



GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTİHİPERTANSİF İLAÇ ETKEN MADDE OLAN ATENOLOLE SEÇİCİ
POTANSİYOMETRİK SENSÖRÜN GELİŞTİRİLMESİ

NIHAL YARDIM ÇELİK

OCAK 2017

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ANTİHİPERTANSİF İLAÇ ETKEN MADDE OLAN ATENOLOLE SEÇİCİ
POTANSİYOMETRİK SENSÖRÜN GELİŞTİRİLMESİ**

NIHAL YARDIM ÇELİK

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. Derya BAL ALTUNTAŞ

ÖZET

ANTİHIPERTANSİF İLAÇ ETKEN MADDE OLAN ATENOLOLE SEÇİCİ POTANSİYOMETRİK SENSÖRÜN GELİŞTİRİLMESİ

YARDIM ÇELİK, Nihal

Giresun Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU

Ocak 2017, 53 sayfa

Bir antihipertansif ilaç etken madde olan atenolol (AT) seçici yeni tip PVC membran katı-hal mikrosensör geliştirildi. AT-seçici mikrosensörün potansiyometrik performansları durgun ortam ölçümleri ile test edildi. AT-seçici mikrosensör her 10 katlık atenolol konsantrasyonu değişimine karşı yaklaşık 37 mV'luk bir eğime sahip iken, cevap zamanı kısa (<12 s) ve kullanım ömrü uzundu (4-6 hafta). Hazırlanan AT-seçici sensör 10^{-2} - $2,5 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹'lik derişim aralığında doğrusal davranış sergiledi. Hazırlanan mikrosensör atenolole karşı iyi bir seçicilik sergiledi. Hazırlanan AT-seçici potansiyometrik mikrosensör kullanılarak farmosetik numunede atenolol tayini başarıyla gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Antihipertansif, Atenolol, Potansiyometri, Sensör, Hipertansiyon

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF SELECTIVE POTENTIOMETRIC SENSOR FOR ANTIHYPERTENSIVE DRUG ATENOLOL

YARDIM ÇELİK, Nihal

University of Giresun

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Murat YOLCU

January 2017, 53 pages

A novel selective PVC membrane solid-state microsensor was developed for antihypertensive drug atenolol (AT). The potentiometric performances of prepared AT-selective microsensor were tested under static conditions. The AT-selective microsensor performed good behaviour (~37 mV/per decade) in atenolol solutions with a short response time (<12 s) and long life-time (4-6 weeks). The prepared AT-selective sensor exhibited a linear response towards atenolol solutions in a wide concentration range ($\sim 10^{-2}$ - $2,5 \times 10^{-5}$ mol.L⁻¹). The prepared microsensor also exhibited good selectivity towards atenolol. The prepared AT-selective potentiometric microsensor was successfully utilized for the determination of atenolol in pharmaceutical sample.

Keywords: Antihypertensive, Atenolol, Potentiometry, Sensor, Hypertension

TEŞEKKÜR

Giresun üniversitesi lisans öğrencisi ve yüksek lisans öğrencisi olduğum zaman zarfı içerisinde teorik bilgi birikiminden pratik uygulamalarına dek yararlandığım ve tezimin her aşamasında bana yardımcı olan desteğini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın **Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU**'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın tüm aşamasında lisans ve yüksek lisans öğrenimim boyunca çocuklarımlın bakımında bana yardımcı olan ve hayatımın her aşamasında beni daima destekleyen annem **Aynur YARDIM**'a, babam **Mustafa YARDIM**'a ve kardeşim **Lütfiye YARDIM**'a teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, hem maddi hem manevi destek veren sevgili eşim **Abdullah ÇELİK**'e ve benim daha çok hırslanmamı sağlayan, sevgiyle büyüttüğüm çocuklarıml **Muhammed Uras ÇELİK** ve **Sare ÇELİK**'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Hipertansiyon.....	2
1.1.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması ve Nedenleri	2
1.1.2. Birincil Hipertansiyon.....	2
1.1.3. İkincil Hipertansiyon	3
1.1.4. Hipertansiyonun Belirtileri	3
1.1.5. Hipertansiyon Sonucu Ortaya Çıkan Rahatsızlıklar	3
1.1.6. Hipertansiyon Tedavisi	4
1.1.7. Hipertansiyon Riskini Arttıran Birçok Faktörler	5
1.2. Antihipertansif İlaçlar	5
1.2.1. Diüretikler	5
1.2.1.1. Tiazidler (Benzotiadiazinler)	7
1.2.2. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri	7
1.2.3. Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokerleri	11
1.2.4. Alfa + Beta - Adrenerjik Reseptör Blokerleri.....	12
1.2.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri	12
1.2.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri	14
1.2.7. Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri	15
1.2.8. Santral Alfa2-İnhibitörleri ve Diğer Santral Etkili İlaçlar	16
1.2.9. Vazodilatörler.....	16
1.3. Hipertansiyonun Toplumda Görülme Sıklığı	18

1.4. Elektrokimyasal Bazı Örnek Uygulamalar	21
1.5. Potansiyometri	24
1.5.1. Potansiyometrik Tayin İlkesi	26
1.5.2. Referans Elektrotlar	27
1.5.2.1. Kalomel Elektrot.....	28
1.5.2.2. Gümüş/Gümüş Klorür Elektrot.....	28
1.5.3. İyon-Seçici Elektrotlar	29
1.5.3.1. İyon-Seçici Elektrotların Sınıflandırılması	29
1.5.3.2. Sıvı-Membran İyon-Seçici Elektrotlar.....	29
1.5.4. İyon-Seçici Elektrotların Performansına Etki Eden Faktörler	31
1.5.4.1. Cevap Zamanı	31
1.5.4.2. Tayin Limiti	32
1.5.4.3. Seçicilik	33
1.5.4.4. İyon-Seçici Elektrotların Uygulamaları.....	33
1.5.4.5. Doğrudan Ölçümler	34
1.5.4.6. Potansiyometrik Titrasyonların Dönüm Noktalarının Tayini.....	35
1.5.5. Çalışmanın Amacı.....	35
2. MATERYAL VE METOT.....	36
2.1. Materyal	36
2.1.1. Kullanılan Kimyasallar	36
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	36
2.2. Metot.....	36
2.2.1. Atenolol-Tetrafenilborat (ATHTPB) İyon Çifti Sentezi	36
2.2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması.....	37
2.2.3. İyon-Seçici Mikrosensörlerin Hazırlanması	37
2.2.4. Çalışma Yöntemi	38
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	39
3.1. Atenolol (AT) - Seçici PVC-Membran Sensörler.....	39

3.2. Potansiyometrik Davranış.....	39
3.3. Kalibrasyon Çalışması	40
3.4. Tekrarlanabilirlik Çalışması	42
3.5. Kararlılık Çalışması	43
3.6. Seçicilik Çalışması.....	43
3.7. Sıcaklık-Performans Çalışması.....	44
3.8. pH Çalışma Aralığı	45
3.9. Titrasyon Uygulaması.....	46
3.10. Gerçek Numune Analizi	48
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
5. KAYNAKLAR	51
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1 Kan Basıncının Değerlendirilmesi.....	2
Tablo 1.2 Benzotiadiazinler (tiazidler) ve benzerleri [9]	7
Tablo 1.3 Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerlerinin Günlük Antihipertansif Dozları.....	8
Tablo 1.4 Kalsiyum Kanal Blokörler ve Antihipertansif Dozları	13
Tablo 1.5 ADE inhibitörleri ve antihipertansif dozları	15
Tablo 3.1 AT-seçici sensörlerin membran bileşimleri ve performans karakteristikleri.	39
Tablo 3.2 AT-seçici sensöre ait ortalama ve standart sapma değerleri.....	42
Tablo 3.3 AT- seçici sensör için hesaplanan seçicilik katsayıları.....	44
Tablo 3.4 AT seçici sensörün bazı performans karakteristikleri.....	46
Tablo 3.5 AT seçici sensör ile ATHCl-NaTPB titrasyonu için dönüm noktası değerleri	48
Tablo 3.6 AT-seçici sensör ile ticari ilaç numunesi için hesaplanan AT miktarları	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Hipertansiyonun hedef aldığı organlar	4
Şekil 1.2	Antihipertansif ilaçların temel etki bölgeleri.....	6
Şekil 1.3	Labetolol hariç beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin genel kimyasal yapısı ..	8
Şekil 1.4	3-(1-Naftiloksi)-1-(isopropilamino)-2-propanol	8
Şekil 1.5	3-[2-(2-Propeniloksi)fenoksi]-1-(isopropilamino)-2-propanol	8
Şekil 1.6	3-(1H-İndol-4-iloksi)-1-(isopropilamino)-2-propanol	9
Şekil 1.7	5-[2hidroksi-3(t-butilamino)propoksi]1,2,3,4-tetrahidronaftelen-2,3-diol	9
Şekil 1.8	3-[4-(Karbamoilmetil)fenoksi]-1-(isopropilamino)-2-propanol	9
Şekil 1.9	3-[4-(2-metoksietil)fenoksi]-1-(isopropilamino)-2-propanol.....	9
Şekil 1.10	N-[3-Asetil-4-[2-hidroksi-3(izopropilamino)propoksi]fenil]butanamit.....	10
Şekil 1.11	2-Hidroksi-5-[1-hidroksi-2-[(1-metil-3-fenilpropil) amino]etil]benzamid	10
Şekil 1.12	3-[(4-morfolino-1,2,5-tiyadiazolil)oksi](isopropilamino)-2-propanol	10
Şekil 1.13	N-(2-Kloroetil)-N-(1-metil-2-fenoksietil)benzilamin	11
Şekil 1.14	2-[N-(3-hidroksifenil)-N-(4-metilfenil) aminometil]-4,5-dihidro-1H-imidazol	11
Şekil 1.15	2-Benzil-4,5-dihidro-1H-imidazol	11
Şekil 1.16	1-Hidrazinoftalazin.....	12
Şekil 1.17	1,4-Dihidrazinoftalazin.....	12
Şekil 1.18	(RS)-3-Etil-5-metil-2-(2-aminoetoksimetil)-4-(2-klorofenil)-6-metil-1,4-dihidropridin-3,5-dikarboksilat.....	13
Şekil 1.19	(2S,3aS,6a-S)-1-[N-((S)-1-Etoksikarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil]-perhidroksiklopenta (b)pirol-2-karboksilik asit	14
Şekil 1.20	(S) -3-metil-2- (N - {[2 '- (2H -1,2,3,4-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil} pentanamido) bütanoik asit.....	16
Şekil 1.21	1-hidrazinifltalazin	17
Şekil 1.22	6-piperidin-1-ilpirimidin-2,4-diamin 3-oksit.....	17
Şekil 1.23	Limarın (2-metil-2-[(2 S, R 3, 4 S, S 5, 6 R)-345-trihidroksi-6-(Hidroksimetil) oxan-2-il]-propan-oksi).....	18
Şekil 1.24	7-Kloro-3-metil-4H-1,2,4-benzodiazin 1,1-dioksit.....	18
Şekil 1.25	Hipertansiyon Prevalansı.....	19
Şekil 1.26	Yerleşim yerine göre hipertansiyon prevalansı	19

Şekil 1.27 Yaş gruplarında hipertansiyon prevalansı	20
Şekil 1.28 Antihipertansif ilaç kullanımı.....	20
Şekil 1.29 Benazepril hidroklorürün kimyasal yapısı	21
Şekil 1.30 Trandolaprilin kimyasal yapısı	21
Şekil 1.31 Benazepril hidroklorür (sol) ve trandolapril (sağ) seçici sensörlere ait potansiyometrik kalibrasyon grafikleri	22
Şekil 1.32 Atenolol seçici sensöre ait potansiyometrik kalibrasyon grafiği.....	22
Şekil 1.33 Captoprilin kimyasal yapısı.....	23
Şekil 1.34 Captoprilin için voltametrik kalibrasyon grafiği	23
Şekil 1.35 İrbesartanın kimyasal yapısı	24
Şekil 1.36 İlbesartan için voltametrik kalibrasyon grafiği	24
Şekil 1.37 Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi	25
Şekil 1.38 Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi.....	25
Şekil 1.39 o-fenantrolin'in yapısı	30
Şekil 1.40 Potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat'ın yapısı	30
Şekil 1.41 Bazı lityum iyonoforların yapısı.....	31
Şekil 1.42 IUPAC'a göre cevap zamanı	31
Şekil 1.43 IUPAC'a göre tayin limiti	32
Şekil 1.44 Basit bir kalibrasyon grafiği	34
Şekil 2.1. Geliştirilen sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri	37
Şekil 3.1 AT-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği	40
Şekil 3.2 AT-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için).....	41
Şekil 3.3 AT-seçici sensöre ait kalibrasyon grafiği	41
Şekil 3.4 AT-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği.....	42
Şekil 3.5 AT seçici sensöre ait kararlılık grafiği	43
Şekil 3.6 AT seçici sensörün sıcaklığa karşı davranışı.....	44
Şekil 3.7 AT seçici sensörün pH'ya karşı davranışı	45
Şekil 3.8 AT-seçici sensörün indikatör elektrot olarak davranışı (Titrasyon eğrisi).....	46
Şekil 3.9 AT-HCl ile NaTFB titrasyonu için I. türev eğrisi	47
Şekil 3.10 AT-HCl ile NaTFB titrasyonu için II. türev eğrisi	47

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

AT	: Atenolol
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	: Polivinil klorür
NPOE	: o-Nitrofeniloktiletler
DOS	: Dioktil sebakat
THF	: Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

Kalp ve dolaşım sistemi hastalıklarını inceleyen bilim dalı olan kardiyoloji son 30-40 yıl içerisinde gelişim kaydetmiştir ve bu gelişmeler artarak devam etmektedir. Kardiyoloji biliminin ilgilendiği günümüzde de önemli sağlık problemleri arasında yeri olan hastalıklardan biri hipertansiyondur [1]. Yüksek tansiyon olarak da bilinen hipertansiyon özellikle orta yaş ve üzeri insanların sağlığını etkileyen önemli bir rahatsızlıktır. Kalp hastalıkları, felç, görme kaybı, bacak ve boyun damarlarında tıkanma, kalp ve böbrek yetmezliği gibi rahatsızlıklar hipertansiyon sonucu ortaya çıkabilmektedir. Hipertansiyon medikal olarak ya da yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilebilmektedir. Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaçlar oldukça sık kullanılmaktadır [2].

Günümüzde ilaç analizleri genellikle maliyeti yüksek yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Seçici, hızlı, ekonomik, basit ve duyarlı metotlarla ilaç etken maddelerin tayini son derece önem arz etmektedir. İyon seçici elektrotlar (İSE) ile ilgili çalışmalar son 40 yıldır yoğunlaşarak devam etmektedir [3]. İyon seçici elektrotlar; yüksek seçicilik, düşük tayin sınırları, kısa analiz süresi, geniş çalışma aralığı, yüksek doğruluk ve kesinlik, basit tasarım, düşük maliyet, renkli ve bulanık çözeltilerde dahi ölçüme izin verme, ölçülen maddeye zarar vermeme, ön ayırım gerektirmeme gibi avantajlara sahiptir. İyon seçici elektrotların kullanıldığı potansiyometrik metotlar daha pahalı tayin yöntemlerine alternatif olarak son yıllarda çoğu tayinlerde sıklıkla kullanılmaktadır [4].

Bu tez çalışmasında, antihipertansif ilaç etken madde olan atenolol (AT)'ün tetrafenilborat (TFB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, sentezlenen iyon çiftinin iyonofor madde olarak kullanımı ile AT-seçici potansiyometrik mikrosensor geliştirilmesi ve analitik uygulamalarda kullanımı amaçlandı.

1.1. Hipertansiyon

Vücudumuzda kan dolaşımını sağlamak için bir basınç gereklidir. Bu basınç normalden fazla olmasına genel anlamda **hipertansiyon** denir. Hipertansiyonun diğer bir ismi ise yüksek tansiyondur. Kan basıncı ölçülürken büyük tansiyon (sistolik kan basıncı) ve küçük tansiyon (diyastolik kan basıncı) olarak tanımlanan iki kan basıncı değerine bakılır (Tablo 1.1) [5]. Kalbin kasılması sırasında ölçülen kan basıncı **büyük tansiyon** ve kalbin gevşemesi esnasında ölçülen kan basıncı ise **küçük tansiyondur**. Hem büyük tansiyon hem de küçük tansiyonun normalden fazla olması hipertansiyona neden olur. Hipertansiyon tanısı koymak için büyük ve küçük tansiyonlardan birisinin normalden daha yüksek olması yeterlidir. Kan basıncını ölçmek için normal değerler şöyledir; büyük tansiyon 120 mm Hg'nın, küçük tansiyon ise 80 mm Hg'nın altında olmalıdır. Gerek büyük tansiyon gerekse de küçük tansiyonun normalden yüksek olması önemli bir durumdur. Hastalar genelde küçük tansiyonda olan yüksekliği pek önemsememektedir ki; bu çok yanlış bir yaklaşımdır [2, 5].

