



GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FLUOKSETİN SEÇİCİ POTANSİYOMETRİK MİKROSENSÖR
GELİŞTİRİLMESİ VE ANTİDEPRESAN İLAÇLARDA UYGULANMASI

DUYGU DUMAN

MART 2017

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**FLUOKSETİN SEÇİCİ POTANSİYOMETRİK MİKROSENSÖR
GELİŞTİRİLMESİ VE ANTİDEPRESAN İLAÇLARDA UYGULANMASI**

DUYGU DUMAN

MART 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

Prof. Dr. Müberra ANDAÇ

Doç. Dr. Saim TOPÇU

Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU

ÖZET

FLUOKSETİN SEÇİCİ POTANSİYOMETRİK MİKROSENSÖR GELİŞTİRİLMESİ VE ANTİDEPRESAN İLAÇLARDA UYGULANMASI

DUMAN, Duygu

Giresun Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU

MART 2017, 52 sayfa

Antidepresan ilaç etken maddelerinden biri olan fluoksetin (FX)'e seçici yeni tip PVC membran katı-hal mikrosensör geliştirildi. FX-seçici mikrosensörün potansiyometrik performansı durgun ortamlarda test edildi. Geliştirilen mikrosensör her 10 kat fluoksetin konsantrasyonu değişimine karşı yaklaşık 60 mV'luk bir eğime sahip iken, cevap zamanı kısa (<12 s) ve kullanım ömrü uzundu (4-6 hafta). FX-seçici sensörün doğrusal davranış sergilediği derişim aralığı 10^{-2} - 5×10^{-5} mol.L⁻¹ ve tayin sınırı ise $3,16 \times 10^{-5}$ M olarak belirlenmiştir. Hazırlanan sensör geniş pH (3-8) ve sıcaklık (~10-30 °C) aralığında performans sergilemektedir. Hazırlanan sensör fluoksetine karşı diğer bazı iyonik türler yanında iyi bir seçicilik sergiledi. Hazırlanan FX-seçici potansiyometrik mikrosensör kullanılarak farmasötik ilaç numunelerinde fluoksetin tayini başarıyla gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan, Fluoksetin, İlaç, Potansiyometri, Mikrosensör

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF FLUOXETINE SELECTIVE POTENTIOMETRIC MICROSENSOR AND APPLICATION IN ANTIDEPRESSANT DRUGS

DUMAN, Duygu

University of Giresun

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Murat YOLCU

MARCH 2017, 52 sayfa

A novel selective PVC membrane solid-state microsensor was developed for fluoxetine (FX) that as using an antidepressant drug. The potentiometric performances of prepared FX-selective microsensors were tested under static conditions. This microsensor performed good behaviour (~ 60 mV/per decade) in fluoxetine solutions with a short response time (< 12 s) and long life-time (4-6 weeks). The prepared FX-selective sensor exhibited a linear response towards fluoxetine in a wide concentration range ($\sim 10^{-2}$ - 5×10^{-5} mol.L⁻¹). The prepared sensor also exhibited good selectivity towards fluoxetine than the other ions with wide pH (3-8) and temperature (~ 10 - 30 °C) ranges. The prepared FX-selective potentiometric microsensor was successfully utilized for the determination of fluoxetine in pharmaceutical samples.

Keywords: Antidepressant, Fluoxetine, Drug, Potentiometry, Microsensor

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın y¼r¼t¼lmesi sırasında gerek bilgi birikiminden gerek manevi birikiminden yararlandığım saygıdeğer danışman hocam **Yrd. Doç. Dr. Murat YOLCU**'ya teőekk¼rlerimi sunarım. Hayatımın her aőamasında beni daima destekleyen, maddi ve manevi yanımda olan sevgili aile ¼yelerim; annem **Leyla DUMAN'a**, babam **Nevzat DUMAN'a** ve ablam **Didar DUMAN'a** t¼m içtenliğimle teőekk¼r ederim. Bu s¼re zarfında bana her zaman g¼venen dostlarıma da iten bir teőekk¼r¼ borç bilirim.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ	1
1.1. Depresyon Nedir ?	2
1.2. Depresyonun Nedenleri	3
1.3. Depresyonun Tedavi Yöntemleri.....	4
1.3.1. Biyolojik Tedaviler	4
1.3.2. Medikal Psikoterapotik Tedaviler.....	4
1.4. Depresyon Tedavisinde Kullanılan İlaç Etken Maddeler	5
1.4.1. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)	6
1.4.2. Trisiklik antidepresanlar (TSA)	9
1.4.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	12
1.4.4. Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI).....	13
1.4.5. Noradrenalin Seçici Geri Alım İnhibitörleri (NARI)	14
1.4.6. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI).....	14
1.4.7. Diğer İlaç Etken Maddeler.....	15
1.5. İlaç Analiz Yöntemleri.....	16
1.5.1. Elektroanalitik Yöntemler.....	16
1.6. Antidepresan İlaç Analizleri İçin Bazı Literatür Uygulamaları.....	18
1.7. Potansiyometri	23
1.7.1. Potansiyometrik Tayin İlkesi	24
1.7.2. Referans Elektrotlar	26
1.7.3. İyon-Seçici Elektrotlar	27

1.7.4. İyon-Seçici Elektrotların Performansına Etki Eden Faktörler	29
1.7.5. İyon-Seçici Elektrotların Uygulamaları	32
1.8. Çalışmanın Amacı.....	34
2. MATERYAL VE METOT.....	35
2.1. Materyal	35
2.1.1. Kullanılan Kimyasallar	35
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	35
2.2. Metot.....	35
2.2.1. FXTFB İyon Çifti Sentezi.....	35
2.2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması	36
2.2.3. İyon-Seçici Mikrosensörün Hazırlanması	36
2.2.4. Çalışma Yöntemi	37
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	38
3.1. Fluoksetin (FX) - 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. pH Çalışma Aralığı	42
3.7 Sıcaklık-Performans Çalışması.....	43
3.8. Seçicilik Çalışması.....	45
3.9. Titrasyon Uygulamaları	45
3.10. Gerçek Numune Analizleri	47
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
5. KAYNAKLAR	50
6. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1	Saç ve mekonyumda bulunan standart etken madde miktarları	22
Tablo 1.2	Bebeğin gelişimsel dönemleri ile birlikte alınan etken madde miktarları	22
Tablo 3.1	FX-seçici sensörler için membran bileşimleri ve performans özellikleri	38
Tablo 3.2	FX-seçici sensöre ait ortalama ve standart sapma değerleri	41
Tablo 3.3	FX-seçici sensörün bazı performans karakteristikleri	44
Tablo 3.4	FX-seçici sensör için hesaplanan seçicilik katsayıları	45
Tablo 3.5	FX-seçici sensör ile titrasyonu için belirlenen dönüm noktası değerleri	47
Tablo 3.6	FX-seçici sensör ile ticari ilaç numuneleri için hesaplanan FX miktarları	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 İproniazid'in kimyasal yapısı	6
Şekil 1.2 İzokarboksazid'in kimyasal yapısı	7
Şekil 1.3 Tranilsipromin'in kimyasal yapısı.....	7
Şekil 1.4 Fenelzin'in kimyasal yapısı.....	7
Şekil 1.5 Klorgilin'in kimyasal yapısı.....	8
Şekil 1.6 Moklobemid'in kimyasal yapısı.....	8
Şekil 1.7 Trisiklik antidepresanların genel kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.8 İmipramin'in kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.9 Amitriptilin'in kimyasal yapısı	10
Şekil 1.10 Desipramin'in kimyasal yapısı.....	10
Şekil 1.11 Nortriptilin'in kimyasal yapısı	11
Şekil 1.12 Doksepin'in kimyasal yapısı	11
Şekil 1.13 Protriptilin'in kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.14 İmipramin ve türevlerinin kimyasal yapıları.....	12
Şekil 1.15 Fluoksetin'in kimyasal yapısı.....	12
Şekil 1.16 Venlafaksin'in kimyasal yapısı	13
Şekil 1.17 Milnasipran'ın kimyasal yapısı	13
Şekil 1.18 Duloksetin'in kimyasal yapısı	14
Şekil 1.19 RBK'nın kimyasal yapısı	14
Şekil 1.20 Bupropion'un kimyasal yapısı.....	15
Şekil 1.21 Minaprin'in kimyasal yapısı.....	15
Şekil 1.22 Fluoksetin çözeltisinde sıvı membran (a) ve kaplama grafit (b) elektrot için kalibrasyon grafikleri.....	18
Şekil 1.23 RBK içeren tablet çözeltilerinin voltamogramlarının derişimle değişimi (Üst: (A) KDV ve (B) KDKAdSV ; Alt: (A) DPV ve (B) DPKAdSV)	19
Şekil 1.24 Titanyum 4'ün spektrumu	20
Şekil 1.25 Demir III tiyosiyanoat'ın absorpsiyon spektrumu	20
Şekil 1.26 Doksepin'in kimyasal yapısı	20
Şekil 1.27 Doksepin'in absorpsiyon spektrumu	21
Şekil 1.28 Kan plazmasında doksepin kromotogramları.....	21
Şekil 1.29 Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi	23

Şekil 1.30 Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi.....	24
Şekil 1.31 o-fenantrolin'in yapısı	28
Şekil 1.32 Potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat'ın yapısı	29
Şekil 1.33 Bazı lityum iyonoforların yapısı.....	29
Şekil 1.34 IUPAC'a göre cevap zamanı	30
Şekil 1.35 IUPAC'a göre tayin limiti	31
Şekil 1.36 Basit bir kalibrasyon grafiği	33
Şekil 2.1 Geliştirilen sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri	36
Şekil 3.1 FX-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği.....	39
Şekil 3.2 FX-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için)	40
Şekil 3.3 FX-seçici sensöre ait kalibrasyon grafiği	40
Şekil 3.4 FX-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği	41
Şekil 3.5 FX-seçici mikrosensöre ait kararlılık grafiği.....	42
Şekil 3.6 FX-seçici sensörün pH'ya karşı davranışı.....	43
Şekil 3.7 FX-seçici sensörün sıcaklığa karşı davranışı.....	44
Şekil 3.8 FX-seçici sensörün indikatör elektrot olarak davranışı (Titrasyon eğrisi)	46
Şekil 3.9 FX-HCl NaTFB titrasyonu için I. türev eğrisi	46
Şekil 3.10 FX-HCl 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

FX	: Fluoksetin
NaTfB	: Sodyum tetra fenil borat
RE	: Referans elektrot
DKE	: Doygun kalomel elektrot
HCl	: Hidroklorik asit
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ISE	: İyon seçici elektrot
ISFET	: İyon-seçici alan etki transistörleri
IUPAC	: Uluslararası uygulamalı kimya birliği
PVC	: Polivinil klorür
NPOE	: o-Nitrofeniloktiletler
THF	: Tetrahidrofur
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı

1. GİRİŞ

Depresyon günümüzün toplumsal sağlık sorunları arasında önemli bir yer almaktadır. Bu yüzden iş gücü, verimlilik ve ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. Toplumumuzda genel olarak hastalık olarak nitelendirilmemesi nedeniyle tedavi yoluna da gidilmeyen depresyon; ruhsal, fiziksel ve biyokimyasal değişimlere neden olarak kronikleşmekte ve kişiye zarar vermektedir. Depresyonda; ilaç tedavisi en çok kullanılan tedavi türüdür. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaç etken maddeler ile yapılan çalışmalara sıkça rastlanmaktadır [1].

Birçok ilaç analizleri yüksek maliyetli cihazlarla gerçekleştirilmektedir. Ekonomik, hızlı, duyarlı, seçici ve basit metotlarla ilaç etken maddelerin tayini son derece önem arz etmektedir. İyon seçici elektrotlar (İSE)'in geliştirilmesi ve uygulamaları ile ilgili çalışmalar son 40 yıldır hız kazanarak devam etmektedir [2]. 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 birçok alandaki tayinlerde sıklıkla kullanılmaktadır [3].

Bu çalışmada antidepresan tedavisinde etken madde olarak kullanılan fluoksetin-HCl (FXHCl) ile sodyumtetrafenilborat (NaTPB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, bu iyon çiftinin iyonofor olarak kullanılması ile fluoksetin seçici PVC-membran mikrosensörlerin hazırlanması, potansiyometrik performanslarının araştırılması ve analitik uygulamalarının yapılması amaçlanmıştır.

1.1. Depresyon Nedir ?

Duygu durum bozuklukları olarak tanımlanan depresyon aslında çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Tarihi belgeler incelendiğinde; Homeros'un kitaplarında yer alan karakterler ve M.Ö. 450 yıllarında Hipokrat'ın *melankoli* terimini kullanması gibi hususlar depresyonun oldukça eski bir hastalık olduğunun kanıtı olarak kabul edilmektedir [1].

Depresyon; birçok belirtileri içeren sendromdur. Bunlar; derin üzüntülü bir duygu durum içinde düşünce, konuşma ve hareketlerde yavaşlama ve durgunluk, değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık, intihar gibi duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içermektedir. Bu sendrom, sadece bilişsel değil duygusal alanlarla ilgili de bir çok belirtiyi kapsamaktadır. Bu belirtiler başlangıçta hafif düzeyde olsa da ilerleyen aşamalarda şiddetli düzeylere çıkabilmektedir. Depresyon, birinci öncül olarak bir duygudurum bozukluğu biçiminde ortaya çıkabileceği gibi, birçok psikiyatrik ve tıbbi durumda ikinci öncül olarak da görülebilmektedir. Depresyon aynı zamanda yaygınlık, kronikleşme, tekrarlama oranlarının yüksek olması, iş gücü kaybı ve intihar riskini de artırması sebebiyle önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. [2].

Duygu durum bozukluklarında, kişinin kendisini aşırı derecede iyi hissetmesi veya depresyon ilk belirtilerdir. Ortaya çıkan klinik tabloya birçok belirti eşlik edebilmektedir. Hüzünle başlayarak yoğun kedere kadar uzanan bir duygu durum bozukluğu olarak bilinen depresyon, aynı zamanda ruhsal çöküntü olarak da bilinen bir hastalıktır. Bazı hastalarda enerji ve ilgi kaybı, yoğunlaşma güçlüğü, suçluluk duygusu, iştah azalması, intihar düşüncesi gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Bu durumun nedeni, hastaların çökkün duygu durum denilen hal içerisinde olmalarıdır. Depresyonun belirtileri şunlardır; hayattan eskisi kadar zevk almama, uykusuzluk, isteksizlik, yorgunluk, iştahsızlık, unutkanlık ve cinsel ilgide azalmadır. Toplumsal ilişkilerin yanı sıra mesleki işlevsellikte bozulma olarak da bu değişiklikler ortaya çıkabilmektedir [4].

