



**GİRESUN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANTİKANSER İLAÇ ETKEN MADDE OLAN BUSULFAN SEÇİCİ**  
**POTANSİYOMETRİK SENSÖRÜN GELİŞTİRİLMESİ**

**BERNA AYDIN ARSLAN**

**OCAK 2017**

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ANTİKANSER İLAÇ ETKEN MADDE OLAN BUSULFAN SEÇİCİ  
POTANSİYOMETRİK SENSÖRÜN GELİŞTİRİLMESİ**

BERNA AYDIN ARSLAN

OCAK 2017

Fen Bilimleri Enstitü Müdürünün Onayı.

.../.../.....

Prof. Dr. Başak TAŞELİ

\_\_\_\_\_  
Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Kimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Birsen Şengül OKSAL

\_\_\_\_\_  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumuzu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarız.

Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU

\_\_\_\_\_  
Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Aysun TÜRKMEN

Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU

Yrd. Doç. Dr. Mehmet ALTUNTAŞ

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ÖZET

# ANTİKANSER İLAÇ ETKEN MADDE OLAN BUSULFAN SEÇİCİ POTANSİYOMETRİK SENSÖRÜN GELİŞTİRİLMESİ

AYDIN ARSLAN, Berna

Giresun Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU

ŞUBAT 2017, 50 sayfa

Antikanser ilaç etken maddelerinden biri olan busulfan (BUS)'a seçici yeni tip PVC membran katı-hal mikrosensör geliştirildi. BUS-seçici mikrosensörün potansiyometrik performansları durgun ortam ölçümleri ile test edildi. Sensör her 10 kat busulfan konsantrasyonu değişimine karşı yaklaşık 54 mV'luk bir eğime sahip iken, cevap zamanı kısa (<15 s) ve kullanım ömrü uzundu (4-6 hafta). Geliştirilen BUS-seçici sensör  $10^{-2}$ - $2,5 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>'lik derişim aralığında doğrusal davranış sergiledi. Hazırlanan sensör busulfana karşı iyi bir seçicilik sergiledi. Hazırlanan BUS-seçici potansiyometrik mikrosensör kullanılarak farmasötik ilaç numunesinde BUS tayini başarıyla gerçekleştirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Antikanser, Busulfan, Farmasötik, Potansiyometri, Sensör

## ABSTRACT

### DEVELOPMENT OF SELECTIVE POTENTIOMETRIC SENSOR FOR ANTICANCER DRUG BUSULFAN

AYDIN ARSLAN, Berna

University of Giresun

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Murat YOLCU

FEBRUARY 2017, 50 pages

A novel selective PVC membrane solid-state microsensor was developed for anticancer drug busulfan (BUS). The potentiometric performances of prepared BUS-selective microsensor were tested under static conditions. The microsensor performed good behaviour (~54 mV/per decade) in busulfan solutions with a short response time (<15 s) and long life-time (4-8 weeks). The prepared BUS-selective sensor exhibited a linear response towards busulfan solutions in a wide concentration range ( $\sim 10^{-2}$  -  $2,5 \times 10^{-5}$  mol.L<sup>-1</sup>). The prepared sensor also exhibited good selectivity towards busulfan. The prepared BUS-selective potentiometric microsensor was successfully utilized for the determination of busulfan in pharmaceutical drug sample.

**Keywords:** Anticancer, Busulfan, Pharmaceutical, Potentiometry, Sensor

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde, yaklaşık iki yıl boyunca değerli zamanını bize ayıran bilgi ve becerilerinden yararlandığım, saygıdeğer danışman hocam; **Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU**'ya, çalışma sũresince benim tũm kaprislerime katlanan değerli eőim **Soner ARSLAN**'a , çalıőmam boyunca benden desteğini esirgemeyen çok sevgili annem **Gũngör AYDIN** ve babam **Sũleyman AYDIN**'a ve çalıőmalarım sırasında sũrekli beni alıkoyan kũũk oğlum **Kıvanç ARSLAN**'a bũtũn içtenliğimle teőekkũrlerimi sunarım.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
SİMGELER DİZİNİ.....	X
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Kanser .....	2
1.2. Kanser Hastalığına Neden olan Faktörler .....	3
1.3. En Sık Görülen Kanser Tipleri .....	4
1.4. Kanser Tedavi Yöntemleri.....	4
1.4.1. Cerrahi .....	5
1.4.2. Radyoterapi (Işın Tedavisi) .....	5
1.4.3. Kemoterapi (İlaç Tedavisi) .....	6
1.4.4. Diğer Tedavi Yöntemleri .....	6
1.5. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaç Etken Maddeler .....	7
1.5.1. Busulfan .....	11
1.5.2. Cisplatin (Sisplatin) .....	12
1.5.3. Bleomisin .....	12
1.5.4. Paklitaksel (Taksol) .....	13
1.5.5. Doksetaksel (Taksotere) .....	13
1.5.6. Oksaliplatin (Eloksatin): .....	14
1.5.7. Karboplatin (Paraplatin): .....	14
1.5.8. Lomustin (CCNU): .....	15
1.5.9. Doksorubisin (Adriamisin): .....	15
1.5.10. Ifosfamide (Haloksan): .....	16
1.6. İlaç Etken Madde Analizleri .....	16

1.7. Potansiyometri .....	22
1.7.1. Potansiyometrik Tayin İlkesi .....	24
1.7.2. Referans Elektrotlar .....	25
1.7.2.1. Kalomel Elektrot.....	26
1.7.2.2. Gümüş-GümüşKlorür (Ag/AgCl) Elektrot.....	26
1.7.3. İyon-Seçici Elektrotlar.....	27
1.7.3.1. İyon-Seçici Elektrotların Sınıflandırılması.....	27
1.7.3.2. Sıvı-Membran İyon-Seçici Elektrotlar.....	27
1.7.4. İyon-Seçici Elektrotların Performansına Etki Eden Faktörler .....	29
1.7.4.1. Cevap Zamanı .....	29
1.7.4.2. Tayin Limiti .....	30
1.7.4.3. Seçicilik .....	30
1.7.5. İyon-Seçici Elektrotların Uygulamaları.....	31
1.7.5.1. Doğrudan Ölçümler .....	32
1.7.5.2. Potansiyometrik Titrasyonların Dönüm Noktalarının Tayini .....	33
1.8. Çalışmanın Amacı.....	33
<b>2. MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>35</b>
2.1. Materyal .....	35
2.1.1. Kullanılan Kimyasallar .....	35
2.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	35
2.2. Metot.....	35
2.2.1. Busulfan (BUS) - Tetrafenilborat (TFB) İyon Çifti Sentezi.....	35
2.2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması.....	36
2.2.3. Mikrosensörün Hazırlanması .....	36
2.2.4. Çalışma Yöntemi .....	37
<b>3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>38</b>
3.1. Busulfan (BUS)- Seçici PVC-Membran Sensörler.....	38
3.2. Potansiyometrik Davranış.....	39



3.3. Kalibrasyon Çalışması .....	39
3.4. Tekrarlanabilirlik Çalışması .....	41
3.5. Kararlılık Çalışması .....	42
3.6. Sıcaklık-Performans Çalışması.....	42
3.7. Seçicilik Çalışması.....	44
3.8. Titrasyon Uygulamaları .....	44
3.9. Farmasötik Numunede Busulfan Analizi.....	45
<b>4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>47</b>
<b>5. KAYNAKLAR .....</b>	<b>48</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>50</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Lenfositlerin (sarı) kanserli hücrelerle (pembe) savaşı .....	2
Şekil 1.2	Lineer akseleratör .....	6
Şekil 1.3	Antimetabolitler ve kimyasal yapıları .....	8
Şekil 1.4	DNA-etkileşimli çapraz bağlayıcı ajanlar ve kimyasal yapıları.....	8
Şekil 1.5	DNA-etkileşimli alkilleyici ajanlar ve kimyasal yapıları.....	9
Şekil 1.6	DNA-etkileşimli tabakalararası ajanlar ve kimyasal yapıları.....	9
Şekil 1.7	DNA-etkileşimli topoisomeraaz inhibitörleri ve kimyasal yapıları .....	10
Şekil 1.8	DNA-etkileşimli DNA ayırıcı ajan ve kimyasal yapısı.....	10
Şekil 1.9	Antitubulin ajanlar ve kimyasal yapıları .....	11
Şekil 1.10	Busulfan kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.11	Sisplatinin kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.12	Bleomisin'in kimyasal yapısı .....	12
Şekil 1.13	Paklitaksel'in kimyasal yapısı .....	13
Şekil 1.14	Dosetaksel'in kimyasal yapısı .....	14
Şekil 1.15	Oksaliplatin'in kimyasal yapısı .....	14
Şekil 1.16	Karboplatin'in kimyasal yapısı.....	15
Şekil 1.17	Lomustin'in kimyasal yapısı.....	15
Şekil 1.18	Doksorubisin'in kimyasal yapısı .....	16
Şekil 1.19	Ifosfamide'in kimyasal yapısı .....	16
Şekil 1.20	MIP'lerin ötesinde negatiften pozitif yapmak.....	17
Şekil 1.21	CRT-seçici sensöre ait potansiyometrik kalibrasyon grafikleri .....	18
Şekil 1.22	GMT'nin eletropolimerizasyon ile baskılanması .....	18
Şekil 1.23	GMT'nin taramalı voltametri ile eletropolimerizasyon grafiği.....	19
Şekil 1.24	GMT analizi için voltametrik kalibrasyon grafiği.....	19
Şekil 1.25	Paklitaksel'in moleküler baskılanmasının şematik gösterimi .....	20
Şekil 1.26	MIP (A'da) ve NIP (B'de) kolonlarında paklitaksel kromatogramları .....	20
Şekil 1.27	Busulfan içeren tabletin tipik iyon kromatogramı.....	21
Şekil 1.28	İnsan plazmasında busulfan tayinine ait kromatogram .....	21
Şekil 1.29	Farklı numunelerde busulfan tayinine ait kromatogram .....	22
Şekil 1.30	Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi .....	23
Şekil 1.31	Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi.....	23

<b>Şekil 1.32</b> o-fenantrolin'in yapısı .....	28
<b>Şekil 1.33</b> Potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat'ın yapısı .....	28
<b>Şekil 1.34</b> Bazı lityum iyonoforların yapısı.....	29
<b>Şekil 1.35</b> IUPAC'a göre cevap zamanı .....	29
<b>Şekil 1.36</b> IUPAC'a göre tayin limiti .....	30
<b>Şekil 1.37</b> Basit bir kalibrasyon grafiği .....	32
<b>Şekil 2.1.</b> Geliştirilen sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri .....	36
<b>Şekil 3.1</b> BUS-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği .....	39
<b>Şekil 3.2</b> BUS-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için) .....	40
<b>Şekil 3.3</b> BUS-seçici sensöre ait kalibrasyon grafiği .....	40
<b>Şekil 3.4</b> BUS-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği .....	41
<b>Şekil 3.5</b> BUS-seçici sensöre ait kararlılık grafiği .....	42
<b>Şekil 3.6</b> BUS-seçici sensörün sıcaklığa karşı davranışı .....	43
<b>Şekil 3.7</b> BUS-seçici sensörün indikatör elektrot olarak davranışı (titrasyon eğrisi).....	45

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 3.1</b> BUS-seçici sensörler için membran bileşimleri ve bazı performanslar.....	38
<b>Tablo 3.2</b> BUS-seçici sensörün tekrarlanabilirliğine ait ortalama potansiyel değerleri.	41
<b>Tablo 3.3</b> BUS-seçici sensörün bazı performans özellikleri.....	43
<b>Tablo 3.4</b> BUS-seçici sensör için hesaplanan seçicilik katsayıları .....	44
<b>Tablo 3.5</b> BUS ile NaTFB titrasyonu için belirlenen dönüm noktası değerleri.....	45
<b>Tablo 3.6</b> BUS-Seçici Sensör ile Ticari İlaç Numunesinde BUS tayini .....	45



## SİMGELER DİZİNİ

M veya Mol/L	: 1 litre çözeltildeki maddenin mol miktarını ifade eder.
mg/L	: 1 litre çözeltildeki maddenin miligram miktarını ifade eder.
mV	: Milivolt
V	: Volt

## KISALTMALAR

BUS	: Busulfan
NaTFB	: Sodyum tetra fenil borat
DKE	: Doygun kalomel elektrot
RE	: Referans elektrot
HCl	: Hidroklorikasit
ISE	: İyon seçici elektrot
ISFET	: İyon-seçici alan etki transistörleri
IUPAC	: Uluslararası uygulamalı kimya birliği
PVC	: Polivinilklorür
NPOE	: o-Nitrofeniloktiletler
DOS	: Dioktil sebakat
THF	: Tetrahidrofuran

## 1. GİRİŞ

Günümüzün en yaygın ve ölümcül hastalıkları arasındaki yerini ve önemini koruyan kanser hastalığı ve tedavisi ile ilgili araştırmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Kanser hastalığının tedavi edilmesi sırasında genel olarak cerrahi, immünoterapi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerine başvurulur. İlaç destekli tedavi olarak bilinen kemoterapi yöntemi günümüzde oldukça yaygındır. Doğal ilaçlarla hazırlanmış tedavi yöntemi olan fitoterapi ise genellikle bitkilerin tamamı veya bazı bölümleri kullanılarak gerçekleştirilir. Fitoterapi yöntemi kullanılarak bazı kanser türlerinin tedavisine yönelik yapılan başarılı bilimsel çalışmalara da son yıllarda rastlamak mümkündür. Dolayısıyla kanser tedavisinde kullanılan ilaç etken maddelerin önemi oldukça fazladır. Etki mekanizmalarına ve kullanıldıkları kanser türlerine göre çeşitlilik gösteren bu ilaç etken maddeler ile ilgili yapılan sentez ve analiz çalışmalarını içeren bilimsel araştırmalara sıkça rastlanmaktadır [1-3].

Çoğu ilaç analizleri yüksek maliyetli enstrumanlar aracılığıyla uygulanan metotlarla gerçekleştirilmektedir. Ekonomik, hızlı, duyarlı, seçici ve basit metotlarla antikanser ilaç etken maddelerin tayini son derece önem arz etmektedir. İyon seçici elektrotlar (İSE)'in geliştirilmesi ve uygulamaları ile ilgili çalışmalar son 40 yıldır ivme kazanarak devam etmektedir [4]. İyon seçici elektrotların kullanıldığı potansiyometrik tayinler; düşük tayin sınırları, geniş çalışma aralığı, yüksek seçicilik, 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 bir çok alandaki tayinlerde sıklıkla kullanılmaktadır [5].

Bu tez çalışmasında, bir antikanser ilaç etken madde olan busulfan (BUS)'ın tetrafenilborat (TFB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, sentezlenen iyon çiftinin iyonofor madde olarak kullanımı ile BUS-seçici mikrosensor geliştirilmesi, performanslarının araştırılması ve analitik uygulamalarda test edilmesi amaçlandı.

## 1.1. Kanser

İnsan vücudunda tüm organlar hücrelerden oluşmaktadır. Mikroskopla görülebilecek düzeyde küçük olan bu yapıtaşları (Şekil 1.1) sağlıklı vücut hücrelerinde (kas ve sinir hücreleri hariç) bölünebilme özelliğine sahiptirler. Hasar görmüş dokuların (vücut içi ve dışındaki) onarılması ve ölmüş olan hücrelerin yenilenmesi amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Ancak bu yetenekleri de sınırlıdır. Sağlıklı hücrelerin hayatları boyunca belli bir bölünebilme sayıları vardır. Gerekli yerde ve ne kadar bölüneceğini bilir. Kansersiz hücreler ise sınırlı sayıda bölünebileceği bilincini kaybetmişlerdir. Kontrolsüz bölünmeye başlayan ve çoğalan kanser hücreleri birikerek tümörleri oluştururlar. Tümörler sağlıklı dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına *metastaz* adı verilir [1].

Kanser hastalarının tedavisinde sahip olduğu kanserin türüne göre farklı tedavi yöntemi uygulanır. Bunun nedeni ise kanserler oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. Dolayısıyla farklı tipteki kanserler, farklı hızlarda büyürler ve farklı yayılma biçimleri gösterirler. Doğal olarak tedavilere de farklı şekilde cevap verirler [1].



Şekil 1.1 Lenfositlerin (sarı) kanserli hücrelerle (pembe) savaşı

## 1.2. Kanser Hastalığına Neden olan Faktörler

Kansere neden olan faktörler henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte kanser hastalığı için iki grup risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bu risk grubundan ilki genellikle yaşam şekillerine, yaşa, cinsiyete ve aile öykülerine bağlı olarak değişmektedir. İkinci risk grubu ise çevresel faktörlerdir [6].

**Ultraviyole ışınları:** Daha çok yaz aylarında kontrolsüz şekilde güneş ışığına maruz kalanlarda, açık alanlarda çalışma zorunluluğu olanlarda ve ten rengi açık olan insanlarda genellikle bu ışınlar deri kanserine neden olmaktadır.

**İyonize Radyasyon:** Japonya'ya atılan atom bombası sonucunda yüksek derecede radyasyona maruz kalanlarda, omurgada hareket kısıtlılığına neden olan iltihaplı bir romatizma hastalığı olan ankilozanspondilit hastalığı nedeni ile radyasyon verilenlerde ve çeşitli nedenler dolayısıyla radyasyon verilmiş olan hastalarda iyonize radyasyonun çeşitli kanserlere yol açtığı gösterilmiştir.

**Kimyasal kanserojenler:** Mesleki nedenlere bağlı oluşan kanserlerin tüm kanser türlerinin % 4 kadarını oluşturduğu sanılmaktadır. Örnek verilecek olursa boya sanayiinde çalışanlarda mesane kanserleri, plastik sanayiinde çalışanlarda karaciğer kanserleri, katranla uğraşanlarda deri kanserleri görülmektedir.

**Hava kirliliği:** Hava kirliliğine neden olan bir çok faktör vardır. Hava kirliliğinin genelde akciğer kanserine neden olduğu görülmektedir.

**Beslenme faktörleri:** Genellikle yediğimiz besinlere dikkat etmememizin sonucu olarak kanserojen madde içeren besinlere maruz kalmaktayız. Bu da sindirim sistemi kanserlerini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle kanserojen madde içeren besinlerden uzak durmalı ve düşük yağ ve yüksek lif içeren beslenme programlarını takip etmeliyiz.