Tablo 1.1 Kan Basıncının Değerlendirilmesi

Kategori	Sistolik mm Hg	Diyastolik mm Hg
İstenen-ideal	120 ve altı	80 altı
Hipertansiyon öncüsü	120-139	80-89
1. derece hipertansiyon	140-159	90-99
2. derece hipertansiyon	160 ve yüksek	100 ve yüksek

1.1.1. Hipertansiyonun Sınıflandırılması ve Nedenleri

1.1.2. Birincil Hipertansiyon

Hipertansiyon hastalarının %90'ının sebebi bilinmediğinden **Birincil Hipertansiyon** olarak adlandırılır. Bu tip hipertansiyonun nedenleri şöyle sıralanabilir [6];

- Ailesel yatkınlık,
- Cinsiyet ve yaş,
- Obezite,
- Alkol ve sigara,
- Diyabet,
- Yanlış beslenme ve tuzlu diyetler,
- Hareketsiz yaşam şekli,
- Doğum kontrol ilaçları kullanımı,
- Stres.

1.1.3. İkincil Hipertansiyon

İkincil Hipertansiyonda ise belirli bir nedene bağlı hipertansiyon oluşmaktadır. Bu hipertansiyon tipi aşağıdaki nedenlere bağlı olabilir [6];

- Böbrek hastalığı (böbrek doku ve damarlarında bozukluk),
- Böbreküstü bezlerinin çeşitli hastalıkları,
- Bazı ilaçlar (doğum kontrol hapları; kortizon, soğuk algınlığı ilaçları v.s),
- Gebelik,
- Beyin tümörü veya kafa içi basıncın artması,
- Alkol kullanımı.

1.1.4. Hipertansiyonun Belirtileri

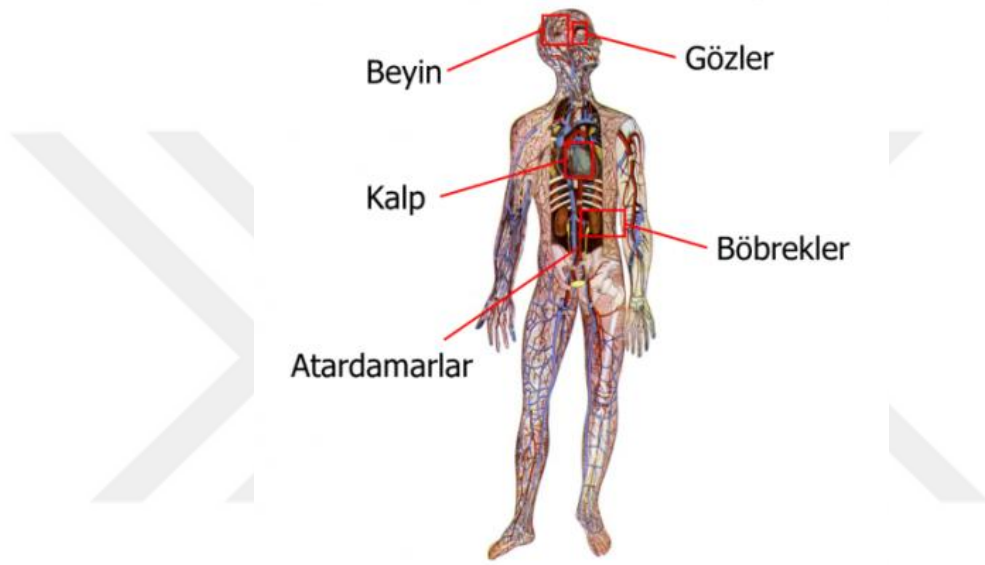
Bazen hiç bir şekilde belirtisi olmadığı halde, özellikle zonklayıcı tarzda baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, kusma, uyuşukluk, burun kanaması, kulak çınlaması, endişe, bulanık görme, gözlerde kararma, fazla idrar çıkarma gibi belirtiler önemsenmelidir ve hipertansiyon yönünden araştırılmalıdır [6].

1.1.5. Hipertansiyon Sonucu Ortaya Çıkan Rahatsızlıklar

Hipertansiyon genelde belirti vermeyen bir hastalıktır. Bu özellikten dolayı her yaşta görülebilmektedir. Hipertansiyon kontrol altına tutulmazsa, aşağıdaki gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir [7];

- Kalp rahatsızlıkları,
- Felç,
- Bacak ve boyun damarlarında tıkanmalar,
- Kalp ve böbrek yetmezliği,
- Görme bozuklukları

Bu nedenle hipertansiyon önemle tedavisi gereken bir hastalıktır ve çok önemli organlarımızı hedef alır (Şekil 1.1) [3].



Şekil 1.1 Hipertansiyonun hedef aldığı organlar

1.1.6. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon medikal olarak ve yaşam tarzı değişikliklerine gidilerek tedavi edilebilen bir hastalıktır. Hastalar için tavsiye edilen yaşam tarzı önerileri şunlardır [7];

- Tuz tüketimi azaltılmalıdır.
- Alkol kullanımından kaçınılmalıdır.
- Meyve ve sebze tüketimi artırılmalı, doymuş ve total yağların tüketimi azaltılmalıdır.
- İlaçlar düzenli bir şekilde kullanılmalıdır.
- Sigara kullanılmamalıdır.
- Düzenli olarak fiziksel etkinlikler ve egzersizler yapılmalıdır.

1.1.7. Hipertansiyon Riskini Arttıran Birçok Faktörler

➤ **Yaş:** Yüksek tansiyon görülme oranı ilerleyen yaşla birlikte artar. Buna karşın tansiyon yüksekliği genellikle ilk olarak 35-50 yaşlarında saptanır.

➤ **Cinsiyet:** 50 yaşın altındaki grup ele alındığında erkeklerde daha sık görülür. 50-55 yaş grubunda görülme sıklığı eşitlenir. 55 yaşından sonra ise kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır.

➤ **Kalıtım:** Yüksek tansiyonlu kişilerin yaklaşık % 60'ında ailede de tansiyon yüksekliği söz konusudur.

➤ **Şişmanlık (aşırı kilo):** Aşırı kilolu insanların yaklaşık % 40'ında yüksek tansiyon görülmektedir. Genç hastaların yaklaşık üçte biri aşırı kiloludur.

➤ **Şeker hastalığı:** Şeker hastalarında yüksek tansiyona çok sık rastlanır.

➤ **Aşırı tuz tüketimi:** Yüksek tansiyona yol açan nedenlerden biridir.

➤ **Fiziksel aktivitelerin azlığı:** Yüksek tansiyon görülme olasılığını artırır.

➤ **Alkol tüketimi:** Alkol kullananlarda yüksek tansiyon görülme sıklığı artar.

➤ **Stres:** Yüksek tansiyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir [5].

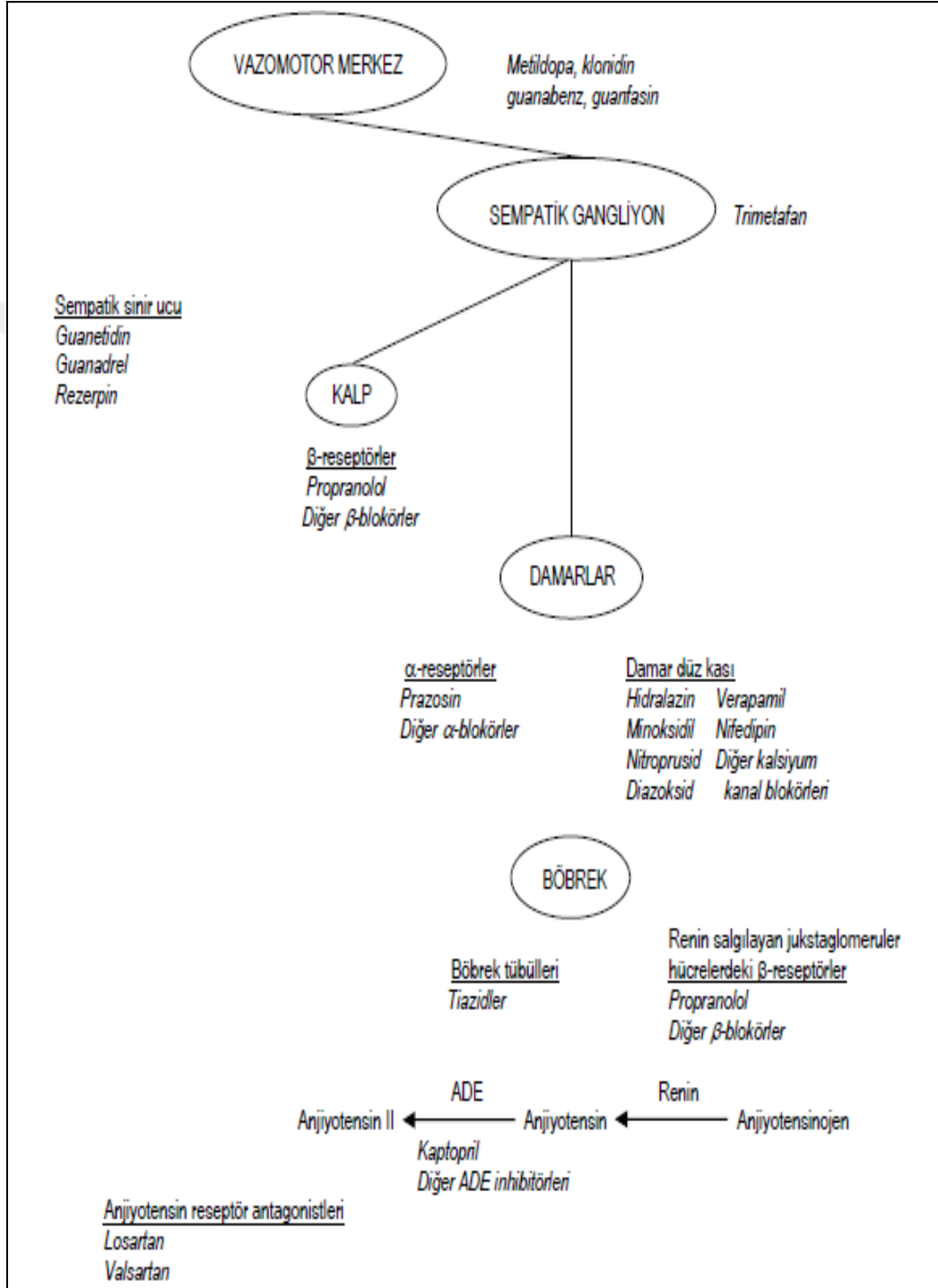
1.2. Antihipertansif İlaçlar

Hipertansiyon tedavisinde kaçınılmaz olarak ilaç tedavileri gerekmektedir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar antihipertansif ilaçlar olarak tanımlanır. Dünyada antihipertansif olarak kullanılan çok sayıda ilaç vardır ve bu tür ilaçların önemli bir kısmı Türkiye ilaç pazarında da bulunmaktadır [8]. Antihipertansif ilaçların temel etki bölgeleri Şekil 1.2'de özetlenmiştir [9].

1.2.1. Diüretikler

Uzun yıllardan beri antihipertansif tedavide kullanılan diüretikler, son yıllarda yeniden önem kazanmışlardır. Bunun nedeni, yeni yapılan büyük ölçekli ve randomize, kontrollü klinik çalışmalarda, tiyazid grubu diüretiklerin kardiyovasküler koruyucu etkilerinin bir kez daha kanıtlanmış olması ve en az yeni ilaçlar kadar başarılı olduğunun gösterilmesidir. Diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında diüretiklerin çok daha ucuz olmaları, diüretik tedaviyi farmakoeconomik açıdan çok cazip hale getirmektedir. Diüretikler tek başına kullanıldıklarında antihipertansif etkiye sahip olup vücudun diğer antihipertansif

ilaçlara yanıtını artırır. Diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkilerinin mekanizması açık değildir. Bu ilaçlar esas olarak böbrek tübüllerine etkiyle sodyum iyonu (Na^+) ve su kaybına neden olurlar ve başlangıçta hücre dışı hacmi ve kalp debisini azaltırlar. Vücutta toplam Na^+ miktarının düşmesi hücreler arası hacmi azaltır [9, 10].



Şekil 1.2 Antihipertansif ilaçların temel etki bölgeleri

1.2.1.1. Tiazidler (Benzotiadiazinler)

Antihipertansif olarak kullanımı en yaygın olan diüretiklerdir. İlk tanımlanan klorotiaziddir, daha sonra arilsülfonamid yapıda oral aktif başka tiazidler tanımlanmıştır (Tablo 1.2). Bazıları tiazid değildir, ancak etki mekanizması ve kimyasal yapı benzerliği nedeniyle “tiazid benzeri” olarak bilinirler. Böbrek ve kalp fonksiyonları normal iken, hafif ve orta derecede hipertansiyonda tiazid diüretikler başlangıç tedavisi için en uygun ilaçlardır [8].

Tablo 1.2 Benzotiadiazinler (tiazidler) ve benzerleri [9]

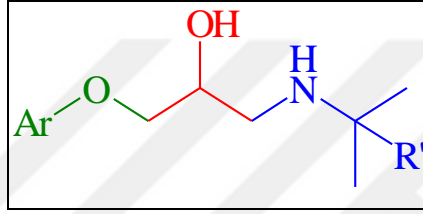
Tiazid Yapıda İlaçlar	Doz (mg/gün)	Tiazid Benzeri İlaçlar	Doz (mg/gün)
Hidroklorotiazid	12.5-25	Klortalidon	12.5-25
Klorotiazid	250-500	İndapamid	2.5
Metoklorotiazid	2.5-5	Klopamid	20-40
Poliftiazid	0.5-1	Ksipamid	10-20
Hidroflumetiazid	25-50	Metolazon	2.5-5
Siklopentiazid	0.5	Mefrusid	12.5-25
Bendrofluazid	2.5-5		

1.2.2. Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Beta-bloker ilaçlar da uzun yıllardır antihipertansif tedavide kullanılmaktadırlar. Kanıtlanmış antihipertansif etkileri ve yan etkilerinin nispeten az olması bu ilaçları 1980’li yılların en popüler antihipertansif ilaçları haline getirmiştir. Ayrıca eşlik eden koroner kalp hastalığı veya kalp yetmezliği tedavisinde de ciddi yararları olması, kullanım alanlarını genişletmiştir. Asebutolol, metoprolol ve bisoprolol gibi ilaçlar da oldukça ekonomik, etkili ve yararları kanıtlanmış ilaçlardır. Son yıllarda asebutolol/hidroklorotiyazid içeren beta-bloker diüretik kombinasyonu oldukça etkili ve ekonomik bir tedavi seçeneği olmaktadır [8]. En çok kullanılan β blokörler Tablo 1.3’de ve bazı örnek ilaç türlerinin kimyasal yapıları ise sırasıyla Şekil 1.3-1.12’de gösterilmiştir [9-11].

