiyel değerlerine karşılık gelen İZN konsantrasyonları kalibrasyon eğrisi kullanılarak tespit edildi. Elde edilen İZN konsantrasyon değeri ve bozucu iyonun 1×10^{-2} M konsantrasyon değeri seçicilik sabiti hesaplama eşitliğinde yerine konularak her bir bozucu iyon için elektrodun seçicilik sabiti belirlendi. Hesaplanan seçicilik sabitleri Tablo 4.10'da verilmiştir. Seçicilik sabitleri incelendiğinde elektrodun ölçülen türlere karşı oldukça seçici olduğu görülmektedir. İZN-seçici elektrodun kimyasal olarak izoniazide oldukça benzeyen nikotinamide karşı bile oldukça seçici davranış sergilemesi dikkate değerdir.

Tablo 4.10. İZN-seçici elektrodun bazı türlere karşı ayrı çözelti metodu kullanılarak hesaplanan seçicilik katsayıları.

Türler	log $K_{A,B}$	Türler	log $K_{A,B}$	Türler	log $K_{A,B}$
Na ⁺	-4,6	Ba ²⁺	-3,7	D-Fruktoz	-3,3
K ⁺	-4,5	Pb ²⁺	-2,0	D-Sükroz	-3,8
NH ₄ ⁺	-4,3	Ni ²⁺	-1,2	Askorbik asit	-2,4
Mg ²⁺	-5,3	Cr ³⁺	-1,99	Glisin	-4,4
Ca ²⁺	-5,3	Cu ²⁺	-2,2	Nikotinamit	-4,7
Co ²⁺	-3,8	Al ³⁺	-2,7	D-Maltoz	-4,5
Mn ²⁺	-3,4	D-Laktoz	-4,1		
Zn ²⁺	-3,7	Kafein	-3,9		

4. 4. 6. İZN-seçici elektrodun kullanım ömrünün belirlenmesi

İZN-seçici elektrodun kullanım ömrünü belirlemek için, elektrodun doğrusal çalıştığı $1,0 \times 10^{-5}$ - $1,0 \times 10^{-2}$ M konsantrasyon aralığında elektrot kullanılarak belirli günlerde ölçümler alındı ve bu ölçümlerden kalibrasyon doğrularının eğimleri belirlendi. Ölçümler alınmadan önce elektrot her defasında $1,0 \times 10^{-2}$ M İZN çözeltisinde koşullandırıldı. Ölçüm alınmayan zamanlarda elektrot oda koşullarında, kapalı ve karanlık bir ortamda muhafaza edildi. Kalibrasyon doğrularından elde edilen eğim değerleri zamana (gün) karşılık grafiğe geçirildiğinde Şekil 4.11'deki grafik elde edildi. Grafik incelendiğinde, özellikle 1 aylık zamanın sonunda elektrodun eğiminde azalmaların meydana geldiği ve elektrodun eğimindeki kararlılığın kaybolduğu görülmektedir. Bu nedenle elektrodun kullanım ömrü yaklaşık 1 ay olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.11. İZN-seçici elektrodun eğiminde zamana bağlı olarak meydana gelen değişim