**Alkol:** Uzun süreli alkol kullanımı genel olarak ağız, yutak, gırtlak ve yemek borusu kanserleri riskini arttırmaktadır. Alkol kullanırken aynı zamanda sigara içenlerde ise kansere yakalanma riski kat kat daha artmaktadır.



**Sigara:** Akciğer kanserinin nedenlerinin başında sigara gelmektedir. Sigara içenlerde akciğer kanserinin yüksek oranda görüldüğü kesinleşmiştir. Sigara ayrıca larenks, ağız boşluğu, yutak, mesane ve pankreas kanserleri riskini de arttırmaktadır.

**Virüsler:** Çeşitli bulaşıcı hastalıklara yol açan virüslerin insan vücudunda kanser oluşumuyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Örnek olarak Hepatit-B virüsünün karaciğer kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

**Genetik faktörler:** Bazı kanser türleri genetik faktörlere bağlı olarak geçiş gösterse bile kanser tek başına genetik bir hastalık değildir. Bazen ailede kanser hastalığı görülmemesine rağmen kişilerde kanser hastalığına rastlanmaktadır. Sonuç olarak kanser birçok sebebe bağlı olarak gelişen bir hastalıktır.

### **1.3. En Sık Görülen Kanser Tipleri**

- Akciğer Kanseri
- Mide Kanseri
- Prostat Kanseri
- Meme Kanseri
- Kalın Bağırsak Kanseri
- Rahimağzı Kanseri [1]

### **1.4. Kanser Tedavi Yöntemleri**

Halk arasında tedavisi olmayan amansız bir hastalık olarak görülmesinden dolayı tanıda gecikmelere neden olan kanser hastalığı aslında tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Fakat insanlar kanserin çaresiz bir hastalık olduğunu düşünerek bilimsel olmayan farklı yöntemlere yönelmektedirler. Bu da tedavinin gecikmesine yol açmaktadır. Kanser tedavisinde başarı sağlamak kanserin cinsini bilmek, yaygınlığı ve tedavinin düzenli şekilde yapılmasıyla sağlanır. Düzenli olmayan bir tedavi en iyi kanser türlerinde bile başarısızlıkla sonuçlanır. Kanser tedavisi genelde onkolog, radyoterapist, cerrah ve patologdan oluşan bir ekip işidir. Kanser tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler cerrahi, kemoterapi radyoterapi, ve immünoterapidir [6].

### 1.4.1. Cerrahi

Uzun zamandan beri kullanılan bir yöntemdir. Kanser hastalığında ilk tedavi olarak hastaların (%75-80) büyük bir kısmında cerrahi yöntem kullanılmaktadır. Cerrahi yöntem, kanserde değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bunlar; önleyici cerrahi, tanısal cerrahi, küratif cerrahi ve palyatif cerrahidir. Tanısal cerrahide kanserli dokudan örnek alınır. Burada kanserin cinsine ve yaygınlık derecesine göre hastalığın bulunduğu bölgeden kanserli dokunun tümü alınır ya da sadece biyopsi alınır [6].

**Önleyici cerrahi:** Kendisi kanser olmadığı halde mutlaka kansere dönüşeceği bilinen dokuların çıkarılması işlemidir. Örneğin kalın barsaktaki poliplerin kansere dönüşme riski çok yüksek olduğundan mutlaka çıkarılmalıdır.

**Küratif cerrahi:** Kanserli dokunun yayılma olasılığının engellenmesi için yayılma olasılığı olan komşu bölgelerin çıkarılması işlemidir. Kanser tedavisinde istenen de aslında budur. Fakat çoğu kanser türünde, kanserli dokular ameliyatla tamamen çıkarıldığı halde gösterilemeyen mikroskopik yayılımlar söz konusudur. Bu nedenle ilaç tedavisi ve radyoterapi de çoğu zaman cerrahiye ek olarak gereklidir.

**Palyatif cerrahi;** Kanserlin ilerleyen aşamasında hastalığın acil sorun yaratan bazı durumlarını düzeltmek, önlemek, yaşamı uzatmak amacı ile yapılır.

### 1.4.2. Radyoterapi (Işın Tedavisi)

Kanser tedavisinde X-ışınları, elektronlar gamma ışınları, gibi iyonize ışınların kullanılmasıdır. Bu ışınlar kanserli hücrede hasara yol açarak etki etmektedirler. Ancak bazı kanser türleri radyoterapiye cevap verirken bazıları da dirençli olabilmektedir. Günümüzde radyoterapide kullanılan çok gelişmiş cihazlar vardır. Lineer akseleratör (Şekil 1.2), betatron gibi makinalarla yüksek enerjili ışınlar elde edilebilmektedir [6].



Şekil 1.2 Lineer akseleratör

### 1.4.3. Kemoterapi (İlaç Tedavisi)

Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyümesini engellemek, yok etmek veya büyümesini kontrol altına almak için antikanser ilaçlar kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Kemoterapi tek başına veya cerrahi ve ışın tedavisi ile birlikte uygulanabilir. Kemoterapi uygulamalarındaki amaçlar; hastalığı tedavi etmek, kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyip yayılmasını yavaşlatarak hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamaktır [6, 7].

Kemoterapide kullanılan antineoplastik ilaçlar kanser hücrelerinin çoğalmalarını durdurmakta ve yok etmektedir. Fakat bu ilaçlar vücuttaki sağlam hücrelere de etki etmekte ve ciddi yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu nedenle ancak bu konuda eğitim görmüş uzman kişiler ve uzman hastanelerce kullanılmalıdırlar [6, 7].

### 1.4.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

**İmmünoterapi:** Vücudun bağışıklık sistemini güçlendirmek ve böylece kansere yakalanma olasılığını en aza indirmek için geliştirilen bir yöntemdir. Bu amaçlarla BCG aşısı gibi bağışıklık sistemini uyaran, biyolojik moleküller kullanılmaktadır. Fakat klinik uygulamalar bu konuda daha çok çalışma yapılmasının gerektiğini göstermiştir [6].

**Hormon tedavisi:** Hormona bağımlı olarak gelişen bazı tümörlerde hormon kullanılarak tedavi edilmek amaçlanmıştır. Örneğin meme ve prostat kanseri gibi kanserlerde bazı özel hormonlar tedavi amacı ile kullanılmaktadır [6].

**Lazer tedavisi:** Ameliyatlarda yararlı olabileceği düşünülerek tıpta daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Ancak kanserde henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bazı durumlarda gırtlak kanserlerinde ve beyin tümörlerinde, kullanılmaktadır [6].

**Fitoterapi:** En eski tedavi yöntemlerinden olan ve bitkisel bir tedavi yöntemi olarak kullanılan fitoterapi; günümüzde bilimsel bulgulara dayanılarak bitkisel ürünlerin insan sağlığının korunması ve hastalıkların tedavisindeki yerini araştıran ve olası risklerini değerlendirebilen bir alan konumundadır [2].

### **1.5. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaç Etken Maddeler**

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar antikanser (sitotoksik) ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. Antikanser türü ilaçlar 6 ana başlık altında toplanabilir:

**1. DNA-Etkileşimli Ajanlar:** Alkilleyici ajanlar, çapraz bağlayıcı ajanlar, tabakalararası ajanlar, topoisomerez inhibitörleri ve DNA ayırıcı ajanlardır.

**2. Antimetabolitler:** Pirimidinler, purinler ve diğer antimetabolitlerdir

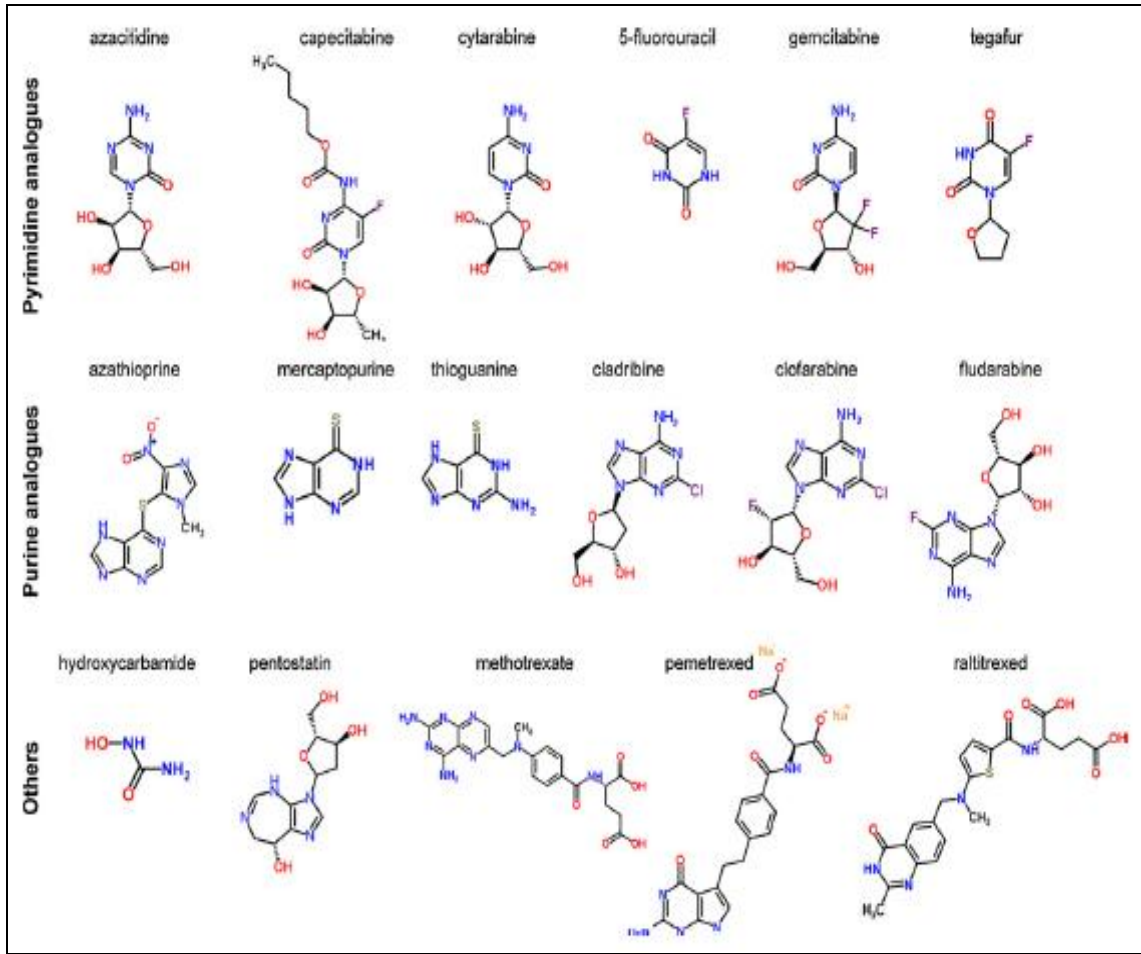
**3. Antitubulin Ajanlar:** Takzanlar, vinca alkaloidleri ve diğer antitubulin ajanlar

**4. Hormonlar**

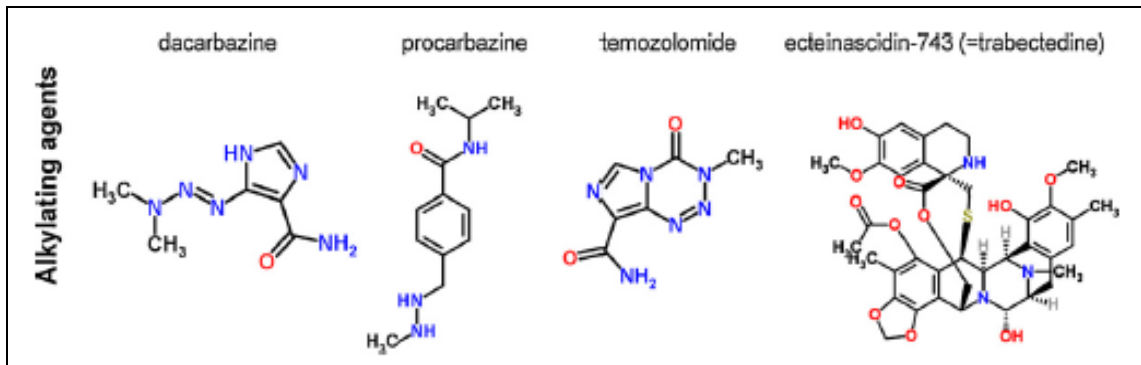
**5. Moleküler Hedef Ajanlar**

**6. Antibodiler**

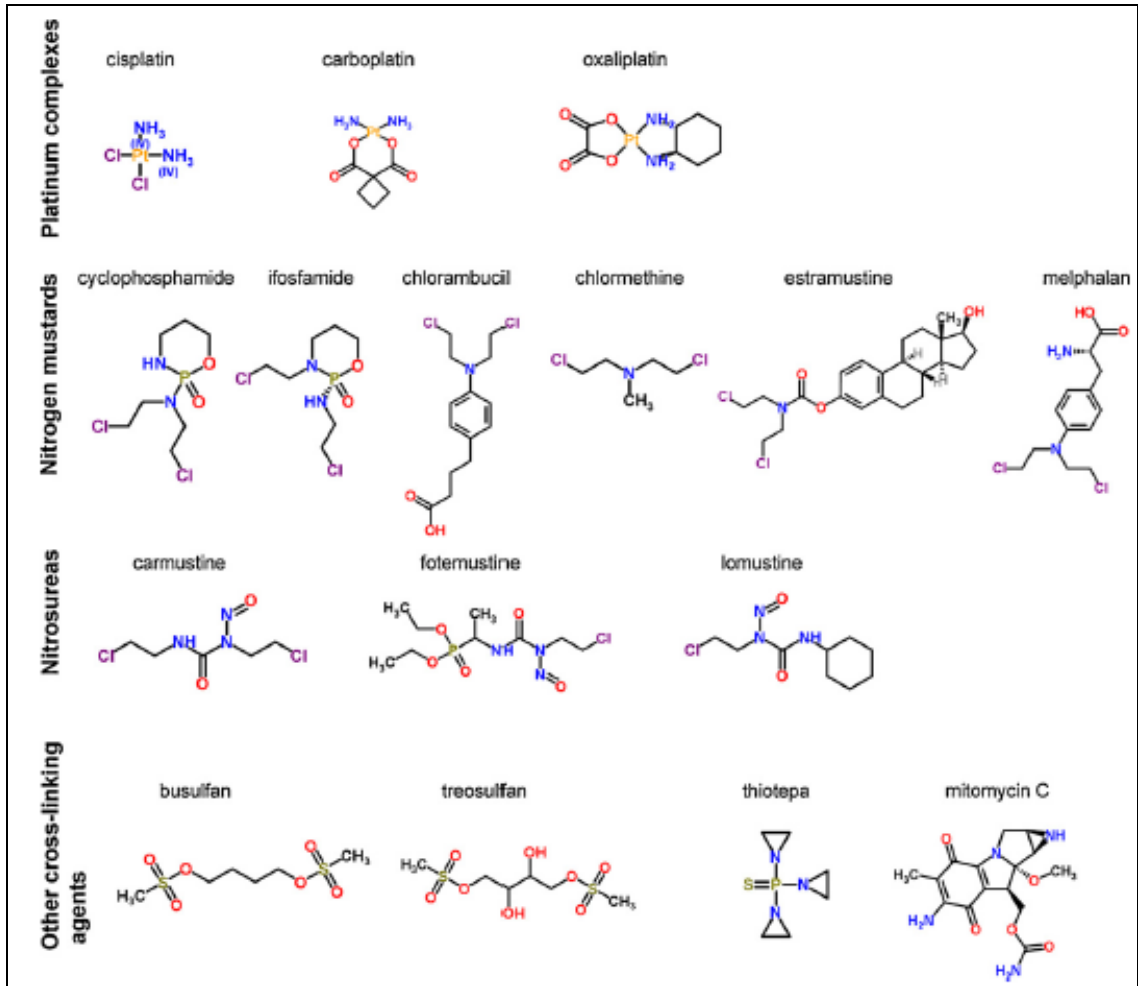
Şekil 1.3-1.9'da sırasıyla antimetabolitler, DNA-etkileşimli ajanlar, antitubulin ajanlar ve kimyasal yapıları gösterilmiştir [8-9].