1.2. Depresyonun Nedenleri

Günümüzde depresyonun kaynağını açıklamaya yönelik çalışmalar önemle sürdürülmektedir. Beynin kimyasının depresyona yol açtığı genel bir yaklaşımdır. Duygular, beyinde bulunan karmaşık sinir sistemiyle yönetilir. Kimyasal iletiler yolu ile iletilen bilgi, sinir hücreleri arasındaki iletişim ağının kurulduğu sinaps olarak tanımlanan geçiş noktalarından iletilmektedir. Bunun bir sonucu olarak, klinik ruhsal çöküntünün kimyasal iletilerinin (noradrenalin, dopamin, serotoninin gibi monoaminler) düzensizliğinden ve yetersizliğinden kaynaklandığı kabul edilir. Duygu durum bozuklukları çeşitli alt gruplara ayrılır. Bu gruplama; kalıtsal faktörlere, normal durumdan farklılaşma düzeylerine, hastaların öykülerine ve tedaviye verdikleri yanıtlara, hastalığın seyrine ve sonlanmasına göre belirlenir. Depresyon, sınıflandırma sistemlerine göre çeşitlilik gösterir. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı” (DSM-IV)’na göre, esas olarak şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar
- Delirium, Demans, Amnestik ve Diğer Kognitif Bozukluklar
- Başka Bir Yerde Sınıflandırılmayan Genel Tıbbi Bir Duruma Bağlı Mental Bozukluklar
- Madde Kullanımı ile İlişkili Bozukluklar
- Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar
- Duygudurum Bozuklukları
- Depresif bozukluklar
- İki uçlu (bipolar) bozukluklar
- Madde kullanımına ilişkin bozukluklar
- Başka türlü adlandırılmayan bozukluklar
- Anksiyete Bozuklukları
- Somatoform Bozukluklar
- Yapay Bozukluklar
- Dissosiyatif Bozukluklar
- Cinsel Bozukluklar ve Cinsel Kimlik Bozuklukları

- Yeme Bozuklukları
- Uyku Bozuklukları
- Başka Bir Yerde Sınıflandırılmamış Dürtü Denetimi Bozuklukları
- Uyum Bozuklukları
- Kişilik Bozuklukları
- Klinik İlgi Odağı Olabilecek Diğer Durumlar

Toplumda en yaygın olarak bilinen depresyon başta olmak üzere, duygu durum hastalıkları da bilinen bozukluklar arasındadır. Duygu durum bozukluklarına neden olan faktörler; biyokimyasal denge bozuklukları, hormon bozuklukları, kalıtsal yatkınlıklar, ameliyatlar, gebelik ve enfeksiyon hastalıkları gibi alt başlıkları içermektedir. Biyolojik nedenler ve psikososyal nedenler de birbirleri ile etkileşerek duygu durum bozukluklarına neden olabilirler. Depresyonla ortaya çıkan bedensel sağlığın zayıflaması, ölüm riskinin artması, yalnızlaşma, boşanma gibi sosyal; sağlık hizmetlerinin fazla kullanılması gibi bedensel; özyıkım, yaşam niteliğinin azalması, bilişsel yetilerde zayıflama gibi psikolojik alanlarda görülür. [2].

1.3. Depresyonun Tedavi Yöntemleri

1.3.1. Biyolojik Tedaviler

- İlaç Tedavisi
- Tıbbi İlaçların Düzenlenmesi
- Psikotrop İlaçlar:
 - ✓ Anksiyolitikler,
 - ✓ Antidepresanlar,
 - ✓ Nöroleptikler, diğer M.S. S. (merkezi sinir sistemi) ilaçlar
- ECT, Faradizasyon uygulamaları

1.3.2. Medikal Psikoterapotik Tedaviler

- Davranışsal teknikler
- Psikoterapi uygulamaları
- Eğitim ve bilgilendirme

- Destekleyici yaklaşım
- Ansertivite eğitimi
- İçgörü kazandıncı teknikler (Gestalt-yönelimli)
- Kısa dinamik psikoterapi
- Kognitif psikoterapi
- Relaksasyon
- Kısa psikoterapiler ve kriz müdahale yöntemleri
- Aile tedavisi
- Grup psikoterapileri

Elektro konsültiv terapisinin ve psikoterapisinin depresyonun tedavisinde iyileştirici etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Günümüzde depresyon tedavisi için antidepresan ilaçlar büyük ölçüde kullanılmaktadır.[5].

Günümüzde psikoaktif ilaçlar olarak bilinen; alkol, tütün, afyon, esrar, kokain, peyote gibi maddeler çok eski çağlardan beri insan psikolojisini çeşitli amaçlarla etkilemek, acı dindirmek ya da keyif vermek amacı ile kullanılmıştır. [2].

Psikofarmakolojik çalışmalar çağdaş anlamda 20. yüzyılın ikinci yarısında başlamıştır. Büyük bir hızla da gelişmiştir. Günümüzde yeni ilaçlar sunulmakla birlikte depresyonun tedavisinde etkili ilaçlar kullanılmaktadır. Depresyon ilaçları; etki mekanizmaları, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri açısından farklılık göstermektedirler. Bununla birlikte; etkinlikleri ve etki hızları açısından birbirinden farklı değildir. Bu nedenle antidepresan ilaç seçiminde yan etkilerinin ve ilacın etkileşim özelliklerinin dikkate alınması gerekmektedir. [6].

1.4. Depresyon Tedavisinde Kullanılan İlaç Etkin Maddeler

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)
 - ✓ Seçici olmayan ve geri dönüşsüz MAOI

- ✓ Seçici ve geri dönüşsüz MAOI
 - ✓ Seçici ve geri dönüşlü MAOI
-
- Trisiklik antidepresanlar (TSA)
 - Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
 - Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)
 - Noradrenalin seçici geri alım inhibitörleri (NARI)
 - Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI)

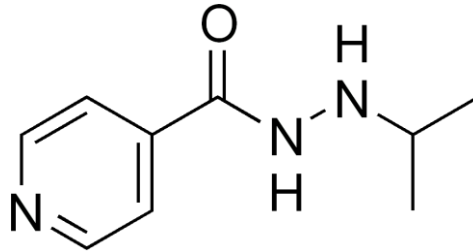
İproniazid, depresyonun tedavisinde başarılı olan antidepresan ilaçların ilk örneğidir. Ancak, bu sınıftaki ilaçlar potansiyel öldürücü ilaç etkileşimleri ve yan etkileri yüzünden günümüzde en az yaygınlıkla kullanılmaktadır. Bu ilaç, bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan ve tüberküloz hastalarının kullanımı sırasında depresyona iyi geldiği tesadüfen fark edilen bir ilaçtır. [6].

1.4.1. Monoamin Oksidaz Inhibitörleri (MAOI)

1.4.1.1. Seçici Olmayan ve Geri Dönüşsüz MAOI

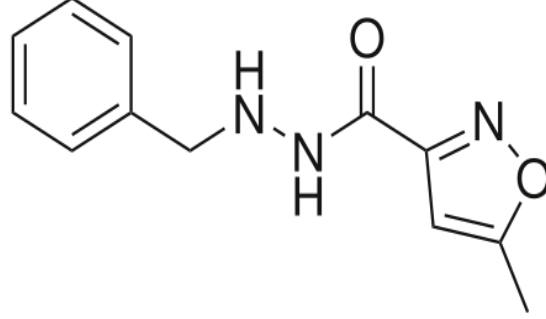
Seçici olmayan ve geri dönüşsüz MAOI grubuna giren bazı örnek ilaç etken maddelerin kimyasal yapıları sırasıyla Şekil 1.1-1.4’de gösterilmiştir. [7];

İproniazid: Depresyon tedavisinde kullanılan ilk ilaç, bir monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan ve tüberküloz hastalarının kullanımı sırasında depresyona iyi geldiği tesadüfen fark edilmiştir. [6].



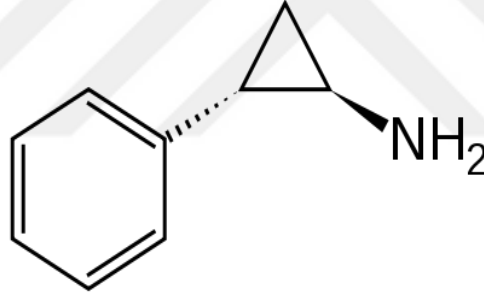
Şekil 1.1 İproniazid’in kimyasal yapısı

İzokarboksazid: Öncelikle duygu durum ve anksiyete bozuklukları tedavi etmek için kullanılır. Aynı zamanda, Parkinson hastalığı gibi bozuklukların tedavisinde de etkilidir.



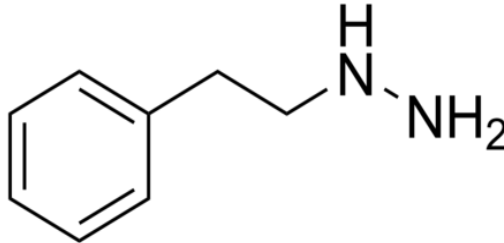
Şekil 1.2 İzokarboksazid'in kimyasal yapısı

Tranilsipromin: En önemli yan etkisi, karaciğer dokusunu yıpratmasıdır.



Şekil 1.3 Tranilsipromin'in kimyasal yapısı

Fenelzin: Genelleşmiş sosyal fobi tedavisinde olumlu klinik sonuçlar alınan etken maddedir.

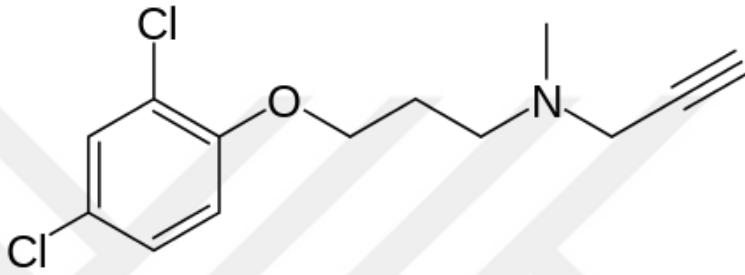


Şekil 1.4 Fenelzin'in kimyasal yapısı

1.4.1.2. Seçici ve Geri Dönüşsüz MAOI

Seçici ve geri dönüşsüz MAOI türü ilaç etken madde olan klorgilinin kimyasal yapısı Şekil 1.5’de gösterilmiştir. [7];

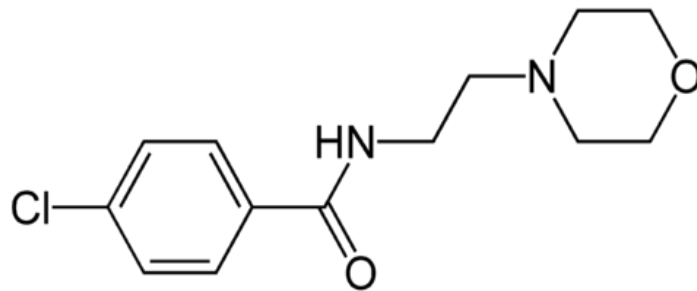
Klorgilin: Özel olarak, monoamin oksidaz A (MAO-A) geri dönüşü olmayan bir seçici inhibitördür.



Şekil 1.5 Klorgilin’in kimyasal yapısı

1.4.1.3. Seçici ve Geri Dönüşlü MAOI

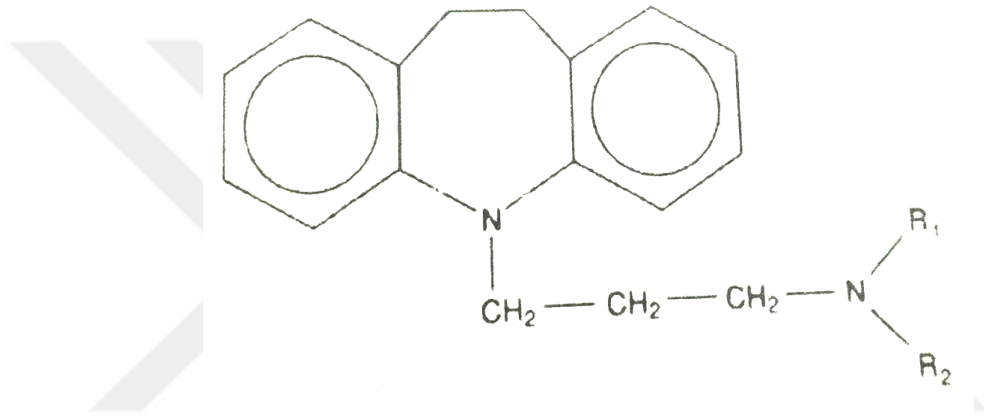
Moklobemid: Çoğunlukla sosyal fobisi olan bireylerin tedavisinde kullanılır. Seçici ve geri dönüşlü MAOI türü ilaç etken madde olan moklobemidin kimyasal yapısı Şekil 1.6’da gösterilmiştir [7].



Şekil 1.6 Moklobemid’in kimyasal yapısı

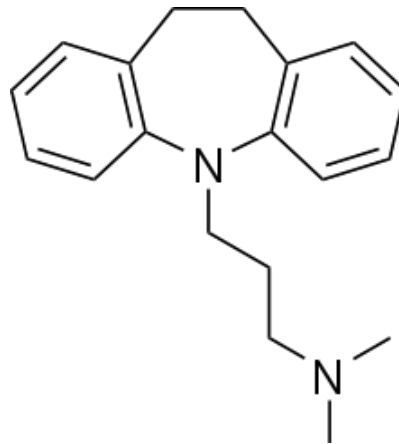
1.4.2. Trisiklik antidepresanlar (TSA)

Depresyon tedavisinde kullanılan birinci kuşak antidepresanlar; Trisiklik antidepresanlardır. Noradrenalin ve serotoninin geri alınımını seçici olmayarak engelleyen ilaçlar bu gruptadır. Heterosiklik antidepresanlar, ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlardır. Güvenilirlikleri artırılmış ve yan etkileri azaltılmıştır Trisikliklere benzerler. Günümüzde essitalopram, fluoksetin ve sertralin gibi serotonin geri alımını seçici olarak önleyen ilaçlar geliştirilmekte ve daha yaygın olarak kullanımı sağlanmaktadır. Trisiklik antidepresan grubuna giren bazı örnek ilaç etken maddelerin kimyasal yapıları sırasıyla Şekil 1.7-1.14'de gösterilmiştir [8];



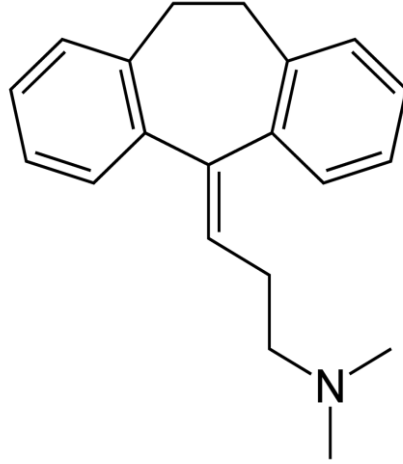
Şekil 1.7 Trisiklik antidepresanların genel kimyasal yapısı

İmipramin: Fenotiazinlerle yakın benzerlik gösterir. İmipramine ağırlıklı major depresyon ve enürezis (idrar kontrol edememe) tedavisinde kullanılmaktadır.



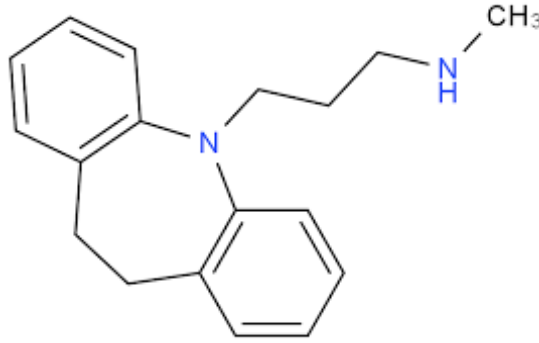
Şekil 1.8 İmipramin'in kimyasal yapısı

Amitriptilin: Yaşlı psikotik veya deprese hastalarda imipraminden daha iyi tolere edilir. Yaşlı psikotik veya deprese hastalarda imipraminden daha iyi tolere edilir.



