

**T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOPAMİN, KREATİNİN VE FLUOKSETİN BİYOAKTİF MOLEKÜLLERİNİN
BASKILANMIŞ POLİMERLERİNİN HAZIRLANMASI VE
POTANSİYOMETRİK SENSÖR DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Öğrencinin Adı SOYADI : NURŞEN DERE

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat YOLCU

**ARALIK 2021
GİRESUN**

**T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOPAMİN, KREATİNİN VE FLUOKSETİN BİYOAKTİF
MOLEKÜLLERİNİN BASKILANMIŞ POLİMERLERİNİN HAZIRLANMASI
VE POTANSİYOMETRİK SENSÖR DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

NURŞEN DERE

Enstitü Anabilim Dalı : Kimya

Bu tez 30/12/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr.
Müberra ANDAÇ
Jüri Başkanı**

**Prof. Dr.
Aysun TÜRKMEN
Üye**

**Prof. Dr.
Osman ÇUBUK
Üye**

**Doç. Dr.
Murat YOLCU
Üye**

**Doç. Dr.
Seydahmet ÇAY
Üye**

**Doç. Dr.
Bahadır KOZ
Enstitü Müdürü**

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Nurşen DERE

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince fikir ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, hem mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı, çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat YOLCU'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamıza FEN-BAP-C-281119-81 nolu proje ile verdikleri destek için Giresun Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne çok teşekkür ederim.

Ölçüm sistemi tasarım, yazılım ve teknik desteklerini gördüğümüz Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Sayın Prof. Dr. Ömer ANDAÇ' a, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Zuhal YOLCU'ya ve laboratuvarından teknik desteğini hiç esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Saim TOPÇU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Değerli bilgi, tecrübe ve yardımlarını gördüğüm Kimya Bölümü'nden diğer hocalarıma ve değerli arkadaşım Doktora Öğrencisi Meryem ÇITLAKOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. GRÜMLAB çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Bengü TEMİZEL, Öğr. Gör. Sinem YURTCAN ve Öğr. Gör. Dr. Elif APAYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dualarını hep üzerimde hissettiğim, verdikleri maddi ve manevi desteklerini hiç kesmeyen Sevgili Annem Emine DERE ve Babam Ahmet DERE'ye sonsuz minnettarlık ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, ablam Nesrin USTA'ya ve abim Mehmet DERE'ye de tüm desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
TABLolar LİSTESİ	XI
ÖZET.....	XIII
SUMMARY.....	XIV
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ	3
2.1. Moleküler Baskılanmış Polimerler.....	3
2.1.1. Metal-iyon baskılama	4
2.1.2. Moleküler baskılama tekniğinin prensipleri.....	4
2.1.3. Moleküler baskılamada kullanılan yaygın kimyasallar.....	6
2.1.4. Polimer karakterizasyonu için kullanılan yöntemler.....	8
2.1.5. Moleküler baskılanmış polimerlerin uygulama alanları.....	8
2.2. Sensör Uygulamalarında Moleküler Baskılanmış Polimerler	9
2.3. Potansiyometri.....	13
2.3.1. Potansiyometrik tayin ilkesi	14
2.3.2. Referans elektrotlar	16
2.3.2.1. Kalomel elektrot.....	16
2.3.2.2. Gümüş/gümüş klorür elektrot.....	16
2.3.3. İyon-seçici elektrotlar.....	17