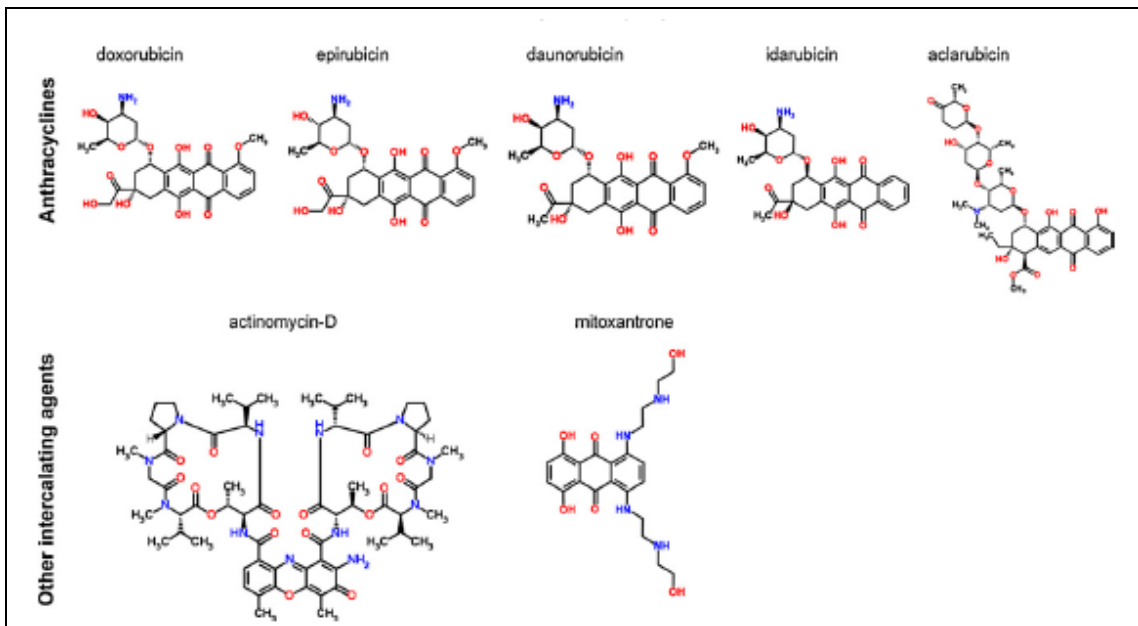
Şekil 1.3 Antimetabolitler ve kimyasal yapıları



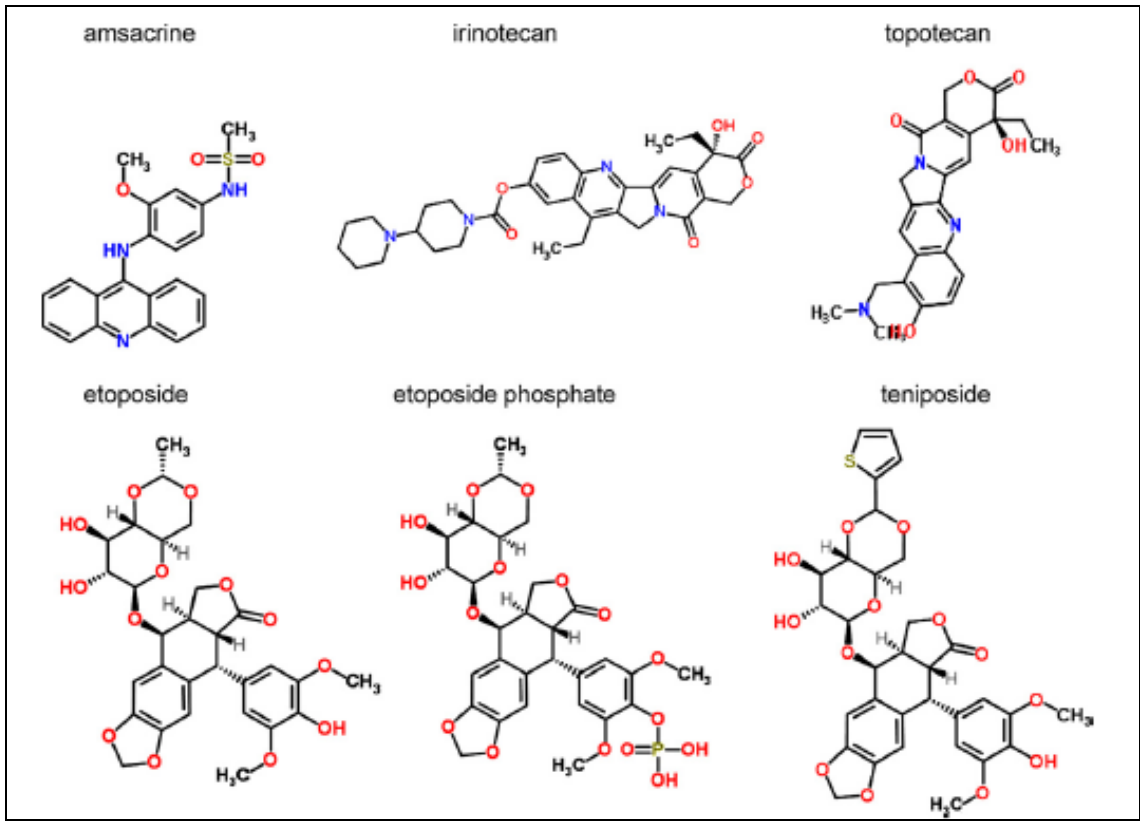
Şekil 1.4 DNA-etkileşimli çapraz bağlayıcı ajanlar ve kimyasal yapıları



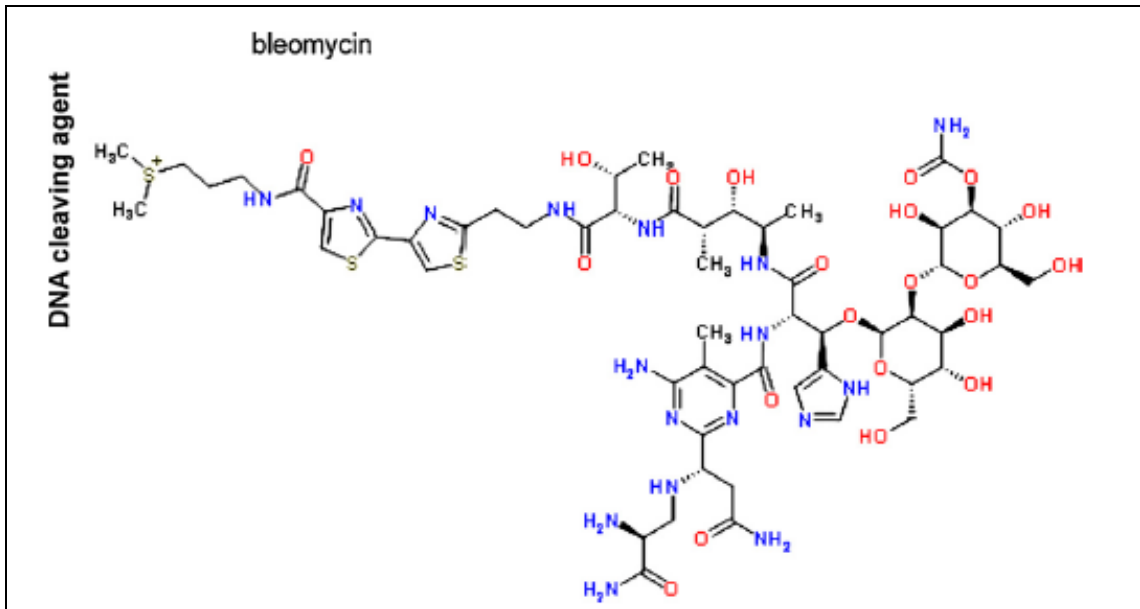
Şekil 1.5 DNA-etkileşimli alkilleyici ajanlar ve kimyasal yapıları



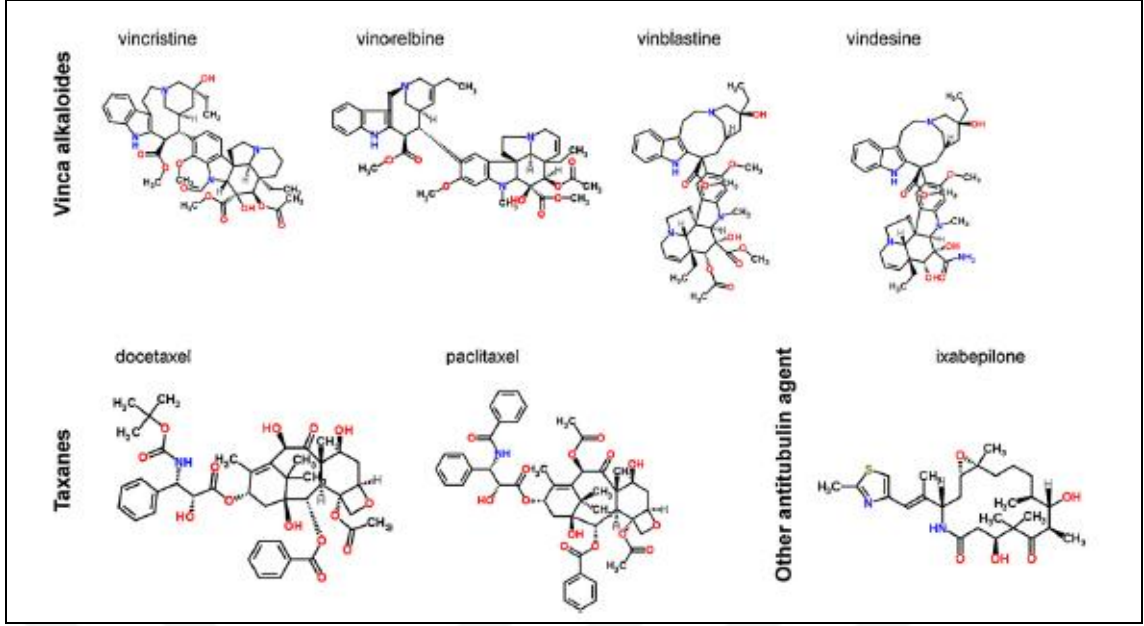
Şekil 1.6 DNA-etkileşimli tabakalararası ajanlar ve kimyasal yapıları



Şekil 1.7 DNA-etkileşimli topoisomeraz inhibitörleri ve kimyasal yapıları



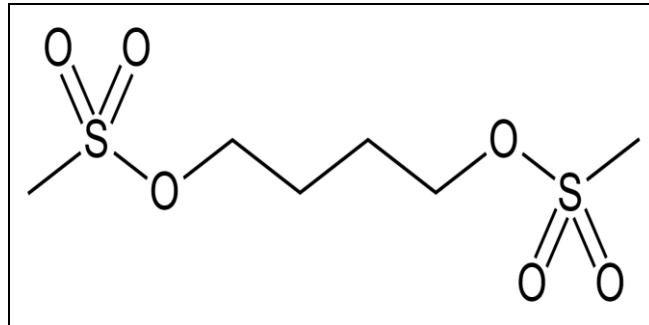
Şekil 1.8 DNA-etkileşimli DNA ayırıcı ajan ve kimyasal yapısı



Şekil 1.9 Antitubulin ajanlar ve kimyasal yapıları

### 1.5.1. Busulfan

Busulfan; DNA etkileşimli ajan sınıfından alkil ajan grubu içerisinde yer alan bir neoplastik ilaçtır (Şekil 1.10). Kronik miyelojen lösemide kullanılan antikanser ilaç etken maddedir. Kan hücrelerinin kemik iliğinde olgunlaştıktan sonra kana geçmesi beklenir. Kronik miyelojen lösemide ise yeterli düzeyde olgunlaşmamış hücreler kemik iliğinde ve kanda sayıca artarlar. Normalde beyaz kan hücrelerinin sayısı 5-10 bin/mm<sup>3</sup> arasında iken bu hastalıkla birlikte 50 binden - 200 bine ulaşan lökosit artışı görülebilir [10, 11].



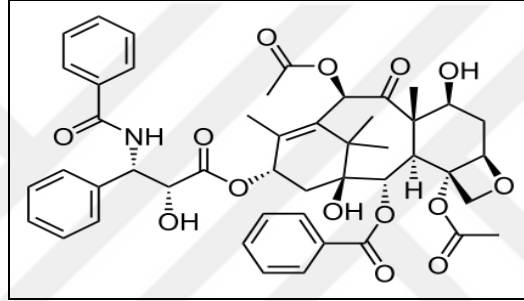
Şekil 1.10 Busulfan kimyasal yapısı





#### 1.5.4. Paklitaksel (Taksol)

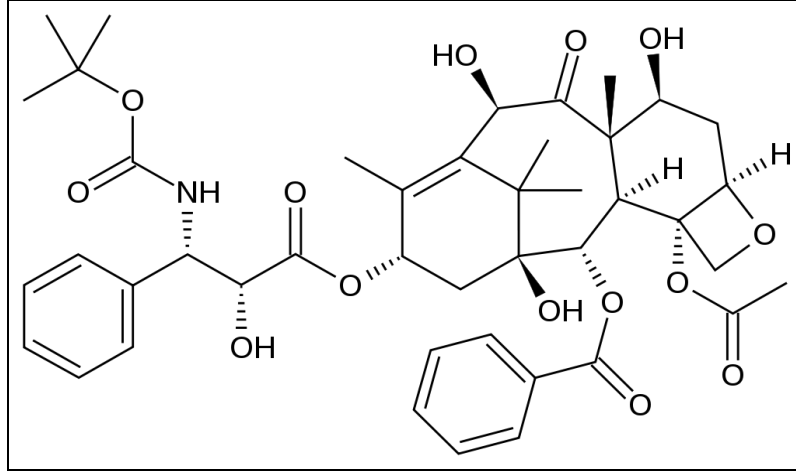
Paklitaksel antitubulin ajan sınıfı içerisinde yer alan bir antitümör ilaçtır (Şekil 1.13). Paklitaksel'in meme kanserine karşı antitümör etkisinin belirlenmesi için çeşitli tedavi şekilleri denenmiştir. İlk olarak 1991 yılında tek başına paklitaksel kullanılmasıyla metastatik meme kanserinde % 56 oranında bir cevap elde edilmiştir. Paklitaksel alan hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak cevap oranları ilk basamak metastatik tedavide % 32-62, ikinci veya daha sonraki basamaklarda ise % 21-48 olarak bulunmuştur. Paklitaksel'in optimum dozu ve tedavinin uygulanış şekli halen tartışmalıdır [10, 11].



Şekil 1.13 Paklitakselin kimyasal yapısı

#### 1.5.5. Dosetaksel (Taksotere)

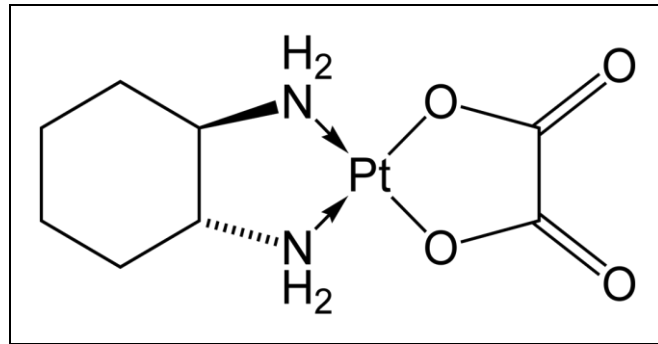
Dosetaksel; antitubulin ajan sınıfı içerisinde yer alan bir antitümör ilaçtır. Kanser tedavisinde kullanılan dosetaksel (Şekil 1.14) ile yapılan çalışmalarda % 50-68 oranında meme kanserinde başarı sağlanmıştır. Önceden kemoterapi almış hastalarda cevap oranlarına bakıldığında % 29-37 olurken, daha önceden kemoterapiye karşı dirençli olan hastalarda bu oranın yüksek olduğu saptanmıştır. Meme kanserindeki Dosetaksel'in optimum dozu henüz saptanamamıştır. Dosetaksel, paklitaksel'e göre hücre içine daha hızlı alınır ve hücre içinde uzun süre kalma özelliğine sahiptir. Ayrıca paklitaksel'e göre 2-4 kat daha kuvvetli olduğu görülmüştür [10, 11].



Şekil 1.14 Dosectaxelin kimyasal yapısı

### 1.5.6. Oksaliptatin (Eloksatin):

Oksaliptatin; DNA etkileşimli ajan sınıfından alkil ajan grubu içerisinde yer alan bir neoplastik ilaçtır (Şekil 1.15). Kısa süreli veya uzatılmış 120 saate kadar sürekli infüzyon şeklinde damar yoluyla uygulanabilmektedir. Yan etkileri arasında sinir hasarı (ellerde ve ayaklarda bazen dudaklarda hissizlik ve karıncalanma) görülebilir fakat ilaç kesildikten sonra düzelmeye gerçekleşmektedir. Genelde kolon kanseri tedavisinde kullanılmaktadır [10, 11].

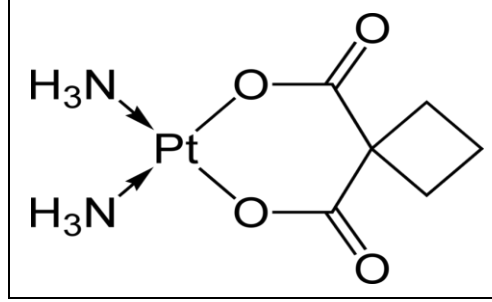


Şekil 1.15 Oksaliptatinin kimyasal yapısı

### 1.5.7. Karboplatin (Paraplatin):

Karboplatin; DNA etkileşimli ajan sınıfından alkil ajan grubu içerisinde yer alan bir neoplastik ilaçtır (Şekil 1.16). Damar yoluyla uygulanmaktadır. Yan etkileri arasında, kemik iliği baskılanması ve özellikle kanama riskini artıran trombositopeni

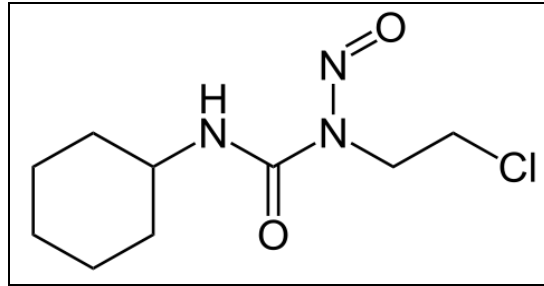
vardır. Bunların yanı sıra, kusma, böbrek hasarı (nefrotoksisite), bulantı, duyma duyusunda azalma (ototoksisite) de görülmektedir [10, 11].



Şekil 1.16 Karboplatinin kimyasal yapısı

#### 1.5.8. Lomustin (CCNU):

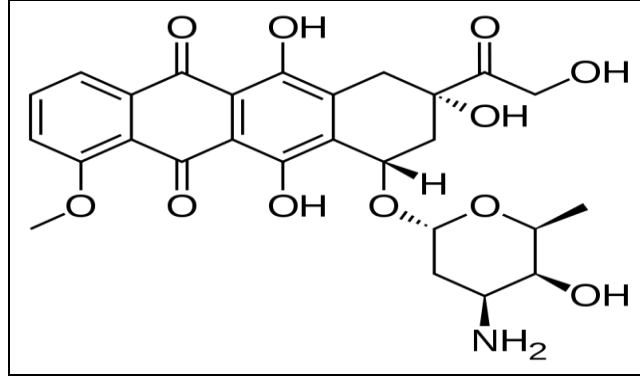
Lomustin (CCNU) ; DNA etkileşimli ajan sınıfından alkil ajan grubu içerisinde yer alan bir neoplastik ilaçtır (Şekil 1.17) Oral yolla kullanımı uygundur. Yan etkileri arasında; iltihap riskini artıran kemik iliği baskılanması, kanama ve kansızlık vardır. Daha çok beyin tümörü tedavisinde kullanılır [10, 11].