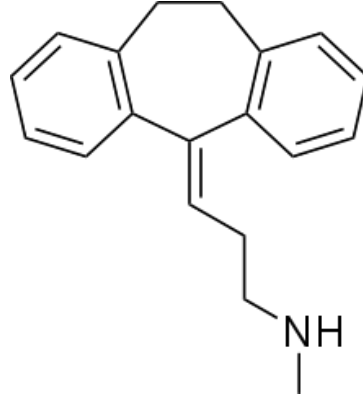
Şekil 1.9 Amitriptilin'in kimyasal yapısı

Desipramin: İmipraminin monodesmetil türevidir. Desipramin diğer trisiklik antidepresanlardan daha az sedatif olma eğilimindedir.



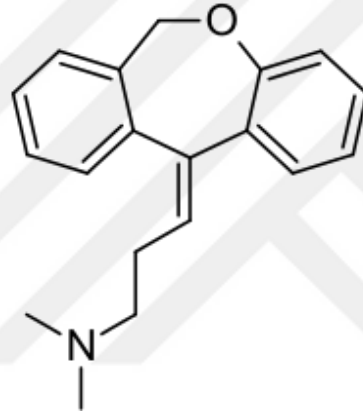
Şekil 1.10 Desipramin'in kimyasal yapısı

Nortriptilin: Desipramine benzer ana bileşiği olan amitriptilinden daha az sedasyon oluşturur.



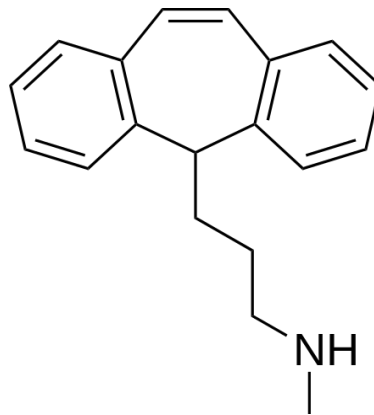
Şekil 1.11 Nortriptylin'in kimyasal yapısı

Doksepin: Anksiyete ile birlikte olan depresyonun tedavisinde de etkilidir.

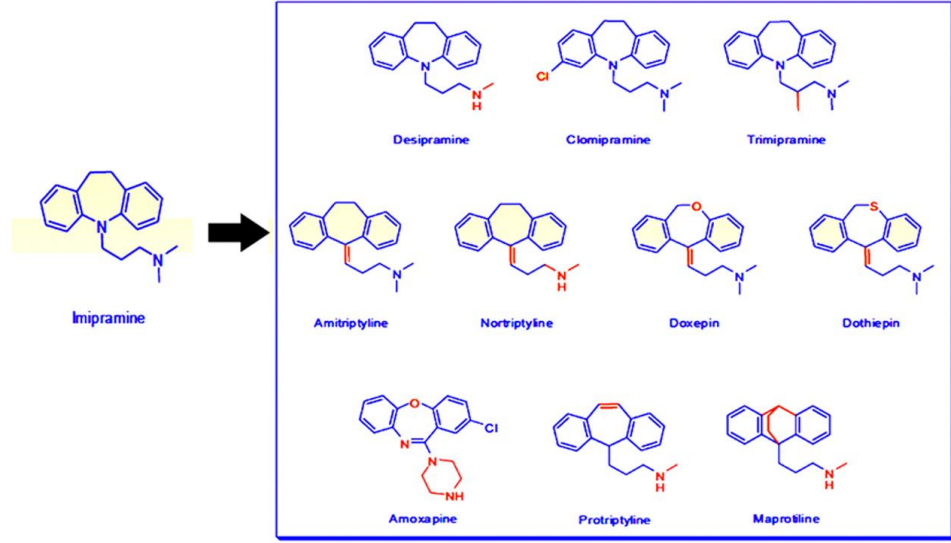


Şekil 1.12 Doksepin'in kimyasal yapısı

Protriptylin: 3-5 günlük yarı ömrü vardır ve hafif bir sedasyon oluşturur.



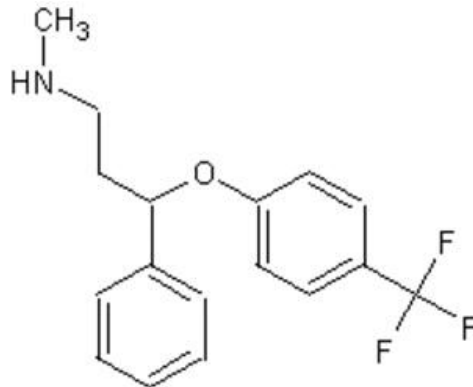
Şekil 1.13 Protriptylin'in kimyasal yapısı



Şekil 1.14 İmipramin ve türevlerinin kimyasal yapıları

1.4.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

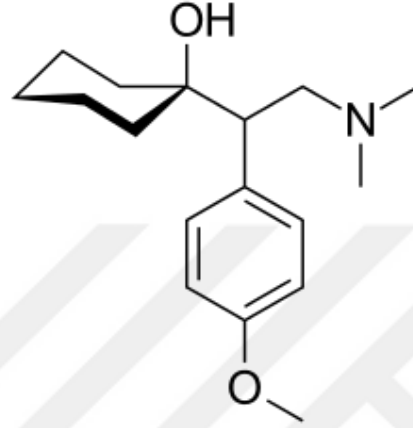
Fluoksetin: N-metil-8-14-(trifluorometil)fenoksil benzen propanamin adı ile bilinen fluoksetin çok bilinen bir antidepresandır. Fluoksetin, majör depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, sinirsel anoreksiya, bulimia, otizm, panik bozukluklar, obezite, alkolizm, geriatri ve kokainin deintoksasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Günlük 20-60 mg dozlarında kapsüller, tabletler veya oral solüsyonlar halinde verilir [9]. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) fluoksetin'in kimyasal yapısı Şekil 1.15'de gösterilmiştir [8].



Şekil 1.15 Fluoksetin'in kimyasal yapısı

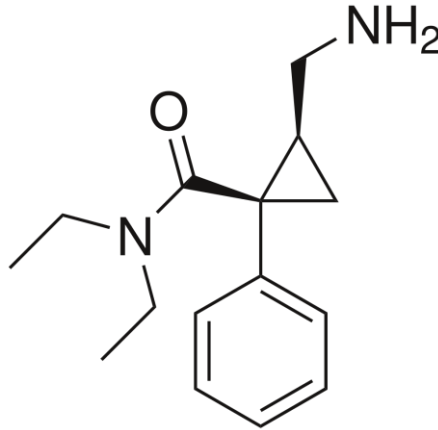
1.4.4. Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Venlafaksin: Klinik kullanımında göze çarpan özelliklerinin birisi diğer antidepresanlara göre cevabın erken alınmasıdır. En önemli özelliklerin biri ise düşük dozda SSRI gibi etki ederken yüksek dozda hem serotonin hem de nöradrenalin geri alınımını inhibe etmektedir. Serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörlerinden (SNRI) bazı etken maddelerin kimyasal yapıları Şekil 1.16-1.18’de gösterilmiştir [8].



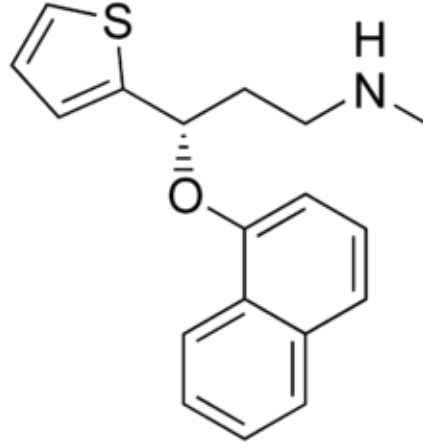
Şekil 1.16 Venlafaksin’in kimyasal yapısı

Milnasipran: Depresyon ya da distimi(kronik depresyon) gibi rahatsızları dindirmek için kullanılan psikiyatrik ilaçtır [10].



Şekil 1.17 Milnasipran’ın kimyasal yapısı

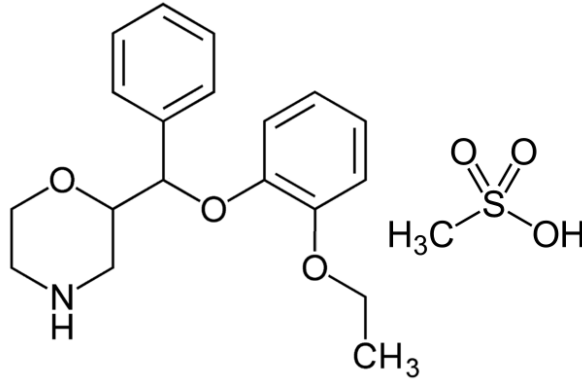
Duloksetin: Şeker hastalığına (diyabete) bağlı nöropatik ağrı (diyabet hastası kişilerde sinir kaslarının sebep olduğu ağrı) rahatsızlıklarının tedavi edilmesinde de kullanılır [8].



Şekil 1.18 Duloksetin'in kimyasal yapısı

1.4.5. Noradrenalin Seçici Geri Alım İnhibitörleri (NARI)

Reboksetin: RBK, her türlü depresyonun tedavisinde etkili bir şekilde kullanılır. Enerji azlığı, ilgi ve motivasyon eksikliği gibi belirtilerde daha etkin olması beklenir. Reboksetin'in kimyasal yapısı Şekil 1.19'da gösterilmiştir. [8].

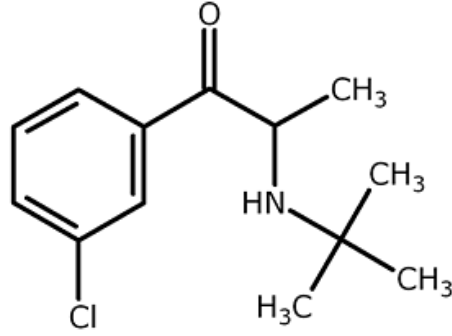


Şekil 1.19 RBK'nın kimyasal yapısı

1.4.6. Noradrenalin ve dopamin geri alım inhibitörleri (NDRI)

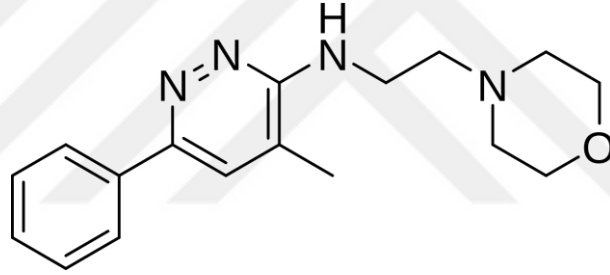
Bupropion: Bupropionun yüksek dozda, zaman zaman da terapötik dozda, önemli anksiyete, hipertansiyon ve epileptik nöbetlere neden olabilir. Nikotine benzer biçimde birtakım semptomimetik etkileri vardır. Koroner kalp hastalığı ve hamile olanlarda güvenliği konusunda yeterli veri yoktur. Noradrenalin ve dopamin

geri alım inhibitörlerinden(NDRI) bazı etken maddelerin kimyasal yapıları Şekil 1.20-1.21’de gösterilmiştir [8].



Şekil 1.20 Bupropion’un kimyasal yapısı

Minaprin: Yakın geçmişte çeşitli depresif durumların tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış, yeni bir psikotropik ilaçtır.



Şekil 1.21 Minaprin’in kimyasal yapısı

1.4.7. Diğer İlaç Etken Maddeler

Lityum Tuzları: Lityum tuzları menaik depresif hastaların tedavisinde profilaktik olarak ve manik ataların tedavisinde kullanılırlar. Aynı zamanda mani ve hipomanisi olan hastaların %60-80’inin tedavisinde kullanılırlar. Lityum oral yolla uygulanır ve iyon olarak böbreklerden atılır. Lityum tuzları çok toksiktirler. Güvenilirlikleri ve terapötik endeksleri çok düşüktür. Yan etkileri ataksi, tremor, konfüzyon ve konvülsiyonlardır. Lityum, sağlıklı kişilerde önemli değişikliklere neden olmaz. Sedasyon, öföri veya depresyona yol açmaz Lityum tuzları ile tedavide pek çok hücrel olay değişikliğe uğramasına rağmen, etki mekanizması bilinmemektedir. [10].

1.5. İlaç Analiz Yöntemleri

İlaç analiz yöntemleri, toksik derişim seviyesi esas alınarak, klinik çalışmalarda biyolojik ortamdaki tedavi edici ilaç dozunun belirlenmesinde kullanılır. Yaygın olarak spektrofotometrik ve kromatografik yöntemler, pek çok maddenin çeşitli numunelerinin analizinde kullanılır. Kromatografik tekniklerin diğer yöntemlere göre duyarlı, özgün, kararlı ve hızlı sonuçlarının düşük dozlar için de mümkün olması yanında çoklu karışımlara uygulanabilirliği en önemli üstünlüğüdür. Fakat cihaz ve kullanılan kimyasalların maliyetlerinin oldukça yüksek olduğunun belirtilmesi gerekir. Bu yöntemlerin kullanımı zaman alıcı özütleme işlemleri ya da türevlendirme çalışmalarını gerektirir. Bu nedenlerden dolayı, cihaz ve kullanım maliyetleri daha düşük, basit, hızlı ve duyarlı elektroanalitik yöntemler bu yöntemlerin alternatifi olarak ön plana çıkmaktadır. Sıvı kromatografi yönteminin yanında, pek çok ilaç etken maddesinin absorban özelliğine sahip olması dolayısıyla spektrofotometrik teknikler de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Biyolojik numunelerin ve ilaçların analizinde elektroanalitik yöntemlerin kullanımının yıllar geçtikçe arttığı görülmektedir. Kolayca ve güvenle kullanılabilir özellikte, geniş çeşitliliğe sahip elektrotların, cihazların ve elektroanalitik yöntemlerin ticari olarak geliştirilmesi bu yaygın kullanımın en önemli sebepleridir. İlaç etken maddelerinin çoğu elektroanalitik yöntemlere cevap vermektedir. Bu yöntemlerle saf etken maddelerin analizi, çözünmeyen ilaç katkı maddelerine, serumda ve plazmada bulunabilen bozucu etkilere rağmen girişim etkisi olmaksızın duyarlı bir şekilde yapılabilmektedir. Elektroanalitik yöntemlerin diğer yöntemlere göre en önemli üstünlükleri ise; analiz için az miktarda etken maddenin ve çözücünün kullanıldığı ekonomik bir yöntem olması, kolay uygulanabilir olması, analitlerin ön saflaştırma işlemine ihtiyaç duyulmaması ve oldukça duyarlı olması şeklinde sıralanabilir [11].