2.3.4. İyon-seçici elektrotların sınıflandırılması	18
2.3.5. Sıvı-membran iyon-seçici elektrotlar	18
2.3.6. İyon-seçici sensörlerin performansına etki eden faktörler	22
2.3.6.1. Cevap zamanı	22
2.3.6.2. Tayin limiti	22
2.3.6.3. Seçicilik	23
2.3.6.4. Kullanım ömrü	24
2.3.7. İyon seçici sensörlerin avantajları	25
2.3.8. İyon seçici sensörlerin dezavantajları	25
2.3.9. İyon seçici sensörlerin uygulamaları	25
2.3.9.1. Doğrudan ölçümler	26
2.3.9.2. Asit-baz titrasyonları	27
2.3.9.3. Denge sabiti ve buna bağlı fiziksel sabitlerin hesaplanması	29
2.3.9.4. İyon-seçici sensörlerin hareketli ortamlarda kullanılması	29
2.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	30
2.5. Ultraviyole-Görünür (UV-Vis) Spektroskopi	32
2.6. Dopamin-HCl	33
2.7. Kreatinin	34
2.8. Fluoksetin-HCl	36
 BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM	 39
3.1. Materyal	39
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	39
3.1.2. Kullanılan cihazlar	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Molekül baskılama çalışmaları	40
3.2.1.1. Dopamin baskılanmış polimerin (DOP-BP) sentezi	40
3.2.1.2. Kreatinin baskılanmış polimerin (KR-BP) sentezi	41
3.2.1.3. Fluoksetin baskılanmış polimerin (FL-BP) sentezi	42
3.2.2. Standart çözeltilerin ve ilaç numunelerinin hazırlanması	44
3.2.3. Molekül-seçici mikrosensörlerin hazırlanması	45
3.2.4. Çalışma yöntemi	46

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI	47
4.1. Dopamin Baskılanmış Polimerin SEM Analizi.....	47
4.2. Dopamin (DOP)-Seçici PVC Membran Mikrosensör.....	48
4.2.1. DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı	50
4.2.2. DOP-seçici mikrosensörler için kalibrasyon çalışması.....	51
4.2.3. DOP-seçici mikrosensör için tekrarlanabilirlik çalışması	52
4.2.4. DOP-seçici mikrosensör için sıcaklık-performans çalışması.....	53
4.2.5. DOP-seçici mikrosensörün kullanım ömrünün belirlenmesi	54
4.2.6. DOP-seçici mikrosensörün pH çalışma aralığının belirlenmesi	55
4.2.7. DOP-seçici mikrosensör için seçicilik çalışması	55
4.2.8. DOP-seçici mikrosensörün analitik uygulaması	58
4.3. Kreatinin Baskılanmış Polimerin SEM Analizi	58
4.4. Kreatinin-Seçici PVC Membran Mikrosensörler	60
4.4.1. KR-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı	61
4.4.2. KR-seçici mikrosensör için kalibrasyon çalışması.....	62
4.4.3. KR-seçici mikrosensör için tekrarlanabilirlik çalışması	63
4.4.4. KR-seçici sensör için sıcaklık-performans çalışması.....	64
4.4.5. KR-seçici mikrosensör için kullanım ömrünün belirlenmesi.....	65
4.4.6. KR-seçici sensör için pH çalışması	66
4.4.7. KR-seçici mikrosensör için seçicilik çalışması	67
4.4.8. KR-seçici mikrosensörün analitik uygulaması.....	69
4.5. Fluoksetin Baskılanmış Polimerin SEM Analizi.....	70
4.6. Fluoksetin-Seçici PVC Membran Mikrosensör	71
4.6.1. FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı	72
4.6.2. FL-seçici mikrosensörler için kalibrasyon çalışması	73
4.6.3. FL-seçici mikrosensör için tekrarlanabilirlik çalışması	74
4.6.4. FL-seçici mikrosensör için sıcaklık-performans çalışması	75
4.6.5. FL-seçici mikrosensörün kullanım ömrünün belirlenmesi.....	76
4.6.6. FL-seçici mikrosensörün pH çalışma aralığının belirlenmesi.....	77
4.6.7. FL-seçici mikrosensör için seçicilik çalışması.....	78
4.6.8. FL-seçici mikrosensörün analitik uygulaması.....	80