Şekil 1.17 Lomustinin kimyasal yapısı

#### 1.5.9. Doksorubisin (Adriamisin):

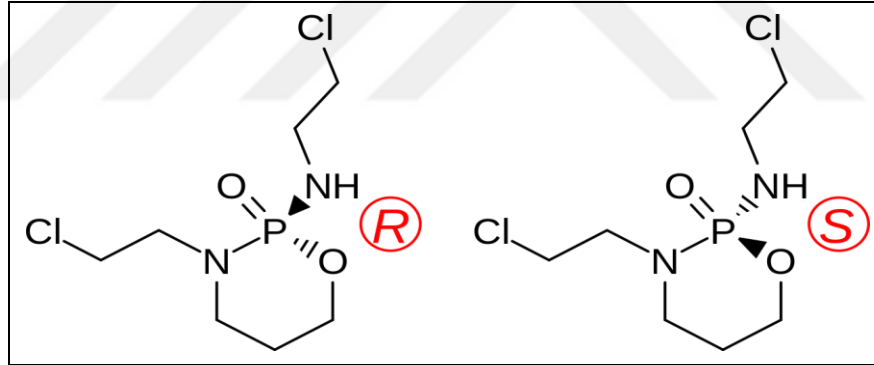
Doksorubisin DNA etkileşimli ajan sınıfından tabakalar arası ajanlar grubu içerisinde yer alan antineoplastik ilaçtır (Şekil 1.18). Damar yoluyla uygulanmaktadır. Doksorubisin, mide yumuşak doku sarkoması, multipl miyelom, bazı akciğer lösemi hastalığını, ayrıca mesane, göğüs, over, tiroit ve diğer kanseleri tedavi etmek için kullanılır [9, 11].



Şekil 1.18 Doksorubisin'in kimyasal yapısı

### 1.5.10. Ifosfamide (Haloksan):

Ifosfamide; DNA etkileşimli ajan sınıfından alkil ajan grubu içerisinde yer alan bir neoplastik ilaçtır (Şekil 1.19). Damar yolu ile uygulanmaktadır. Kısa süreli uygulamaları dışında uzun süreli uygulamalarda 120 saate kadar çıkılabilmektedir. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır [10, 11].



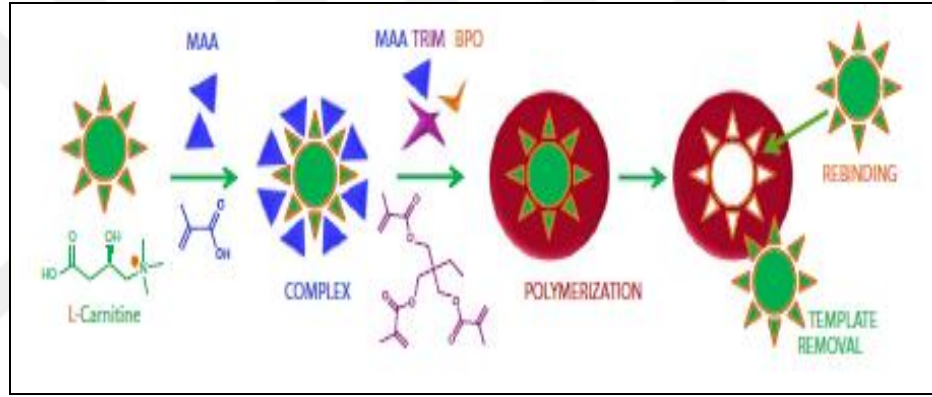
Şekil 1.19 Ifosfamide'in kimyasal yapısı

### 1.6. İlaç Etken Madde Analizleri

İlaç analizleri; genellikle biyolojik, farmosetik ve çevresel (hava, yüzey ve atıksu) numunelerde bulunabilecek etken maddelerin tayin edilmeleri esasına dayanmaktadır. Antikanser ilaçların analizleri için kromatografik, spektroskopik ve elektrokimyasal teknikler kullanılmaktadır. Bu analizler sıvı kromatografi (LC), gaz kromatografi (GC), akış enjeksiyon analizi (FIA), kapiler elektrokromatografi (CE), yüksek basınç sıvı kromatografi (HPLC) ve süperkritik akışkan kromatografisi (SFC)

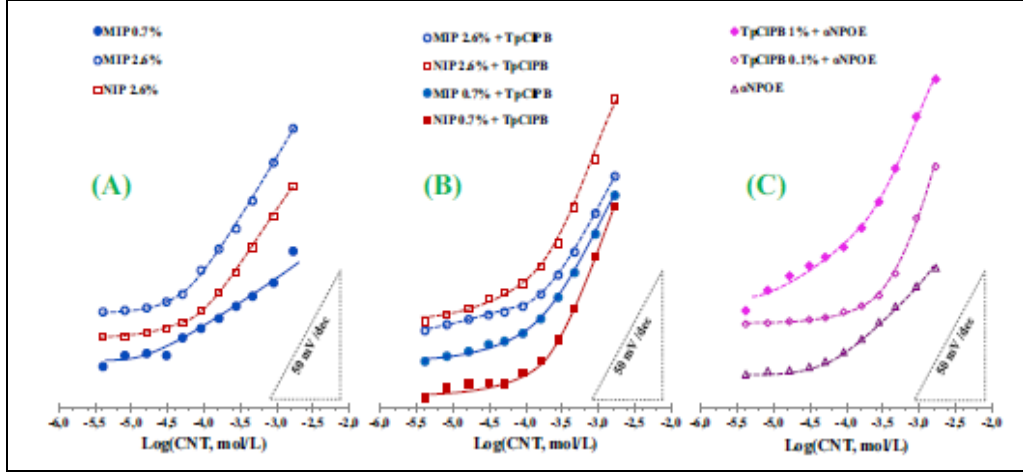
gibi kromatografik metotlar ile floresans ve ultraviyole spektroskopi (UV), kütle spektroskopisi (MS), elektrokimyasal metotlar (amperometri, voltametri, potansiyometri) yardımıyla gerçekleştirilmektedir [8]. Aşağıda antikanser ilaç analizleri üzerine yapılan bazı literatür örnekleri verilmiştir.

Moret ve arkadaşları 2014 yılında; antikanser ilaç türü olan Carnitin'in (CRT) moleküler baskılanmış polimerlerinin hazırlanması ve potansiyometrik sensör davranışlarının incelenmesi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır (Şekil 1.20-1.21). Carnitin hedef molekülünün metakrilik asit (MAA) ve diğer çapraz bağlayıcılarla uygun şekilde kompleksleştirilmesi daha sonra da polimerleştirilip hedef molekülün polimerden uzaklaştırılması işlemi yapılmıştır [12].



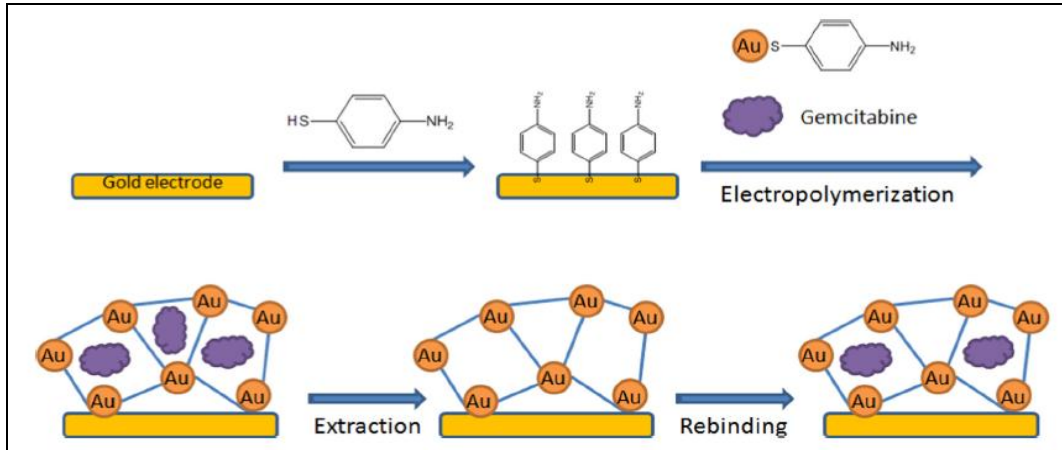
**Şekil 1.20** MIP'lerin ötesinde negatiften pozitif yapmak

Carnitin baskılanan polimer potansiyometrik sensör gövdesine yerleştirilerek seçici sensör geliştirilmiş, geliştirilen sensörün potansiyometrik uygulaması yapılmıştır. Şekil 1.21'de değişik oranlardaki membran bileşimlerine göre hazırlanan sensörlere ait potansiyometrik kalibrasyon grafikleri gösterilmektedir. Grafikler incelendiğinde MIP içeren sensörlere ait sinyalin daha yüksek ve daha doğrusal olduğu görülmektedir. Ayrıca geliştirilen sensörler ile CRT'nin bazı numunelerde analizleri gerçekleştirilmiştir [12].

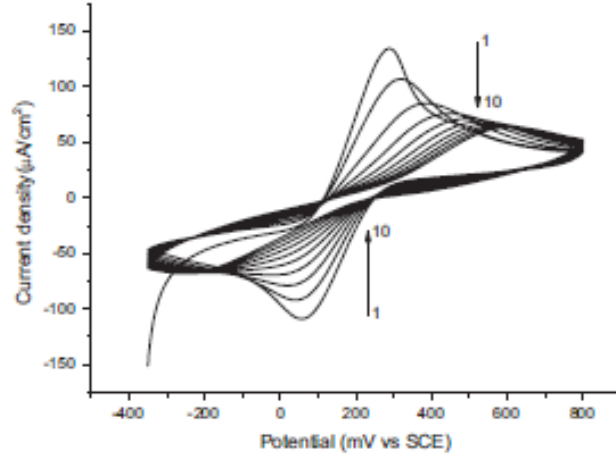


Şekil 1.21 CRT-seçici sensöre ait potansiyometrik kalibrasyon grafikleri

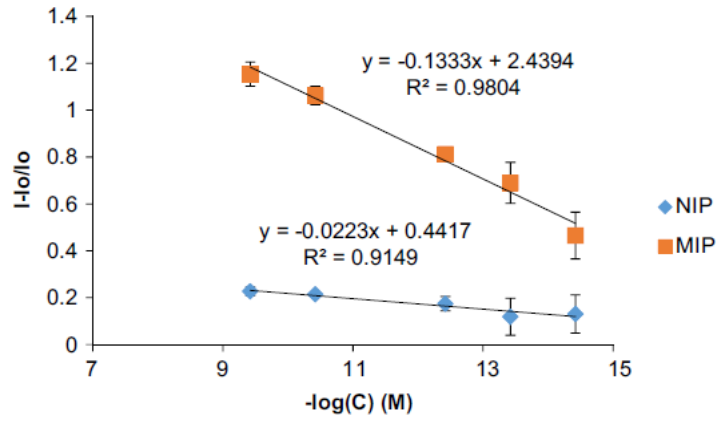
Florea ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada ise yine bir antikanser ilaç türü olan Gemcitabine (GMT)'nin molekül olarak altın elektrot yüzeyinde elektropolimerizasyon ile baskılanmış polimerler (Şekil 1.22) hazırlanmış, MIP ve NIP ile hazırlanan filmin GMT ye karşı voltametrik davranışları (Şekil 1.23-1.24) incelenmiştir. Şekil 1.27 incelendiğinde MIP ile hazırlanan sensöre ait sinyalin oldukça yüksek olduğu görülmektedir [13].



Şekil 1.22 GMT'nin elektropolimerizasyon ile baskılanması



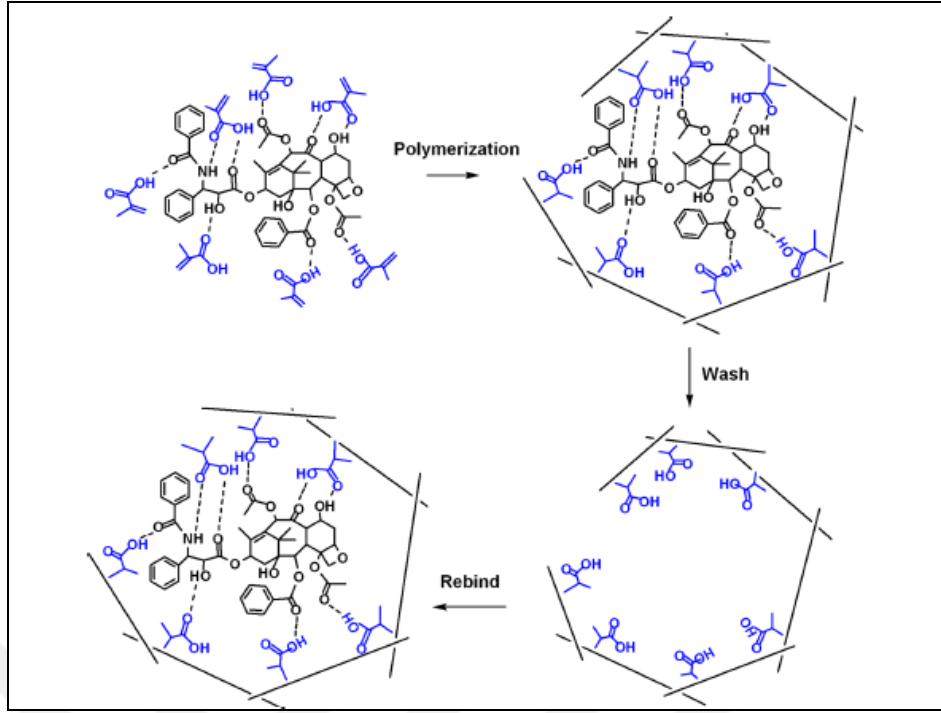
Şekil 1.23 GMT'nin taramalı voltametri ile eletropolimerizasyon grafiği



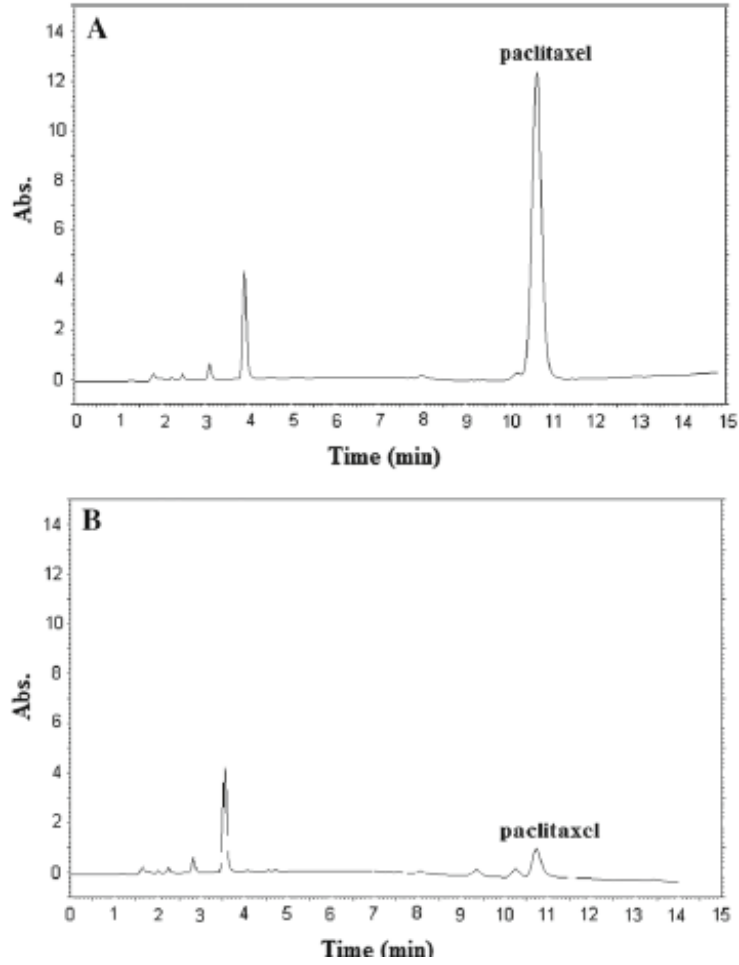
Şekil 1.24 GMT analizi için voltametrik kalibrasyon grafiği

Ishkuh ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada; bir antikanser ilaç türü olan paklitaksel'in nanopartiküler olarak hazırlanması ve kontrollü ilaç salınımının gerçekleştirilmesi üzerinedir. Şekil 1.25'de paklitaksel'in polimerizasyon mekanizması gözükmemektedir. Baskılama işleminden sonra MIP ve NIP ile doldurulmuş kolonlarda HPLC (yüksek basınç sıvı kromatografisi) yöntemi ile paklitaksel analizi yapılmıştır (Şekil 1.26). Üst kısımda gösterilen ve MIP ile hazırlanan kolon için elde edilen grafikte absorpsiyonun daha yüksek olduğu görülmektedir [14].



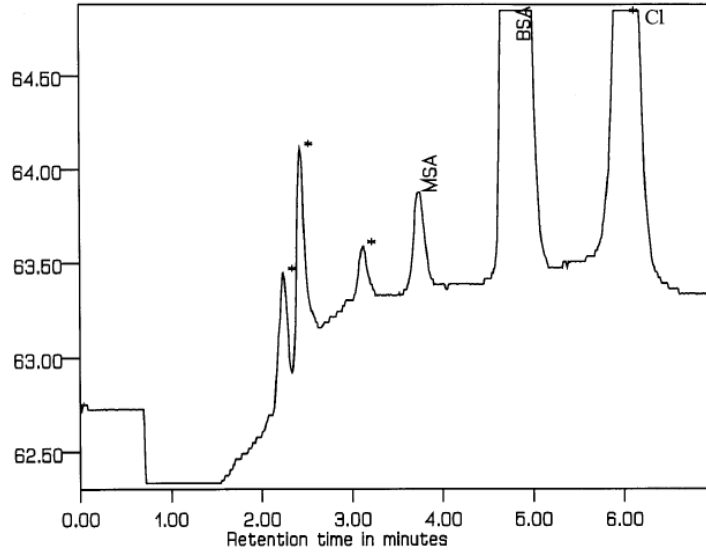


Şekil 1.25 Paklitaxel'in moleküler baskılanmasının şematik gösterimi



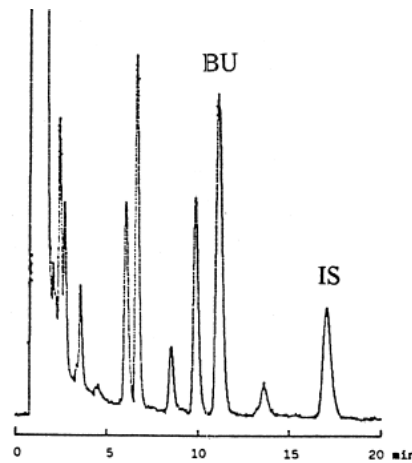
Şekil 1.26 MIP (A'da) ve NIP (B'de) kolonlarında paklitaxel kromatogramları

Kotinkaduwe ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada; bir antikanser ilaç türü olan busulfan (Myleran®) tabletinin methansulfonik asit içeriği iyon kromatografi metodu ile tayin edilmiştir. Şekil 1.27’de Busulfan içeren tabletin tipik iyon kromatogramı görülmektedir. [15].