1.5.1. Elektroanalitik Yöntemler

Elektroanalitik yöntemlerin temelinde; akım, potansiyel, yük gibi elektriksel niceliklerin ölçümü ya da bunların kimyasal parametrelerle olan ilişkileri olarak

tanımlanan elektrik ve kimya arasındaki karşılıklı etkileşimin incelenmesi yer alır. Homojen bulk çözeltilerinde oluşan pek çok kimyasal ölçümün aksine, elektrokimyasal işlemler elektrot-çözelti ara yüzeyinde gerçekleşir. Elektroanalitik teknikler arasındaki fark, miktar tayini için kullanılan elektrik sinyalinin dalga şekillerinin çeşidi ile yansıtılır. Potansiyometrik ve potansiyostatik olmak üzere elektroanalitik ölçümlerin prensipte iki çeşidi vardır. Bunlar, elektrokimyasal hücreyi oluşturan en az iki elektrot (iletken) ve iletken çözelti (elektrolit) gerektirir. Böylece elektrot yüzeyinde iyonik ve elektronik iletken arasındaki bağlantı sağlanır. Elektroanalitik yöntemler, net akımın sıfır olduğu denge durumundaki statik ($i = 0$) yöntemler ve denge durumundan uzakta net akımın gözlemlendiği dinamik ($i \neq 0$) yöntemler olmak üzere esas olarak iki ana grupta sınıflandırılmaktadır [12]. Dinamik yöntemler genelde ya potansiyel kontrollü ya da akım kontrollüdür. Potansiyel veya akımın kontrol edildiği yöntemlerde bu parametreler büyük genlikli veya küçük genlikli olarak uygulanır. Elektroanalitik yöntemlerin çok çeşitli sınıflandırma yolları vardır. En yaygın olarak kullanılan, kabul görmüş sınıflandırma şekli aşağıda verildiği gibidir. [10]:

A) Statik ($i=0$) yöntemler

- a) Potansiyometri
- b) Seçici elektrotlar
- c) Potansiyometrik titrasyonlar

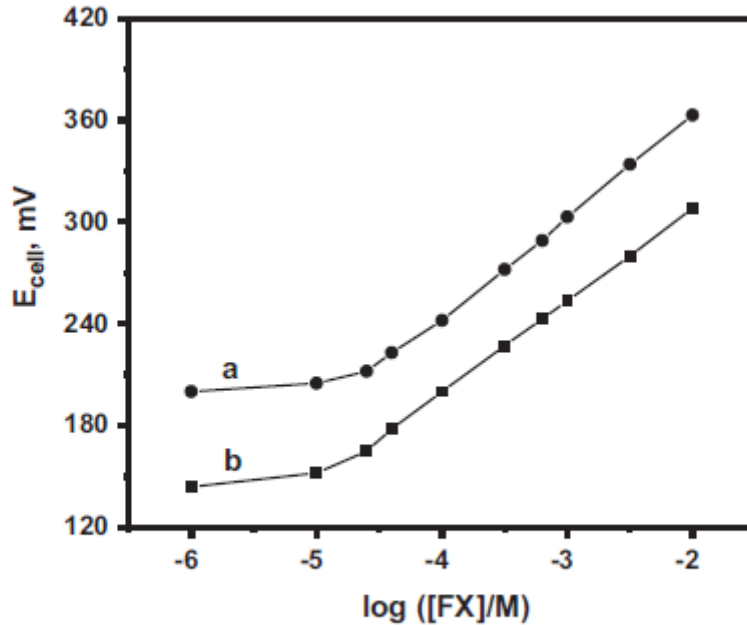
B) Dinamik ($i \neq 0$) yöntemler

- a) Potansiyel kontrollü yöntemler
 - i) Kronoamperometri
 - ii) Kronokulometri
 - iii) Potansiyel kontrollü kulometri
 - iv) Voltametri
 - Hidronidamik voltametri,
 - Puls voltametri
 - Sabit elektrot voltametri (doğrusal taramalı ve dönüşümlü voltametri)
- b) Akım kontrollü yöntemler
 - i) Kronopotansiyometri
 - ii) Kulometrik titrasyon
- c) Yük kontrollü yöntemler

1.6. Antidepresan İlaç Analizleri İçin Bazı Literatür Uygulamaları

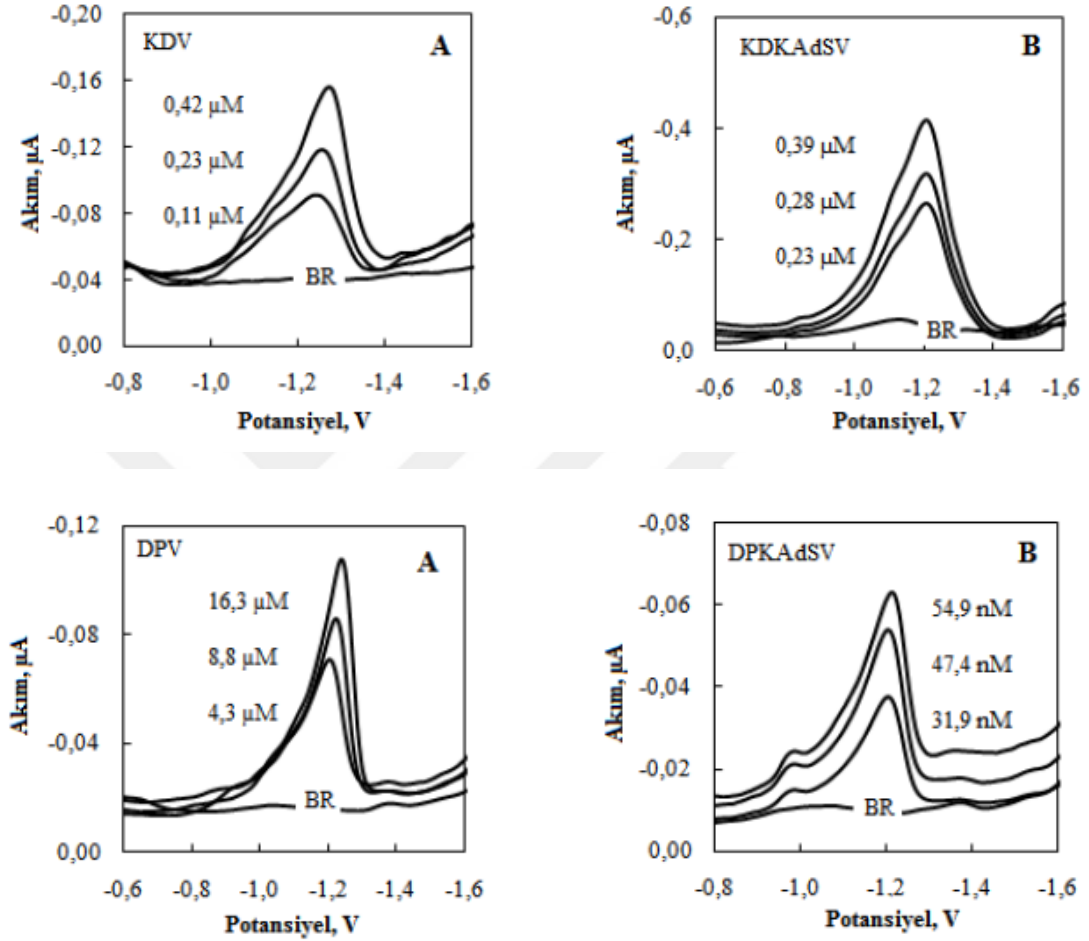
Antidepresan ilaç analizleri; genellikle biyolojik, farmosetik ve çevresel (hava, yüzey ve atıksu) numunelerde bulunabilecek etken maddelerin tayin edilmeleri esasına dayanmaktadır. Antidepresan ilaçların analizleri için kromatografik, spektroskopik ve elektrokimyasal teknikler kullanılmaktadır. Bu analizler sıvı kromatografisi (LC), gaz kromatografisi (GC), akış enjeksiyon (FIA), kapiler elektrokromatografisi (CE), yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) ve süperkritik akışkan kromatografisi (SFC) gibi kromatografik metotlar ile floresans ve ultraviyole spektroskopisi (UV), kütle spektroskopisi (MS), elektrokimyasal metotlar (amperometri, voltametri, potansiyometri) yardımıyla gerçekleştirilmektedir [13]. Aşağıda antidepresan ilaç analizleri üzerine yapılan bazı literatür örnekleri verilmiştir.

Hussiena ve arkadaşları 2011 yılında kapsül ve biyolojik numunelerde fluoksetinin tayini için iyon çifti yöntemiyle fluoksetin seçici elektrot geliştirmişlerdir (Şekil 1.22) [9]



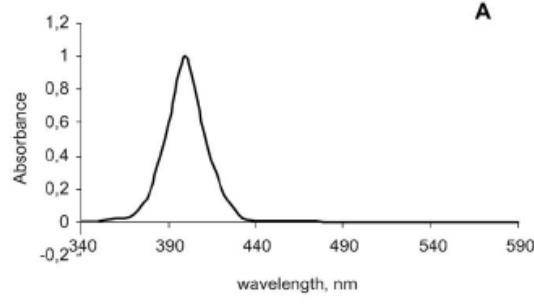
Şekil 1.22 Fluoksetin çözeltisinde sıvı membran (a) ve kaplama grafit (b) elektrot için kalibrasyon grafikleri

2011 yılında Deniz Altunöz, bazı antidepresan ilaç etken maddelerinin tayini için elektrokimyasal yöntemler geliştirmiştir (Şekil 1.23). Bu çalışmada depresyon tedavisinde kullanılan reboksetin (RBK) ve moklobemidin (MKB) elektrokimyasal indirgenme/yükseltgenme davranışları incelenip bu etken maddelerin çeşitli ortamlarda tayini için voltametrik yöntemler geliştirilmiştir [14].

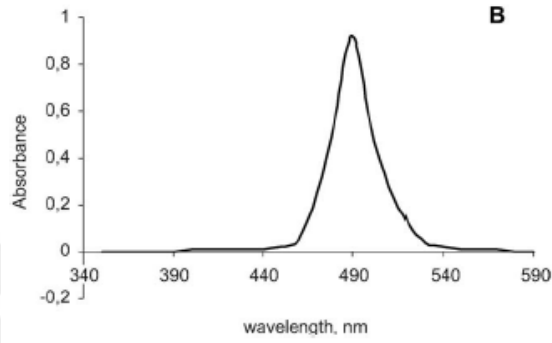


Şekil 1.23 RBK içeren tablet çözeltilerinin voltamogramlarının derişimle değişimi (Üst: (A) KDV ve (B) KDKAdSV ; Alt: (A) DPV ve (B) DPKAdSV)

Wieslawa Misiuk 2005 yılında titanyum 4 (Şekil 1.23) ve Demir III tiyosiyano kompleksinde (Şekil 1.24-Şekil 1.25), spektrofotometrik yöntemler geliştirerek doksepin tayini yapmıştır [15].

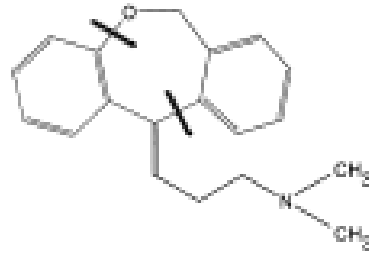


Şekil 1.24 Titanyum 4'ün spektrumu



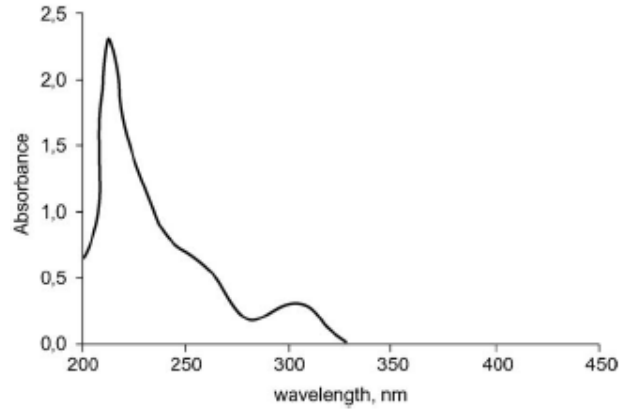
Şekil 1.25 Demir III tiyosiyanoat'ın absorpsiyon spektrumu

D.Badenhorst ve arkadaşları 2000 yılında doksepin'in kan plazmasında sıvı kromatografi yöntemi ile tayini yapılmıştır. Doksepin'in kimyasal yapısı Şekil 1.26'de, absorpsiyon spektrumu Şekil 1.27'de ve kan plazmasında doksepin kromatogramları da Şekil 1.28'de gösterilmiştir [16].

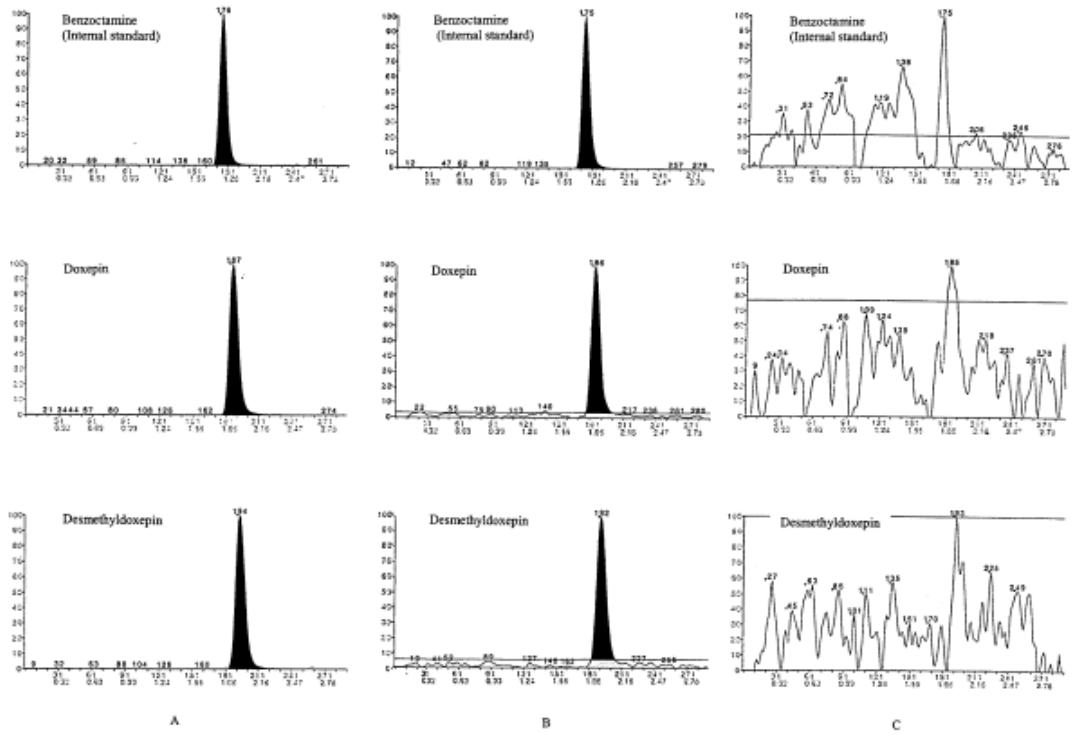


Doxepin $[M+1]^+$ $m/z=280.2$

Şekil 1.26 Doksepin'in kimyasal yapısı



Şekil 1.27 Doksepin'in absorpsiyon spekturumu



Şekil 1.28 Kan plazmasında doksepin kromotogramları

2015 yılında Simona Pichini ve arkadaşları, hamilelik döneminde antidepresan ilaç kullanan annelerin saç örnekleri ve çocuklarının mekonyumlarında sıvı kromatografik yöntemler ile analizleri yapmıştır. Örnek alınan saç ve mekonyumda standart etken madde miktarları Tablo 1.1'de gösterilmiştir. Bebeğin anne karnındaki gelişimsel dönemleri ile birlikte alınan etken madde miktarları ise Tablo 1.2'de ele alınmıştır. [17]