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ 81

KAYNAKLAR..... 83

ÖZGEÇMİŞ 93



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A	: Absorbans
AEA	: Akış enjeksiyon analizi
Ag / AgCl	: Gümüş / gümüş klorür
AİBN	: Azobisizobütironitril
Ca(NO ₃) ₂	: Kalsiyum nitrat
DBS	: Dibutilsebatat
DOP	: Dopamin
DOP-BP	: Dopamin baskılanmış polimer
DOP-P	: Dopamin polimer
DOS	: Dioktilsebatat
E	: Elektrot veya hücre potansiyeli
E°	: Standart elektrot potansiyeli
EGDMA	: Etilenglikoldimetaakrilat
EMK	: Elektromotor kuvveti
ESI-MS / MS	: Elektrosprey tandem kütle spektrometrisi-kütle spektrometrisi
F	: Faraday sabiti (96486 J/volt)
FL	: Fluoksetin
FL-BP	: Fluoksetin baskılanmış polimer
FL-P	: Fluoksetin polimer
FT-IR	: Fourier transfer infrared spektroskopisi
g.L ⁻¹	: gram/litre, 1 litre çözeltide çözünen maddenin gram miktarı
HCl	: Hidroklorik asit
Hg ₂ Cl ₂	: Civa(I) klorür veya kalomel
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ISE	: İyon-seçici elektrot
ISFET	: İyon-seçici alan etki transistörü

IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
$K_{\text{ç}}$	: Çözünürlük çarpımı
K_f	: Oluşum sabiti
K_i, K_a, K_b	: İyonlaşma sabitleri
KNO_3	: Potasyum nitrat
KR	: Kreatinin
KR-BP	: Kreatinin baskılanmış polimer
KR-P	: Kreatinin polimer
KTpClPB	: Potasyumtetrakis(p-kloro)fenilborat
Log k	: Logaritmik seçicilik katsayısı
M veya mol.L^{-1}	: Molar derişim, 1 litre çözeltide çözünen maddenin mol miktarı
MAA	: Metakrilikasit
MBP	: Moleküler baskılanmış polimer
mV	: milivolt
NaTFB	: Sodyum tetrafenil borat
$\text{Ni(NO}_3)_2$	: Nikel nitrat
NPOE	: o-nitrofeniloktileter
ppm	: milyonda bir kısmı ifade eder
PVC	: Polivinil klorür
R	: İdeal Gaz sabiti, 8,314 J/mol.Kelvin
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
T	: Sıcaklık, Kelvin, (0°C, 273,15 K)
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
THF	: Tetrahidrofur
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
UV-vis	: Ultraviyole-görünür bölge
XRD	: X-Işınları difraktometresi
$\text{Zn(NO}_3)_2$	: Çinko nitrat
ϵ	: Molar absorpsiyon katsayısı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Moleküler baskılama tekniğinin şematik gösterimi (Kindschy ve Alocilja, 2004)	5
Şekil 2.2. MBP hazırlamada kullanılan yaygın monomerler	6
Şekil 2.3. MBP hazırlamada kullanılan yaygın çapraz bağlayıcılar	7
Şekil 2.4. MBP hazırlamada kullanılan yaygın başlatıcılar	7
Şekil 2.5. Sitagliptin baskılanmış polimer sentezinin şematik gösterimi (Kamel ve Galal, 2014).....	11
Şekil 2.6. Melamin baskılanmış polimer sentezinin şematik gösterimi (Liang ve ark., 2009)	12
Şekil 2.7. Bisfenol baskılanmış polimerin sentezinin şematik gösterimi (Zhang ve ark., 2017)	13
Şekil 2.8. Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi	14
Şekil 2.9. N,N'-Bis(3,5-di-tert-bütilsalisiliden)'in yapısı.....	19
Şekil 2.10. 12-Taç-4'ün yapısı	19
Şekil 2.11. 18-Taç-6'ın yapısı	19
Şekil 2.12. 4-Bromo-kalsimisin	20
Şekil 2.13. 9-Dimetilamino-5-[4-(15-butil-1,13-diokso-2,14-.....	20
dioksanonadesil) fenilimino] benzo[a]fenoksazin	20
Şekil 2.14. Bis[(12-taç-4)metil] dodesilmetilmalonat.....	20
Şekil 2.15. N,N'-Dibenzil-N,N'-difenil-1,2-fenilendioksidiasetamid	21
Şekil 2.16. N,N''-Oktametilen-bis(N'-heptil-N'-metil-metilmalonamid.....	21
Şekil 2.17. o-Ksililenbis(N,N-diizobutilditiokarbamat)	21
Şekil 2.18. Cevap zamanının grafiksel hesaplamaları	22
Şekil 2.19. Tayin limitinin grafiksel hesaplaması	23
Şekil 2.20. Basit bir kalibrasyon grafiği.....	26