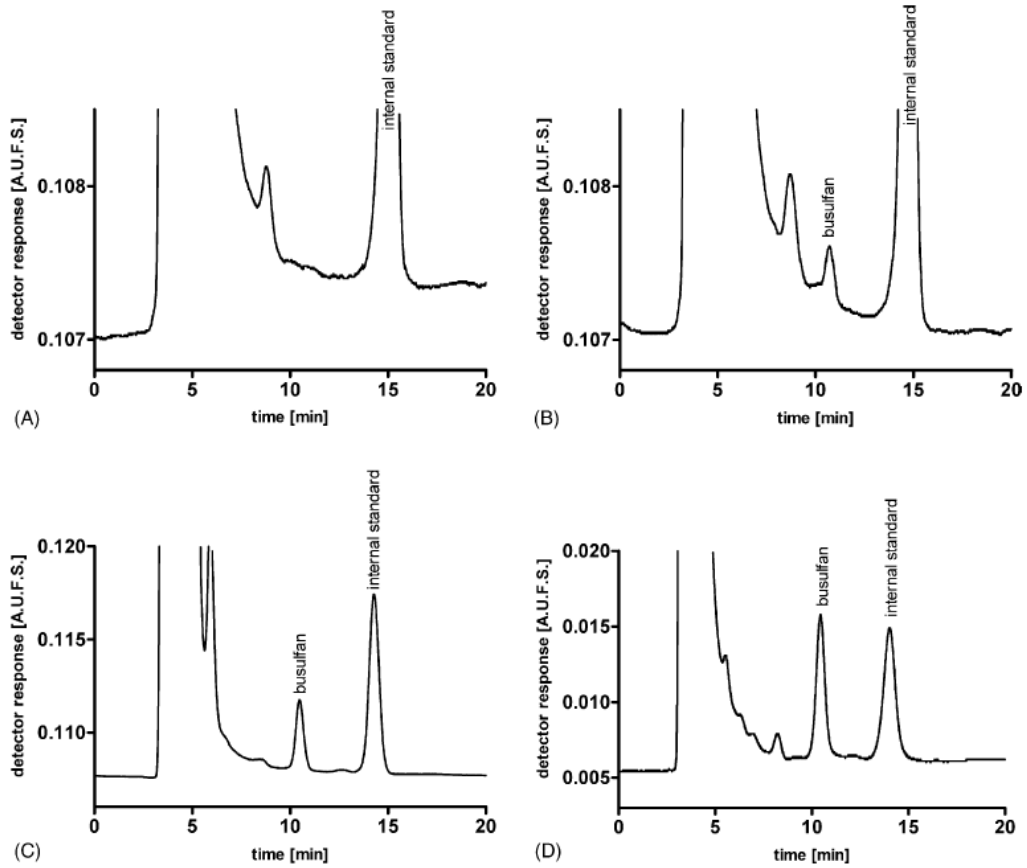
Şekil 1.27 Busulfan içeren tabletin tipik iyon kromatogramı

Peris ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada; ön kolon derivatizasyonlu yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) ve flüoresans deteksiyonu ile kanser tedavisi gören hastanın kan plazmasında busulfan tayini gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.28’de bu çalışmada elde edilen insan plazmasında busulfan tayinine ait kromatogram görülmektedir [16].



Şekil 1.28 İnsan plazmasında busulfan tayinine ait kromatogram

Jenke ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada; sıvı kromatografi ile farklı dozlarda kanser ilacı alan hastaların kan plazmasında ve sulu çözeltilerde busulfan tayini gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.29’da bu çalışmada elde edilen busulfan tayinine ait kromatogram (A: blank plazma, B: 50 ng/mL busulfan eklenmiş plazma, c: 500 ng/mL busulfan içeren sulu çözelti, D: oral yolla busulfan tableti alan hastanın 1 saat sonraki plazma örneği) görülmektedir [17].

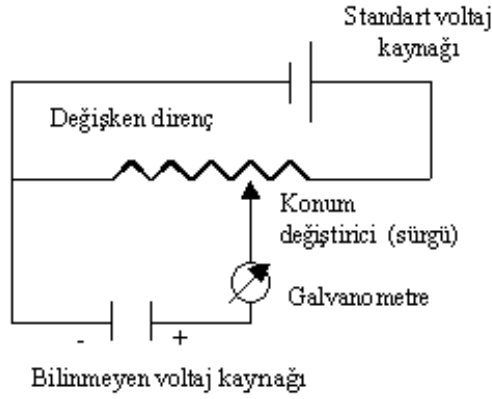


Şekil 1.29 Farklı numunelerde busulfan tayinine ait kromatogram

## 1.7. Potansiyometri

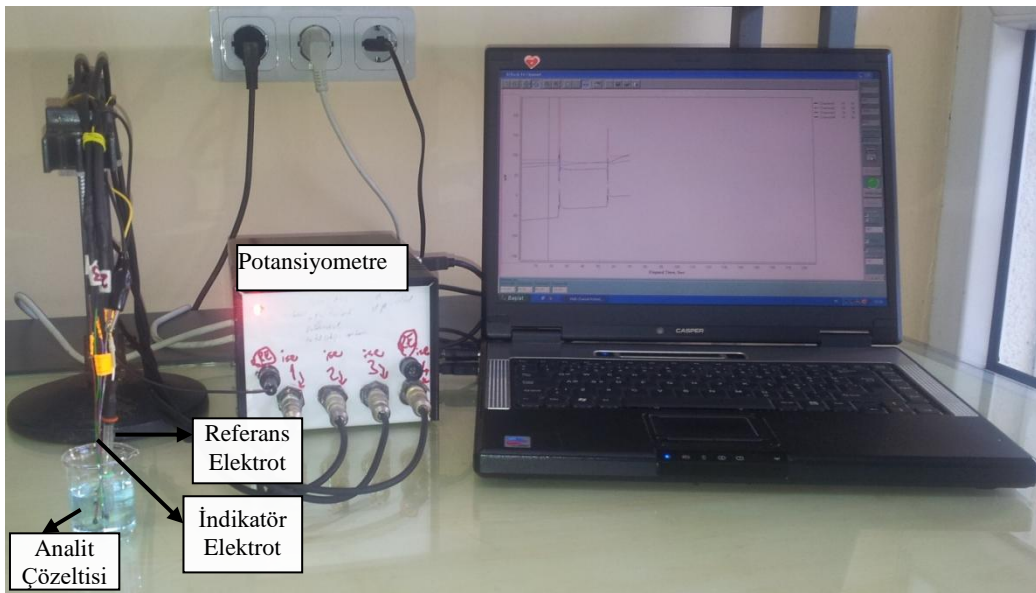
**Potansiyometri;** akımın çok az geçtiği yada hiç geçmediği sistemlerde, indikatör elektrodun referans elektrota karşı göstermiş olduğu, derişim değişimine bağlı olarak değişen potansiyelin ölçüldüğü tayin yöntemine denir. Kullanılan cihaza ise “**potansiyometre**” adı verilir. Şekil 1.30’da bir potansiyometrenin çalışma prensibi şematik olarak gösterilmiştir. Değişken direncin ayarlanması ile standart voltajın bilinen kısmı bilinmeyen voltaja karşı işaretlenir. İki voltaj eşit olduğu an, galvanometreden

herhangi bir akım geçmez. Böylelikle bilinmeyen voltaj, değişken direncin pozisyonundan okunabilir [4].



Şekil 1.30 Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi

Potansiyometrik sistemde; bir analit çözeltisi (test hücresi), bunun ile bağlantılı olan değişken potansiyel (indikatör elektrot) ve sabit potansiyel ( referans elektrot) ile kararlı bir potansiyometre bulunmaktadır. Bunlara “*potansiyometrik hücre elemanları*” da denir. Şekil 1.31’de bilgisayar kontrollü bir potansiyometrik ölçüm sistemi görülmektedir. Analit çözeltisine daldırılan indikatör elektrotta, mevcut iyon veya iyonların konsantrasyonuna bağlı olan bir potansiyel değişimi meydana gelir. Dolayısıyla potansiyel değişimi ölçülerek iyonların konsantrasyonları tayin edilebilir [5].

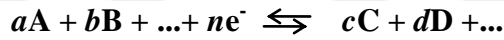


Şekil 1.31 Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi

### 1.7.1. Potansiyometrik Tayin İlkesi

Modern bir iyon seçici elektrotta, iyon-seçici membran iç standart ve test çözeltilisindeki iyonları birbirinden ayırır. Elektronlar, basit iyonlar veya test edilen iyonun yüklü ya da nötral kompleksleri, membranın iç kısımlarına doğru iç standart çözeltilinin kompozisyonuyla orantılı olarak taşınırlar. Böylece oluşan elektrostatik motor kuvveti (EMK), standart referans elektrot yarı hücresiyle membran elektrot yarı hücresi birleştirilerek ölçülür [18, 19].

Konsantrasyon ile elektrot potansiyeli arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir.



tersinir yarı reaksiyonu ele alındığında, bir elektrodun potansiyel farkı (E), Nernst (Nernstian) Eşitliğiyle verilmiştir [18].

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

**E:** İndikatör elektrot potansiyeli

**E°:** Standart elektrot potansiyeli

**R:** Gaz sabiti, 8,314 J.mol<sup>-1</sup>.K<sup>-1</sup>

**T:** Sıcaklık, kelvin ( 0 °C için 273,15 K)

**F:** Faraday sabiti = 96486 J.volt<sup>-1</sup>

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

**a, b, c ve d :** Yarı reaksiyonda yer alan her bir türün mol sayısı

**n:** Alınip-verilen elektron sayısı veya membrandaki aktif iyon yüküdür.

**a<sub>i</sub>** İyon aktivitesi olmak üzere, eşitlik tek bir iyon için yazılırsa, aşağıdaki gibi olur.

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln a_i$$

İyon aktivitesi  $a_1$ 'den  $a_2$ 'ye değişirse potansiyel değişimi aşağıdaki formül gibi olur.

$$E = E^0 - \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_2}{a_1}$$

Eşitliğe göre; iyon aktivitesinin artması sonucu çözeltilde elektrodun cevabı logaritmik olarak gözlenir.

$$E = E^0 - \frac{2,303.RT}{nF} \log \frac{a_2}{a_1}$$

Eğer ölçümler 25 °C'de alınırsa, sabit olan değerler yerine yazıldığında Nernst Eşitliği aşağıdaki gibi olur.

$$E = E^0 - \frac{0,0592}{n} \log \frac{a_2}{a_1}$$

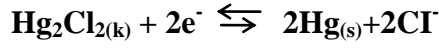
Böylece her Logaritmik birim başına 25 °C'de teorik değişimi  $n$  yüklü iyonlar için  $59,2/n$  mV'dur. Genel olarak bu değişim anyonlar için negatif ve katyonlar için ise pozitiftir. Dolayısıyla bu değer  $\pm 1$  yüklü için 59,2 mV,  $\pm 2$  yüklü için 29,6 mV ve  $\pm 3$  yüklü için de 19,8 mV olur [19].

### 1.7.2. Referans Elektrotlar

Potansiyeli değişmeden kalabilen elektrotlara *referans elektrotlar* denir. Diğer bi adıyla *standart elektrot* da denmektedir. Referans elektrotların potansiyeli çalışma yapılan çözeltiliye bağlı değildir. Çözelti incelendiğinde içinde bulunan analitin veya diğer iyonların konsantrasyonundan etkilenmez. Fakat sıcaklık değişmelerinde referans elektrotların potansiyelleri bir miktar değişir. En yaygın kullanılan referans elektrotlar, kalomel elektrot ve Ag/AgCl elektrotlardır.

### 1.7.2.1. Kalomel Elektrot

Referans olarak çok kullanılan kalomel ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ ) elektrotta gerçekleşen reaksiyonu aşağıdaki gibidir;



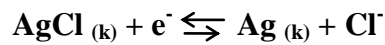
Yukarıdaki reaksiyonda potansiyel, klor iyonunun derişimine bağlıdır.

$$E = E^0 - \frac{0,0592}{n} \log[\text{Cl}^-]^2$$

Yukarıdaki tepkimeye göre elektrotta oluşan klorür; ortamda bulunan Hg(I) iyonu ile tepkimeye girmekte ve klorürün derişiminin sabit kalmasını sağlamaktadır. Bu durumdan yola çıkarak Nernst Eşitliğine baktığımızda potansiyelinin ( $E = 0,2444 \text{ V}$ ) sabit kalması sağlanmış olur. Potasyum klorür ( KCl) ile doymuş kalomel elektrotta, “*doymuş elektrot yada doygun kalomel elektrot (DKE)*” denir.

### 1.7.2.2. Gümüş-GümüşKlorür (Ag/AgCl) Elektrot

Gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) elektrot, genellikle bir gümüş veya platin tel yüzeyine gümüş klorür kaplanmasıyla hazırlanır. Elektrot reaksiyonu şu şekildedir;



$$E = E^0_{\text{AgCl/Ag}} - 0,059 \log [\text{Cl}^-]$$

Elektrot potansiyeli görüldüğü gibi klorür derişimine bağlıdır. Elektrotta indirgenme veya yükseltgenme tepkimeleri sonucu oluşabilecek potansiyel derişimine karşı, ortamda bulunan potasyum klorür tampon görevi yapar. Bu elektrodun potansiyeli  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de  $0,1990 \text{ V}$ 'dur.

### 1.7.3. İyon-Seçici Elektrotlar

Birçok iyon yanında sadece tek bir iyonla cevap sergileyen elektrotlara “**iyon-seçici elektrotlar (ISE)**” denir. İyon-seçici elektrotlar, serbest iyonun aktifliğine duyarlıdır. İyonik şiddet sabit tutulursa konsantrasyon aktiflikle doğru orantılı olduğundan ISE ile konsantrasyonlar ölçülmüş olur. Hiçbir elektrot sadece tek bir iyon çeşidine cevap vermez, fakat bir iyonla karşı bilinen bir seçicilik gösterir [4].

#### 1.7.3.1. İyon-Seçici Elektrotların Sınıflandırılması

1. Metalik (katı-hal) iyon-seçici membran elektrotlar (I., II. ve III. Sınıf)
2. Kaplama tel elektrotlar
3. Cam iyon-seçici elektrotlar
4. Gaz ve enzim elektrotlar
5. İyon-seçici alan etki transistörleri (ISFET)
6. Kompozit elektrotlar
7. Sıvı-hal iyon-seçici elektrotlar
8. Sıvı-membran iyon-seçici elektrotlar (polimer-membran elektrotlar)

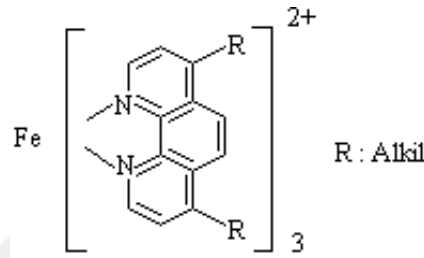
#### 1.7.3.2. Sıvı-Membran İyon-Seçici Elektrotlar

Sıvı esaslı iyon-seçici elektrotların çalışma prensibi katı-hal ve cam elektrotları ile aynıdır. İyona bağlı bir membran potansiyelinin oluşabilmesi için, membranın her iki yüzeyinde bir iyon değişim dengesi mevcut olmalıdır ve potansiyelin ölçülebilmesi için membrandan çok küçük bir elektrik akımının herhangi bir şekilde geçebilmesi gerekir. Cam elektrotta bu akım, cam içerisindeki hareketli  $H^+$  iyonları ile olur. Sıvı membranlarda ise, membran içinde hareketli anyon veya katyonlar vasıtasıyla akım taşınır [4, 19]. Sıvı-membran elektrotlarda, membran hidrofobik bir iyon değiştirici emdirilmiş sıvıdır. İyon değiştiricilerin genel özelliği zıt işaretli yüklü bölgelerinden ve organik nötral bölümlerinden küçük iyonları bağlama yeteneğine sahip olmalarıdır. Membran yüzeyinde iyon-değişim işlemi daha hızlıdır. Elektrodun seçiciliği özellikle bu iyon değişim işlemi sırasında oluşan kompleksin kararlılığına bağlıdır.



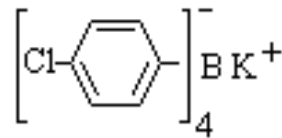
Genellikle membran içerisinde iyon değişimini sağlayan aktif maddeler; organik iyon-değiştiriciler, şelat halkalı yapılar ve iyonofor özellikteki maddelerdir[5]. Bu maddeler yüklerine göre üç grupta toplanırlar;

**Pozitif yüklü iyon-değiştiriciler:** Anyon duyarlı maddelerdir. Örneğin;  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  gibi anyonlar için tetraalkilamonyum tuzları iyon-değiştirici olarak kullanılır. Yine  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  gibi anyonlar için şekil 1.32’de yapısı gösterilen o-fenantrolin tuzları iyon-değiştirici olarak kullanılır.



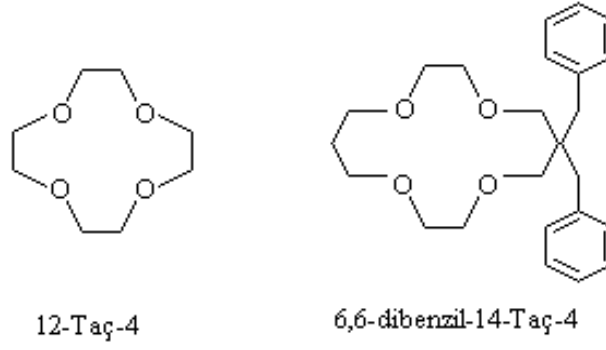
şekil 1.32 o-fenantrolin’in yapısı

**Negatif yüklü iyon-değiştiriciler:** Katyon duyarlı maddelerdir. Örneğin;  $\text{K}^+$  için şekil 1.33’de yapısı gösterilen potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat (KTpCIPB) tuzu iyon-değiştirici olarak kullanılır.