Tablo 1.1 Saç ve mekonyumda bulunan standart etken madde miktarları

Analyte	Calibration curve parameters ^a				LODs		LOQs	
	Equation		Correlation coefficient (r ²)		Hair (ng/mg)	Meconium (ng/g)	Hair (ng/mg)	Meconium (ng/g)
	Hair	Meconium	Hair	Meconium				
Norclozapine	y= 0.380x - 0.027	y= 0.013x + 0.390	0.991	0.993	0.03	3.0	0.1	10.0
Clozapine	y= 1.850x + 0.232	y= 0.253x + 0.795	0.990	0.999	0.03	1.5	0.1	5.0
Venlafaxine	y= 0.004x + 0.003	y= 0.013x + 0.274	0.990	0.998	0.15	1.5	0.5	5.0
Quetiapine	y= 2.194x + 1.556	y= 0.103x + 1.310	0.990	0.990	0.05	1.5	0.15	5.0
Citalopram	y= 0.371x + 0.241	y= 0.073x + 0.126	0.999	0.999	0.15	1.5	0.5	5.0
Paroxetine	y= 0.005x + 0.005	y= 0.009x - 0.040	0.993	0.998	0.03	3.0	0.1	10.0
Duloxetine	y= 0.080x + 0.071	y= 0.002x + 0.084	0.990	0.990	0.3	1.5	1.0	5.0
Imipramine	y= 0.141x + 0.055	y= 0.017x + 0.009	0.990	0.995	0.15	1.5	0.5	5.0
Norfluoxetine	y= 0.007x + 0.003	y= 0.001x + 0.036	0.990	0.990	0.15	8.0	0.5	25.0
Norsertaline	y= 0.016x - 0.001	y= 0.001x + 0.004	0.993	0.996	0.03	8.0	0.1	25.0
Fluoxetine	y= 0.171x - 0.033	y= 0.005x + 0.069	0.999	0.992	0.03	7.0	0.1	20.0
Sertraline	y= 1.330x - 0.119	y= 0.023x + 0.795	0.999	0.990	0.03	3.0	0.1	10.0
Medazepam	y= 0.021 + 0.002	y= 0.789x - 0.271	0.991	0.995	0.15	3	0.5	10
Amitriptyline	y= 0.343 + 0.248	y= 0.096x - 0.026	0.99	0.999	0.05	1.5	0.2	5
Oxazepam	y= 3.732x - 1.694	y= 0.015 + 0.164	0.995	0.992	0.03	1.5	0.1	5
Lorazepam	y= 0.032 + 0.009	y= 0.004 + 0.093	0.998	0.999	0.02	3	0.06	10
Alprazolam	y= 0.001 + 0.004	y= 0.004 + 0.246	0.993	0.99	0.03	1.5	0.1	5
Clonazepam	y= 0.122 + 0.005	y= 0.003 + 0.028	0.995	0.994	0.02	3	0.06	10
Clomipramine	y= 0.002 + 0.004	y= 0.095 + 0.894	0.99	0.998	0.03	5	0.1	15
Nordazepam	y= 0.243x - 0.004	y= 0.008 + 0.011	0.999	0.997	0.03	7	0.1	20
Lormetazepam	y= 0.005 + 0.021	y= 0.101 + 0.043	0.997	0.996	0.02	3	0.06	10
Diazepam	y= 1.064x - 0.010	y= 0.025x + 0.030	0.999	0.999	0.02	1.5	0.06	5

^a Mean ± standard deviation of five replicates.

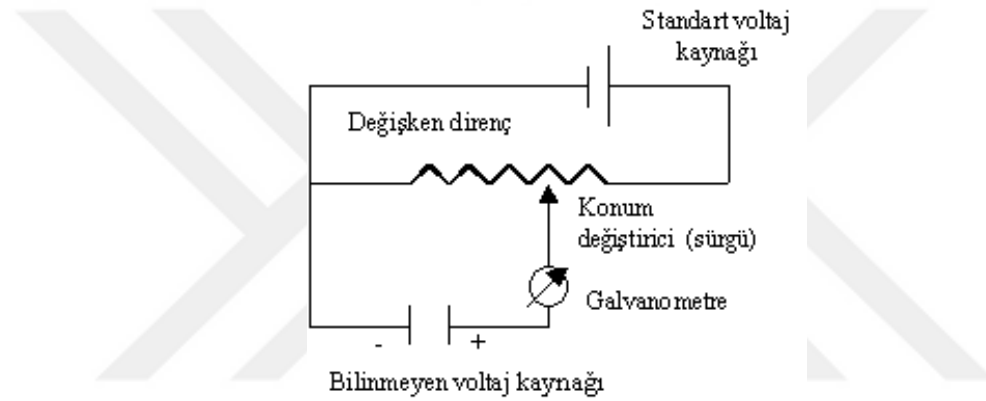
Tablo 1.2 Bebeğin gelişimsel dönemleri ile birlikte alınan etken madde miktarları

Sample ID	Maternal hair (ng/mg)			Neonatal meconium (ng/g)
	First trimester (6-9 cm)	Second trimester (3-6 cm)	Third trimester (0-3 cm)	
M-099 (H-502)	nd	nd	nd	nd
M-314 (H-506)	Paroxetine: 2.2	Paroxetine: 7.5	Paroxetine: 9.5	Paroxetine: 17.9
M-319 (H-494)	Desmethyl-sertraline: 2.3	Desmethyl-sertraline: 4.1	Desmethyl-sertraline: 1.2	Desmethyl-sertraline: 6659.8
	Sertraline: 15.1	Sertraline: 24.9	Sertraline: 35.4	Sertraline: 1891.1
	Lorazepam: 1.3	Lorazepam: 2.4	Lorazepam: 9.6	Lorazepam: 95.0
M-364 (H-495)	Fluoxetine: 3.5	Fluoxetine: 0.75	nd	nd
M-452 (H-503)	nd	nd	nd	nd
M-457 (H-507)	nd	nd	Citalopram: 27.1	Citalopram: 780.9
			Lorazepam: 1.8	
M-464 (H-509)	nd	nd	nd	nd
M-476 (H-508)	Clonazepam: 0.2	Clonazepam: 2.1	Clonazepam: 2.3	Clonazepam: 15.5
	Diazepam: 0.7	Diazepam: 0.9	Diazepam: 1.0	Diazepam: 10.9
	Nordiazepam: 1.4	Nordiazepam: 2.5	Nordiazepam: 2.5	Oxazepam: < LOQ ^a
				Nordiazepam: 62.3
M-479 (H-505)	Oxazepam < LOQ ^a	Oxazepam < LOQ	Oxazepam < LOQ	Oxazepam < LOQ
M-480 (H-510)	Fluoxetine: 1.2	nd	nd	Fluoxetine: 6.5
M-481 (H-498)	nd	Oxazepam: 7.9	Oxazepam: 3.5	nd

^a The substance was detected over the LOD, but could not be quantified (below the LOQ).

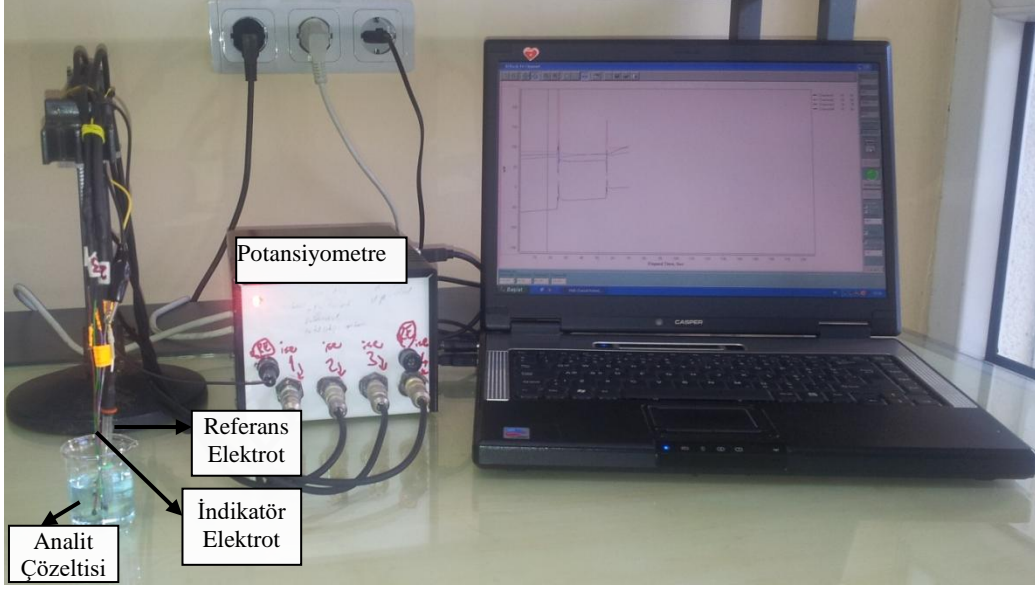
1.7. Potansiyometri

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 1.29’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 [2].



Şekil 1.29 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 1.30’da 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.

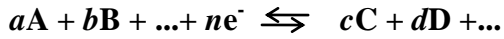


Şekil 1.30 Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi

1.7.1. Potansiyometrik Tayin İlkesi

Modern bir iyon seçici elektrotta, iyon-seçici membran iç standart ve test çözeltisindeki iyonları birbirinden ayırır. Elektronlar, basit iyonlar veya test edilen iyonun yüklü ya da nötral kompleksleri, membranın iç kısımlarına doğru iç standart çözeltinin kompozisyonuyla orantılı olarak taşınırlar. Böylece oluşan elektrostatik motor kuvveti (EMK), standart referans elektrot yarı hücresiyle membran elektrot yarı hücresi birleştirilerek ölçülür [2, 18, 19].

Konsantrasyon ile elektrot potansiyeli arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir.



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

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

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: Alınır-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 **a₁**'den **a₂**'ye değişirse potansiyel değişimi aşağıdaki gibi olur.

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

Eşitliğe göre; çözültide 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

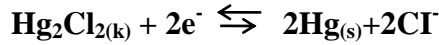
negatiftir. Dolayısıyla ± 1 yüklü, ± 2 yüklü ve ± 3 yüklü iyonlar için bu değer sırasıyla 59,2 mV, 29,6 mV ve 19,8 mV olur [18].

1.7.2. 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 çözeltiye bağlı değildir. İncelenen çözeltide bulunan analitin veya diğer iyonların konsantrasyonundan etkilenmez. Fakat sıcaklık değişmelerinde referans elektrotların potansiyelleri bir miktar değişir. En yaygın kullanılan referans elektrotlar, kalomel elektrot ve gümüş/gümüş klorür elektrotlardır.

1.7.2.1. Kalomel Elektrot

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



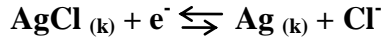
Reaksiyonda potansiyel, klor iyonu derişimine bağlıdır.

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

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 ($E = 0,2444$ V) sabit kalması sağlanmış olur. KCl ile doymuş kalomel elektrodta, “doymuş veya doygun kalomel elektrot (DKE)” denir.

1.7.2.2. Gümüş/Gümüş Klorür Elektrot

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



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

Elektrot potansiyeli görüldüğü gibi klorür derişimine bağıdır. Elektrotta indirgenme veya yükseltgenme tepkimeleri sonucu oluşabilecek potansiyel değişimine karşı, ortamda bulunan potasyum klorür tampon görevi yapar. Bu elektrodun potansiyeli 25 °C’de 0,1990 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 [2].

1.7.3.1. İyon-Seçici Elektrotların Sınıflandırılması

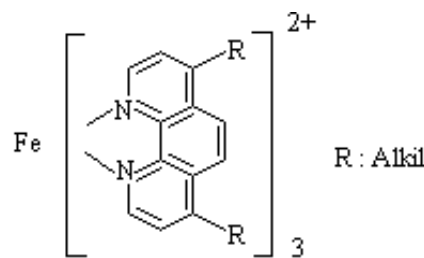
1. Cam iyon-seçici elektrotlar
2. Metalik (katı-hal) iyon-seçici membran elektrotlar (I., II. ve III. Sınıf)
3. Kaplama tel elektrotlar
4. Sıvı-hal iyon-seçici elektrotlar
5. Gaz ve enzim elektrotlar
6. İyon-seçici alan etki transistörleri (ISFET)
7. Kompozit elektrotlar
8. Sıvı-membran iyon-seçici elektrotlar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

1.7.3.2. 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 [2]. 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.

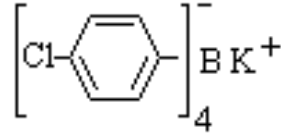
Genellikle membran içerisinde iyon değişimini sağlayan aktif maddeler; organik iyon-değiştiriciler, şelat halkalı yapılar ve iyonofor özellikteki maddelerdir [2]. Bu maddeler yüklerine göre üç grupta toplanırlar;

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 1.31’de yapısı gösterilen o-fenantrolin tuzları iyon-değiştirici olarak kullanılır.



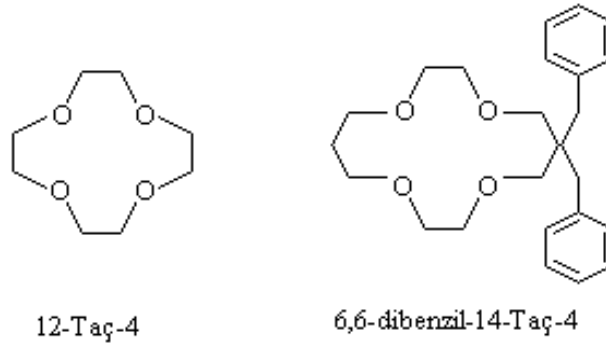
Şekil 1.31 o-fenantrolin’in yapısı

Negatif yüklü iyon-değiştiriciler: Katyon duyarlı maddelerdir. Örneğin; K^+ için Şekil 1.32’de yapısı gösterilen potasyum tetrakis (p-klorofenil) borat (KTpCIPB) tuzu iyon-değiştirici olarak kullanılır.



Şekil 1.32 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 (taç eterler), Ca^{2+} ve Li^+ için sentetik bazı iyonoforlar iyon-değiştirici olarak kullanılır. Şekil 1.33'de lityum iyonu için kullanılan bazı iyonofor maddeler görülmektedir.



12-Taç-4

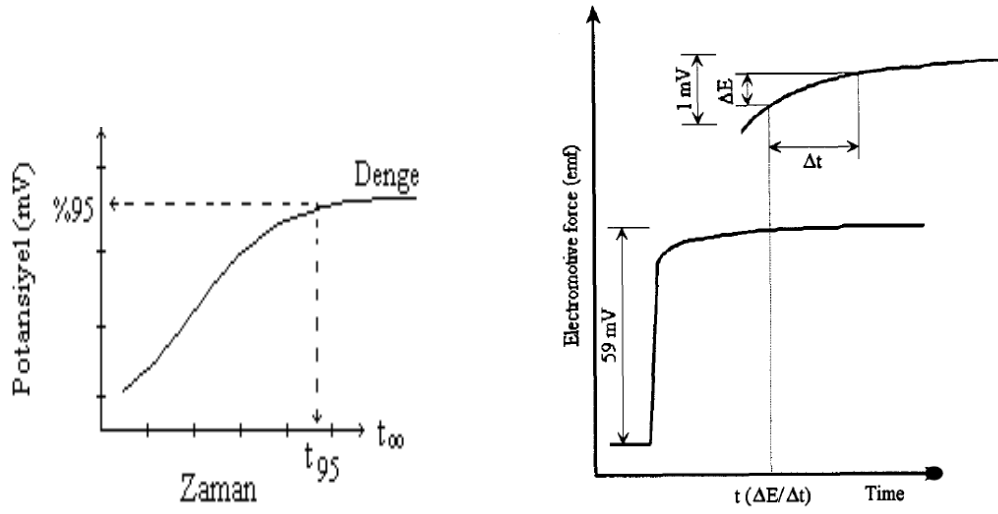
6,6-dibenzil-14-Taç-4

Şekil 1.33 Bazı lityum iyonoforların yapısı

1.7.4. İyon-Seçici Elektrotların Performansına Etki Eden Faktörler

1.7.4.1. Cevap Zamanı

İyon-seçici elektrotlarda cevap zamanı genel olarak membranın duyarlı kısmıyla çözeltideki iyonun dengeye gelmesi için geçen zaman olarak bilinir. Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre [18] 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 1.34'de IUPAC'a göre cevap zamanının belirlenmesi grafiksel olarak gösterilmiştir.