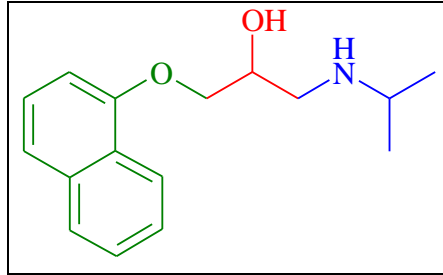
Tablo 1.3 Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerlerinin Günlük Antihipertansif Dozları

İlaç	Günlük Doz (mg)
Propranolol	120-640
Metoprolol	100-450
Nadolol	80-320
Karteolol	2.5-10
Atenolol	50-200
Betaksolol	10-40
Pindolol	10-30
Asebutolol	200-800
Penbutolol	20-80



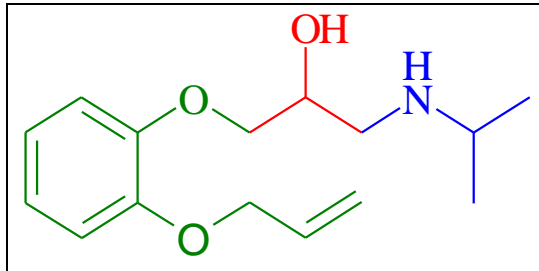
Şekil 1.3 Labetolol hariç beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin genel kimyasal yapısı

➤ **Propranolol**



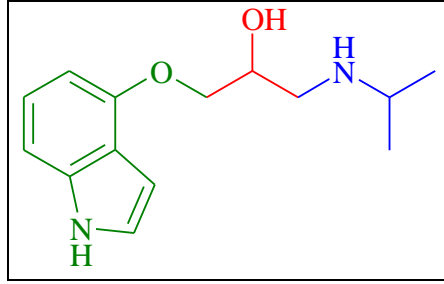
Şekil 1.4 3-(1-Naftiloksi)-1-(isopropilamino)-2-propanol

➤ **Oksprenolol**



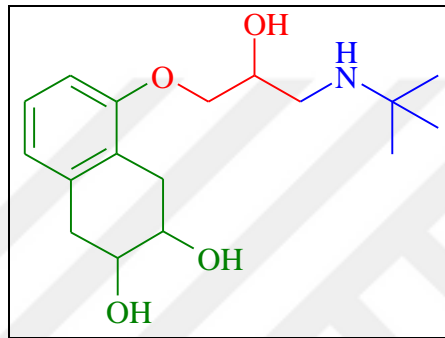
Şekil 1.5 3-[2-(2-Propeniloksi)fenoksi]-1-(isopropilamino)-2-propanol

➤ **Pindolol**



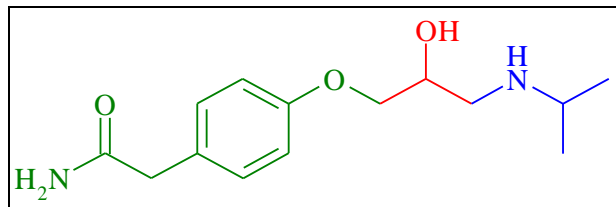
Şekil 1.6 3-(1H-İndol-4-iloksi)-1-(isopropilamino)-2-propanol

➤ **Nadolol**



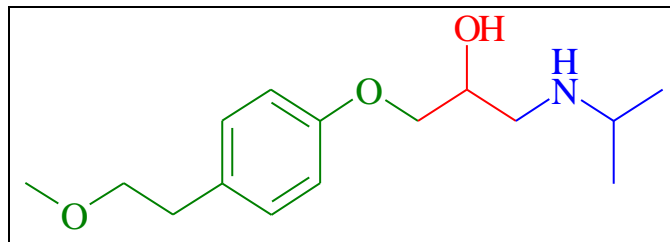
Şekil 1.7 5-[2hidroksi-3(t-butilamino)propoksi]1,2,3,4-tetrahidronaftelen-2,3-diol

➤ **Atenolol**



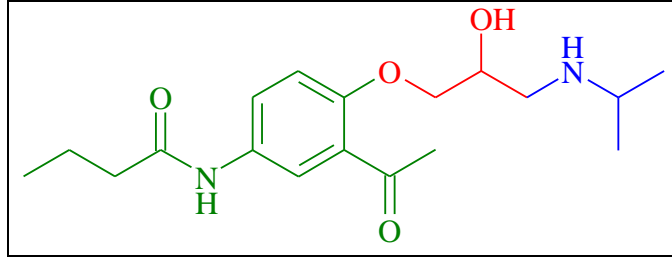
Şekil 1.8 3-[4-(Karbamoilmetil)fenoksi]-1-(isopropilamino)-2-propanol

➤ **Metoprolol**



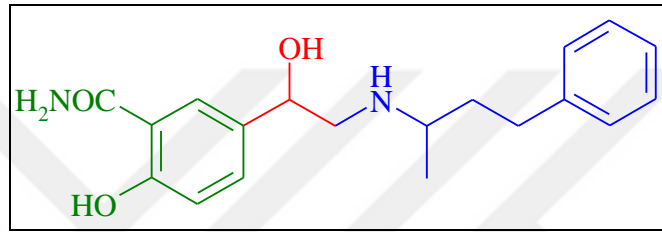
Şekil 1.9 3-[4-(2-metoksietil)fenoksi]-1-(isopropilamino)-2-propanol

➤ **Asebutolol**



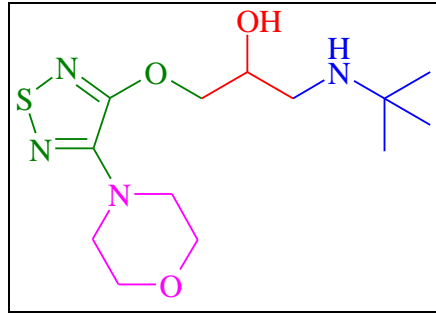
Şekil 1.10 N-[3-Asetil-4-[2-hidroksi-3(izopropilamino)propoksi]fenil]butanamit

➤ **Labetolol**



Şekil 1.11 2-Hidroksi-5-[1-hidroksi-2-[(1-metil-3-fenilpropil) amino]etil]benzamid

➤ **Timolol**



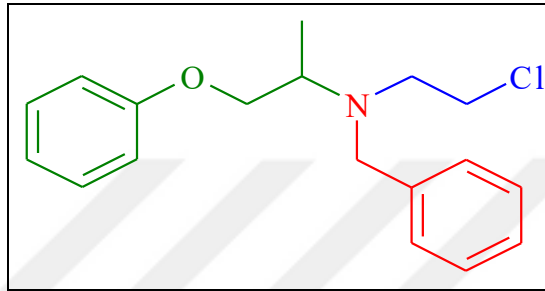
Şekil 1.12.3-[4-morfolino-1,2,5-tiyadiazolil]oksi(isopropilamino)-2-propanol

Etkili ve ekonomik ilaçlar olan beta-blokerlerin kullanımı hipertansiyon tedavisinde gerektiğinden daha azdır. Hipertansiyona eşlik eden koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi rahatsızlıklar göz önüne alındığında bu tür ilaçların kullanımı avantajlıdır. Atenolol, bisprolol ve uzun etkili metoprolol dışındaki beta-bloker ilaçların antihipertansif olarak yaygın kullanımı uygun gözükmemektedir [8].

1.2.3. Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokerleri

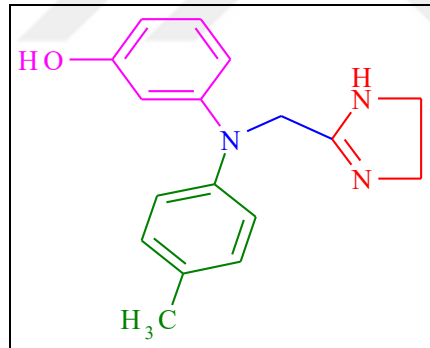
Damar düz kaslarını gevşetmeleri ve buna bağlı olarak kan basıncını düşürmeleri gibi önemli etkileri bulunan alfa-adrenerjik reseptör blokerleri grubunda (Şekil 1.13-1.17) yer alan önemli ilaçlar; Fenoksibenzamin, Fentolamin, Tolazolin, Prazosin, Terazosin, Mianserin, Hidrazalin, Dihidrazalin, ve Ergot Alkoloidleridir [8].

➤ Fenoksibenzamin



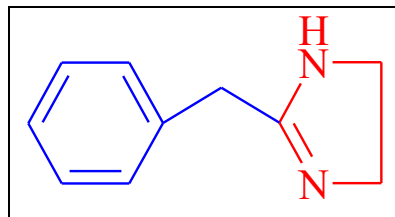
Şekil 1.13 N-(2-Kloroetil)-N-(1-metil-2-fenoksietil)benzilamin

➤ Fentolamin



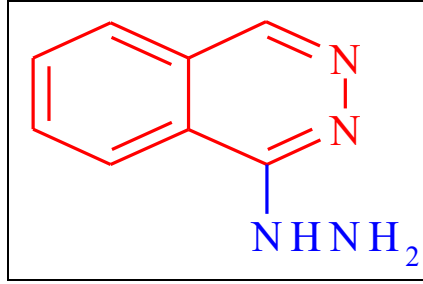
Şekil 1.14 2-[N-(3-hidroksifenil)-N-(4-metilfenil) aminometil]-4,5-dihidro-1H-imidazol

➤ Tolazolin



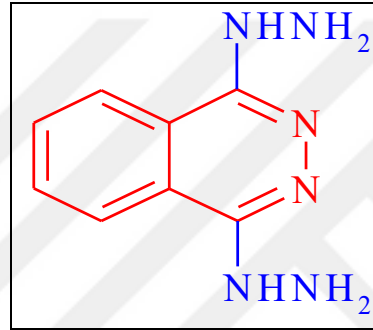
Şekil 1.15 2-Benzil-4,5-dihidro-1H-imidazol

➤ **Hidrazalin**



Şekil 1.16 1-Hidrazinoftalazin

➤ **Dihidrazalin**



Şekil 1.17 1,4-Dihidrazinoftalazin

1.2.4. Alfa + Beta - Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Bu grup ilaçlar beta-adrenerjik reseptörleri bloke etmenin yanı sıra alfa blokaj da yaparak periferik vasküler direnci düşürürler. Karvedilol'ün belirginleşmiş kullanım alanı kalp yetmezliğidir ve bu tür hastalığı da olan hastalarda kullanımı avantajlıdır [8].

1.2.5. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokörleri (Tablo 1.4) hipertansiyonun tedavisinde önemli bir ilaç grubudur. Kalsiyum kanal blokerleri kalp kaslarındaki ve kan damarlarındaki kalsiyum akışını etkilerler. Vücudun beta blokerlerin çalıştığı alanlardan tamamen farklı alanlarında çalışmalarına karşın, kalsiyum kanal blokerlerinin genel sonucu, beta blokerlerinkinden hiç farklı değildir. Kalsiyum kanal blokerleri kalbin hızını, kan basıncını düşürür ve kalbin kasılma gücünü zayıflatırlar. Aynı zamanda koroner arterleri

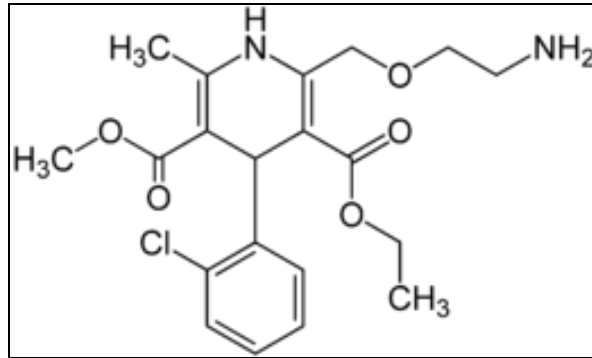
genişletir. Kalsiyum kanal blokörleri bir fenilalkilamin türevi olan ve ramipril, benzodiazepin türevi olan diltiazem ve dihidropiridin türevleri olan amlodipin, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin ve nizodipin gibi ilaçlardır. Bu ilaçların kan basıncını düşürücü etkinlikleri benzerdir ve farklı farmasötik preparatları piyasada bulunmaktadır. Kalsiyum kanal blokörlerini birbirinden ayıran temel özellik oluşturdıkları hemodinamik değişiklikler arasındaki farklılıklardır [8, 9].

Tablo 1.4 Kalsiyum Kanal Blokörler ve Antihipertansif Dozları

İlaç	Doz
Amlodipin	5-10 mg, günde 1 kez
Felodipin	5-10 mg, günde 1 kez
İsradipin	2.5-10 mg, günde 2 kez
Nikardipin	20-40 mg, günde 3 kez
Nifedipin	20-40 mg, günde 3 kez
Nizoldipin	20-40 mg, günde 1 kez
Nitrendipin	20 mg, günde 1 veya 2 kez
Verapamil	80-160 mg, günde 3 kez
Diltiazem	30-80 mg, günde 4 kez

➤ **Amlodipin**

Amlodipin; ekstraselüler kalsiyum iyonlarının hücre membranındaki spesifik iyon kanalları yoluyla hücre içine girişini inhibe ederek hücre içindeki konsantrasyonu azaltır (Şekil 1.18) [11].



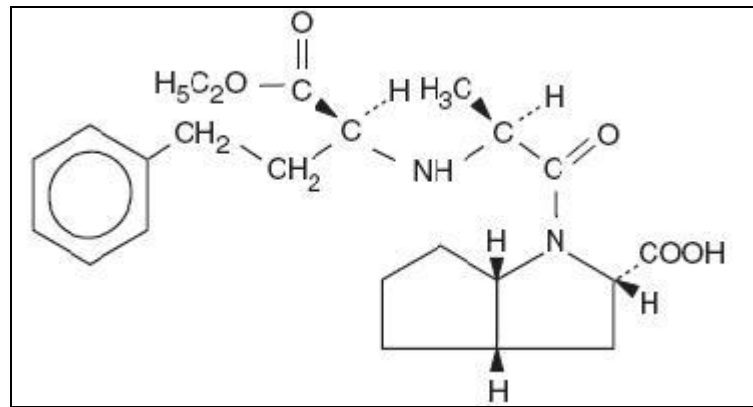
Şekil 1.18 (RS)-3-Etil-5-metil-2-(2-aminoetoksimetil)-4-(2-klorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat

1.2.6. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörlerinin (Tablo 1.5) tanımlanan ilk peptid yapıda inhibitörü Güney Amerika'da bulunan bir tür engerekli yılan zehirinden izole edilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim halen antihipertansif tedavide en yaygın olarak kullanımı olan ilaç gruplarından biridir. Son yıllarda yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar, bu grup ilaçların kan basıncını düşürmenin yanı sıra, kardiyovasküler rahatsızlıkları diüretikler ve kalsiyum kanal blokörlerine benzer şekilde azalttığını göstermişler. Bu grupta yer alan ilaçlardan lizinopril, kinapril, ramipril, benazepril, moeksipril, fosinopril, silazapril, spirapril ve perindopril piyasaya sürülmüştür. ADE inhibitörlerinin inhibitör etkinlikleri açısından birbirine üstünlükleri yoktur, hepsi aynı endikasyonlarda kullanılır ve benzer yan etkiler taşırlar [9, 10].

➤ Ramipril

Ramipril (Şekil 1.19) hipertansiyon tedavisinde kullanılan oral bir ADE inhibitörüdür. Ramipril aslında bir ön ilaçtır ve karaciğerde esas aktif şekli olan ve antihipertansif etkiden sorumlu ramiprilata dönüştürülür. Ramiprilin antihipertansif etkisi esas olarak dolaşımdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) düzeyini azaltmasına bağlıdır [10, 12, 13].



Şekil 1.19 (2S,3aS,6a-S)-1-[N-((S)-1-Etoksikarbonil-3-fenilpropil)-L-alanil]-perhidroksiklopenta (b)pirol-2-karboksilik asit

Tablo 1.5 ADE inhibitörleri ve antihipertansif dozları

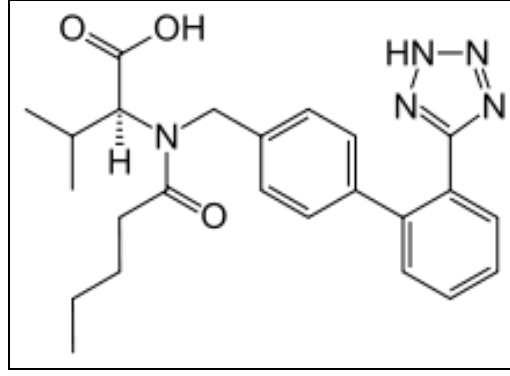
İlaç	Doz (mg/gün)
Kaptopril	25-150
Enalapril	2.5-40
Lizinopril	5-40
Benazepril	5-80
Fosinopril	10-80
Ramipril	1.25-20
Silazapril	5-10
Peridopril	4-8
Kuinapril	5-80

1.2.7. Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından biyolojik olarak oluşturulan oktapeptiddir. En güçlü vazokonstriktör maddelerden biridir. Arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri kasarak periferik damar rezistansını artırır ve böylece kan basıncını yükseltir. En önemli fizyolojik etkisi aldosteron sentez ve salgılanmasını artırmasıdır. Bu etkisiyle sodyum ve su dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Oktapeptid yapıda olduğundan dolayı oral kullanılamaz ve antihipertansif ilaç olarak değer kazanamamıştır. Daha sonra peptid yapıda olmayan ve ağızdan alınabilen blokerler geliştirilmiştir, bunların içinde en fazla denenmiş olanlar valsartan ve losartandır [8].

➤ Valsartan

Valsartan (Şekil 1.20) kan damarlarını daraltarak tansiyonu yükselten anjiyotensin II adlı maddenin kan damarlarını daraltmasını engeller. Böylece tansiyonu düşürüp kan akışını verimli hale getirir. Vücuttaki fazla tuz, vücutta su tutulumuna neden olduğundan tuzun vücut tarafından emilimini engelleyen güçlü bir idrar söktürücüdür [10, 14].



Şekil 1.20 (S) -3-metil-2- (N - {[2' - (2H -1,2,3,4-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil} pentanamido) bütanoik asit

1.2.8. Santral Alfa2-İnhibitörleri ve Diğer Santral Etkili İlaçlar

Santral etkili sempatolitik ilaçlar metildopa, klonidin, rezerpindir. Bu ilaçlar santral sinir sistemine kolayca geçerler [8, 9].

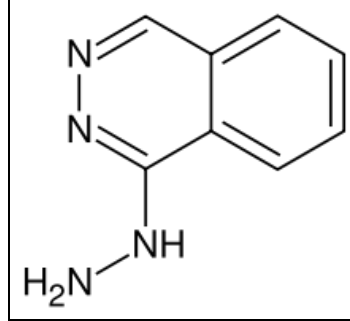
- **Metildopa:** Bu ilacın kullanım alanı çok kısıtlıdır ve özellikle gebeliğe bağlı hipertansiyonun tedavisinde kullanılmayan bir ilaçtır.
- **Klonidin:** Ülkemizde bulunmayan klonidinin antihipertansif tedavide çok önemli bir yeri bulunmamaktadır.
- **Rezerpin:** Eski bir antihipertansif ilaç olan rezerpin Rauwolfia serpentina bitkisinin kökünden ekstre edilen ve ülkemizde çok az kullanılan bir alkaloiddir.