şekil 1.33 Potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat’ın yapısı

**Nötral taşıyıcı iyon-değiştiriciler:** Katyon duyarlı maddelerdir. Örneğin;  $\text{K}^+$  ve  $\text{NH}_4^+$  için makrosiklik yapıdaki valinomisin ve nonaktin,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  için polisiklik eterler (tağ eterler),  $\text{Ca}^{2+}$  ve  $\text{Li}^+$  için sentetik bazı iyonoforlar iyon-değiştirici olarak kullanılır. şekil 1.34’de lityum iyonu için kullanılan bazı iyonofor maddeler görölmektedir.

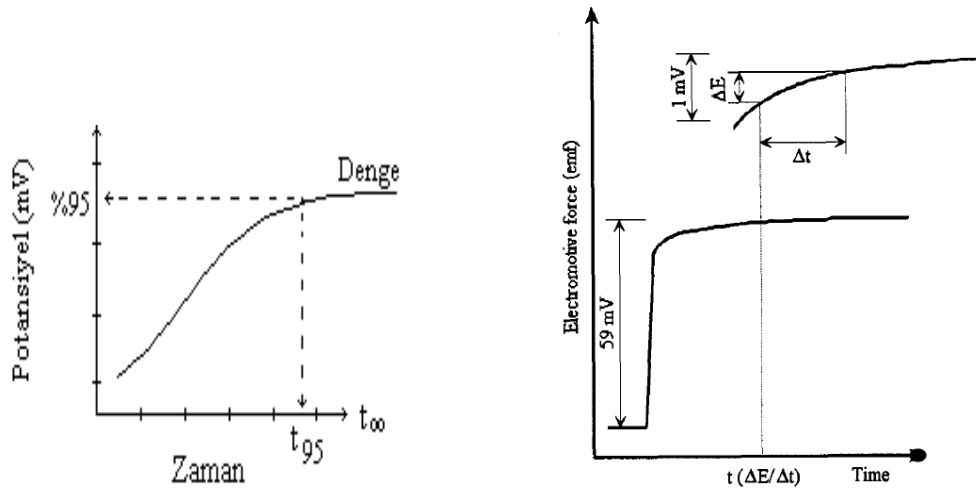


Şekil 1.34 Bazı lityum iyonoforların yapısı

## 1.7.4. İyon-Seçici Elektrotların Performansına Etki Eden Faktörler

### 1.7.4.1. Cevap Zamanı

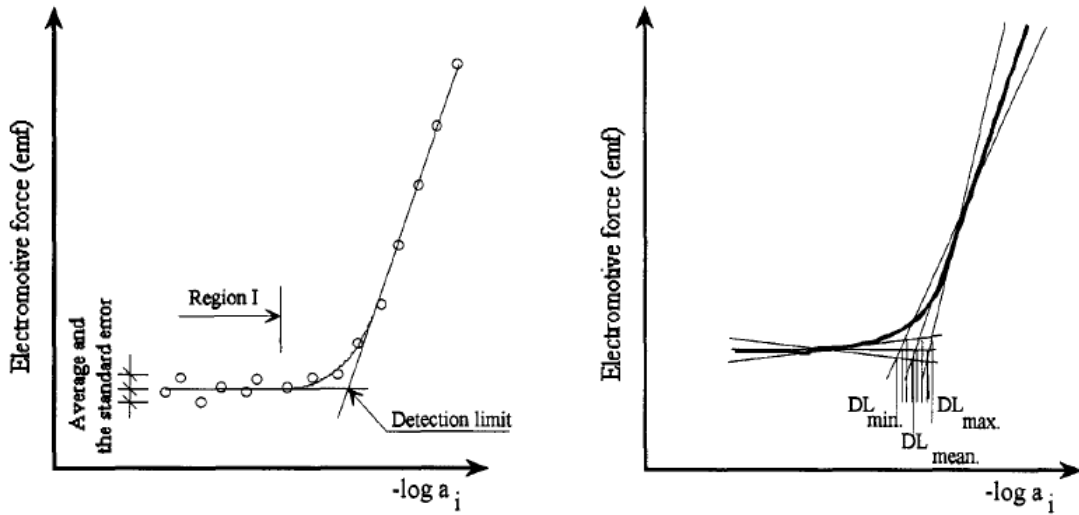
Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre iyon-seçici elektrotlarda cevap zamanı membranın duyarlı kısmıyla çözeltideki iyonun dengeye gelmesi için geçen zamanın %95'i olarak kabul edilir (denge potansiyelinin de %95'ine  $t_{95}$  karşılık gelir). Ayrıca deneysel koşullar veya gereksinimleri temeline bağlı olarak belirlenen  $\Delta E/\Delta t$  oranına karşılık gelen zaman değeri olarak da kabul edilebilir. Girişim yapan iyonlar, bir Nernst potansiyel farkı oluşması için taşınması gereken iyonların aktif elektrot yüzeyine ulaşmalarını geciktirir ve cevap zamanını etkiler. Şekil 1.35'de IUPAC'a göre cevap zamanının belirlenmesi ait grafik aşağıda gösterilmiştir [19].



Şekil 1.35 IUPAC'a göre cevap zamanı

### 1.7.4.2. Tayin Limiti

İyon-seçici elektrotların tayin tayin limiti, membran ara fazında ölçülebilir bir potansiyel farkı meydana getiren en düşük iyon aktivitesi (veya konsantrasyonu) olarak tanımlanır. Tayin limiti IUPAC'a [19] göre ise çoğunlukla, katyonlara ve anyonlara karşı duyarlı elektrotlarda, elektrodun doğrusal değişim gösterdiği aralığın ekstrapolasyonu ve cevap sergilediği en düşük aktivite (veya konsantrasyon) bölgesinin ekstrapole edilmesi sonucu kesişen noktaya karşılık gelen madde miktarı olarak kabul edilmiştir. Bu limit minimum ve maksimum limitler olarak da ifade edilebilir. Şekil 1.36'da IUPAC'a göre tayin limiti grafiksel olarak aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1.36 IUPAC'a göre tayin limiti

İyon-seçici elektrotlarda çoğunlukla tayin limiti  $10^{-6}$  mol.L<sup>-1</sup> civarındadır. Bazı elektrotlarda ise  $10^{-8}$  mol.L<sup>-1</sup>'e kadar düşebilmektedir. Bazen tayin limitleri, ortamda bulunan moleküller ve iyonlar ile ters yönde etkilenebilir (derişik sulu çözeltilerde su molekülleri iyonların hidrofobik membrana girişini önler ve tayin limiti ters yönde etkilenir).

### 1.7.4.3. Seçicilik

Nicolsky tarafından seçicilik ilk kez aşağıdaki eşitlikle gösterilmiştir. Pek çok iyon-seçici elektrot(ISE) çoğunlukla aşağıdaki eşitliğe uygun davranır [19].

$$E = E^0 + \frac{0,0592}{n} \log a_x + \sum k_{x,y}^{pot} a_y^{n_x/n_y}$$

$a_x$  = Ölçülecek iyonun aktivitesi

$a_y$  = Girişim yapan iyonun aktivitesi

$n_x, n_y$  = Eşitlikteki türlerin yükü

$k_{x,y}^{pot}$  = Seçicilik katsayısı

Denklem, bir elektrodun ölçülecek iyonu  $X$ 'e ve bütün girişim yapan iyonlara cevabını gösterir. Elektrodun farklı iyonik türlere karşı ( $Y$ ) duyarlılığı seçicilik katsayısı ile belirlenir.

Seçicilik katsayısı ( $k_{x,y}^{pot}$ ) arttıkça elektrot ölçülecek olan iyona karşı duyarlılığını kaybeder ve log  $a_x$ -potansiyel grafiği yatay olarak ilerler. Ortamda girişim yapacak olan elektrot yoksa Nernst eşitliğinde değişim gözlenir. Seçicilik katsayısı;

1. Ayrı çözelti metodu,
2. Ana iyonun girişim yapan iyon çözeltisine ilavesi metodu,
3. Girişim yapan iyonun ana iyon çözeltisine ilavesi metodu ile hesaplanabilir.

Seçicilik katsayısının hesaplanmasında yukarıdaki metotlardan herhangi birisi kullanılabilir [18].

### 1.7.5. İyon-Seçici Elektrotların Uygulamaları

İyon-seçici elektrotlar genellikle dört farklı analitik uygulamada yaygın olarak kullanılır. Bunlar;

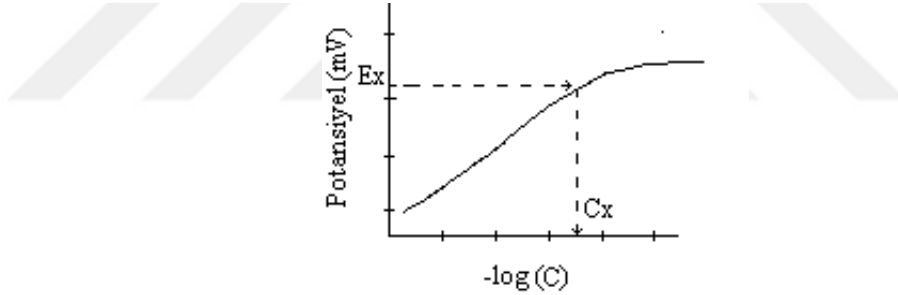
1. Doğrudan ölçümlerde,
2. Potansiyometrik titrasyonların dönüm noktalarının tayininde,
3. Denge sabiti ve buna bağlı fiziksel sabitlerin hesaplanmasında,
4. Hareketli ortamlarda dedektörler olarak kullanılırlar.

### 1.7.5.1. Doğrudan Ölçümler

İyon-seçici elektrotlar analit konsantrasyonlarını doğrudan ve seçimli olarak ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [18, 19]. Doğrudan ölçüm yöntemlerinden en sık kullanılanı, ölçümü yapılan bir iyonun konsantrasyonuna karşı ölçülen potansiyelin grafiğe geçirilmesiyle alınan kalibrasyon eğrisini içerir.

Kalibrasyon eğrisi yöntemi oldukça doğru sonuç verir. Fakat yorucudur, fazlaca ölçüm gerektirir. Kalibrasyon almak için kullanılan standart çözeltilerin konsantrasyonlarının, test çözeltilerinde ölçümü yapılan iyonun konsantrasyonuna yakın olması doğruluğu daha da artırabilir. Şekil 1.37’de basit bir kalibrasyon grafiği görülmektedir.

Bu yöntemle iyon-seçici elektrot ile doğrudan ölçülen analit potansiyeline ( $E_x$ ) karşılık gelen bilinmeyen konsantrasyon ( $C_x$ ) kalibrasyon grafiği ile tayin edilebilir.



Şekil 1.37 Basit bir kalibrasyon grafiği

Doğrudan ölçüm yöntemlerinden bir diğeri de standart ekleme metodudur. Bu metod, bilinen hacimdeki bir analit çözeltisine standart çözeltinin bilinen hacimde ilavesinden önce ve sonra elektrot sisteminin potansiyelinin tayinine dayanır.

Standart ekleme yönteminin kalibrasyon yöntemine göre avantajı; matriks etkisinden kaynaklanabilecek girişimlerin en aza indirgenmiş olmasıdır. Numune ihtivası kalibrasyonda birbirinden farklı iken, standart eklemede aynı ortam şartları sağlanır.

### 1.7.5.2. Potansiyometrik Titrasyonların Dönüm Noktalarının Tayini

Potansiyometrik titrasyonlarda genel olarak, titrant hacminin fonksiyonuna uygun bir iyon-seçici elektrot ile potansiyel değişiminin ölçülmesi işlemi gerçekleştirilir. Kimyasal indikatörlerin kullanıldığı titrasyonlardan elde edilen sonuçlar daha verimli olmaktadır. Bu titrasyonlar özellikle renkli veya bulanık çözeltilere de uygulanabilirler. Bu yolla;

1. Nötralleşme titrasyonları
2. Potansiyometrik çöktürme titrasyonları
3. Kompleks oluşum titrasyonları
4. Redoks titrasyonlarının dönüm noktaları tayin edilebilmektedir [18, 19].

### 1.8. Çalışmanın Amacı

Antikanser ilaç etken maddelerin analizlerinde kromatografi, spektroskopi ve elektrokimyasal metotlar kullanılmaktadır. Literatürde sıklıkla kromatografik analiz çalışmalarına rastlamak mümkündür. Busulfan etken maddesini içeren biyolojik ve farmosetik numuneler için yüksek basınç ince tabaka kromatografisi (HPTLC), yakın infrared spektroskopisi (NIRS), sıvı kromatografi-ultra viyole spektroskopisi (LC-UV), (LC-CD), sıvı kromatografi- Floresans (LC-Floresans), sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS) teknikleri kullanılarak yapılan analiz çalışmalarına rastlamak mümkündür [8]. Ancak potansiyometrik sensörler yardımıyla yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Katı-hal PVC-membran sensörler klasik elektrotlardan farklılık göstermektedir. Sensörler, membran kokteylinin bir katı kontak yüzeyine yapıştırılmasıyla hazırlanmaktadır. Bilinen yollarla hazırlanan PVC-membran elektrotlarla aynı performansı sergileyen bu yeni tip elektrotlar, bütünüyle katı-hal olduklarından, iç referans elektrot ve iç referans çözelti bulundurmamakta, bu sayede istenilen küçüklükte ve tipte hazırlanmaya izin vermektedir. Bu şekilde çok daha basit ve ekonomik iyon-seçici elektrotlar hazırlamak mümkün olmaktadır [5].

Bu tez çalışmasında bir antikanser ilaç etken madde olan busulfan (BUS)'ın tetrafenilborat (TFB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, sentezlenen iyon çiftinin sensör hazırlanmasında iyonofor madde olarak kullanımı ile BUS-seçici PVC-membran mikrosensörlerin hazırlanması, potansiyometrik performanslarının (doğrusal çalışma aralığı, seçicilik, cevap zamanı, pH çalışma aralığı, tayin limiti, sıcaklık-performans ilişkisi, titrasyonlarda indikatör elektrot davranışları v.b.) araştırılması, performansları uygun potansiyometrik mikrosensörler kullanılarak kanser tedavisinde kullanılan ticari ilaç numunesinin içeriğindeki busulfan miktarının tayin edilmesi amaçlanmıştır.



## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Materyal

#### 2.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Busulfan (BUS), tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilchlorür (PVC), o-nitrofenilokteter (NPOE), Dioktilsebetat (DOS), sodyumtetrafenilborat (NaTFB) ve grafit, SigmaAldrich (Bucks, Switzerland) firmasından, epoksi reçinesi (Ultrapur SU 2227 Victor (Italy) firmasından, sertleştirici (Desmodur RFE ) Bayer AG (Germany) firmasından, çalışmada kullanılan diğer bütün tuzlar (alkali, toprak alkali ve geçiş metal tuzları v.b) ve çözücüler Merck (Darmstadt, Germany) firmasından sağlandı.

#### 2.1.2. Kullanılan Cihazlar

Potansiyel ölçümleri, Giresun Üniversitesi FEN-BAP-A-36 nolu proje ile tasarlanan ve bilgisayar programı ile desteklenmiş çok kanallı potansiyometre cihazıyla gerçekleştirildi. Potansiyel ölçümlerinde referans elektrot olarak, Ag/AgCl elektrot (Basi-MF-2079-RE-5B) kullanıldı. Tartım işlemlerinde, Shimadzu (model AUX220) marka analitik terazi kullanıldı. Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan deiyonize su Sartorius Stedim (Arium\*611UV) marka ultra deiyonize su cihazı kullanılarak temin edildi. Çözeltilerin pH ayarlanmasında HANNA pH 211 marka pH metre kullanıldı.

### 2.2. Metot

#### 2.2.1. Busulfan (BUS) - Tetrafenilborat (TFB) İyon Çifti Sentezi

$10^{-2}$  M HCl ve BUS içeren ve sürekli olarak karıştırılan çözeltinin 20 ml'sinin üzerine  $10^{-2}$  M sodyum tetrafenilborat çözeltisinin 20 ml'si yavaş yavaş ilave edildi. Oluşan beyaz renkteki çökelek (BUS-TFB) süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı, kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde kullanıldı [20].



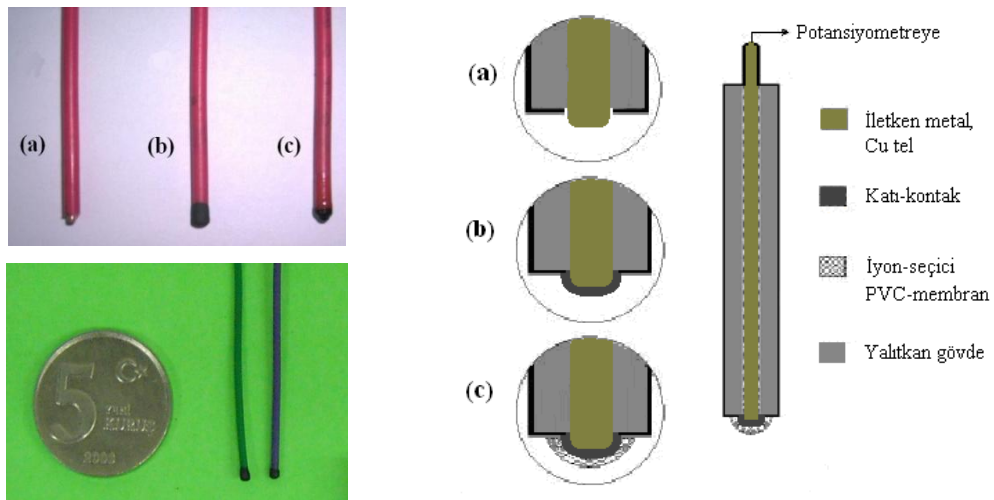
### 2.2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

Kullanılan standart stok çözeltileri deiyonize su ile analitik saflıktaki maddelerden 0,01 M olacak şekilde hazırlandı ve istenilen derişimlere seyreltildi.

### 2.2.3. Mikrosensörün Hazırlanması

Genel olarak sensörlerin hazırlanması; alt yapıyı oluşturan katı kontak karışımının ve PVC membran kokteylerinin hazırlanmasını ve katı kontak yüzeyine membran kokteylinin kaplanması aşamalarını içermektedir [5].