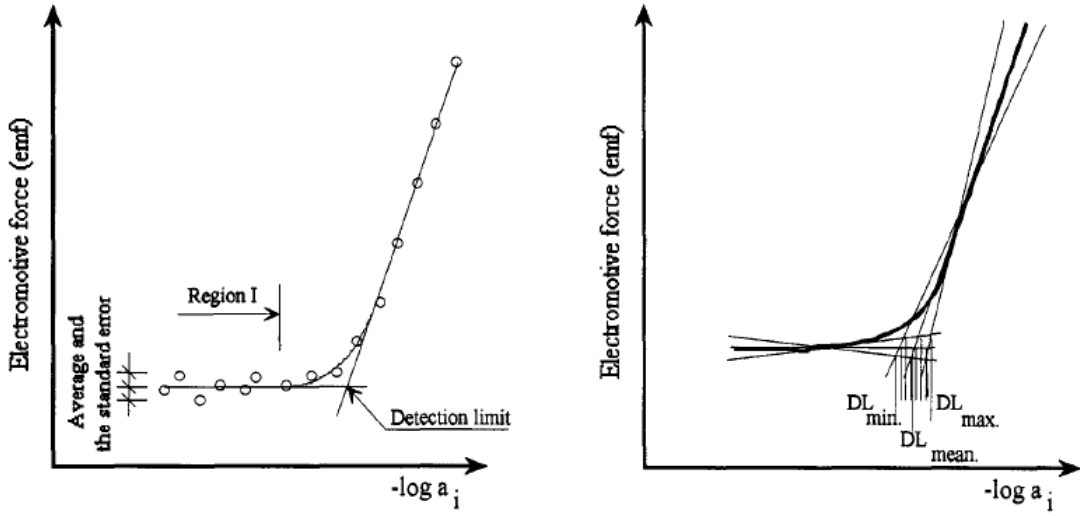


Şekil 1.34 IUPAC'a göre cevap zamanı

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

1.7.4.2. 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 [18] 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 1.35'de IUPAC'a göre tayin limiti grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 1.35 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).

1.7.4.3. Seçicilik

Seçicilik ilk kez Nicolsky tarafından aşağıdaki eşitlikle verilmiştir. Pek çok 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 = 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 ax-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
- Seçicilik katsayısının hesaplanmasında metotlardan herhangi birisi kullanılabilir [19].

1.7.5. İyon-Seçici Elektrotların Uygulamaları

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

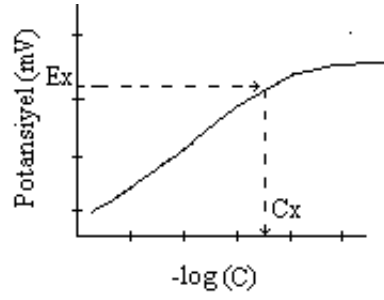
1. Doğrudan ölçümlerde,
2. Potansiyometrik titrasyonların dönüm noktalarının tayininde,
3. Denge sabiti ve buna bağlı fiziksel sabitlerin hesaplanmasında,
4. Hareketli ortamlarda dedektörler olarak kullanılırlar.

1.7.5.1. Doğrudan Ölçümler

İyon-seçici elektrotlar analit konsantrasyonlarını doğrudan ve seçimli olarak ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır [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 1.36'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 1.36 Basit bir kalibrasyon grafiği

Doğrudan ölçüm yöntemlerinden bir diğeri de standart ekleme metodudur. Bu metot, 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 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 [19].

1.8. Çalışmanın Amacı

İlaç etken maddelerin analizlerinde kromatografi, spektroskopi ve elektrokimyasal metotlar kullanılmaktadır. Literatürde sıklıkla kromatografik analiz çalışmalarına rastlamak mümkündür. Fluoksetinin analitik analizine olan talep, ilacın artan kullanımı nedeniyle artmaktadır. Bu nedenle, kalite kontrolünde veya terapötik ilaç izlemlerinde ilaç düzeylerini ölçmek için güvenilir, doğru ve hassas analitik yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Fluoksetin farmösetik ve plazma numunelerinde farklı enstrumental teknikler yardımıyla tayin edilmektedir. Bu teknikler, spektroskopi, ekstraksiyon, sıvı kromatografi, kapiler elektroforez, voltametri ve potansiyometridir [20].

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 birçok alandaki tayinlerde sıklıkla kullanılmaktadır [2]. Katı-hal PVC-membran sensörler klasik elektrotlardan farklılık göstermektedir. Bilinen yollarla hazırlanan PVC-membran elektrotlarla aynı performansı sergileyen bu tip elektrotlar iç referans elektrot ve çözelti bulundurmadıkları için çok daha basit ve ekonomik iyon-seçici elektrotlar hazırlamaya uygundur [2, 3].

Bu tez çalışmasında bir antidepresan ilaç etken madde olan fluoksetin (FX)'in tetrafenilborat (TPB) ile iyon çiftinin sentezlenmesi, sentezlenen iyon çiftinin sensor hazırlanmasında iyonofor madde olarak kullanımı ile FX-seçici PVC-membran mikrosensörlerin hazırlanması, potansiyometrik performanslarının (doğrusal çalışma aralığı, seçicilik, cevap zamanı, pH ve sıcaklık çalışma aralığı, tayin limiti, -performans ilişkisi, titrasyonlarda indikatör elektrot davranışları v.b.) araştırılması, performansları uygun potansiyometrik mikrosensörler kullanılarak bazı ticari ilaç numunelerinde fluoksetinin tayin edilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Fluoksetin hidroklorür (FXHCl), tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (PVC), o-nitrofeniloktiletler (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. FXTFB İyon Çifti Sentezi

10^{-2} M FXHCl 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 (FXH-TFB) süzüldü ve birkaç kez deiyonize suyla yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı, kurutulduktan sonra doğrudan elektrot üretiminde iyonofor olarak kullanılmıştır [20, 21].

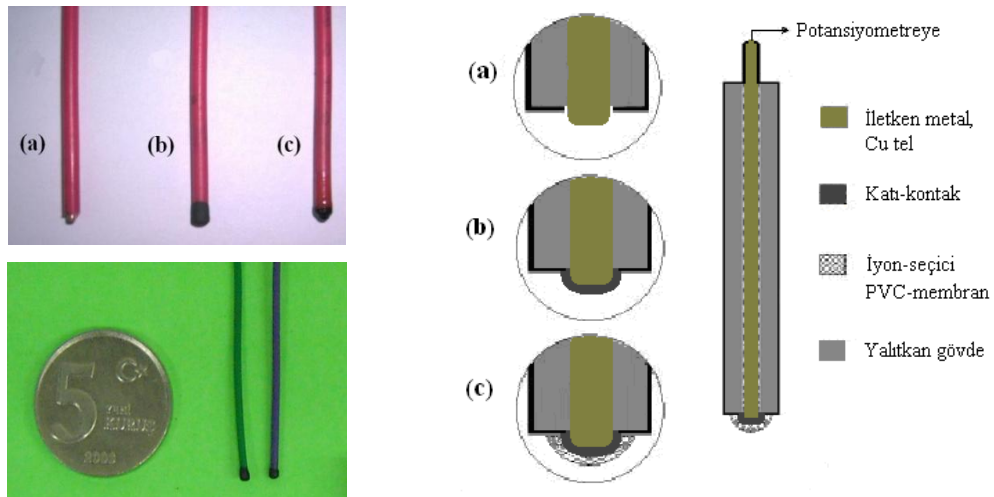
2.2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

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 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 [3].

Katı kontakların karışımının hazırlanması; ağırlıkça %50 grafit, %35 epoksi reçinesi (Ultrapur SU 2227) ve %15 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 iyonofor (FXH-TFB), % 64-66 o-nitrofeniloktiletler (NPOE) veya Dioktilsebetat (DOS), % 30 polivinilklorür (PVC) içeren karışımın tetrahidrofurana (THF) çözücüsünde çözülmesiyle membran kokteyli hazırlandı.

2.2.4. Çalışma Yöntemi

FX-seçici sensörlerin seçicilikleri, cevap zamanları, doğrusal değişim aralıkları (potansiyometrik davranışları), kullanım ömürleri, tayin limitleri ve pH çalışma aralıkları araştırıldı. Bütün mikrosensörler, ana iyon çözeltilerinde 6-12 saat doyurulduktan sonra ölçüm alınmıştır. Sensörler kullanılmadıkları süre içinde kuru olarak içinde saklandı. Tekrar kullanıldıklarında, kullanmadan önce, yukarıdaki şartlandırma işlemi tekrarlandı. Alınan ölçümler iyon seçici sensör ve referans elektrodun sabit bir hızda karıştırılan hücrede 10 mL'lik çözeltiliye daldırılmasıyla gerçekleştirildi. 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 *seçici serotonin geri alım inhibitörleri* (Bölüm 1.4.) sınıfına giren **fluoksetin HCl** ilaç etken maddesini içeren ve ticari adları Depreks (20 mg) ve Prozac (20 mg) olan ilaç yerel eczanelerden satın alınmıştır. 0,2235 g tablet 50 mL ultra saf suda çözülerek 0,45 mikronluk filtrelerden süzöldü ve sonrasında süzöntünün potansiyeli ölçöldü. Standart ekleme yöntemi [19]. kullanılarak ilaç numunesinin içerdığı **fluoksetin** tayini gerçekleştirildi. Elde edilen sonuç ve kutu üzerindeki ambalaj değeri için istatistiksel hesaplamalar yapıldı .

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Fluoksetin (FX) - Seçici PVC-Membran Sensörler

Bölüm 2.2.3.'de bahsedilen metotla FX-seçici PVC-membran sensörler hazırlandı. Dört farklı membran bileşiminde ve özdeş gruplar halinde sensörler hazırlandı (Tablo 3.1) ve potansiyometrik performansları araştırıldı. En iyi performansı sergileyen sensör grubu seçildi. Derişimi 10^{-2} - 10^{-7} M arasında değişen standart fluoksetin HCl (FX-HCl) çözeltileri kullanılarak FX-seçici sensörlerin potansiyometrik davranışı araştırıldı.

Tablo 3.1 incelendiğinde FX-IV tipi sensörün daha iyi davranış sergilediği görölmektedir. Dolayısıyla sonraki uygulamalarda FX-IV tipi sensör kullanılmıştır.

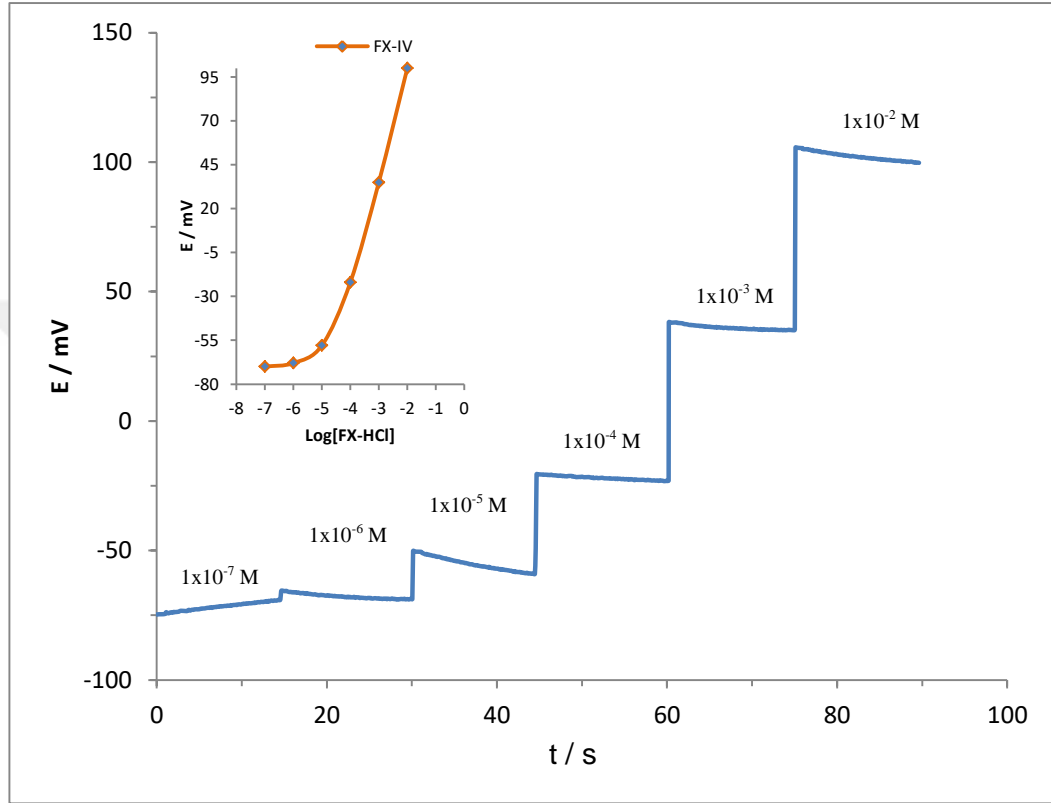
Tablo 3.1 FX-seçici sensörler için membran bileşimleri ve performans özellikleri

Membran Bileşimi (% Küttele)					Potansiyometrik Davranış		
Sensör	FXHTFB	PVC	NPOE	DOS	mV Değişimi (Eğim)	Doğrusal Değişim Aralığı (mol/L)	Tayin Limiti (mol/L)
FX-I	4	29	67	-	48,5±3,5	10^{-2} - 10^{-4}	$2,50 \times 10^{-5}$
FX-II	8	27	65		49,5±3,4	10^{-2} - 10^{-4}	$4,40 \times 10^{-5}$
FX-III	4	29	-	67	51,8±2,6	10^{-2} - 5×10^{-4}	$4,30 \times 10^{-5}$
FX-IV	8	27	-	65	59,6±2,1	10^{-2} - 5×10^{-5}	$3,16 \times 10^{-5}$

Geliştirilen FX-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 fluoksetin hidroklorür çözeltilerine sırasıyla daldırılan FX-seçici sensörün potansiyometrik davranışı görülmektedir.