1.2.9. Vazodilatörler

Bu ilaçlar damar genişletici etkiye sahiptir. Bu grupta minoksidil, hidralazin gibi hipertansiyonun rutin tedavisinde oral kullanılan ilaçlar ile diazoksid, sodyum nitroprusid gibi akut hipertansif kriz tedavisinde parenteral kullanılan ilaçlar ve her iki durumda da kullanımı olan kalsiyum kanal blokörleri bulunmaktadır. Esas olarak arteriyol düz kasında direkt etkiyle gevşemeye neden olarak sistemik damar direncini düşürürler. Sodyum nitroprusid aynı zamanda venüllerde de gevşeme yapar. Arteriyel direncin ve dolayısıyla kan basıncının düşmesi baroreseptör aracılıklı refleks sempatik yanıtı ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini devreye sokar [8-10].

➤ **Hidralazin**

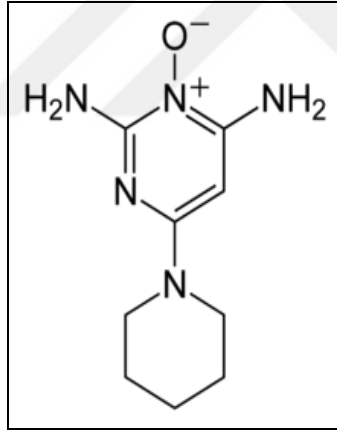
Hidralazin (Şekil 1.21) bir hidrazin türevidir. İntravenöz formunun acil hipertansiyon tedavisinde yeri olabilir. Oral formunun kullanımı çok sınırlıdır [8].



Şekil 1.21 1-hidrazinilftalazin

➤ **Minoksidil**

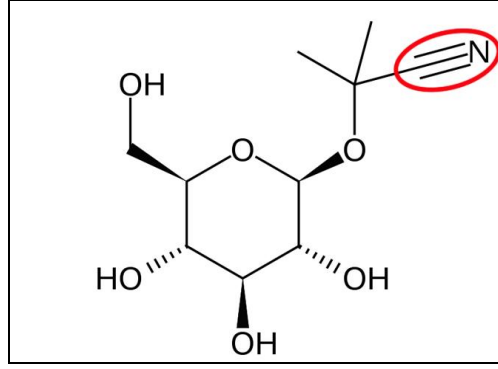
Minoksidil (Şekil 1.22) antihipertansif tedavide güncel yeri sınırlı bir ilaçtır.



Şekil 1.22 6-piperidin-1-ilpirimidin-2,4-diamin 3-oksit

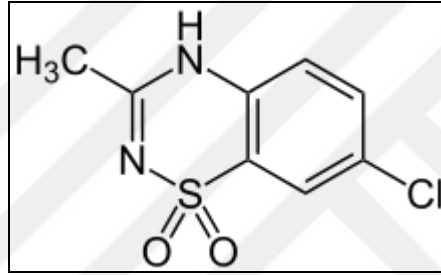
➤ **Sodyum Nitroprusid**

Sodyum nitroprusid (Şekil 1.23) ağır kalp yetmezliği ve hipertansif kriz tedavisinde parenteral kullanılan bir nitrovazodilatördür. Hem venüllerde hem arteriyolde düz kas gevşemesi yapar. Venodilatör etkisi sebebiyle diğer vazodilatörlere oranla daha fazla hipotansiyona neden olurlar [9].



Şekil 1.23 Limarin (2-metil-2-[(2 S, R 3, 4 S, S 5, 6 R)-345-trihidroksi-6-(Hidroksimetil) oxan-2-il]-propan-oksi)

➤ **Diazoksid**



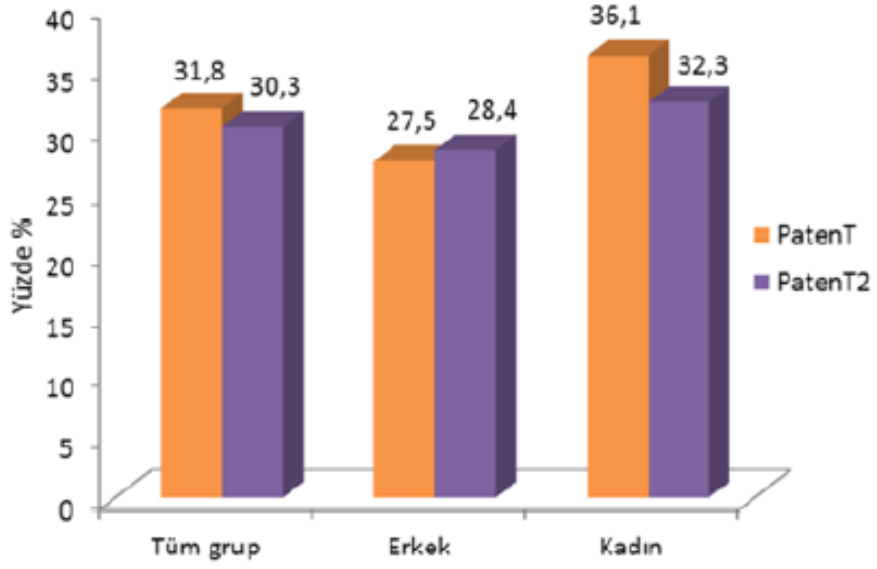
Şekil 1.24 7-Kloro-3-metil-4H-1,2,4-benzodiazin 1,1-dioksit

Diazoksid (Şekil 1.24), bir benzotiadiazin türevidir; kimyasal yapı olarak tiazid diüretiklerine benzerlik gösterir fakat diüretik etkisi yoktur. Başlangıçta oral antihipertansif ilaç olarak piyasaya sürülmüştür. Bunun üzerine ilacın sadece hipertansif kriz tedavisinde kullanılmak üzere sodyum nirtopruside oranla kısmen daha uzun etkili parenteral formları çıkarılmıştır. Ancak zamanla yerini sodyum nitropruside bırakmıştır. Günümüzde sadece sodyum nitroprusid uygulaması için gerekli infüzyon pompalarının bulunmadığı ve kan basıncı monitorizasyonunun yapılamadığı durumlarda hipertansif kriz tedavisinde yeri vardır [9].

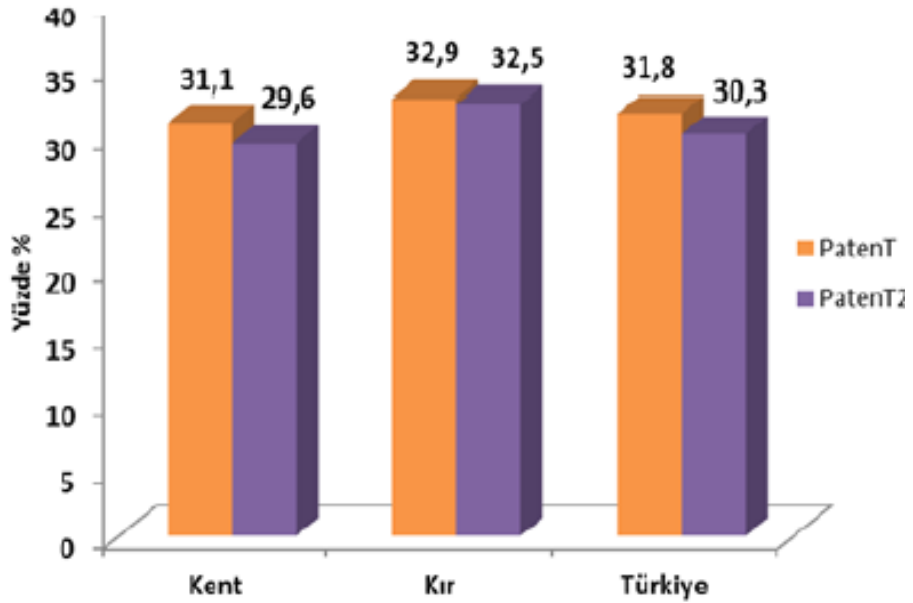
1.3. Hipertansiyonun Toplumda Görülme Sıklığı

Hipertansiyon dünyadaki erişkin nüfusun % 26,4'nü (972 milyon erişkin) etkilemekte ve yılda yaklaşık 7,1 milyon ölüme sebep olmaktadır. Türkiye'de her 3

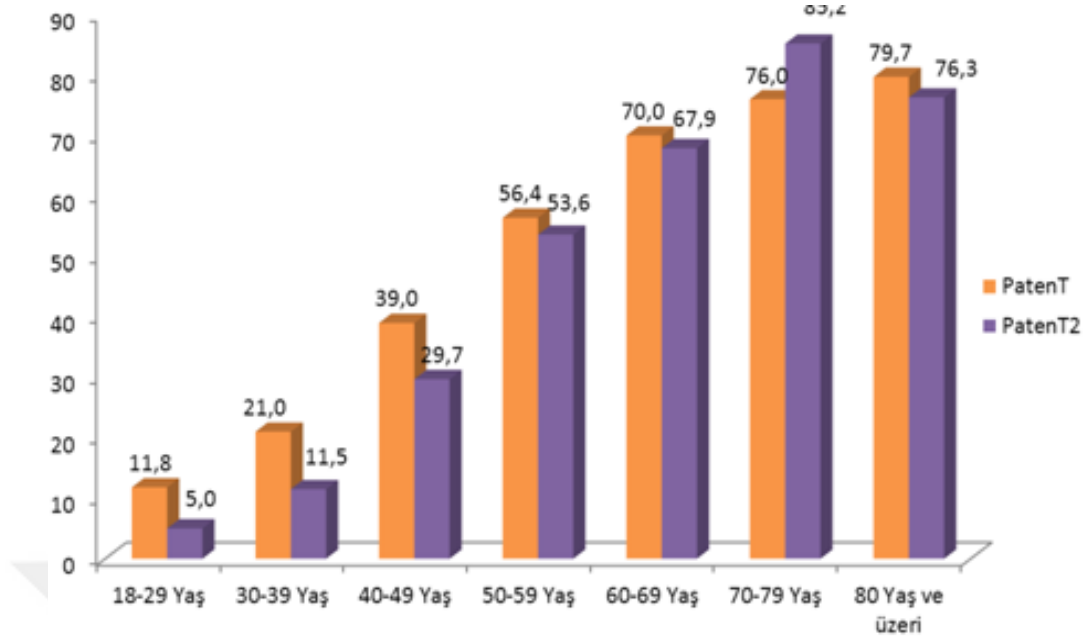
yetişkinden biri hipertansiyon hastasıdır [15]. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin 2012 yılında yaptığı araştırma sonucu elde edilen hipertansiyon prevalansları Şekil 1.25-1.28'de gösterilmiştir [16].



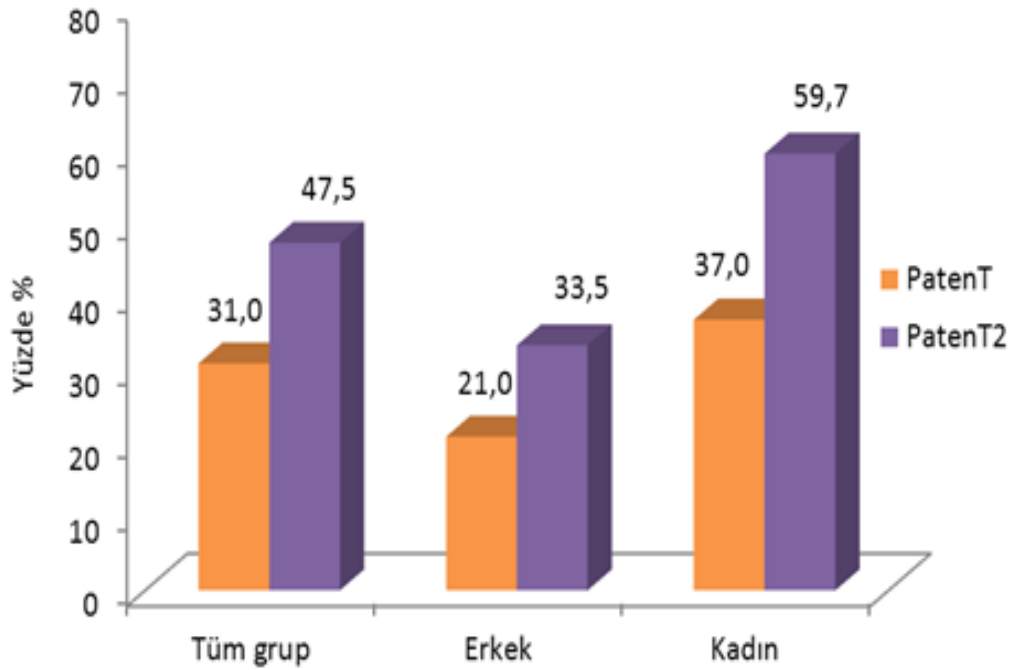
Şekil 1.25 Hipertansiyon Prevalansı



Şekil 1.26 Yerleşim yerine göre hipertansiyon prevalansı



Şekil 1.27 Yaş gruplarında hipertansiyon prevalansı

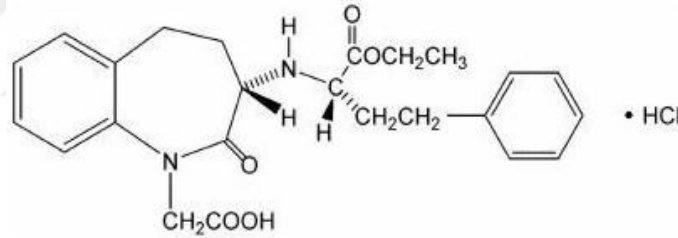


Şekil 1.28 Antihipertansif ilaç kullanımı

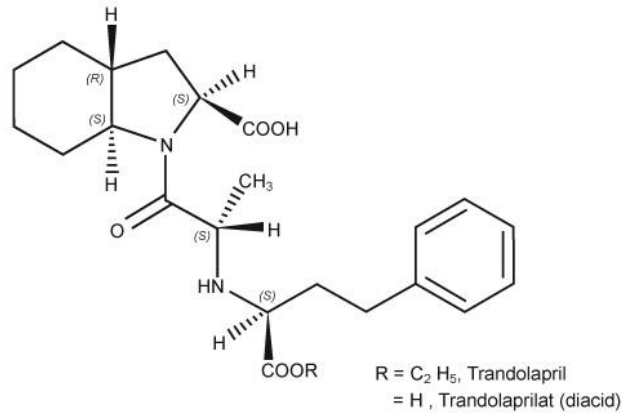
1.4. Elektrokimyasal Bazı Örnek Uygulamalar

İlaç etken maddelerin elektrokimyasal uygulamalarına literatürde sıklıkla rastlanmaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla voltametik olmakla birlikte potansiyometri gibi diğer elektrokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalar da mevcuttur. Aşağıda antihipertansif ilaç etken maddelerle için yapılan bazı elektrokimyasal çalışmalar örnek olarak verilmiştir.

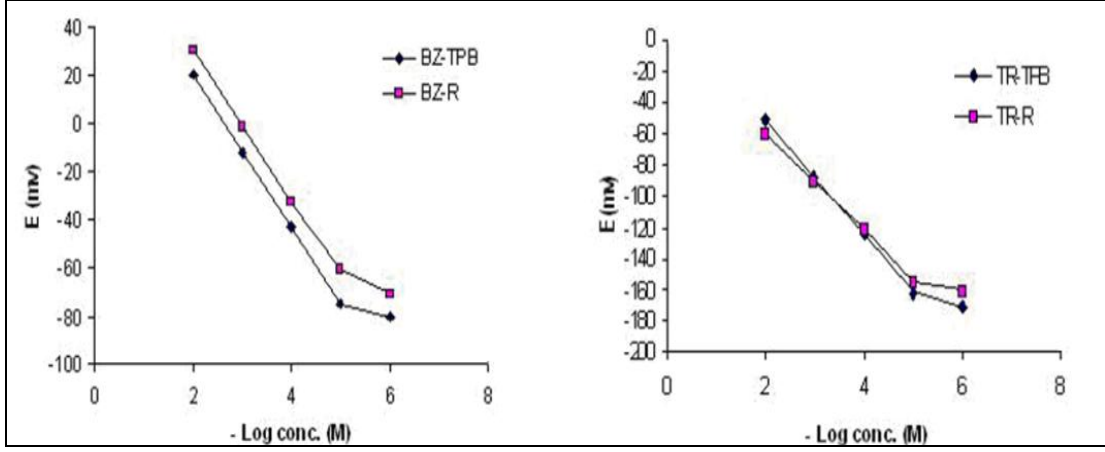
El-Ghobashy ve arkadaşınının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada; Şekil 1.29-1.31'de kimyasal yapıları gösterilen iki farklı antihipertansif ilacın (benzeprilhidroklorür ve trandolapril) biyolojik sıvılarda tayini ve bunların karışımlardaki etkilerinin belirlenmesi için potansiyometrik seçici sensörler hazırlanmıştır. Bu iki antihipertansif ilacın potansiyometrik kalibrasyon grafikleri Şekil 5.3'de gösterilmiştir. Sensörlerin ilgili ilaç etken maddelere karşı 10^{-2} - 10^{-4} M konsantrasyon aralığında doğrusal davrandığı görülmektedir [17].