4. 5. İZN-seçici elektrodun elektroanalitik uygulaması

Üretilen elektrodun potansiyometrik performans özellikleri incelendikten sonra, elektrodun analitik uygulaması 2 adet ilaç tabletinin (herbir tableti ortalama 100 mg ve 300 mg İZN içermekte) İZN içerikleri belirlenerek gerçekleştirildi. Bu amaçla, ilk olarak her bir ilaçtan alınan 10 adet tablet havanda ezilerek homojen hale getirildi. Daha sonra ortalama tek bir tablet başına düşen ilaç kütlesi hassas terazide tartılarak 20 ml 10^{-2} M HCl çözeltisinde çözüldü. Elde edilen çözelti santrifüjlenerek kalıntılardan arındırıldı. Daha sonra elde edilen çözeltilerin konsantrasyonları kalibrasyonun aralığına düşecek şekilde deiyonize suyla seyreltilerek numuneler hazırlandı. Numunelerin potansiyel değerleri ölçüldü, bu potansiyel değerleri kullanılarak kalibrasyon grafiğinden tabletlerdeki İZN miktarı mg olarak hesaplandı. Herbir tablet için 5 adet analiz gerçekleştirildi. Sonuçları karşılaştırmak için aynı numuneler aynı standart çözeltiler kullanılarak 263 nm dalga boyunda UV tekniği ile analizlendi ve herbir tablette bulunan İZN miktarı mg olarak hesaplandı. Potansiyometrik ve UV sonuçları karşılaştırmalı olarak aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 4.11. İlaç tabletlerinin potansiyometrik ve UV yöntemleriyle bulunan isoniazid içerikleri ve istatistiksel olarak birbiriyle karşılaştırılması

İlaç	Etiket değeri (mg)	Potansiyometrik Yöntem (mg) Ort±Std (N=5)	UV (mg) Ort±Std (N=5)	% E _r	t*
I.Z.N. 100 mg	100	103±5	99±4	+ 4.04	1.10
I.Z.N. 300 mg	300	307±11	295±6	+ 4.01	1.64

*Çift taraflı t testi. % 95 güven seviyesinde $t_{kritik}=2.31$

Tabloda bağıl hatanın standart yöntemle bulunan sonuçlar dikkate alındığında % 5'den daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca her iki metottan elde edilen ortalama değerler için % 95 seviyesinde hesaplanan t değerlerinin kritik değer olan 2.31 değerini aşmadığı görülmektedir. Bu istatistiksel t değeri bizi her iki yöntemden elde edilen ortalama değerlerin % 95 güven seviyesinde birbirinden farklı olmadığı sonucuna götürmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

İzoniazidin farklı iyon çiftleri iyonofor olarak kullanılarak hazırlanan izoniazid seçici potansiyometrik elektrotlar içerisinde, İZN-TPB iyon çifti kullanılarak hazırlanan elektrodun potansiyometrik özellikler bakımından en uygun iyonofor olduğu belirlendi. %3 İZN-TPB, %67 NPOE ve % 30 PVC bileşimine sahip membran potansiyometrik özellikleri bakımından optimum membran olarak seçildi. Elektrot ölçüm ortamında oldukça yaygın olarak bulunma potansiyeli olan iyonlara karşı yüksek seçicilik sergilediğinden dolayı karmaşık matrislerde doğru ölçümler elde edilmesine olanak tanıyacaktır. Elektrodun ölçüm ortamında kararlı bir potansiyel oluşturma süresi ortalama 30 s civarında olup, oldukça hızlı tayinler gerçekleştirmeye imkân vermektedir. Literatürde mevcut olan elektrotla karşılaştırıldığında elektrodun tayin sınırı daha düşük, doğrusal çalışma aralığı da daha geniştir. Elektrot eğiminde önemli bir değişiklik meydana gelmeden yaklaşık 1 aylık bir kullanım örneğine sahiptir. Elektrot pH=1-4 aralığında hidronyum iyonu girişiminden bağımsız olarak izoniazide karşı potansiyometrik bir cevap sergilemektedir. Elektrodun en önemli dezavantajı Nernst altı bir davranış sergilemesidir. Nernst davranışı elde edebilmek için membranlara katılan iyonikleştiricinin özellikle Na^+ , K^+ ve NH_4^+ gibi tek yüklü iyonların bozucu etkilerini önemli derecede artırması nedeniyle membran bileşeni olarak kullanımının tercih edilmemesi, elektrodun eğimini artırma çalışmalarını olumsuz yönde etkilemiştir. Diğer membran bileşenlerinin oranlarının ayarlanması da bu yöndeki çalışmalara önemli bir katkı sağlamamıştır.