**Katı kontak karışımının hazırlanması;** ağırlık olarak %50 grafit, %25 Sertleştirici(Ultrapur SU 2227) ve %25 epoksi(Desmadur RFE) reçinesi THF çözücüsü içerisinde 15-20 dakika karıştırıldı ve uygun viskozite sağlandığında bir bakır tel yardımıyla (yaklaşık 0,4-0,5 mm çap ve 5-10 cm uzunlukta) karışım içerisine 5-10 kere daldırılarak üzeri kaplandı.Kaplanan elektrot 50-60 °C’de bir gece beklemesi için bırakıldı. Şekil 2.1’de sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri verilmiştir. Şekilde (a):Uç kısmı kaplanmaya hazırlanmış bakır kablo, (b): Bakır yüzeyin tamamen grafit-epoksi kokteyliyle kaplandığı katı-kontak, (c): Katı kontak yüzeyinin PVC-membran kokteyli ile kaplandığı sensörün son hali görülmektedir.



Şekil 2.1. Geliştirilen sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri

**PVC membran kokteyllerinin hazırlanması;** Ağırlıkça % 4-8 İyonofor (BUS-TFB), % 62-66 o-nitrofeniloktiletler (NPOE) veya Dioktilsebetat (DOS), % 30 polivinilklorür (PVC) içeren karışımın tetrahidrofur (THF) çözücüsünde çözülmesiyle membran kokteyli hazırlandı.

#### 2.2.4. Çalışma Yöntemi

BUS-seçici sensörlerin seçicilikleri, cevap zamanları, doğrusal değişim aralıkları (potansiyometrik davranışları), kullanım ömürleri, tayin limitleri ve pH çalışma aralıkları) araştırıldı.

Sensör  $10^{-3}$  M BUS çözeltisinde 6-12 saat doyurulduktan sonra ölçüm alındı. Sensörler kullanımda oldukları zaman dilimi içerisinde deiyonize su veya kuru olarak içinde saklandı. Tekrar kullanıldıklarında şartlandırma işlemi tekrarlandı. Alınan ölçümler mikrosensör ve referans elektrodun sabit bir hızda karıştırılan hücrede 10 mL'lik çözeltiye daldırılmasıyla gerçekleştirildi. Her ölçümden önce sensörler ve referans elektrot deiyonize su ile yıkandı. Ölçümler genellikle  $10^{-2}$ - $10^{-7}$  mol.L<sup>-1</sup> derişim aralığındaki çözeltiler kullanılarak yapıldı.

Gerçek numune analizlerinde **DNA-etkileşimli alkilleyici ajanlar** (Bölüm 1.5.) sınıfına giren **busulfan** ilaç etken maddesini içeren ve ticari adı Myleran<sup>®</sup> (2 mg) olan ilaç eczaneden satın alınmıştır. 0,1875 g tablet 100 mL pH:7,05 fosfat tamponunda çözülerek 0,45 mikronluk filtrelerden süzöldü ve sonrasında süzöntünün potansiyeli ölçöldü. Standart ekleme yöntemi [19] kullanılarak ilaç numunesinin içerdığı busulfan tayini gerçekleştirildi. Elde edilen sonuç ve ambalaj değeri için istatistiksel hesaplamalar yapıldı.

### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Busulfan (BUS)- Seçici PVC-Membran Sensörler

Bölüm 2.2.3.'de bahsedilen metotla BUS-seçici PVC-membran sensörler hazırlandı. Dört farklı membran bileşiminde ve özdeş gruplar halinde sensörler hazırlandı (Tablo3.1 ) ve potansiyometrik performansları araştırıldı. En iyi performansı sergileyen sensör grubu seçildi. Derişimi  $10^{-2}$ - $10^{-7}$  M arasında değişen standart busulfan çözeltileri kullanılarak BUS-seçici sensörlerin potansiyometrik davranışı araştırıldı.

Tablo 3.1 incelendiğinde BUS-III tipi sensörün daha iyi davranış sergilediği görülmektedir. Alınan ölçümler BUS-III tipi sensörün performansının daha iyi olduğunu göstermiş ve sonraki çalışmalarda BUS-III tipi sensörler kullanılmıştır.

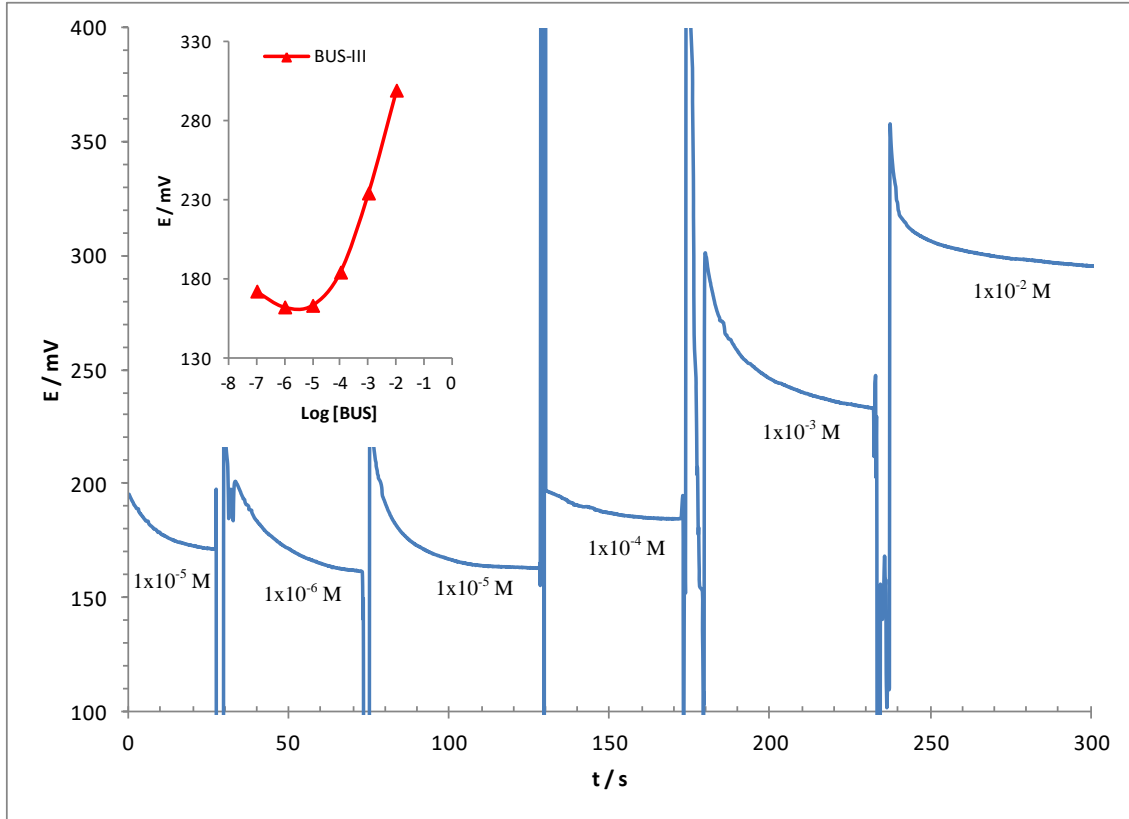
**Tablo 3.1** BUS-seçici sensörler için membran bileşimleri ve bazı performanslar

Membran Bileşimi (% Küttele)					Potansiyometrik Davranış		
Sensör	BUSTFB	PVC	NPOE	DOS	mV Değişimi (Eğim)	Doğrusal Değişim Aralığı (mol/L)	Tayin Limiti (mol/L)
BUS-I	4	30	66	-	35,0±2,3	$10^{-2}$ - $10^{-4}$	$7,08 \times 10^{-5}$
BUS-II	8	30	64		20,5±4,1	$10^{-2}$ - $10^{-4}$	$6,31 \times 10^{-5}$
BUS-III	4	30	-	66	53,3±3,4	$10^{-2}$ - $2,5 \times 10^{-5}$	$1,78 \times 10^{-5}$
BUS-IV	8	30	-	64	46,5±3,2	$10^{-2}$ - $5 \times 10^{-5}$	$4,46 \times 10^{-5}$

Geliştirilen BUS-seçici sensörün sergilediği potansiyometrik performans özellikleri ve gerçek numune analiz uygulamaları sırasıyla aşağıda (Bölüm 3.2.-3.9) özetlenmiştir.

### 3.2. Potansiyometrik Davranış

Şekil 3.1’de  $10^{-2}$ - $10^{-7}$  M derişim aralığındaki standart busulfan (BUS) çözeltilerine sırasıyla daldırılan BUS-seçici sensörün potansiyometrik davranışı ve buna ait kalibrasyon grafiğı görölmektedir.



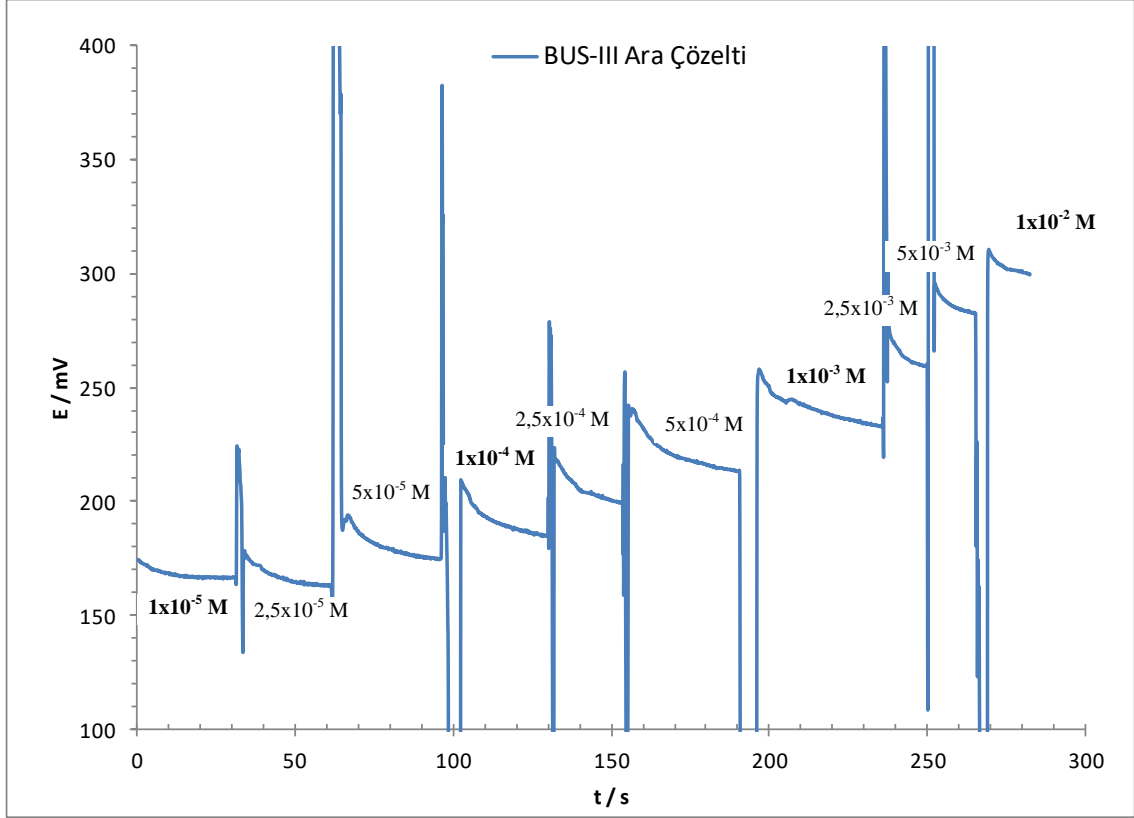
Şekil 3.1 BUS-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiğı

Grafikten sensörün geniş bir derişim aralığında ( $\sim 10^{-5}$ - $10^{-2}$  M) doğrusal davrandığı, çok düşük BUS derişimlerine ( $\sim 10^{-6}$  M) cevap sergilediğı ve çok kısa cevap zamanına (10-15 sn) sahip olduğı görölmektedir. Sensörün tayin sınırı  $1,78 \times 10^{-5}$  M ve her logaritmik artışta derişim birimi için ortalama potansiyel değışimi  $53,3 \pm 3,4$  mV olarak hesaplanmıştır.

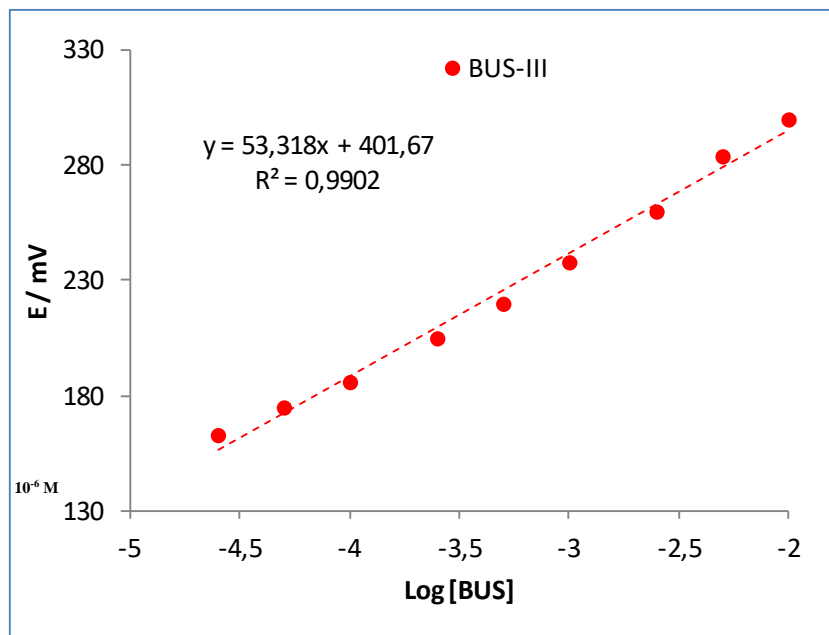
### 3.3. Kalibrasyon Çalışması

Şekil 3.2’de  $1 \times 10^{-2}$ - $1 \times 10^{-5}$  M derişim aralığındaki BUS ara çözeltilerine sırasıyla daldırılan BUS-seçici sensörün potansiyometrik davranışı ve Şekil 3.3’de bu

sensöre ait kalibrasyon grafiği görölmektedir. Kalibrasyon grafiğinden geliştirilen BUS-seçici sensörün çok sayıda ara çözeltilere karşıda oldukça doğrusal davrandığı söylenebilir.



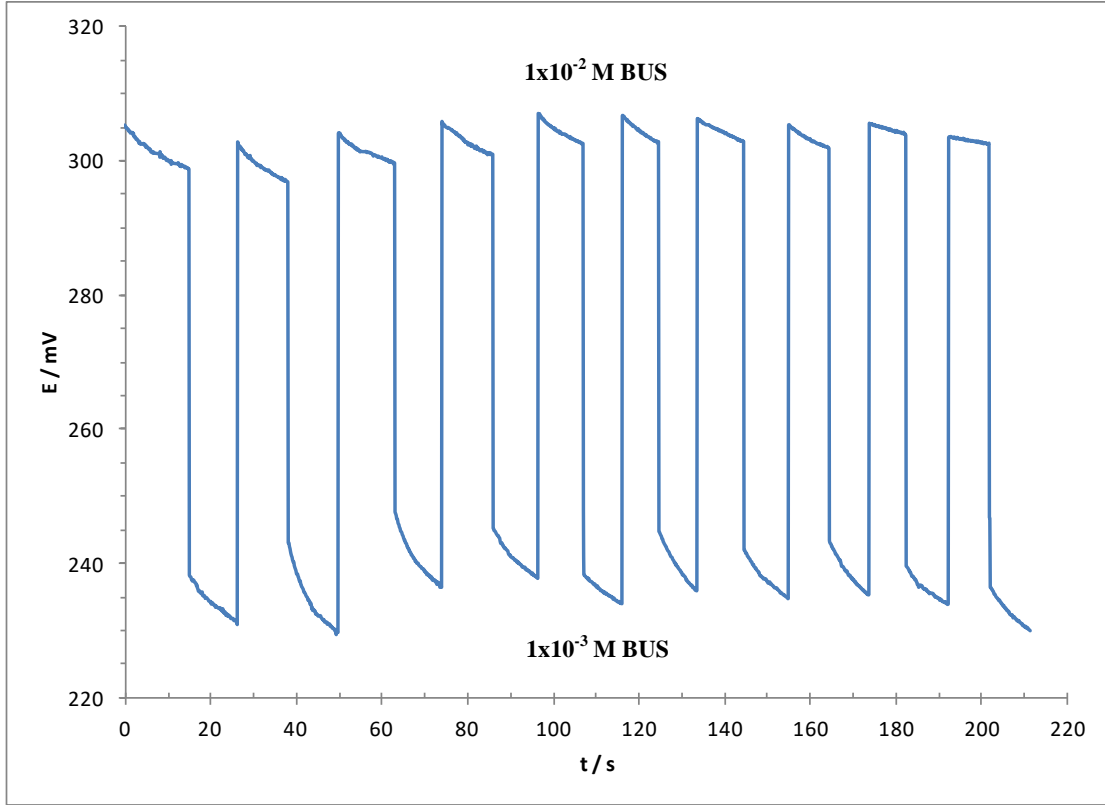
Şekil 3.2 BUS-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için)



Şekil 3.3 BUS-seçici sensöre ait kalibrasyon grafiği

### 3.4. Tekrarlanabilirlik Çalışması

$10^{-2}$  ve  $10^{-3}$  M derişimlerdeki standart BUS çözeltilerine sırasıyla daldırılmış ve 10 kez tekrarlanan potansiyometrik ölçümler alınmıştır (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 BUS-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği

Geliştirilen BUS-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik ölçümü için potansiyel değerleri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Tablo 3.2’de verilmiştir. Şekil 3.4 ve Tablo 3.2 incelendiğinde sensörün oldukça tekrarlanabilir sonuçlar verdiği söylenebilir.