Şekil 1.29 Benazepril hidroklorürün kimyasal yapısı

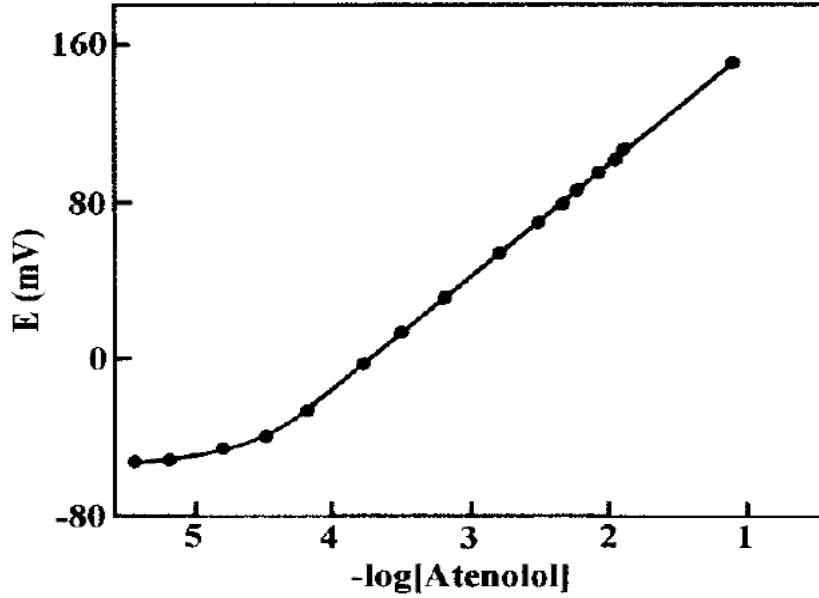


Şekil 1.30 Trandolaprilin kimyasal yapısı



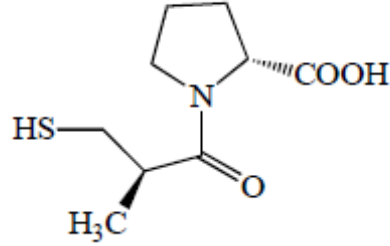
Şekil 1.31 Benazepril hidroklorür (sol) ve trandolapril (sağ) seçici sensörlere ait potansiyometrik kalibrasyon grafikleri

Shamsipur ve arkadaşının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada; antihipertansif ilaç olan atenolol için potansiyometrik seçici sensör hazırlanmış ve bazı biyolojik sıvılarda (kan serumu, idrar vb.) atenolol tayini gerçekleştirilmiştir. Atenolol'e karşı sensörün potansiyometrik davranışı Şekil 1.32'de gösterilmiştir. Sensörün atenolol'e karşı 10^{-1} - 10^{-5} M konsantrasyon aralığında doğrusal davrandığı görülmektedir [18].

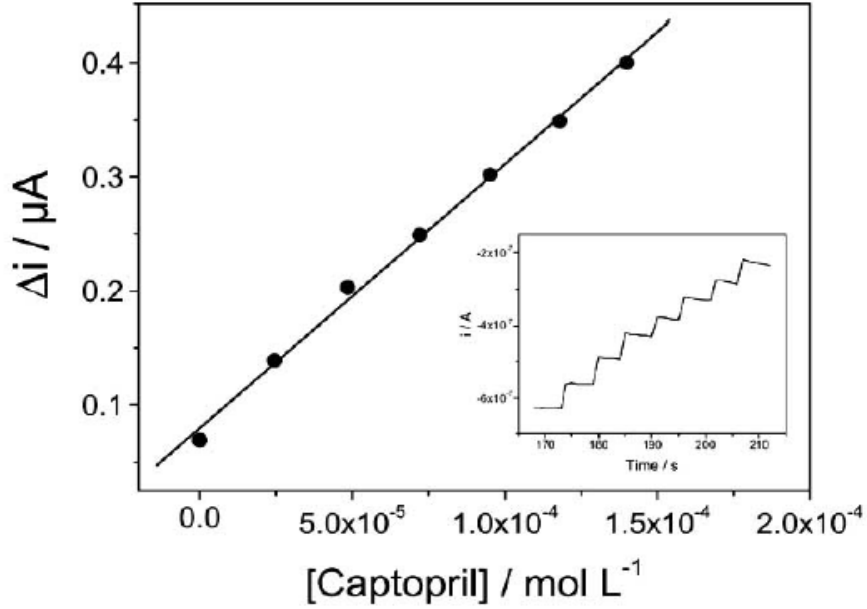


Şekil 1.32 Atenolol seçici sensöre ait potansiyometrik kalibrasyon grafiği

Wong ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada; Şekil 1.33'da kimyasal yapısı gösterilen ve antihipertansif bir ilaç olan captopril için voltametrik yüksek seçici biyometrik sensör geliştirilmiştir. Elde edilen voltametrik kalibrasyon grafiği Şekil 1.34'de gösterilmiştir [19].

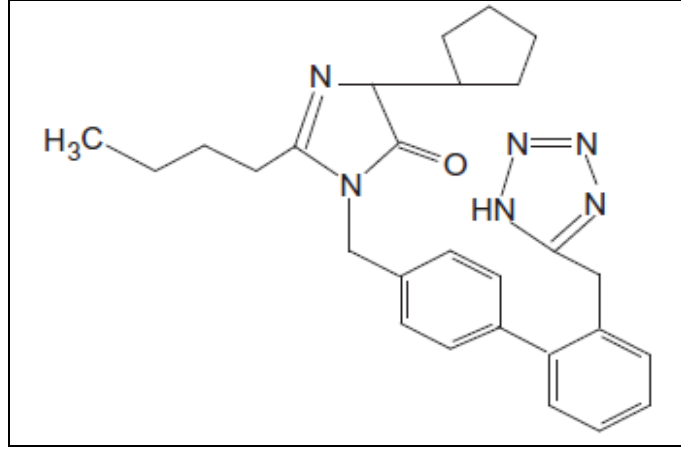


Şekil 1.33 Captoprilin kimyasal yapısı

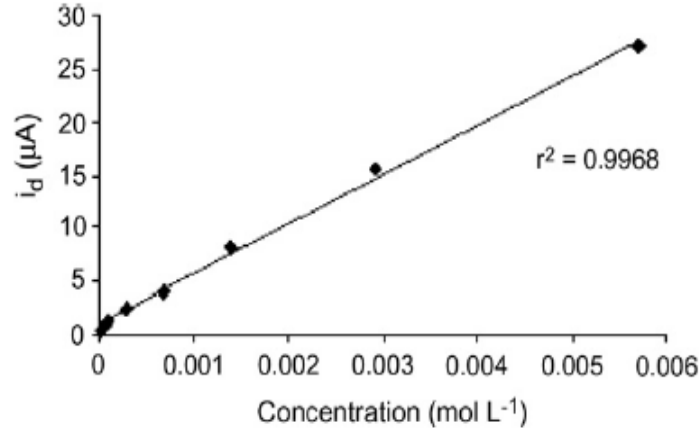


Şekil 1.34 Captoprilin için voltametrik kalibrasyon grafiği

Gupta ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada; Şekil 1.35'de kimyasal yapısı gösterilen ve antihipertansif bir ilaç olan irbesartan voltametrik davranışı incelenmiştir. Elde edilen voltametrik kalibrasyon grafiği Şekil 1.36'da gösterilmiştir [20].



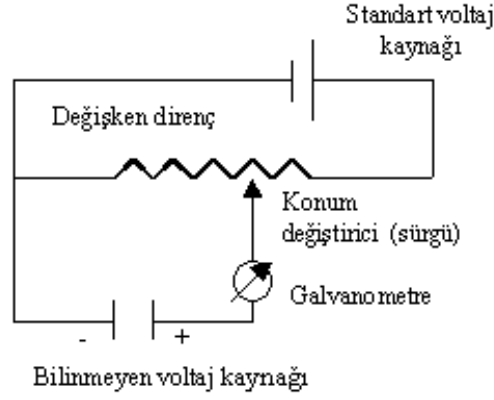
Şekil 1.35 İrbesartanın kimyasal yapısı



Şekil 1.36 İlbesartan için voltametrik kalibrasyon grafiği

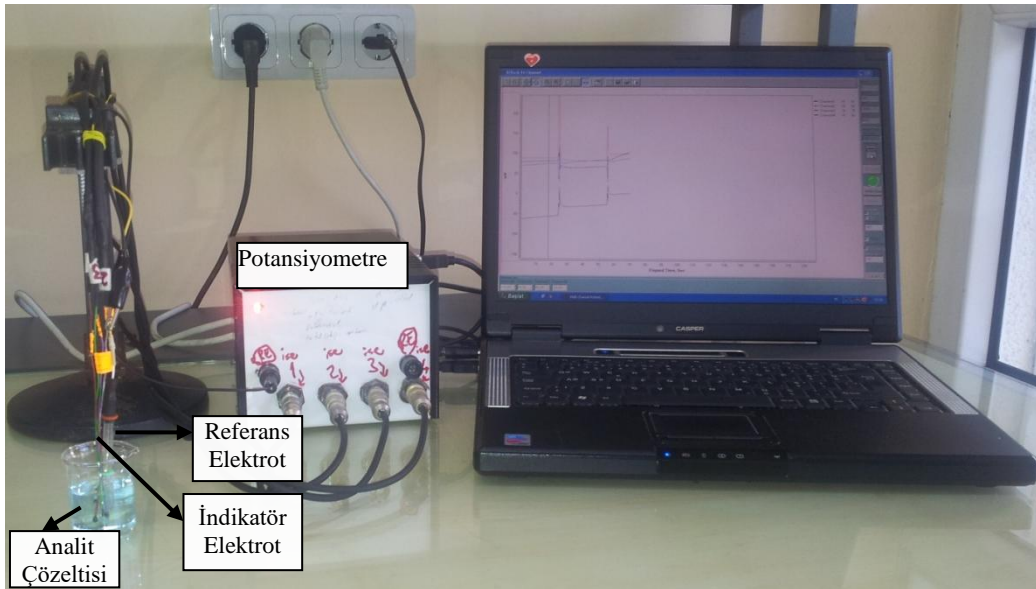
1.5. Potansiyometri

Akımın çok az geçtiği veya hiç geçmediği sistemlerde, indikatör elektrodun referans elektrota karşı gösterdiği, derişim değişimine bağlı olarak değişen potansiyelin ölçüldüğü tayin yöntemine “**potansiyometri**” ve kullanılan cihaza ise “**potansiyometre**” adı verilir. Şekil 1.37’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 [3, 4, 21].



Şekil 1.37 Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi

Potansiyometrik sistem; bir test hücresi (analit çözeltisi), buna bağlantılı olan indikatör elektrot (değişken potansiyel) ve referans elektrot (sabit potansiyel) ile kararlı bir potansiyometreden oluşur. Bunlara “**potansiyometrik hücre elemanları**” da denir. Şekil 1.38’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.

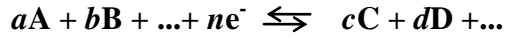


Şekil 1.38 Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi

1.5.1. 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 [21].

Konsantrasyon ile elektrot potansiyeli arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir.



tersinir yarı reaksiyonu ele alındığında, bir elektrodun potansiyel farkı (E), Nernst (Nernstian) Eşitliğiyle verilmiştir [23].

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

E: İndikatör elektrot potansiyeli

E°: Standart elektrot potansiyeli

R: Gaz sabiti, 8,314 J.mol⁻¹.K⁻¹

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

F: Faraday sabiti = 96486 J.volt⁻¹

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

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

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

a_i: İyon aktivitesi olmak üzere, eşitlik tek bir iyon için yazılırsa, aşağıdaki gibi olur.

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

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

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

Eşitliğe göre; çözeltilerde iyon aktivitesinin artması sonucu 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 sayılar yerine yazıldığında Nernst Eşitliği aşağıdaki gibi olur.

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

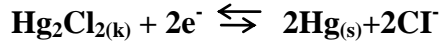
Buna göre 25 °C'de her Logaritmik birim başına teorik değişim n yüklü iyonlar için 59,2/n mV'dur. Bu değişim genel olarak katyonlar için pozitif anyonlar için negatiftir. Dolayısıyla ±1 yüklü, ±2 yüklü ve ±3 yüklü iyonlar için bu değer sırasıyla 59,2 mV, 29,6 mV ve 19,8 mV olur [22].

1.5.2. Referans Elektrotlar

Bir hücrede kullanımı sırasında potansiyeli değişmeden kalabilen elektrotlara “**referans elektrotlar**” denir. Bu elektrotlara “**standart elektrotlar**” da denir. Diğer bir deyişle elektrot potansiyeli tam olarak bilinen bir yarı hücredir. Referans elektrotların potansiyeli, üzerinde çalışma yapılan çözeltilere bağlı değildir. İncelenen çözeltilerde bulunan analitin veya diğer iyonların konsantrasyonundan etkilenmez. Fakat sıcaklık değişimlerinde referans elektrotların potansiyelleri bir miktar değişir. En yaygın kullanılan referans elektrotlar, kalomel elektrot ve gümüş/gümüş klorür elektrotlardır.

1.5.2.1. Kalomel Elektrot

Kalomel elektrot referans olarak çok kullanılan bir elektrottur. Elektrotta gerçekleşen reaksiyon şu şekildedir;



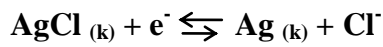
Reaksiyonda potansiyel, klor iyonu derişimine bağlıdır.

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

Yukarıdaki tepkimeye göre elektrotta oluşan klorür ortamda bulunan Hg(I) iyonu ile tepkimeye girer ve klorür derişiminin sabit kalmasını sağlar. Bunun sonucu olarak da Nernst Eşitliğine göre potansiyelinin ($E = 0,2444 \text{ V}$) sabit kalması sağlanmış olur. KCl ile doymuş kalomel elektroda, “doymuş veya doymun kalomel elektrot (DKE)” denir.

1.5.2.2. Gümüş/Gümüş Klorür Elektrot

Gümüş/gümüş klorür 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.

1.5.3. 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, 21].

1.5.3.1. İyon-Seçici Elektrotların Sınıflandırılması

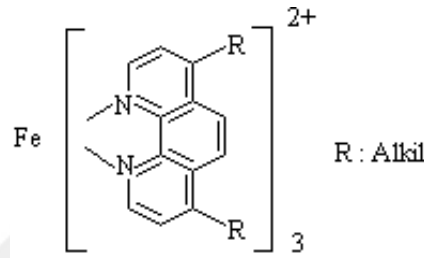
1. Cam iyon-seçici elektrotlar
2. Metalik (katı-hal) iyon-seçici membran elektrotlar (I., II. ve III. Sınıf)
3. Kaplama tel elektrotlar
4. Sıvı-hal iyon-seçici elektrotlar
5. Gaz ve enzim elektrotlar
6. İyon-seçici alan etki transistörleri (ISFET)
7. Kompozit elektrotlar
8. Sıvı-membran iyon-seçici elektrotlar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

1.5.3.2. Sıvı-Membran İyon-Seçici Elektrotlar

Sıvı esaslı iyon-seçici elektrotların çalışma prensibi katı-hal ve cam elektrotlarınki 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 [21]. 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 [4].

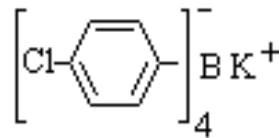
Genellikle membran içerisinde iyon değişimini sağlayan aktif maddeler; organik iyon-değiştiriciler, şelat halkalı yapılar ve iyonofor özellikteki maddelerdir [3]. Bu maddeler yüklerine göre üç grupta toplanırlar;

Pozitif yüklü iyon-değiştiriciler: Anyon duyarlı maddelerdir. Örneğin; Cl^- , NO_3^- , CO_3^{2-} gibi anyonlar için tetraalkilamonyum tuzları iyon-değiştirici olarak kullanılır. Yine ClO_4^- , NO_3^- gibi anyonlar için şekil 1.39’da yapısı gösterilen o-fenantrolin tuzları iyon-değiştirici olarak kullanılır.



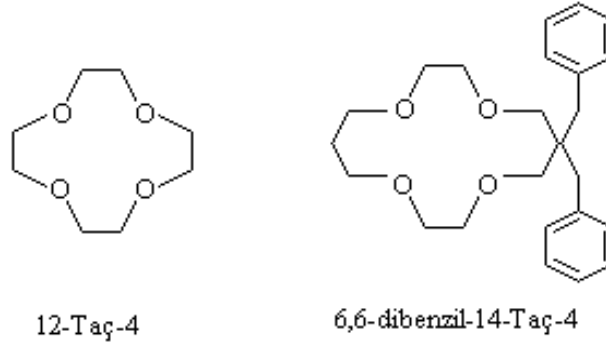
şekil 1.39 o-fenantrolin’in yapısı

Negatif yüklü iyon-değiştiriciler: Katyon duyarlı maddelerdir. Örneğin; K^+ için şekil 1.40’da yapısı gösterilen potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat (KTPCIPB) tuzu iyon-değiştirici olarak kullanılır.



şekil 1.40 Potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat’ın yapısı

Nötral taşıyıcı iyon-değiştiriciler: Katyon duyarlı maddelerdir. Örneğin; K^+ ve NH_4^+ için makrosiklik yapıdaki valinomisin ve nonaktin, Na^+ ve K^+ için polisiklik eterler (tağ eterler), Ca^{2+} ve Li^+ için sentetik bazı iyonoforlar iyon-değiştirici olarak kullanılır. şekil 1.41’de lityum iyonu için kullanılan bazı iyonofor maddeler görölmektedir.