Geliştirilen elektrot tüberküloz tedavisinde kullanılan ve içerisinde etiket değeri olarak 100 mg/tablet ve 300 mg/tablet izoniazid içerdiği bilinen iki adet ilacın İZN içeriğinin belirlenmesi çalışmalarında başarıyla uygulanmış olup elde edilen sonuçların karşılaştırma metodu olarak seçilen UV-Görünür Spektroskopi tekniğinden elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Geliştirilen elektrot; hazırlanışının basitliği, maliyetinin düşüklüğü, hızlı, duyarlı ve oldukça seçici ölçümler sunması, geniş doğrusal çalışma aralığı ve düşük tayin sınırı

gibi avantajlarından dolayı daha pahalı, zaman alıcı ölçümler gerektiren, karmaşık ölçüm tekniklerine alternatif olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Özellikle cevap zamanının kısa oluşu, akış enjeksiyon analizi gibi otomatik sistemlerde dedektör olarak kullanılabilme potansiyeli sunmaktadır.

KAYNAKLAR

Abbas, M. N., Abdel-Fattah, A. A. and Zahran, E., "A novel membrane sensor for histamine H1 receptor antagonist "fexofenadine"", *Analytical Sciences*, 20: 1137-1142 (2004).

Abdel-Ghani, and Hussein, S. H., "Determination of ambroxol hydrochloride in pure solutions and some of its pharmaceutical preparations under batch and FIA conditions", *II Farmaco*, 58: 581-589 (2003).

Abdel-Ghani, N. T. and Hussein S. H. , "Determination of diphenylpyraline hydrochloride in pure solutions and pharmaceutical preparations using ion selective electrodes under batch and fia conditions" , *Analytical Letters*, 43: 582-602 (2010).

Aboul-Enein, H. Y., Bunaciu, A. A., Bala C. and Fleschin, S., "Enalapril and ramipril selective membranes" , *Analytical Letters*, 30(11): 1999-2008 (1997).

Abu Shawish, H. M., Al-Dalou, A. R., Abu Ghalwa, N. and Abou Assi, A. A., "Potentiometric sensor for determination of tramadol hydrochloride in pharmaceutical preparations and biological fluids" , *Pharm. Anal. Acta*, 1:103 (2010).

Agrawal, S., Kaur, K. J., Singh, I., Bhade, S. R., Kaul, C. L. and Panchagnula, R., "Assessment of bioequivalence of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels" , *Int. J. Pharm.*, 233: 169-77 (2002).

Agrawal, S., Singh, I., Kaur, K. J., Bhade, S. R., Kaul, C. L. and Panchagnula, R., "Comparative bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from a four drug fixed dose combination with separate formulations at the same dose levels" , *Int. J. Pharm.*, 276: 41-49 (2004).

Al Attas, A. S. , "Construction and analytical application of ion selective bromazepam sensor" , *Int. J. Electrochem. Sci.*, 4: 20-29 (2009).

Ammar, R. A., Otaif, H. and Al-Warthan, A., "Quantitative determination of duloxetine hydrochloride in pharmaceuticals and urine using prepared ion selective membrane electrode" , *Int. J. Electrochem. Sci.*, 7: 2531-2542 (2012).

Arvand, M., Vejdani, M. and Moghimi, M., "Construction and performance characterization of an ion selective electrode for potentiometric determination of atenolol in pharmaceutical preparations" , *Desalination*, 225: 176-184 (2008).

Azad, U. P., Prajapati, N. and Ganesan, V., "Selective determination of isoniazid using bentonite clay modified electrodes" , *Bioelectrochemistry*, 101: 120-125 (2015).

Bergamini, M. F., Santos, D. P. and Zanoni, M. V. B., “Determination of isoniazid in human urine using screen-printed carbon electrode modified with poly-L-histidine” , *Bioelectrochemistry*, 77: 133–138 (2010).