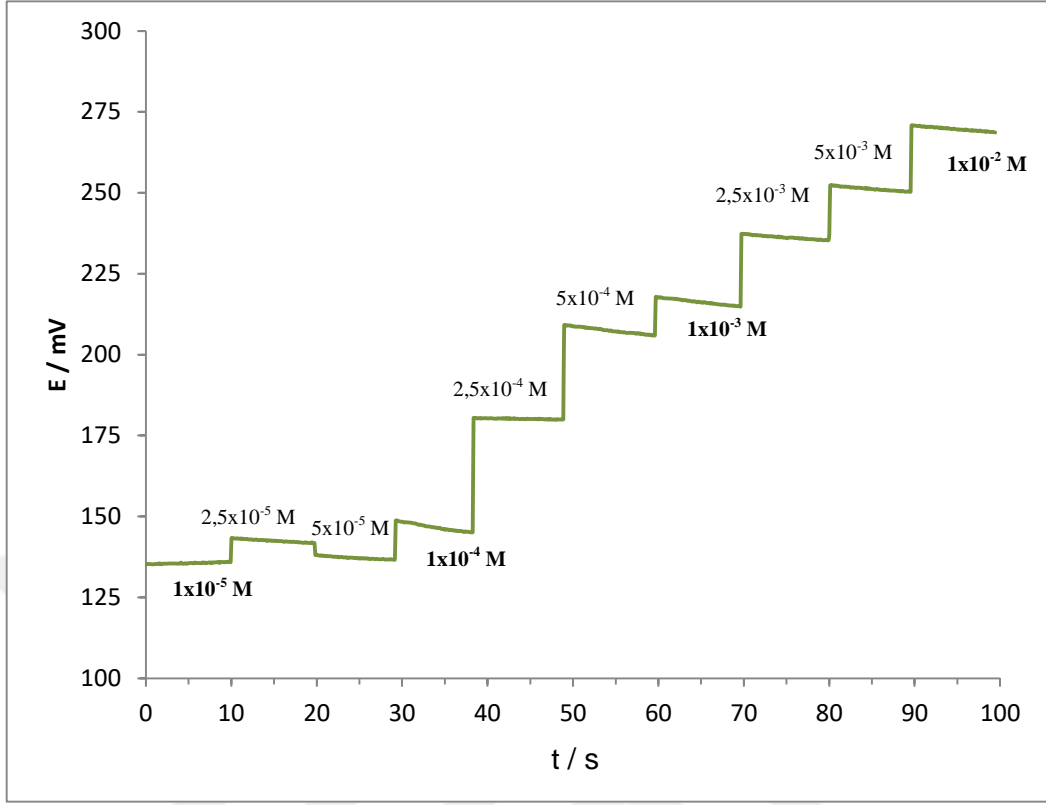


Şekil 3.1 FX-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği

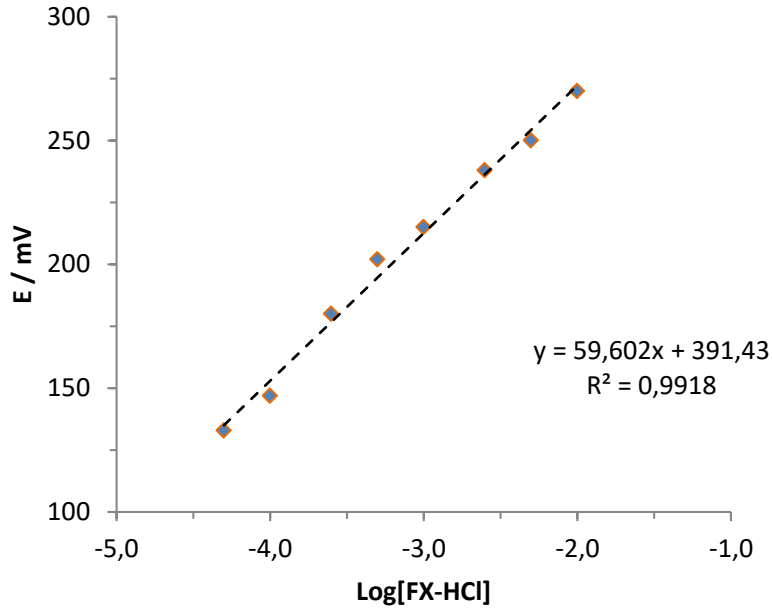
Grafikten sensörün geniş bir derişim aralığında ($\sim 10^{-5}$ - 10^{-2} M) doğrusal davrandığı, çok düşük FX derişimlerine ($\sim 10^{-7}$ M) cevap sergilediği ve çok kısa cevap zamanına (~ 10 sn) sahip olduğu görülmektedir. Sensörün tayin sınırı $3,16 \times 10^{-5}$ M olduğu ve her logaritmik artışta derişim birimi için ortalama potansiyel değişimi $59,6 \pm 2,1$ mV olduğu hesaplanmıştır.

3.3. Kalibrasyon Çalışması

Şekil 3.2’de 1×10^{-2} - 1×10^{-5} M derişim aralığındaki FX ara çözeltilerine sırasıyla daldırılan FX-seçici sensörün potansiyometrik davranışı ve Şekil 3.3’de bu sensöre ait kalibrasyon grafiği görülmektedir. Kalibrasyon grafiğinden geliştirilen FX-seçici sensörün çok sayıda ara çözeltiliye karşıda oldukça doğrusal davrandığı söylenebilir.



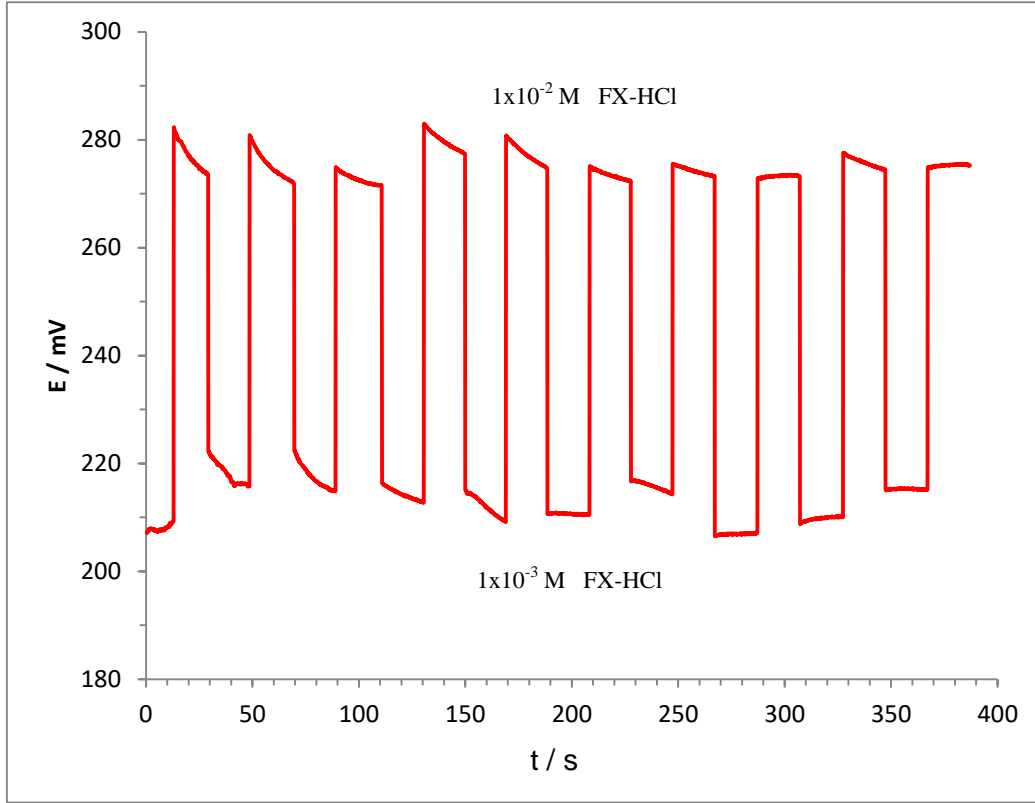
Şekil 3.2 FX-seçici sensöre ait potansiyel-zaman grafiği (ara çözeltiler için)



Şekil 3.3 FX-seçici sensöre ait kalibrasyon grafiği

3.4. Tekrarlanabilirlik Çalışması

10^{-2} ve 10^{-3} M derişimlerdeki standart FX çözeltilerine sırasıyla daldırılan ve 10 kez tekrarlanan potansiyometrik ölçümler Şekil 3.4’de görülmektedir.



Şekil 3.4 FX-seçici sensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği

Geliştirilen FX-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.

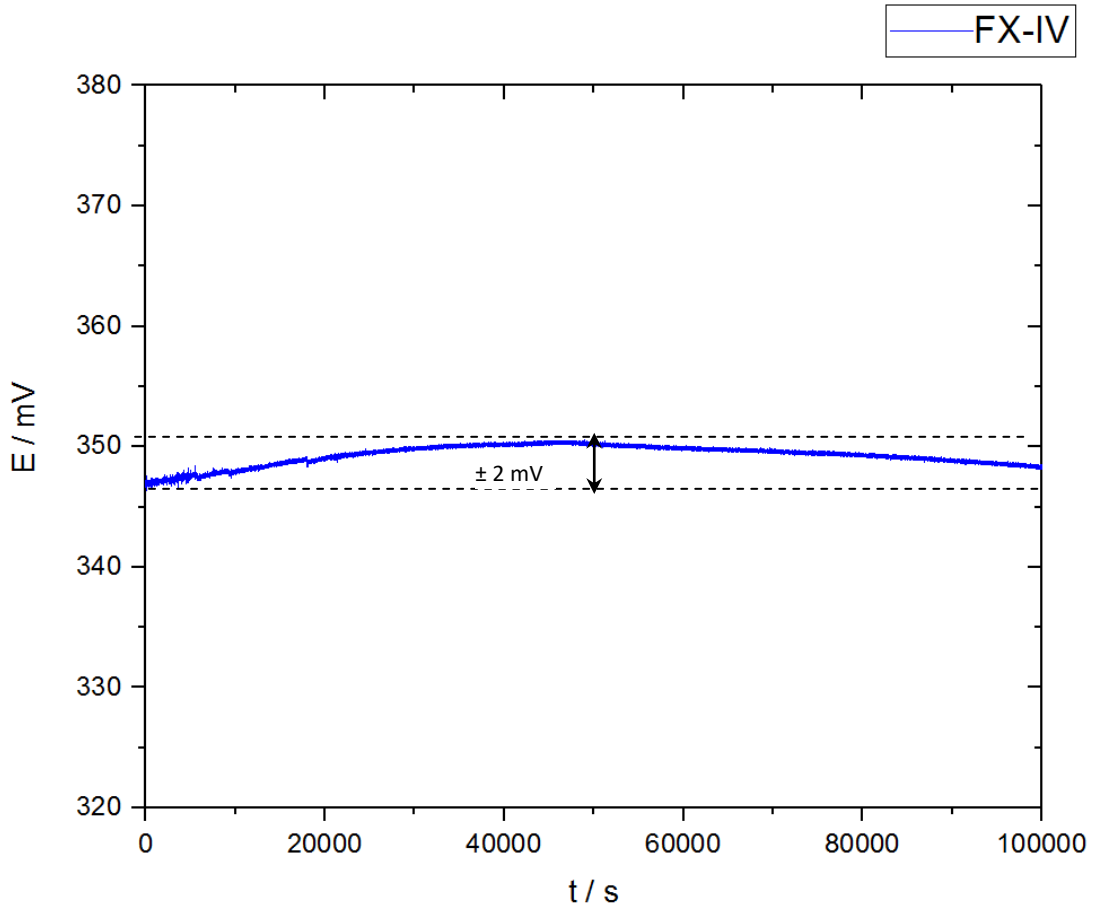
Tablo 3.2 FX-seçici sensöre ait ortalama ve standart sapma değerleri

Derişim (mol/L)	Ölçümler (mV)										$\bar{X} \pm S$
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10^{-2}	273,5	272,3	273,7	279,4	276,2	272,9	274,3	273,3	279,8	275,3	$275,1 \pm 2,6$
10^{-3}	208,1	216,1	215,8	213,4	210,7	210,5	215,2	207,9	209,9	215,2	$212,3 \pm 3,2$

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

3.5. Kararlılık Çalışması

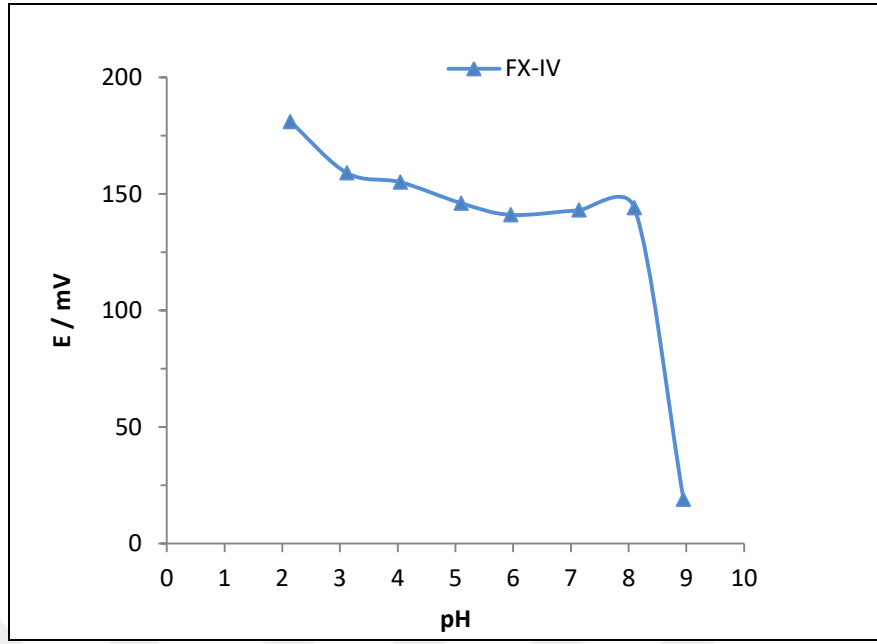
FX-seçici sensörün kararlılığını belirlemek amacıyla yaklaşık 28 saat süre boyunca ölçüm alınmıştır. Şekil 3.5’de 10^{-2} M standart FX çözeltisine uzun süre daldırılan sensör için elde edilen potansiyel zaman grafiği görülmektedir. Grafik analizi sonucu kayma miktarının yaklaşık olarak ± 2 mV olduğu hesaplanmıştır. Geliştirilen sensörün uzun süreli ölçüm sırasında kararlı olduğu söylenebilir.



Şekil 3.5 FX-seçici mikrosensöre ait kararlılık grafiği

3.6. pH Çalışma Aralığı

Geliştirilen FX-seçici sensörlerin çalışma aralıkları, fluoksetin derişimi 10^{-3} M olarak sabit olan tampon çözeltiler kullanılarak araştırıldı. FX-seçici sensörün pH’ya karşı davranışı grafiksel olarak Şekil 3.6’da görülmektedir.

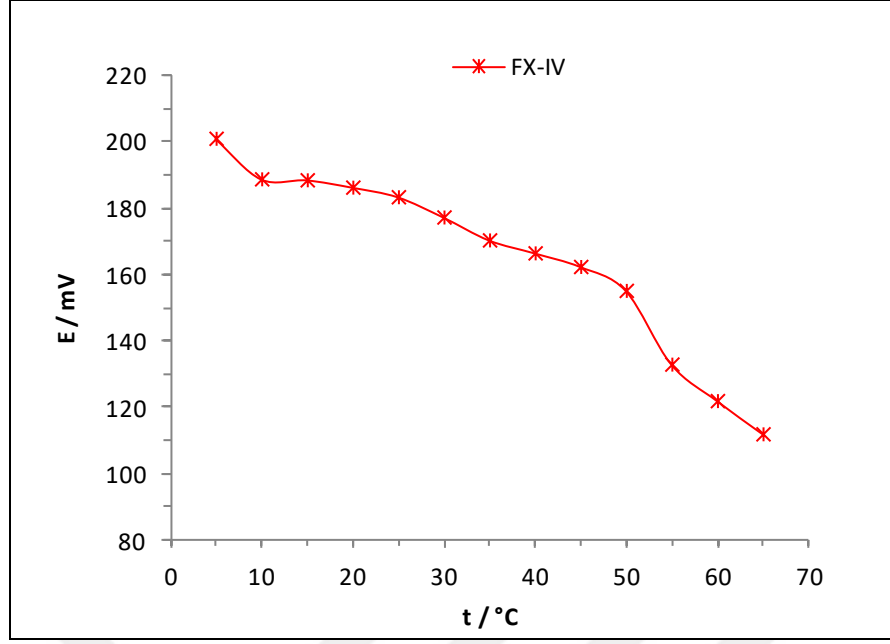


Şekil 3.6 FX-seçici sensörün pH'ya karşı davranışı

Şekil 3.6 incelendiğinde; FX-seçici sensörün yaklaşık pH: 3,0-8,0 aralığında potansiyel değişiminin az olduğu ve pH: 3,0'den daha küçük ve pH:8,0'den daha büyük pH değerlerinde ise potansiyelin değişim gösterdiği görülmektedir. Bu durumun düşük pH değerlerinde sensörün H_3O^+ iyonuna karşı duyarlı olmasından, yüksek pH değerlerinde ise ortamda oluşabilecek muhtemel hidroksit türevlerinin varlığından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

3.7 Sıcaklık-Performans Çalışması

Geliştirilen sensörlerin optimum çalışabileceği sıcaklık aralığının tespit edilmesi amacıyla 10^{-2} M standart FX çözeltisi 5 °C'den 65 °C'ye kadar belirli aralıklarla sıcaklığı değiştirildi. Her sıcaklık değişimi için potansiyel ölçümü yapıldı. FX seçici sensörün sıcaklık değişimine karşı davranışı grafiksel olarak Şekil 3.7'de görülmektedir.