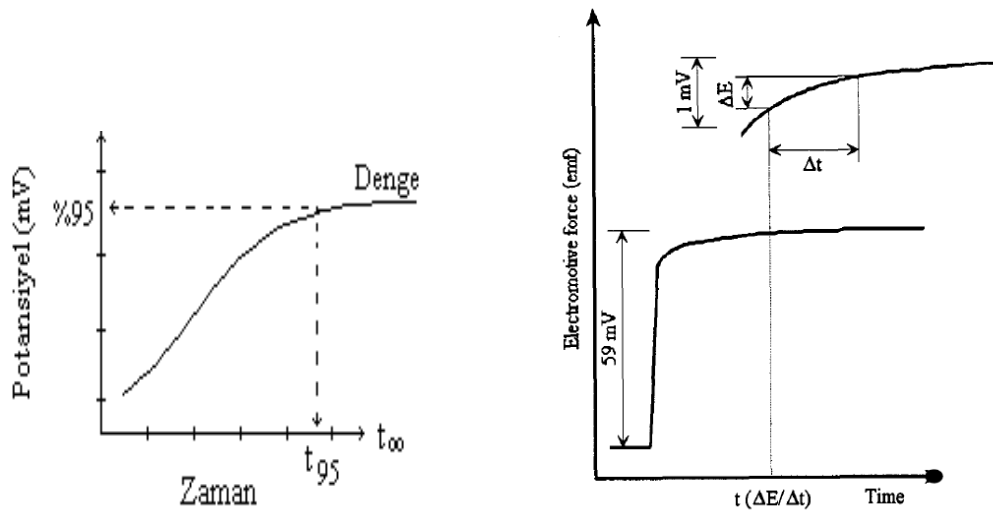


Şekil 1.41 Bazı lityum ionoforların yapısı

1.5.4. İyon-Seçici Elektrotların Performansına Etki Eden Faktörler

1.5.4.1. Cevap Zamanı

İyon-seçici elektrotlarda cevap zamanı genel olarak membranın duyarlı kısmıyla çözültideki iyonun dengeye gelmesi için geçen zaman olarak bilinir. Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre [22] ise; dengeye gelme zamanının % 95'i olarak alınır ve t_{95} olarak gösterilir (denge potansiyelinin de %95'ine t_{95} karşılık gelir). Ayrıca deneysel koşullar veya gereksinimleri temeline bağlı olarak belirlenen $\Delta E/\Delta t$ oranına karşılık gelen zaman değeri olarak da kabul edilebilir. Şekil 1.42'de IUPAC'a göre cevap zamanının belirlenmesi grafiksel olarak gösterilmiştir.

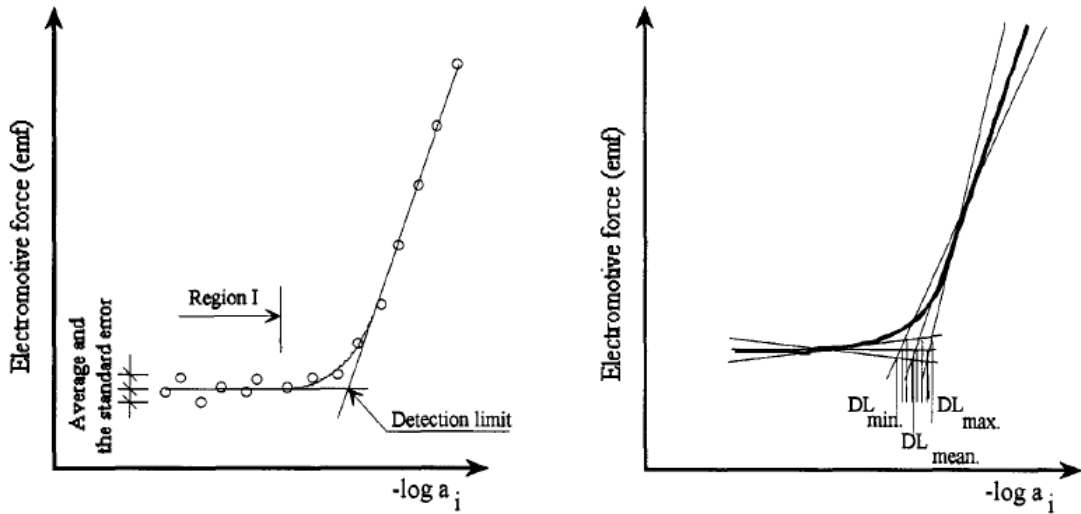


Şekil 1.42 IUPAC'a göre cevap zamanı

Girişim yapan iyonlar, bir Nernst potansiyel farkı oluşması için taşınması gereken iyonların aktif elektrot yüzeyine ulaşmalarını geciktirir ve cevap zamanını etkiler.

1.5.4.2. Tayin Limiti

İyon-seçici elektrotların tayin limiti, membran ara fazında ölçülebilir bir potansiyel farkı meydana getiren en düşük iyon aktivitesi (veya konsantrasyonu) olarak tanımlanır. IUPAC'a göre [22] çoğunlukla tayin limiti, anyon ve katyonlara duyarlı elektrotlarda, elektrodun doğrusal değişim sergilediği 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 1.43'de IUPAC'a göre tayin limiti grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.43 IUPAC'a göre tayin limiti

Çoğu iyon-seçici elektrot için tayin limiti 10^{-6} mol.L⁻¹ civarındadır. Bazılarında ise 10^{-8} mol.L⁻¹'e kadar düşebilir. Bu limitler, ortamda bulunan girişim yapan iyonlar ve moleküller ile ters yönde etkilenebilir (derişik sulu çözeltilerde su molekülleri iyonların hidrofobik membrana girişini önler ve tayin limiti ters yönde etkilenir).

1.5.4.3. Seçicilik

Seçicilik ilk kez Nicolsky tarafından aşağıdaki eşitlikle verilmiştir. Pek çok ISE çoğunlukla aşağıdaki eşitliğe uygun davranır [22].

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

a_x = Ölçülecek iyonun aktivitesi

a_y = Girişim yapan iyonun aktivitesi

n_x, n_y = Herbir türün 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 ($k_{x,y}^{pot}$) büyüdükçe elektrodun ölçülecek iyon duyarlılığı azalır ve log a_x -potansiyel grafiği yataya doğru gider. Girişim yapan iyonun yokluğunda Nernst değişimi 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
- (30). Seçicilik katsayısının hesaplanmasında metotlardan herhangi birisi kullanılabilir.

1.5.4.4. İyon-Seçici Elektrotların Uygulamaları

İyon-seçici elektrotlar genellikle dört farklı analitik uygulamada yaygın olarak kullanılır [21]. Bunlar;

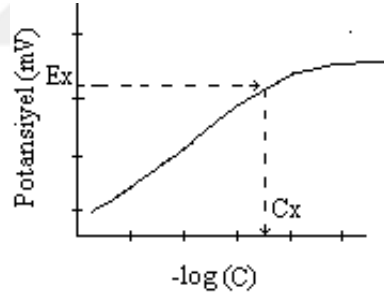
1. Doğrudan ölçümlerde,
2. Potansiyometrik titrasyonların dönüm noktalarının tayininde,
3. Denge sabiti ve buna bağlı fiziksel sabitlerin hesaplanmasında,
4. Hareketli ortamlarda dedektörler olarak kullanılırlar.

1.5.4.5. Doğrudan Ölçümler

İyon-seçici elektrotlar analit konsantrasyonlarını doğrudan ve seçimli olarak ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [21]. 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 1.44’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 1.44 Basit bir kalibrasyon grafiği

Doğrudan ölçüm yöntemlerinden bir diğeri de standart ekleme metodudur. Bu metot, bilinen hacimdeki bir analit çözeltilisine 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.

1.5.4.6. Potansiyometrik Titrasyonların Dönüm Noktalarının Tayini

Potansiyometrik titrasyonlar, titrant hacminin fonksiyonu olarak uygun bir iyon-seçici elektrot ile potansiyel değişiminin ölçülmesi olayı olarak bilinir. Kimyasal indikatörlerin kullanıldığı titrasyonlardan elde edilen verilerden daha makul sonuçlar verirler ve özellikle renkli veya bulanık çözeltilere de uygulanabilirler. Bu yolla;

1. Potansiyometrik çöktürme titrasyonları
2. Kompleks oluşum titrasyonları
3. Nötralleşme titrasyonları
4. Redoks titrasyonlarının dönüm noktaları tayin edilebilmektedir [21].

1.5.5. Çalışmanın Amacı

Katı-hal PVC-membran elektrotlar klasik elektrotlardan farklılık göstermektedir. Elektrotlar, membran kokteylinin bir katı kontak (iletken) 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) istenilen küçüklükte ve tipte hazırlanmaya izin vermektedir. Bu şekilde çok daha basit ve ekonomik iyon-seçici elektrotlar hazırlamak mümkün olmaktadır [4].

Bu tez çalışmasında bir antihipertansif ilaç etken madde olan atenolol (AT)'ün tetrafenilborat (TPB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi [24], sentezlenen iyon çiftinin sensör hazırlanmasında iyonofor madde olarak kullanımı ile AT-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 hipertansiyon tedavisinde kullanılan ticari ilaç numunesinin atenolol içeriğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Atenolol (AT), tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (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. Atenolol-Tetrafenilborat (ATHTPB) İyon Çifti Sentezi

10^{-2} M HCl ve AT 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 süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Elde edilen kuru madde (ATHTPB) sonra elektrot hazırlamada kullanıldı [24].

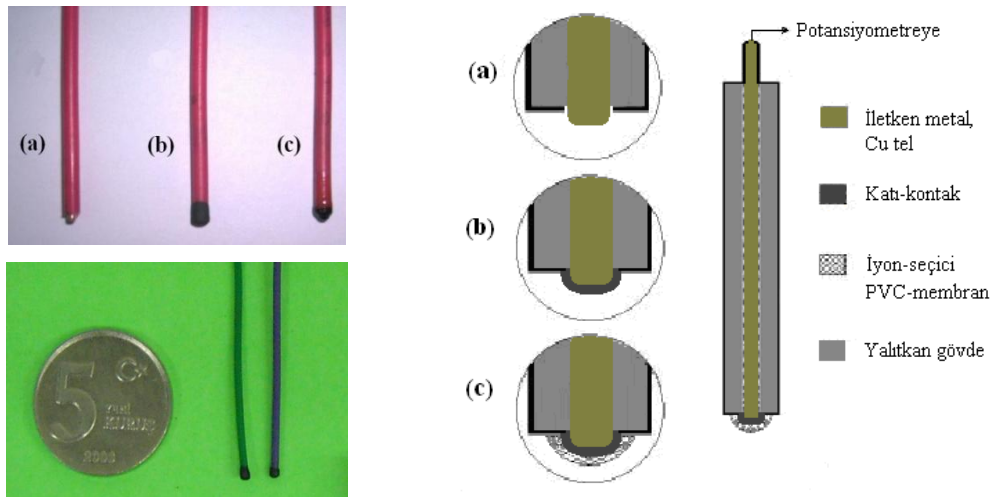
2.2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

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

2.2.3. İyon-Seçici Mikrosensörlerin 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 [4].

Katı kontakların karışımının hazırlanması; ağırlıkça %50 grafit, %25 epoksi reçinesi (Ultrapur SU 2227) ve %25 Sertleştirici (Desmadur RFE) içeren karışım THF çözücüsü içerisinde 15-20 dakika karıştırıldı ve uygun viskozite sağlandığında bir bakır tel (yaklaşık 0,4-0,5 mm çap ve 5-10 cm uzunlukta) bu karışıma 5-10 defa daldırılarak üzeri kaplandı ve 50-60 °C’de bir gece beklemeye 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-kontakt, (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 ATHTPB, % 62-66 o-nitrofenilokteter (NPOE) veya dioktil sebakat (DOS), % 30 polivinilklorür (PVC) içeren karışımın tetrahidrofur (THF) çözücüsünde çözülmesiyle membran kokteyli hazırlandı.

2.2.4. Çalışma Yöntemi

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

Bütün sensörler, kullanılmadan önce ana iyon çözeltilerinde 6-12 saat şartlandırıldı (doyuruldu). Sensörler kullanımda oldukları zaman dilimi içerisinde kuru olarak veya deiyonize su içinde saklandı. Tekrar kullanıldıklarında, kullanılmadan önce, yukarıdaki şartlandırma işlemi tekrarlandı. Durgun ortamlarda alınan ölçümlerde elektrotlardaki potansiyel değişimleri, iyon seçici sensör ve referans elektrodun bir hücrede, sabit bir hızda karıştırılan 10 mL'lik çözeltilere aynı derinlikte daldırılmasıyla yapıldı. Her ölçümden önce sensörler ve referans elektrot deiyonize su ile yıkandı. Ölçümler genellikle 10^{-2} - 10^{-7} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki seri çözeltiler kullanılarak yapıldı.

Gerçek numune analizlerinde **Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri** (Bölüm 2.2.2.) sınıfına giren **atenolol** ilaç etken maddesini içeren ve ticari adı Tensinor (100 mg) olan ilaç yerel eczanelerden satın alınmıştır. İlaç toplam hacim 100 ml olacak şekilde ultra saf suda çözülerek 0,45 mikronluk filtrelerden süzüldü ve sonrasında süzüntüden 5 ml alınarak potansiyeli ölçüldü. Doğrudan ve standart ekleme yöntemleri kullanılarak ilaç numunelerinin içerdiği etken madde tayinleri gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar ve ambalaj değerleri için istatistiksel hesaplamalar yapıldı [21].

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Atenolol (AT) - Seçici PVC-Membran Sensörler

ATHTPB iyon çifti kullanılarak Bölüm 2.2.3.'te anlatılan yöntemle dört farklı membran bileşimine (Tablo 3.1) sahip çok sayıda özdeş AT-seçici sensörler hazırlandı. Özdeş sensörlerden en iyi performansı sergileyen sensör seçilerek potansiyometrik performans özellikleri ortaya konuldu. Hazırlanan sensörlerin potansiyometrik davranışı, derişimi 10^{-7} - 10^{-2} M arasında değişen standart AT çözeltileri kullanılarak test edildi.

Tablo 3.1 incelendiğinde AT-IV tipi sensörün diğer sensörlere göre daha iyi davranış sergilediği görölmektedir. Alınan ölçümler AT-IV tipi sensörün performansının daha iyi olduğunu göstermiş ve sonraki çalışmalarda AT-IV tipi sensörler kullanılmıştır.

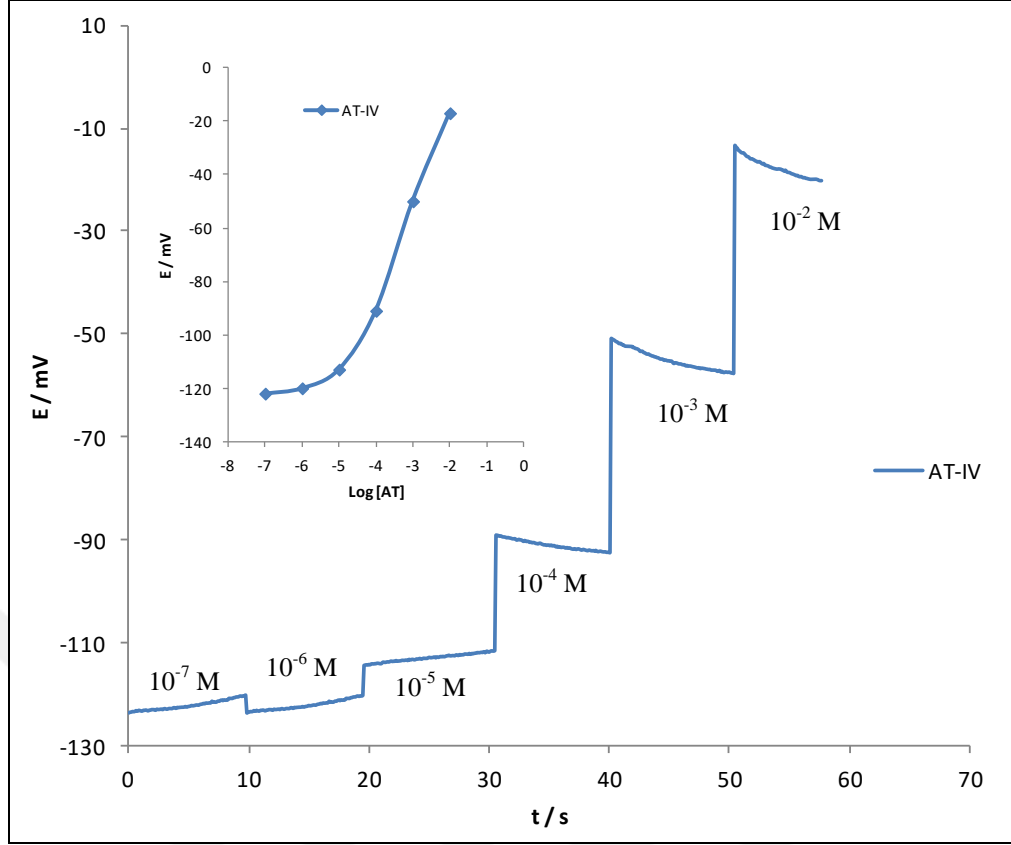
Tablo 3.1 AT-seçici sensörlerin membran bileşimleri ve performans karakteristikleri

Membran Bileşimi (% Kütlece)					Potansiyometrik Davranış		
Sensör	ATHTPB	PVC	NPOE	DOS	mV Değişimi (Eğim)	Doğrusal Değişim Aralığı (mol/L)	Tayin Limiti (mol/L)
AT-I	4	30	66	-	25,5±3,2	1×10^{-2} - 1×10^{-4}	$7,22 \times 10^{-5}$
AT-II	8	30	62	-	24,0±2,4	1×10^{-2} - 1×10^{-4}	$7,58 \times 10^{-5}$
AT-III	4	30	-	66	33,2±3,1	1×10^{-2} - $3,7 \times 10^{-5}$	$3,43 \times 10^{-5}$
AT-IV	8	30	-	62	36,6±2,6	1×10^{-2} - $2,5 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-5}$

Geliştirilen AT-IV tipi AT-seçici sensörün sergilediği potansiyometrik performans özellikleri ve gerçek numune analiz uygulamaları sırasıyla aşığıda (Bölüm 3.2.-3.10.) özetlenmiştir.