Bratov, A., Abramova, N. and Ipatov, A., “Recent trends in potentiometric sensor arrays—A review” , *Anal. Chim. Acta*, 678: 149–159 (2010).

Buck, R.P. and Lindner, E., “Recommendations for nomenclature of ion-selective electrodes” , *Pure Appl. Chem.*, 66(12): 2527-2536 (1994).

Crespo, G. A., “Solid contact ion selective electrodes based on carbon nanotubes”, Doctoral Thesis, *Universitat Rovira I Virgili Department of Analytical Chemistry and Organic Chemistry*, Tarragona, 178 p. (2010).

Çoldur, F., “Potansiyometrik çoklu mikro-sensör sisteminin tasarımı ve uygulamaları”, Doktora Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Samsun, 162 s. (2011).

Dinc, E., Ustundag, O. and Baleanu, D., “Simultaneous chemometric determination of pyridoxine hydrochloride and isoniazid in tablets by multivariate regression methods” , *Drug Test Analysis*, 2: 383–387 (2010).

Driouich, R., Takayanagi, T., Mitsuko, Oshima, and Motomizu, S., “Investigation of salicylaldehyde-5-sulfonate as a precolumn derivatizing agent for the determination of n-alkane diamines, lysine, diaminopimelic acid, and isoniazid by capillary zone electrophoresis” , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30: 1523–1530 (2003).

Drozd, J. and Hopkala, H. , “Cyproheptadine ion-selective electrodes and their applications in some pharmaceutical formulations” , *Desalination*, 163: 119-125 (2004).

Erdem, A., Ozsoz, M., Kirilmaz, L., Kilinc, E. and Dalbasti, T. , “Diphenhydramine-selective plastic membrane sensor and its pharmaceutical applications”, *Electroanalysis*, 9: 932–935 (1997).

Fiedler, U. and Ruzicka, J., “Valinomycin based potassium electrode with nonporous polymer membrane and solid-state inner reference system” , *Anal. Chim. Acta*, 67: 179-193 (1973).

Ganjali, M. R., Alipour, A., Riahi, S. and Norouzi, P. , “Design and construction of a naltrexone selective sensor based on computational study for application in pharmaceutical analysis” , *Int. J. Electrochem. Sci.*, 4: 1153–1166 (2009).

Ganjali, M. R., Pirzadeh-Naeni, S., Faridbod, F., Attar H., Hosseini M. and Norouzi, P., “Nano-composite carbon paste electrode and pvc membrane sensor for potentiometric determination of erythromycin” , *Int. J. Electrochem. Sci.*, 6: 1968–1980 (2011).