Şekil 3.7 FX-seçici sensörün sıcaklığa karşı davranışı

Grafikten geliştirilen FX seçici sensörün yaklaşık olarak 10-50 °C sıcaklık aralığında fazla bir potansiyel değişimi olmaksızın çalıştığı ve beklenen performansı sergilediği (~2-4 mV), potansiyel değişiminin 10-30 °C sıcaklık aralığında daha ideal olduğu ve 50 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda ise bu değişimin oldukça fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca 50 °C'nin üzerinde yapılan ölçümlerden sonra sensörün deforme olduğu tespit edilmiştir [21].

Geliştirilen PVC-membran FX-seçici sensörlerin belirlenen bazı potansiyometrik performans karakteristikleri Tablo 3.3'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 3.3 FX-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 -5x10 ⁻⁵	59,6±2,1	10-12	3,16 x10 ⁻⁵	4-6	3-8	10-30

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

3.8. Seçicilik Çalışması

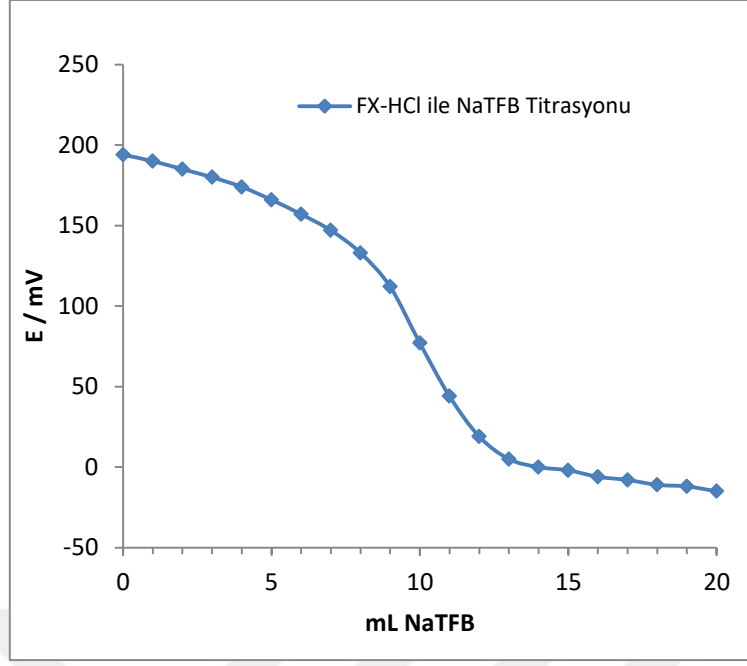
Geliştirilen FX-seçici sensörlerin FX yanında girişimi muhtemel olabilecek diğer türlere karşı seçiciliği ayrı çözelti metoduna [15] göre tespit edilmiştir. Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} iyonlarının 10^{-2} M çözeltileri hazırlanarak ölçüm alınmıştır (Tablo 3.4). Sensörün birçok tür yanında fluoksetine karşı seçici davrandığı belirlenmiştir.

Tablo 3.4 FX-seçici sensör için hesaplanan seçicilik katsayıları

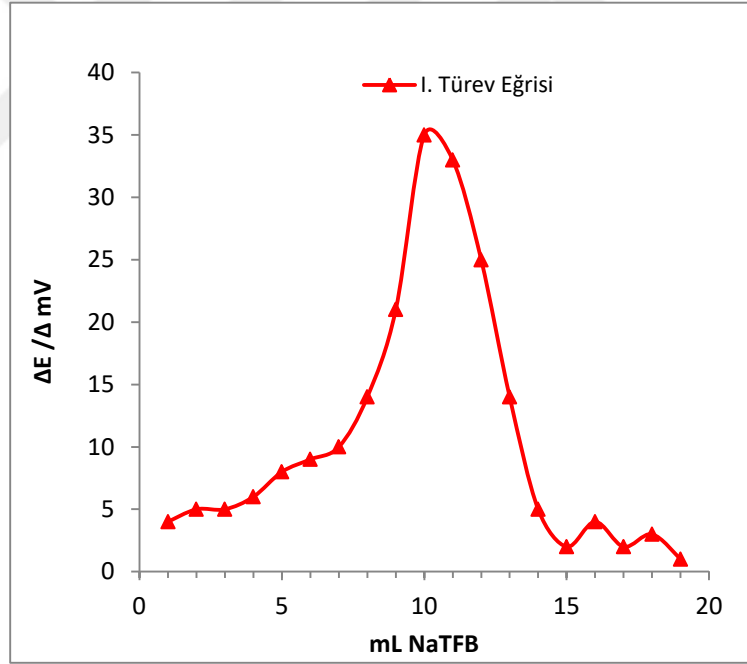
M^{n+}	$\text{Log}k_{\text{FX}, \text{M}^{n+}}^{\text{pot}}$
FX-HCl	0
NH_4^+	-2,50
Na^+	-3,01
Pb^{2+}	-3,03
K^+	-3,03
Co^{2+}	-3,70
Cr^{3+}	-3,72
Cu^{2+}	-3,85
Ni^{2+}	-3,94
Fe^{3+}	-4,61
Ca^{2+}	-4,65

3.9. Titrasyon Uygulamaları

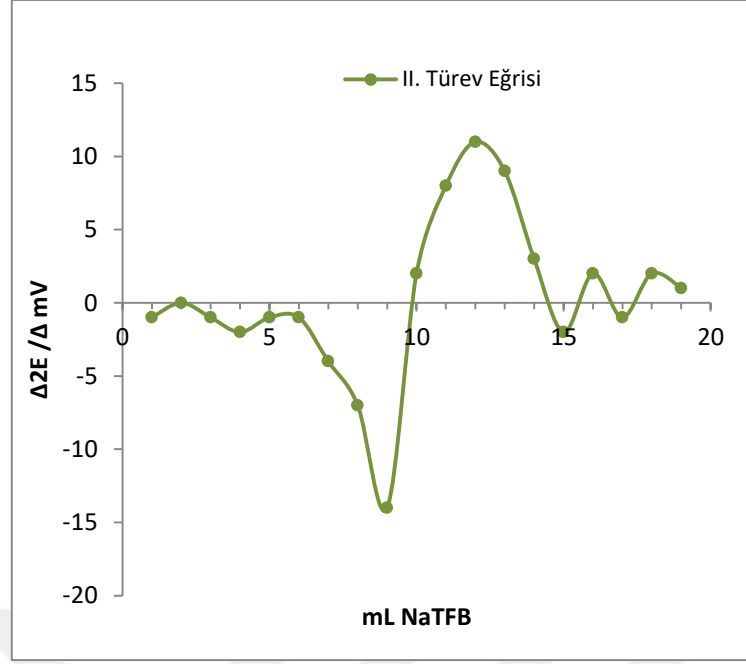
Geliştirilen FX-seçici mikrosensörün indikatör elektrot olarak davranışı incelendi. Bu amaçla 10 mL 10^{-3} M standart FX-HCl çözeltisinin 10^{-3} M NaTFB çözeltisi ile titrasyonu için potansiyel ölçümleri alındı. Mikrosensörün indikatör elektrot olarak sergilemiş olduğu potansiyometrik davranışı Şekil 3.8-3.10'da, dönüm noktası değerleri de Tablo 3.5'de görülmektedir.



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



Şekil 3.9 FX-HCl NaTFB titrasyonu için I. türev eğrisi



Şekil 3.10 FX-HCl NaTFB titrasyonu için II. türev eğrisi

Tablo 3.5 FX-seçici sensör ile titrasyonu için belirlenen dönüm noktası değerleri

	Dönüm noktası mL	FX miktarı g/L	% Bağlı hata
Deneysel	9,85 ± 0,05	3,046± 0,0016	-1,52
Teorik*	10,00	3,093	

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

3.10. Gerçek Numune Analizleri

Antidepresan etken maddesi olan fluoksetin içeren ilaçlar tespit edildi. Prozac ve Depreks ilaçlarının kapsülleri boşaltılarak tartımları yapıldı. Ardından 50 mL suda çözülerek süzüldü. 10 mL'si behere ayrıldı. İlaçlarda bulunan 20 mg fluoksetin miktarı üzerinden oran hesaplaması yapılarak teorik derişim elde edildi. Antidepresan ilaçlarda bulunan fluoksetinhidroklorür seçici sensör ile bazı ilaç numunelerinde bulunması muhtemel fluoksetin miktarları belirlenmeye çalışıldı. Bu amaçla ilk olarak standart çözeltiler için kalibrasyon grafiği oluşturuldu. Standart çözeltilerin ölçümlerinden sonra numune çözeltilerin ölçümleri alındı. Numunelerin içerdiği FXHCl miktarları çizilen kalibrasyon grafiklerinden faydanılarak hesaplandı. Kalibrasyon grafiklerinden oluşturulan doğru denklemleri kullanıldı ve numuneler için ölçülen potansiyel değerlerine karşılık gelen fluoksetin miktarları hesaplandı (Tablo 3.6).

Fluoksetin içeren ticari ilaç numunelerinin geliştirilen mikrosensör ile analizi Bölüm 2.2.4.'de anlatılan yöntemle gerçekleştirildi ve FX miktarları hesaplandı (Tablo 3.6).

Tablo 3.6 FX-seçici sensör ile ticari ilaç numuneleri için hesaplanan FX miktarları

Numune	Tablet başına Fluoksetin miktarları, mg		% Bağlı Hata	% BSS
	Potansiyometrik Metot *	Kutu İçeriği		
Depreks [®]	20,40 ± 1,32	20	2,01	6,47
Prozac [®]	21,16 ± 2,25	20	5,79	10,63

* 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 (depreks için 0,524 ve prozac için 0,892) %95 güven aralığında (P=0,05) serbestlik derecesi, (n-1) =2 için tablodan bulunan kritik t değeri (2,92) ile kıyaslandı. $t_{kritik} > t_{deneysel}$ olduğundan “***Potansiyometrik metot ve ticari kutu içeriğinde belirtilen fluoksetin miktarları birbirinden önemli derecede farklı değildir***” sonucuna varıldı.

Geliştirilen FX-seçici potansiyometrik mikrosensör fluoksetine karşı seçici davranmaktadır. 10^{-2} - 5×10^{-5} M konsantrasyon aralığında sensör doğrusal bir davranış sergilerken, her 10 katlık konsantrasyon değişimi için elde edilen potansiyel farkı yaklaşık 60 mV civarındadır. Geliştirilen sensör düşük fluoksetin konsantrasyonlarına ($\sim 10^{-7}$ M) duyarlılık sergilerken, tayin sınırı $3,16 \times 10^{-5}$ M ve cevap zamanı ise 12 s'den daha kısadır. Sensör geniş pH (3-8) ve sıcaklık (~ 10 - 30 °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 FX-seçici PVC membran potansiyometrik mikrosensör geliştirilmiştir. Geliştirilen mikrosensör potansiyometrik titrasyonlarda indikatör elektrot olarak başarı ile kullanılmıştır. Geliştirilen FX-seçici sensör ile farmasötik numunelerde bulunan fluoksetinin 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]. Alper, Y. 1999. Bütün yönleriyle depresyon. Gandaş, 147 s., İstanbul.
- [2]. Covington A.K., 1974. Ion-Selective Electrodes, Anal. Chem., *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 355-406.
- [3]. 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
- [4]. Yüksel, N. 2003. Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp Yayınevi, 717 s., Ankara
- [5]. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, I-1. 1990.
- [6]. Lieberman, J.A. and Tasman, A. 2006 Handbook of psychiatric Drugs. John Wiley and Sons, 284 p., England
- [7]. <http://www.sigmaaldrich.com/canada-english.html> Web adresinden 25.12.2015 tarihinde edinilmiştir.
- [8]. Jacob, S. Leonard. 2003. Farmakoloji. 4. Baskı, Nobel Tıp Yayınevi.
- [9]. Hussien, E.M., Abdel-Gawada F.M., Issa, Y.M. 2011. Ion-selective electrodes for determination of fluoxetine in capsules and in biological fluids, *Biochemical Engineering Journal*, 53, 210–215.
- [10]. Kissinger, P.T., Heineman, W.R. 1996. Laboratory techniques in electroanalytical chemistry. Marcel Dekker, Inc. Second Edition, 963 s, New York
- [11]. Wang, J. 2006. Analytical electrochemistry. Third edition, John Wiley, 250 p., New Jersey.
- [12]. Zoski, C.G. 2007 Handbook of electrochemistry. First edition, 892, p
- [13]. Nussbaumer S., Bonnabrya P., Veuthey J.L., Fleury-Souverain S., 2011. Analysis of anticancer drugs: A review, *Talanta*, 85, 2265–2289
- [14]. Altunöz, D. 2011. Bazı antidepresan ilaç etken maddelerin tayini için elektrokimyasal yöntemler geliştirilmesi ve bunların analitik uygulamaları, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- [15]. Misiuk, W. 2005. Extractive spectrophotometric methods for the determination of doxepin hydrochloride in pharmaceutical preparations using titanium (IV)
- [16]. Badenhorst, D. 2000. Determination of doxepin and desmethyldoxepin in human plasma using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 742 (2000) 91–98

- [17]. Pichini, S. 2015. Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem massspectrometry determination of antidepressant and anxiolytic drugs in neonatal meconium and maternal hair. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*
- [18]. IUPAC Analytical Chemistry Division, Commission on Electroanalytical Chemistry, 1994. Recommendations for nomenclature of Ion-selective Electrodes, *Pure Appl. Chem.*, 66, 2527-2536
- [19]. Skoog D.A., West D.M. and Holler F.J., 1990. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, Saunders College Publishing, Rinehart and Winston Inc., 496 p
- [20]. Alizadeh, T. Azizi S. 2016. Graphene/graphite paste electrode incorporated with molecularly imprinted polymer nanoparticles as a novel sensor for differential pulse voltammetry determination of fluoxetine, *Biosensors and Bioelectronics*, 81, 198–206
- [21]. 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.
- [22]. Valcárcel, M., Luque De Castro M. D., 1987. *Flow-Injection Analysis*. Department of Analytical Chemistry. University of Córdoba, Spain.

6. ÖZGEÇMİŞ

10.01.1991 Yılında Giresun'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini sırasıyla Giresun Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda tamamladı. Lise öğrenimini 2005 yılında Giresun Mimar Sinan Anadolu Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında girdiği Karadeniz Teknik Üniversitesi Fatih Eğitim Fakültesi Fen Bilimleri Öğretmenliği Bölümü'nden 2013 yılında mezun oldu. 2015 yılında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek-Lisans programında öğrenimine başladı. 2016 Şubat ayında Sakarya ili Pamukova ilçesi Şehit Peyami Altun Ortaokulu'nda Fen Bilimleri Öğretmeni olarak çalışmaya başladı. Halen Fen bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda öğrenimine devam etmektedir.