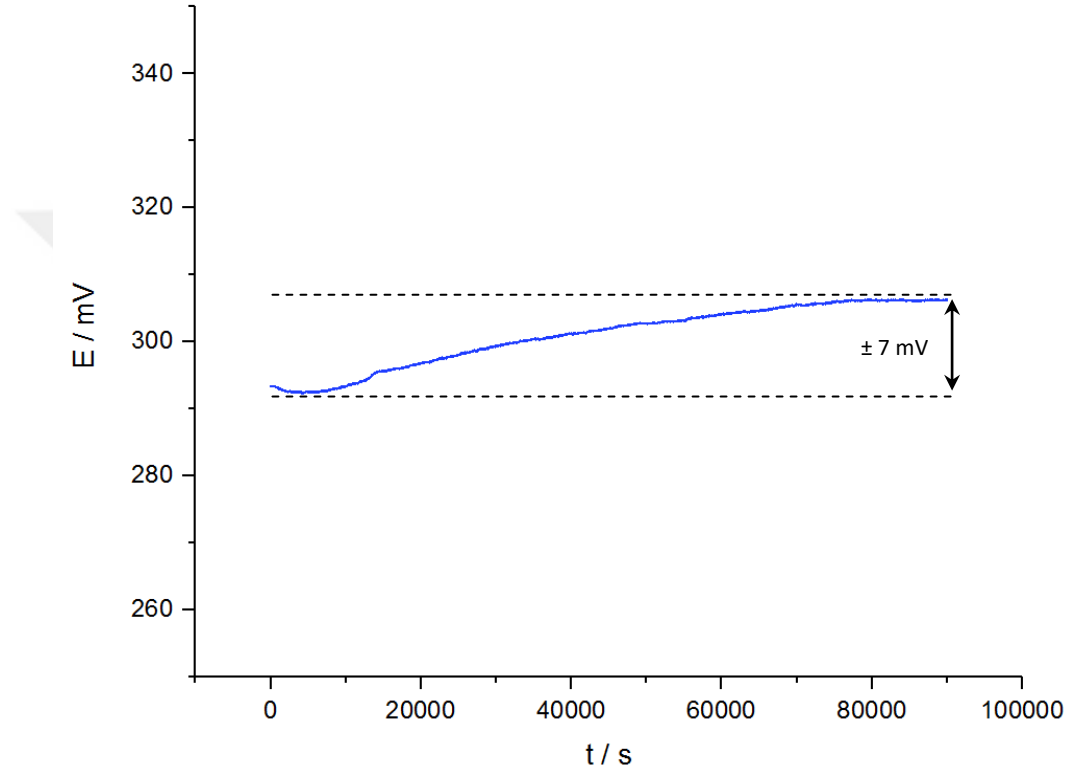
Tablo 3.2 BUS-seçici sensörün tekrarlanabilirliğine ait ortalama potansiyel değerleri

Derişim (mol/L)	Ölçümler (mV)										$\bar{X} \pm S$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
$10^{-2}$	299,7	298,6	301,3	302,5	304,0	304,2	304,2	303,3	304,6	303,1	<b>302,6±2,1</b>
$10^{-3}$	233,5	232,3	239,2	239,5	235,1	237,9	236,4	237,3	234,7	232,5	<b>235,8±2,6</b>

\*n=10 için ortalama değer olup standart sapması ile birlikte verilmiştir.

### 3.5. Kararlılık Çalışması

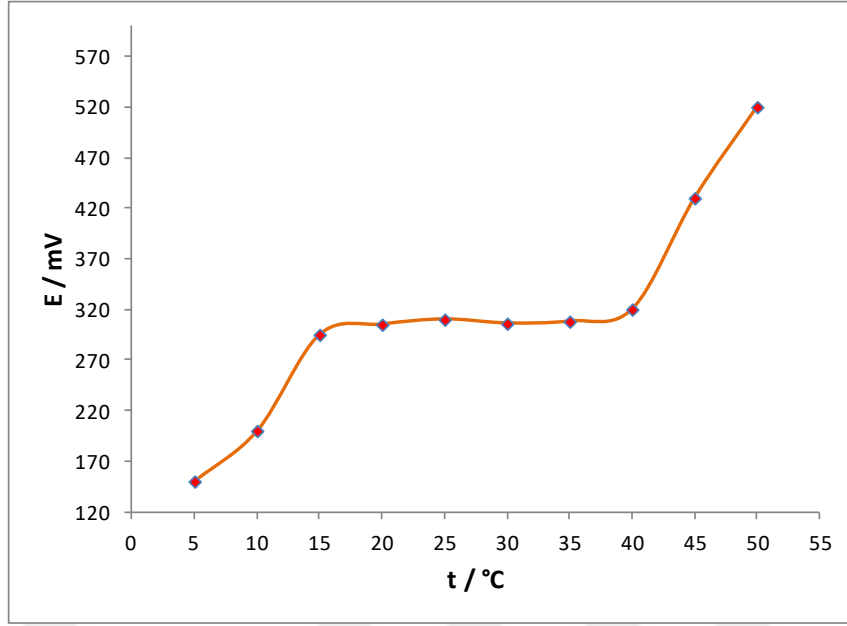
BUS-seçici mikrosensörün kararlılığını belirlemek amacıyla; yaklaşık 25 saat boyunca  $10^{-2}$  M BUS çözeltisine daldırılan sensör için sürekli ölçüm alınmıştır. Şekil 3.5’de elde edilen potansiyel zaman grafiği görülmektedir. Grafik analizi sonucu kayma miktarının yaklaşık olarak  $\pm 7$  mV olduğu hesaplanmıştır. Geliştirilen sensörün uzun süreli ölçüm sırasında kararlı olduğu söylenebilir.



Şekil 3.5 BUS-seçici sensöre ait kararlılık grafiği

### 3.6. Sıcaklık-Performans Çalışması

Geliştirilen mikrosensörün optimum çalışabileceği sıcaklık aralığının tespit edilmesi amacıyla;  $10^{-2}$  M standart BUS çözeltisinin  $5$  °C’den  $50$  °C’ye kadar belirli aralıklarla sıcaklığı değiştirildi ve her sıcaklık değişimi için potansiyel ölçümü alındı. BUS-seçici sensörün sıcaklık değişimine karşı davranışı grafiksel olarak Şekil 3.6’da görülmektedir.



**Şekil 3.6** BUS-seçici sensörün sıcaklığa karşı davranışı

Şekil 3.6'daki grafik incelendiğinde; geliştirilen BUS seçici sensörün yaklaşık olarak 15-40 °C sıcaklık aralığında performansında fazla bir değişim ( $\pm 9$  mV) olmaksızın çalıştığı görülmektedir. Ayrıca 40 °C'nin üzerinde yapılan ölçümlerden sonra sensörün deforme olduğu tespit edilmiştir [21]. Yaklaşık 20 °C'nin altında ve 55 °C'nin üzerinde, sensör performansının sıcaklık değişiminden oldukça fazla etkilendiği görülmektedir.

Geliştirilen PVC-membran BUS-seçici sensörün belirlenen bazı potansiyometrik performans özellikleri Tablo 3.3'de toplu olarak verilmiştir.

**Tablo 3.3** BUS-seçici sensörün bazı performans özellikleri

Doğrusal Değişim Aralığı, mol.L <sup>-1</sup>	mV Değişimi (her 10 kat için) *	Cevap Zamanı, s	Tayin Limiti, mol.L <sup>-1</sup>	Kullanım ömrü, hafta	pH Çalışma Aralığı	Sıcaklık Çalışma Aralığı, °C
10 <sup>-1</sup> -2,5x10 <sup>-5</sup>	53,3±3,4	10-15	1,78 x10 <sup>-5</sup>	4-6	7,05	15-40

(\* n=3 için Ortalama Standart Sapması ile birlikte verilmiştir.)



### 3.7. Seçicilik Çalışması

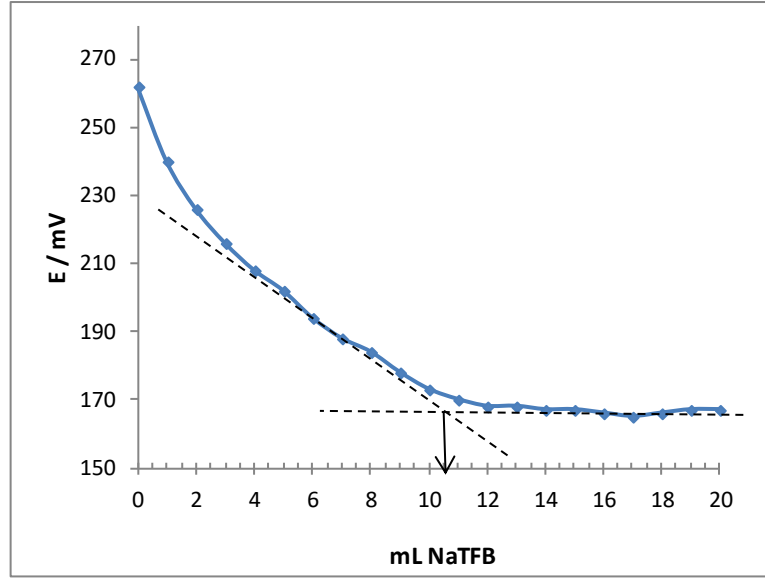
Geliştirilen BUS-seçici sensörlerin BUS yanında girişimi muhtemel olabilecek diğer türlere karşı seçiciliği tespit edilmiştir. Na, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> iyonlarının 10<sup>-2</sup> M çözeltileri hazırlanarak ölçüm alınmıştır (Tablo 3.4). Sensörün birçok tür yanında genelde busulfana karşı seçici davrandığı söylenebilir. Ancak Pb<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup> ve Fe<sup>3+</sup> gibi iyonik türlerle temas eden sensörün dengeye gelme zamanının oldukça uzadığı ve bu türlerden olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir.

**Tablo 3.4** BUS-seçici sensör için hesaplanan seçicilik katsayıları

M <sup>n+</sup>	Logk <sub>BUS, M<sup>n+</sup></sub> <sup>pot</sup>
BUS	0
Cu <sup>2+</sup>	-0,28
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	-0,62
Na <sup>+</sup>	-0,83
K <sup>+</sup>	-1,15
Co <sup>2+</sup>	-1,15
Ca <sup>2+</sup>	-1,64
Ni <sup>2+</sup>	-1,77

### 3.8. Titrasyon Uygulamaları

10 mL 10<sup>-3</sup> M standart BUS çözeltisinin 10<sup>-3</sup> M NaTFB çözeltisi ile titrasyonunda, sensörün indikatör elektrot olarak sergilemiş olduğu potansiyometrik davranışı Şekil 3.7'de, dönüm noktası değerleri de Tablo 3.5'de görülmektedir.



Şekil 3.7 BUS-seçici sensörün indikatör elektrot olarak davranışı (titrasyon eğrisi)

Tablo 3.5 BUS ile NaTFB titrasyonu için belirlenen dönüm noktası değerleri

	Dönüm noktası mL	BUS miktarı g/L	% Bağlı hata
<b>Deneysel</b>	10,5 ± 0,5	2,59± 0,12	5,28
<b>Teorik*</b>	10,00	2,46	

(\* n=3 için ortalama standart sapması ile verilmiştir.)

### 3.9. Farmasötik Numunede Busulfan Analizi

Ticari adı Myleran<sup>®</sup> olan ve kanser tedavisinde kullanılan ilacın içerdiği busulfan miktarı, BUS-seçici sensör ile belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla Bölüm 2.2.4.'de anlatılan yöntemle busulfan miktarı hesaplandı (Tablo 3.6).

Tablo 3.6 BUS-Seçici Sensör ile Ticari İlaç Numunesinde BUS tayini

Numune	Tablet başına BUS miktarları, mg		% Bağlı Hata	% BSS
	Potansiyometrik Metot *	Kutu İçeriği		
Myleran <sup>®</sup>	1,943 ± 0,232	2,00	-2,85	11,94

\* Hesaplanan ortalama değer n = 3 için ortalama standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Elde edilen sonuçlara istatistiksel t-testi uygulandı ve “*Yok Hipotezi*” kabul edildi [18].  $t = (\mu - \bar{x}_d) \cdot \sqrt{n} / S_d$  eşitliğinden hesaplanan t değeri (0,425) %95 güven aralığında (P=0,05) serbestlik derecesi, (n-1) =2 için tablodan bulunan kritik t değeri (2,92) ile kıyaslandı.  $t_{\text{kritik}} > t_{\text{deneysel}}$  olduğundan “***Potansiyometrik metot ve ticari kutu içeriğinde belirtilen busulfan miktarları birbirinden önemli derecede farklı değildir***” sonucuna varıldı.

Geliştirilen BUS-seçici potansiyometrik sensör busulfana karşı seçici davranmaktadır.  $10^{-2}$ - $2,5 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığında sensör doğrusal bir davranış sergilerken, her 10 katlık konsantrasyon değişimi için elde edilen potansiyel farkı yaklaşık 54 mV civarındadır. Geliştirilen sensör düşük busulfan konsantrasyonlarına ( $\sim 10^{-5}$  M) duyarlılık sergilerken, tayin sınırı  $1,78 \times 10^{-5}$  M ve cevap zamanı ise 15 s’den daha kısadır. Sensör geniş sıcaklık aralığında ( $\sim 15$ - $40$  °C) performans sergilemektedir. Sensörler 4 haftadan daha uzun süre potansiyometrik davranışında bozulma olmaksızın kullanılmıştır.

#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma kapsamında, iyon çifti yöntemi ile sentezlenen bileşik iyonofor olarak kullanıldı. Sentezlenen bu iyonofor ile busulfan seçici yapı oluşturuldu. BUS-seçici PVC membran potansiyometrik mikrosensörler hazırlandı. BUS-seçici PVC membran sensör potansiyometrik titrasyonlarda indikatör elektrot olarak başarı ile kullanıldı. Geliştirilen BUS-seçici sensör ile farmasötik numunede bulunan busulfanın ekonomik, hızlı, doğru, seçici ve tekrarlanabilir tayini başarı ile gerçekleştirildi.

Geliştirilen sensör için düşük ölü hacme sahip akış hücreleri hazırlamaya uygundur. Dolayısıyla kromatografi gibi hareketli ortamlarda dedektör olarak rahatlıkla uygulanma imkanına sahiptir.

## 5. KAYNAKLAR

- [1]. <http://bilheal.bilkent.edu.tr/aykonu/ay2005/april05/kanser.html> Web adresinden 19.01.2017 tarihinde edinilmiştir.
- [2]. Gezmen-Karadağ M., Türközü D., Topağaç Kapucu D., 2013. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri, *Göztepe Tıp Dergisi*, 28, 4, 164-170.
- [3]. <http://www.aliakben.com/fitoterapi/> Web adresinden 19.01.2017 tarihinde edinilmiştir.
- [4]. Covington A.K., 1974. Ion-Selective Electrodes, Anal. Chem., *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 355-406.
- [5]. Yolcu, M. 2008. Seçici Kondüktometrik Ve Potansiyometrik Mikro-Sensörlerin Ve Hareketli Ölçüm Sistemlerinin Çevre Örneklerine Uygulanması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, pp. 127, Samsun.
- [6]. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/kanser.pdf> Web adresinden 19.01.2017 tarihinde edinilmiştir.
- [7]. <http://kanser.gov.tr/Dosya/tedavisi/kemoterapi.pdf> Web adresinden 19.01.2017 tarihinde edinilmiştir.
- [8]. Nussbaumer S., Bonnabrya P., Veuthey J.L., Fleury-Souverain S., 2011. Analysis of anticancer drugs: A review, *Talanta*, 85, 2265–2289.
- [9]. [http://www.onersuzer.net/eski/pdf/tr/25\\_Antineoplastikler.pdf](http://www.onersuzer.net/eski/pdf/tr/25_Antineoplastikler.pdf) Web adresinden 19.01.2017 tarihinde edinilmiştir.
- [10]. <http://www.kanseroloji.com/94-80.html> Web adresinden 19.01.2017 tarihinde edinilmiştir.
- [11]. Eren E., Ata A., Arıcan A., 2012. Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Nefrotoksisite, *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26, 3, 229-235.
- [12]. Moret, J., Moreira, F.T.C., Almedia, S.A.A., M. Goreti F. Sales 2014. New molecularly-imprinted polymer for carnitine and its application as ionophore in potentiometric selective membranes, *Materials Science and Engineering C.*, 43 481- 487.

- [13]. Florea, A., Guo Z.Z., Cristea, C., Bessueille, F., Vocanson, F., et al. 2015. Anticancer drug detection using a highly sensitive molecularly imprinted electrochemical sensor based on an electropolymerized microporous metal organic framework. *Talanta*, 138, 71–76.
- [14]. Ishkuh, F. A., Javanbakht, M., Esfandyari-Manesh, M., Dinarvand, R., Atyabi, F., 2014. Synthesis and characterization of paclitaxel-imprinted nanoparticles for recognition and controlled release of an anticancer drug, *J. Mater. Sci.*, 49:6343–6352.
- [15]. Kotinkaduwe R.P., Kitscha R.A., 1999. The determination of methanesulphonic acid content of busulfan drug substance and busulfan (Myleran®) tablets by ion chromatography, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 21, 105–113.
- [16]. Peris J.E., Latorre J.A., Castel V., Verdeguer A., Esteve S., Torres-Molina F., 1999. Determination of busulfan in human plasma using high-performance liquid chromatography with pre-column derivatization and fluorescence detection, *Journal of Chromatography B*, 730, 33–40.
- [17]. Jenke A., Renner U., Schuler U.S., Wauer S., Leopold T., Schleyer E., Ehninger G., 2004. Improved assay for determination of busulfan by liquid chromatography using postcolumn photolysis, *Journal of Chromatography B*, 805, 147–153.
- [18]. Skoog D.A., West D.M. and Holler F.J., 1990. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, Saunders College Publishing, Rinehart and Winston Inc., 496 p.
- [19]. IUPAC Analytical Chemistry Division, Commission on Electroanalytical Chemistry, 1994. Recommendations for nomenclature of Ion-selective Electrodes, *Pure Appl. Chem.*, 66, 2527-2536.
- [20]. Çoldur, H. , Boz, H. , Önder, A., 2015. Bütünüyle katı hal pvc membran izoniazid-seçici Potansiyometrik Sensör, *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9 (1), 29-39.
- [21]. Valcarel, M., Luque De Castro M. D., 1987. *Flow-Injection Analysis*. Department of Analytical Chemistry. University of Cordoba, Spain.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1990 Yılında Giresun'da doğdu. İlk ve orta öğretimini Gazi İlköğretim okulu'nda tamamladı. Lise öğrenimini 2008 yılında Bulancak Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında girdiği Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programında öğrenimine başladı.