- Garcia, M. S., Ortuno, J. A., Albero, M. I. and Abuherba, M. S. , “Development of membrane selective electrode for determination of the antipsychotic sulphiride in pharmaceuticals and urine” , *Sensors*, 9: 4309–4322 (2009).
- Garcia, M. S., Ortuno, J. A., Cuartero, M. and Abuherba, M. S., “Use of a new ziprasidone-selective electrode in mixed solvents and its application in the analysis of pharmaceuticals and biological fluids” , *Sensors*, 11: 8813-8825 (2011).
- Hassan A., Ahmed, M. and Ali, A., “Preparation, characterization, and analytical application of ramipril membrane-based ion-selective electrode” , *International Journal of Analytical Chemistry*, 2009: 1-7 (2009).
- Issa, Y. M., Ibrahim, H. and Abu-Shawish, H. M., “Carbon paste electrode for the potentiometric flow injection analysis of drotaverine hydrochloride in serum and urine” , *Microchimica Acta*, 150: 47–54 (2005).
- Khuhawar, M. Y. and Rind, F. M. A., “Liquid chromatographic determination of isoniazid, pyrazinamide and rifampicin from pharmaceutical preparations and blood” , *J. Chromatogr. B*, 766: 357–363 (2002).
- Kormalı Ertürün, H. E, “Anyon-seçici elektrot hazirlanmasi: dikromat-seçici elektrot”, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 99 s. (2006).
- Lapa R. A. S., Lima, J. L. F. C. and Santo, J. L. M., “Fluorimetric determination of isoniazid by oxidation with cerium (IV) in a multicommutated flow system” , *Analytica Chimica Acta*, 419: 17–23 (2000).
- Lenik, J., Wardak, C. and Marczewska, B., “Properties of naproxen ion-selective electrodes” , *Cent. Eur. J. Chem.*, 6 (4): 513–519 (2008).
- Lima, J. L.,Montenegro, M. C. and Sales, M. G. , “Cefuroxime selective electrodes for batch and FIA determinations in pharmaceutical preparations”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 18: 93–103(1998).
- Lindner, E., Toth, K. and Pungor, E., “Definition and determination of response time of ion-selective electrodes” , *Pure Appl. Chem.*, 58(3), 469-479 (1986).
- Maleki, R., Matin, A. A. and Jouyban A., “A membrane sensor for selective determination of bisacodyl in tablets” , *Journal of the Chinese Chemical Society*, 53: 613-618 (2006).
- Manjusha, “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, 35 p. (2009).
- Morf, W. E., “The principles of ion-selective electrodes and of membrane transport, Vol. 2” , *Elsevier*: New York, 446 p. (1981).

Mostafa, G. A. E. , “PVC matrix membrane sensor for potentiometric determination of metoclopramide hydrochloride in some pharmaceutical formulations” , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31: 515–521 (2003).

Muslinkina, L., “Molecular recognition studies with ion-selective membranes: Complexation in the bulk and molecular recognition on the surface”, Doctoral Thesis, *Swiss Federal Institute of Technology*, Zurich, 131 p. (2004).

Nagaraja, P., Sunitha, K., Vasantha, R. and Yathirajan, H., “Novel method for the spectrophotometric determination of isoniazid and ritodrine hydrochloride” , *Turk J. Chem*, 26: 743–750 (2002).

Nassory, N. S., Maki, S. A. and Ali M. A. , “Preparation and characterization of an atenolol selective electrode based on a pvc matrix membrane” , *Turk J. Chem.*, 31: 75–82 (2007).

Nemutlu, E., Celebier, M., Uyar, B. and Altinoz, S., “Validation of a rapid micellar electrokinetic capillary chromatographic method for the simultaneous determination of isoniazid and pyridoxine hydrochloride in pharmaceutical formulation” , *Journal of Chromatography B*, 854: 35–42 (2007).

Papas, E. S., Chaldezios, C. N., Atta-Politou, J. and Koupparis M. A. , “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 (2010).

Pimenta, A. M., Couto, C. M. , Araujo, A. N. and Montenegro, C. M. , “Clavulanate-selective electrodes- application to pharmaceutical formulations” , *Fresenius J Anal Chem*, 371: 400–403 (2001).

Prajapati, P. and Agrawal, Y. K., “SFC–MS/MS for identification and simultaneous estimation of the isoniazid and pyrazinamide in its dosage form” , *J. of Supercritical Fluids*, 95: 597–602 (2014).

Qin, Y., Peper, S. and Bakker, E., “Plastisizer-free polymer membrane ion-selective electrodes containing methacrylic copolymer matrix” , *Electroanalysis*, 14: 1375–138 (2002).

Quintino, M. S. M. and Fast, L. A., “BIA-amperometric determination of isoniazid in tablets” , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 42: 400–404 (2006).

Rizk, M. S., Abdel-Ghani, N. T. and El Nashar, R. M., “Construction and performance characteristics of terbutaline plastic membrane electrode in batch and FIA conditions” , *Microchemical Journal*, 70: 93–101 (2001).