3.2. Potansiyometrik Davranış

Şekil 3.1'de 10^{-7} - 10^{-2} M derişim aralığındaki standart AT çözeltilerine sırasıyla daldırılan AT-seçici sensörün potansiyometrik davranışı görölmektedir.

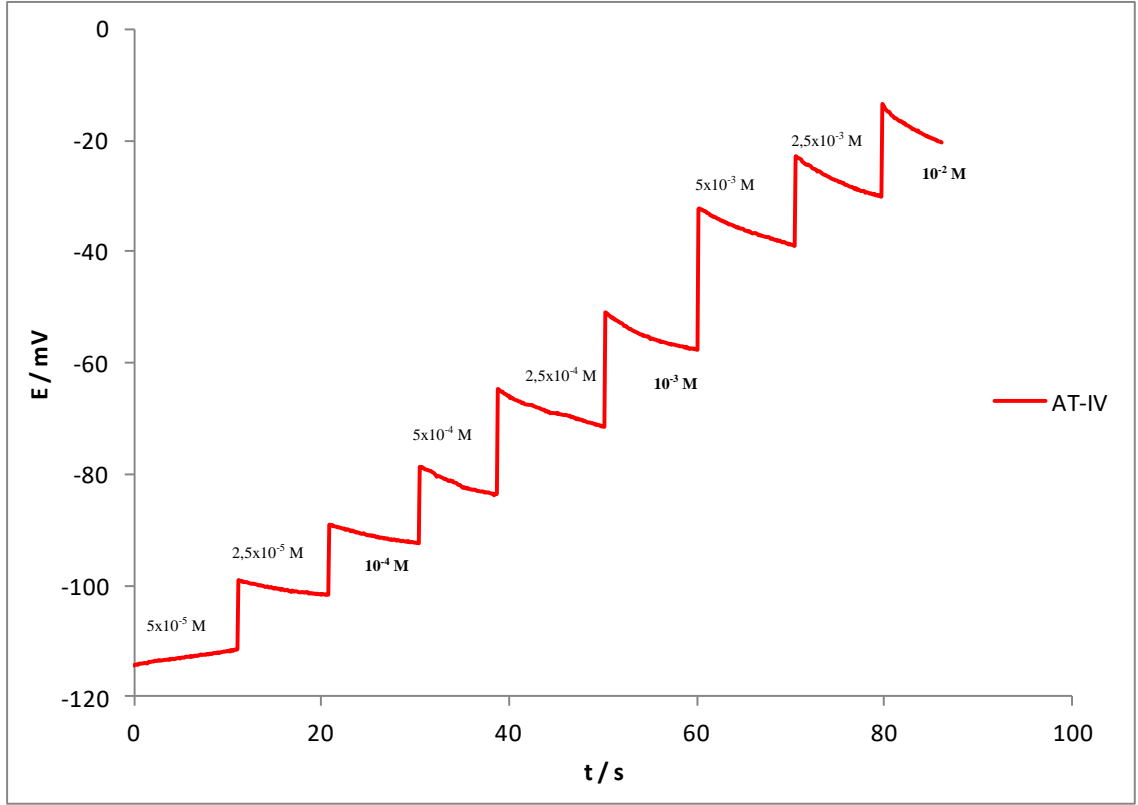


Şekil 3.1 AT-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği

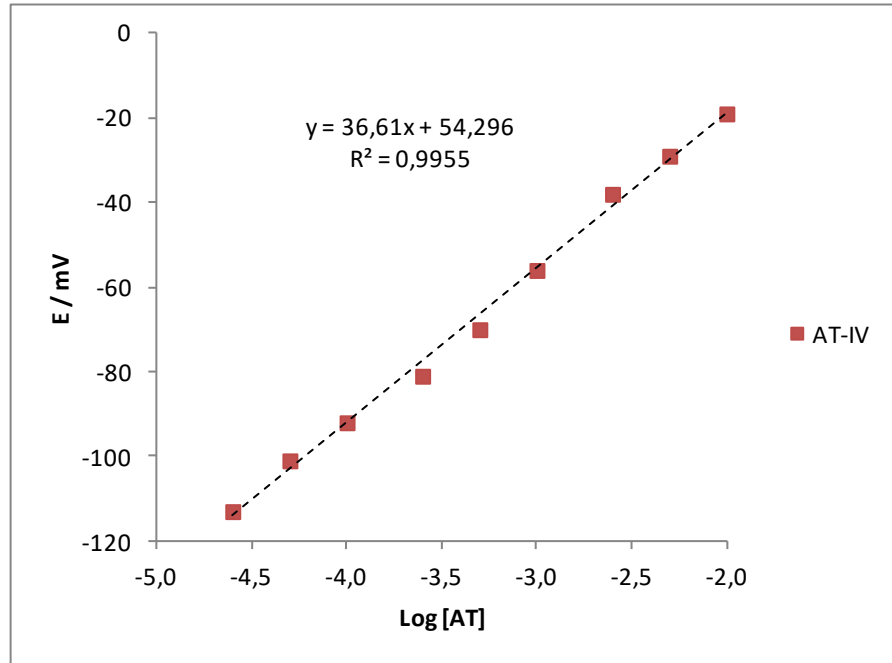
Şekil 3.1 incelendiğinde; sensörün geniş bir derişim aralığında ($\sim 10^{-5}$ - 10^{-2} M) doğrusal davrandığı, çok düşük derişimlere ($\sim 10^{-7}$ M) cevap sergilediği ve çok kısa cevap zamanına (8-10 sn) sahip olduğu görülmektedir. Sensörün tayin sınırı $1,26 \times 10^{-5}$ M olduğu ve her logaritmik artışta derişim birimi için ortalama potansiyel değişimi $36,6 \pm 2,6$ mV olduğu hesaplanmıştır.

3.3. Kalibrasyon Çalışması

Şekil 3.2’de 1×10^{-7} - 1×10^{-2} M derişim aralığındaki AT ara çözeltilerine sırasıyla daldırılan AT-seçici sensörün potansiyometrik davranışı ve Şekil 3.3’de bu sensöre ait kalibrasyon grafiği görülmektedir. Kalibrasyon grafiğinden geliştirilen AT-seçici sensörün çok sayıda ara çözeltiliye karşıda oldukça doğrusal davrandığı söylenebilir.



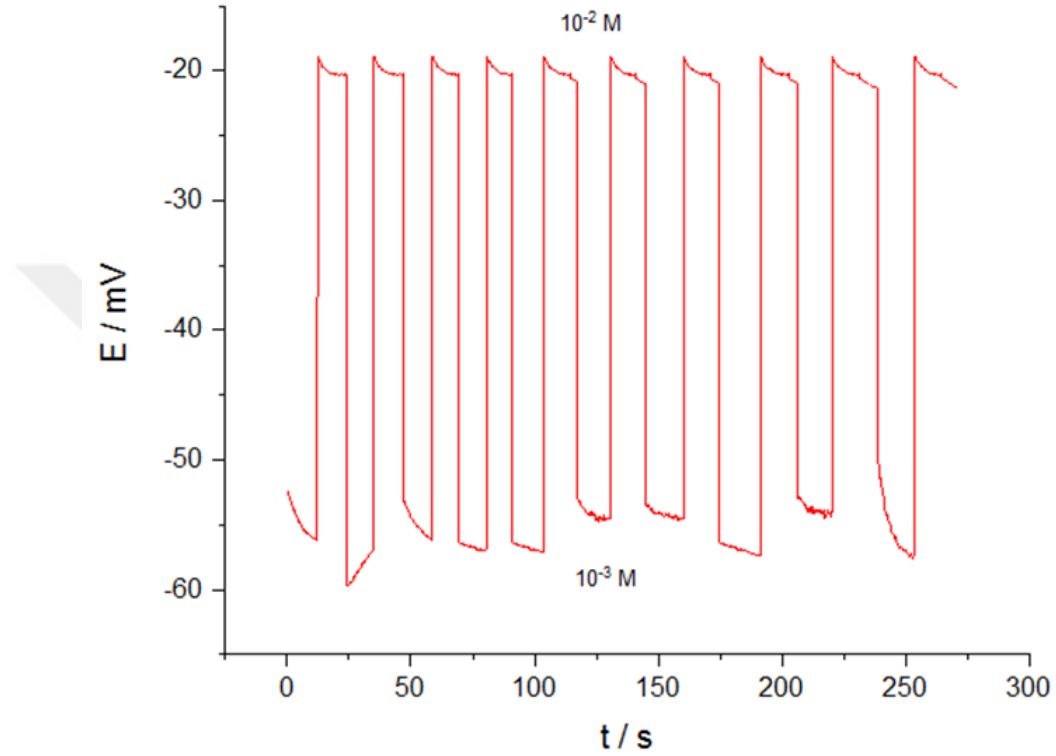
Şekil 3.2 AT-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için)



Şekil 3.3 AT-seçici sensöre ait kalibrasyon grafiği

3.4. Tekrarlanabilirlik Çalışması

10^{-3} - 10^{-2} - 10^{-3} M derişim aralığındaki standart AT çözeltilerine (düşük derişimden yüksek derişime doğru ve tekrar düşük derişime dönüş) sırasıyla daldırılan ve 10 kez tekrarlanan AT-seçici sensörün potansiyometrik davranışı Şekil 3.4'de görülmektedir.



Şekil 3.4 AT-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği

Geliştirilen AT-seçici sensörün doğrusal çalışma aralığına karşılık gelen potansiyel değerleri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Tablo 3.2'de verilmiştir. Şekil 3.4 ve Tablo 3.2 incelendiğinde sensörün özellikle çalışma aralığında tekrarlanabilir sonuçlar verdiği ve tekrarlanabilirliği birbirine yakın olduğu söylenebilir.

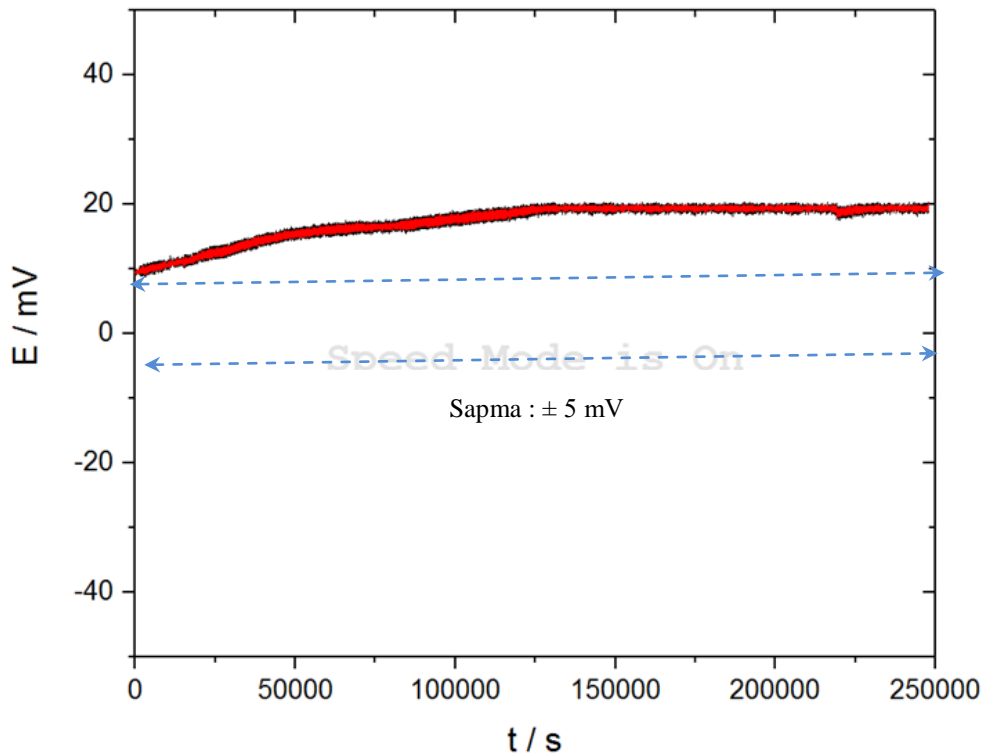
Tablo 3.2 AT-seçici sensöre ait ortalama ve standart sapma değerleri

Derişim (mol/L)	Ölçümler (mV)										$\bar{X} \pm S$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10^{-2}	-20,2	-20,0	-20,3	-20,3	-20,6	-20,5	-20,6	-20,7	-20,8	-20,9	-20,5±0,3
10^{-3}	-55,8	-57,6	-55,7	-56,9	-56,7	-54,7	-54,5	-57,0	-53,8	-56,9	-56,0±1,3

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

3.5. Kararlılık Çalışması

AT-seçici sensörün kararlılığını belirlemek amacıyla yaklaşık 3 gün süre ile sürekli ölçüm alınmıştır. Şekil 3.5’de 10^{-2} M standart AT çözeltisine uzun süre daldırılan sensör için elde edilen potansiyel zaman grafiği görülmektedir. Grafik analizi sonucu kayma miktarının yaklaşık olarak ± 5 mV olduğu hesaplanmıştır. Geliştirilen sensörün uzun süreli ölçüm sırasında oldukça kararlı olduğu söylenebilir.



3.6. Seçicilik Çalışması

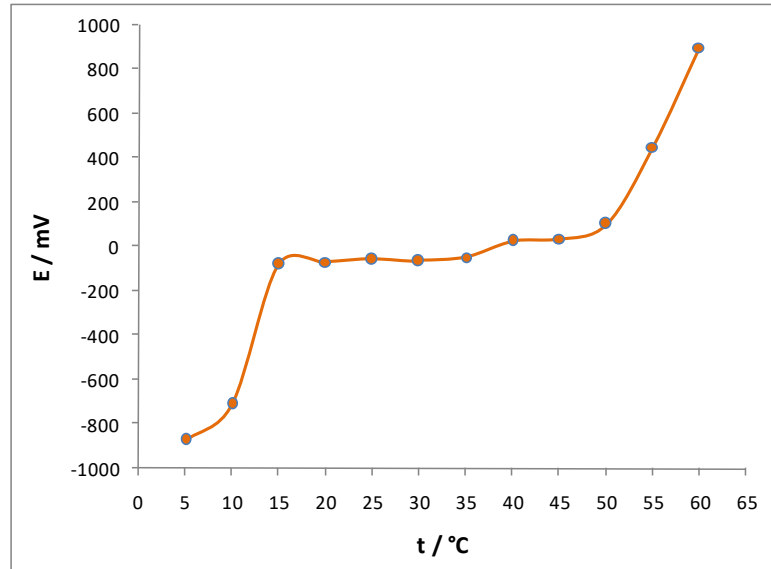
Geliştirilen AT-seçici sensörlerin atenolol yanında diğer iyonlara karşı seçiciliği incelenmiştir. Bu amaçla Na, K^+ , Ca^+ , NH_4^+ , Pb^{+2} , Ni^{+2} , Co^{+2} , Cu^{+2} iyonlarının 10^{-2} M 50 mL çözeltileri hazırlanarak en iyi çalışma performansı gösteren elektrot ile ölçüm alınmıştır ve ayrı çözelti metodu [22] ile seçicilik katsayıları hesaplanmıştır (Tablo 3.3). Sensörün birçok tür yanında atenolole karşı seçici davrandığı söylenebilir. Ancak Cr^{+3} ve Fe^{+3} gibi iyonik türlerle temas eden sensörün dengeye gelme zamanının oldukça uzadığı ve bu türlerden olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir.

Tablo 3.3 AT- seçici sensör için hesaplanan seçicilik katsayıları

Mn^+	$Logk_{AT, M^{n+}}^{pot}$
AT	0
K^+	-0,87
Na^+	-1,09
NH_4^+	-1,17
Pb^{2+}	-1,33
Cu^{2+}	-1,52
Ni^{2+}	-1,68
Ca^{2+}	-1,90
Co^{2+}	-2,20

3.7. Sıcaklık-Performans Çalışması

Geliştirilen sensörlerin optimum çalışabileceği sıcaklık aralığının tespit edilmesi amacıyla 10^{-3} M standart AT çözeltisi 5 °C'den 60 °C'ye kadar belirli aralıklarla sıcaklığı değiştirildi. Her sıcaklık değişimi için potansiyel ölçümü yapıldı. AT seçici sensörün sıcaklık değişimine karşı davranışı grafiksel olarak Şekil 3.6'da görülmektedir.