Safavi, A., Karimi, M. A. and Hormozi Nezhad, M. R., “Flow-injection determination of isoniazid using sodium dichloroisocyanurate and trichloroisocyanuric acid-luminol chemiluminescence systems” , *Il Pharmaco*, 59: 481–486 (2003).

Safavi, A., and Bagheri, M., "Design of an optical sensor for indirect determination of isoniazid" , *Spectrochimica Acta Part A*, 70: 735–739 (2008).

Sakaki, T., Harada, T., Deng, G., Kawabata, H., Kawahara, Y. and Shinkai, S., "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" , *J. Inclusion Phenom.*, 15: 285-302 (1994).

Sardohan Köseoğlu, T., "Oksimler kullanılarak iyon seçici elektrot hazırlanması", Doktora Tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Isparta, 148 s. (2011).

Shahrokhian, S., and Asadian, E., "Simultaneous voltammetric determination of ascorbic acid, acetaminophen and isoniazid using thionine immobilized multi-walled carbon nanotube modified carbon paste electrode" , *Electrochimica Acta*, 55: 666–672 (2010).

Stoica, A., Vinas, C. and Teixidor, F., "Application of the cobaltbisdicarbollide anion to the development of ion selective PVC membrane electrodes for tuberculosis drug analysis" , *Chem. Commun.*, 6492–6494 (2008).

Tsujimura, Y., Sunagawa, T., Yokoyama, M. and Kimura, K., "Sodium ion-selective electrodes based on silicone-rubber membranes covalently incorporating neutral carriers" , *Analyst*, 121: 1705-1709 (1996).

Umezawa, Y., Buhlmann, P., Umezawa, K., Tohda, K. and Amemiya, S., "Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes Part I Inorganic cations" *Pure Appl. Chem.*, 72(10): 1851-2082 (2000).

Xiong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., He, D. and He, C., "Flow-injection chemiluminescence sensor for determination of isoniazid in urine sample based on molecularly imprinted polymer" , *Spectrochimica Acta Part A*, 66: 341–346 (2007).

Yan, H., Xiao, H., Xie, Q., Liu, J., Sun, L., Zhou, Y., Zhang, Y., Chao, L., Chen C. and Yao, S., "Simultaneous electroanalysis of isoniazid and uric acid at poly(sulfosalicylic acid)/electroreduced carboxylated grapheme modified glassy carbon electrode" , *Sensors and Actuators B*, 207: 167–176 (2015).

Yao, S., Li, W., Su, X., Zuo, X. and Wei, W., "A sensitive and specific method for isoniazid determination based on selective adsorption using an isoniazid ion-selective piezoelectric sensor" , *Talanta*, 50: 469–480 (1999).

Yolcu, M., "Yeni aza crown eter nötral iyonoforları ile katyon seçici elektrotlar ve potansiyometrik performans karakteristikleri" , Yüksek Lisans Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Samsun (2001).

Yun, S. Y., Hong, Y. K., Oh, B. K., Cha, G. S. and Nam, H., "Potentiometric properties of ion-selective electrodes membranes based on segmented polyetherurethane matrices" , *Anal. Chem.*, 69: 868-873 (1997).

Zargar B. and Hatamie, A., “Localized surface plasmon resonance of gold nanoparticles as colorimetric probes for determination of Isoniazid in pharmacological formulation” , *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 106: 185–189 (2013).

Zhanga, H., Wu, L., Li, Q. and Du, X., “Determination of isoniazid among pharmaceutical samples and the patients’ saliva samples by using potassium ferricyanide as spectroscopic probe reagent” , *Analytica Chimica Acta*, 628: 67–72 (2008).

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzincan'da tamamladı. Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2007 yılında Kimyager unvanı ile mezun oldu.

2006-2014 yılları arasında farklı dershanelerde Kimya Öğretmeni olarak çalıştı. 2014 yılından beri Erzincan Belediye'si Zabıta Müdürlüğünde görev yapmaktadır.

Evli ve iki çocuk babasıdır.