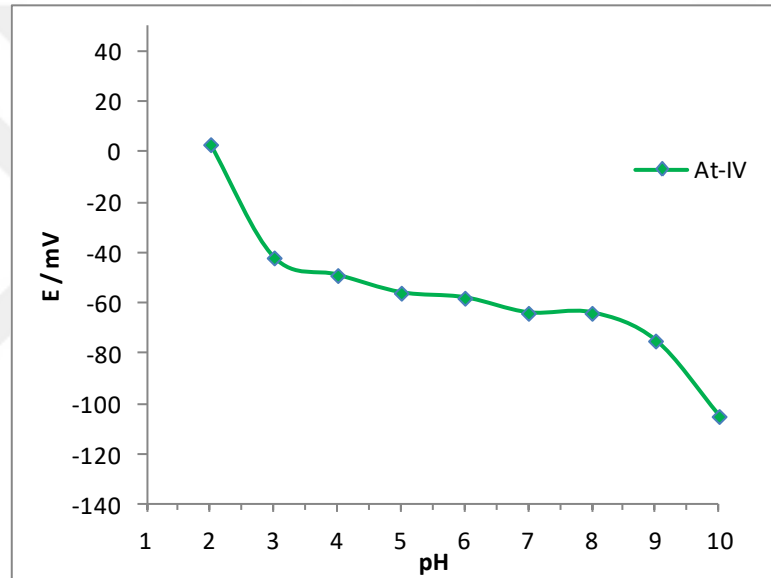
Şekil 3.6 AT seçici sensörün sıcaklığa karşı davranışı

Şekil 3.6 incelendiğinde; geliştirilen AT seçici sensörün yaklaşık olarak 15-35°C sıcaklık aralığında performansında çok fazla bir değişim (± 5 mV) 15-50°C sıcaklık

aralığında ise bir miktar sapma ile çalıştığı görülmektedir. Ayrıca 50 °C'nin üzerinde yapılan ölçümlerden sonra sensörün deforme olduğu tespit edilmiştir. Sensör performansının 15 °C'nin altında ve 50 °C'nin üzerinde sıcaklık değişiminden oldukça fazla etkilendiği görülmektedir.

3.8. pH Çalışma Aralığı

Geliştirilen AT-seçici sensörlerin çalışma aralıkları, AT derişimi 10^{-3} M olarak sabit olan tampon çözeltiler kullanılarak araştırıldı. AT seçici sensörün pH'ya karşı davranışı grafiksel olarak Şekil 3.7'de görülmektedir.



Şekil 3.7 AT seçici sensörün pH'ya karşı davranışı

Şekil 3.7 incelendiğinde; AT-seçici sensörün yaklaşık pH: 3,0-8,0 aralığında potansiyel değişiminin oldukça az olduğu ve pH: 3,0'den daha küçük ve pH:8,0'den daha büyük pH değerlerinde ise potansiyelin değişim gösterdiği görülmektedir. Bu durum düşük pH değerlerinde sensörün H_3O^+ iyonuna karşı duyarlı olmasından, yüksek pH değerlerinde ise ortamda oluşabilecek muhtemel hidroksit türevlerinin varlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Geliştirilen PVC-membran AT seçici sensörlerin belirlenen bazı potansiyometrik performans karakteristikleri Tablo 3.4'de toplu olarak verilmiştir.

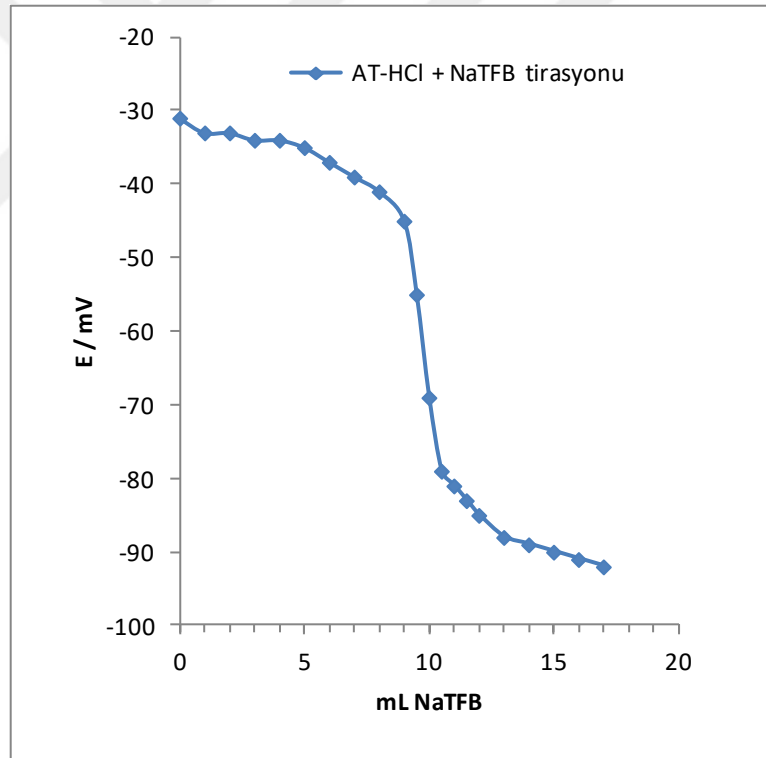
Tablo 3.4 AT seçici sensörün bazı performans karakteristikleri

Doğrusal Değişim Aralığı, mol.L ⁻¹	mV Değişimi (her 10 kat için) *	Cevap Zamanı, s	Tayin Limiti, mol.L ⁻¹	Kullanım ömrü, hafta	pH Çalışma Aralığı	Sıcaklık Çalışma Aralığı, °C
10 ⁻² -2,5x10 ⁻⁵	36,6 ± 2,6	10-12	1,26x10 ⁻⁵	4-6	3-8	20-55

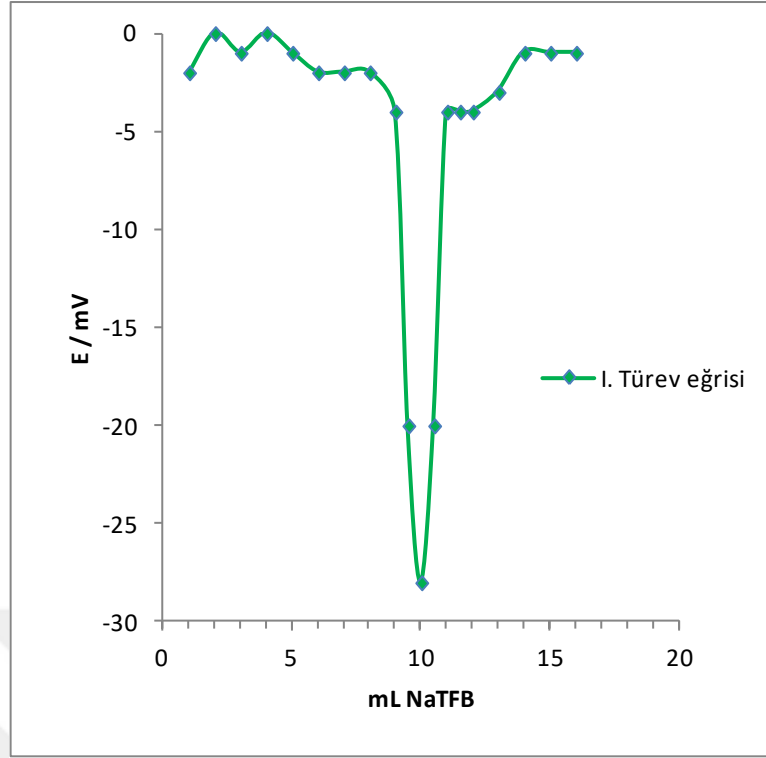
(* n=3 için Ortalama Standart Sapması ile birlikte verilmiştir.)

3.9. Titrasyon Uygulaması

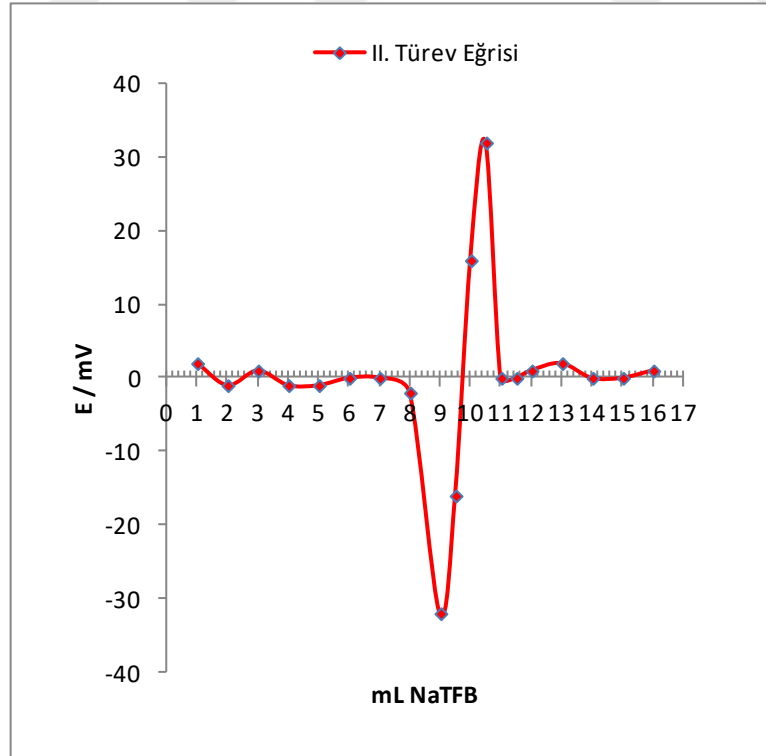
10 mL 10⁻² M standart AT-HCl çözeltisinin 10⁻² M NaTFB çözeltisi ile titrasyonunda, sensörün indikatör elektrot olarak sergilemiş olduğu potansiyometrik davranışı Şekil 3.8-3.10'da, dönüm noktası değerleri de Tablo 3.5'de görülmektedir.



Şekil 3.8 AT-seçici sensörün indikatör elektrot olarak davranışı (Titrasyon eğrisi)



Şekil 3.9 AT-HCl ile NaTFB titrasyonu için I. türev eğrisi



Şekil 3.10 AT-HCl ile NaTFB titrasyonu için II. türev eğrisi

Tablo 3.5 AT seçici sensör ile ATHCl-NaTPB titrasyonu için dönüm noktası değerleri

	Dönüm noktası mL	AT miktarı g/L	% Bağlı hata
Deneysel	9,8 ± 0,5	2,61± 0,13	1,88
Teorik*	10,00	2,66	

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

3.10. Gerçek Numune Analizi

Atenolol içeren ticari ilaç numunesinin mikrosensör ile analizi Bölüm 2.2.4.’de anlatılan yöntemle gerçekleştirildi ve ilaç içeriğinin atenolol miktarı hesaplandı (Tablo 3.6).

Tablo 3.6 AT-seçici sensör ile ticari ilaç numunesi için hesaplanan AT miktarları

Numune	Tablet başına AT miktarları, mg		% Bağlı Hata	% BSS
	Potansiyometrik Metot *	Kutu İçeriği		
Tensinor®	108,10 ± 5,25	100	8,1	4,85

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

Elde edilen sonuçlara istatistiksel t-testi uygulandı “*Yok Hipotezi*” kabul edildi.

$t = (\mu - \bar{x}_d) \cdot \sqrt{n} / S_d$ eşitliğinden hesaplanan t değeri (2,18) %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 atenolol miktarları birbirinden önemli derecede farklı değildir*” sonucuna varıldı.

Geliştirilen AT-seçici potansiyometrik mikrosensör atenolole 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 37 mV civarındadır. Geliştirilen sensör düşük atenolol konsantrasyonlarına ($\sim 10^{-6}$ M) duyarlılık sergilerken, tayin sınırı $1,26 \times 10^{-5}$ M ve cevap zamanı ise 12 s’den daha kısadır. Sensör geniş pH (3-8) ve sıcaklık (~ 20 -55 °C) aralığında performans

sergilemektedir. Sensörler 4 haftadan daha uzun süre potansiyometrik davranışında bozulma olmaksızın kullanılmıştır.



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma kapsamında, iyon çifti yöntemi ile sentezlenen bileşiğin iyonofor olarak kullanımı ile AT-seçici PVC membran potansiyometrik mikrosensör geliştirilmiştir. Geliştirilen mikrosensör potansiyometrik titrasyonlarda indikatör elektrot olarak başarı ile kullanılmıştır. Geliştirilen AT-seçici sensör ile farmasötik numunede bulunan atenololün ekonomik, hızlı, doğru, seçici ve tekrarlanabilir tayini başarı ile gerçekleştirilmiştir.

Geliştirilen mikrosensör düşük ölü hacme sahip akış hücreleri hazırlamaya uygun tiptedir. Dolayısıyla kromatografi gibi hareketli ortamlarda dedektör olarak rahatlıkla uygulanma imkanına sahiptir.

5. KAYNAKLAR

- [1]. <http://www.bilgihastanesi.com.tr/icerikdetay.aspx?MENUID=169&ICERIKID=188>. Web adresinden 10.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [2]. http://ailehekimligi.gov.tr/index.php?catid=81:kronikhastalklar&format=pdf&id=515:%20hipertansiyon&Itemid=239&option=com_content&view=article. Web adresinden 15.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [3]. Covington A.K., 1974. Ion-Selective Electrodes, Anal. Chem., *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 355-406.
- [4]. YOLCU, M. 2008. Seçici Kondüktometrik Ve Potansiyometrik Mikro-Sensörlerin Ve Hareketli Ölçüm Sistemlerinin Çevre Örneklerine Uygulanması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, FenBilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, pp. 127 , Samsun
- [5]. <http://www.hipertansiyonmd.com/halkkosesi7/> Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [6]. <http://www.telesaglik.gov.tr/seyir-sagligi/hipertansiyon-nedir/>. Web adresinden 15.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [7]. http://ailehekimligi.gov.tr/index.php?catid=81:kronikhastalklar&format=pdf&id=515:%20hipertansiyon&Itemid=239&option=com_content&view=article. Web adresinden 15.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [8]. www.tkd-online.org.UKSPUKSP/Bolum06.pdf. Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [9]. www.tfd.org.tr/uploads/file/TFD_kitap_2000/BOLUM06.pdf. Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [10]. https://tr.wikipedia.org/wiki/Ana_Sayfa Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [11]. <http://home.anadolu.edu.tr/~yozkay/3.%20Hafta.pptx>. Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [12]. http://www.turkhipertansiyon.org/egitim_doc/9harun_akar.pdf. Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.

- [13]. <http://www.saglikocagim.net/ramipril-nedir-ramiprilin-yan-etkileri/> Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [14]. <http://www.ilacweb.com/diovan-film-tablet/> Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [15]. http://anh.gov.tr/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1035&Itemid=414 Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [16]. <http://www.halksagligiens.hacettepe.edu.tr/dunyasaglikgunu/10.pdf>. Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [17]. El-Ghobashy, M.R., Zaazaa, H.E. 2010. Membrane electrodes for determination of two antihypertensive drugs in pharmaceutical formulations of either single or binary mixtures and in biological fluids. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 4(3):217-222.
- [18]. Shamsipur, M. and Jalali, F. 2005. Preparation of an Atenolol Ion-Selective Electrode and its Application to Pharmaceutical Analysis, *Analytical Letters*, 38: 401–410.
- [19]. Wong, A., Lanza, M.R.V., Sotomayor, M.D.P.T. 2010. Development and Application of a Highly Selective Biomimetic Sensor for Detection of Captopril, an Important Ally in Hypertension Control, *Combinatorial Chem. & High Throughput Screening* 13, 666-674.
- [20]. Gupta, V.K., Jain R., Agarwal, S., Mishra, R., Dwivedi, A. 2011. Electrochemical determination of antihypertensive drug irbesartan in pharmaceuticals, *Analytical Biochemistry*, 410, 266–271.
- [21]. Skoog D.A., West D.M. and Holler F.J., 1990. Fundamentals of Analytical Chemistry, Saunders College Publishing, Rinehart and Winston Inc., 496 p.
- [22]. IUPAC Analytical Chemistry Division, Commission on Electroanalytical Chemistry, 1994. Recommendations for nomenclature of Ion-selective Electrodes, *Pure Appl. Chem.*, 66, 2527-2536
- [23]. Valcarel, M., Luque De Castro M. D., 1987. *Flow-Injection Analysis*. Department of Analytical Chemistry. University of Cordoba, Spain.
- [24]. 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.

6. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Yağlıdere’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Giresun Cumhuriyet ilkokulunda tamamladı. Lise öğrenimini 2007 yılında Giresun Atatürk Lisesinde tamamladı. 2009 yılında girdiği Bülent Ecevit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde hazırlık okudu. 2010 yılında Giresun Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne yatay geçiş yaptı. Aynı bölümden 2014 yılında mezun oldu. 2014 yılı Güz Yarıyılında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans programında öğrenimine başladı.