Şekil 2.21. Çeşitli kuvvetteki (a) asitlerin kuvvetli bir bazla, (b) bazların kuvvetli bir asitle titrasyonunda elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri	28
Şekil 2.22. Hareketli ortam ölçüm sistemi şeması	30
Şekil 2.23. Taramalı Elektron Mikroskopunun şematik gösterimi (Akçayöz ve ark., 2021)	31
Şekil 2.24. Dopaminin moleküler yapısı.....	33
Şekil 2.25. Kreatinin moleküler yapısı.....	35
Şekil 2.26. Fluoksetin-HCl moleküler yapısı.....	37
Şekil 3.1. DOP-BP sentez sürecinin şematik gösterimi	41
Şekil 3.2. KR-BP sentez sürecinin şematik gösterimi.....	42
Şekil 3.3. FL-BP sentez sürecinin şematik gösterimi.....	43
Şekil 3.4. Geliştirilen sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri	46
Şekil 4.1. DOP-P (a, b), DOP-BP (c, d), ve baskılanmamış (e,f) polimerlerin SEM görüntüleri.....	48
Şekil 4.2. DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı.....	50
Şekil 4.3. DOP-seçici mikrosensörlere ait kalibrasyon grafikleri (*(DOS), ♦(NPOE), ●(DBS), ◀(Baskılanmamış polimer)).....	51
Şekil 4.4. DOP-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği	52
Şekil 4.5. DOP-seçici mikrosensöre ait sıcaklık-performans grafiği.....	53
Şekil 4.6. DOP-seçici mikrosensöre ait zamana karşı eğim değerleri	54
Şekil 4.7. DOP-seçici mikrosensörün pH' ya karşı davranışı.....	55
Şekil 4.8. KR-P (a, b), KR-BP (c, d), ve baskılanmamış (e) polimerlerin SEM görüntüleri	59
Şekil 4.9. KR-Seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı	61
Şekil 4.10. KR-seçici mikrosensörlere ait kalibrasyon grafikleri (*(DOS), ♦(NPOE), ●(DBS), ◀(Baskılanmamış polimer)).....	62
Şekil 4.11. KR-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği.....	63
Şekil 4.12. KR-seçici mikrosensöre ait sıcaklık-performans grafiği	64
Şekil 4.13. KR-seçici mikrosensöre ait zamana karşı eğim değerleri.....	65
Şekil 4.14. KR-seçici mikrosensörün pH' ya karşı davranışı	66
Şekil 4.15. FL-P (a, b), FL-BP (c, d), ve baskılanmamış (e) polimerlerin SEM görüntüleri	70

Şekil 4.16. FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı	72
Şekil 4.17. FL-seçici mikrosensörlere ait kalibrasyon grafikleri (*(NPOE), ♦(DOS), ●(DBS), ◀(Baskılanmamış polimer)).....	73
Şekil 4.18. FL-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği	74
Şekil 4.19. FL-seçici mikrosensöre ait sıcaklık-performans grafiği	75
Şekil 4.20. FL-Seçici mikrosensöre ait zaman karşı eğim değerleri.....	76
Şekil 4.21. FL-Seçici mikrosensensörün pH' ya karşı davranışı	77



TABLolar LİSTESİ

Tablo 4.1. DOP-seçici mikrosensörler için membran bileşimleri ve bazı performans karakteristikleri	49
Tablo 4.2. DOP-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için ortalama ve standart sapma değerleri	53
Tablo 4.3. DOP-seçici mikrosensör için hesaplanan seçicilik katsayıları.....	56
Tablo 4.4. DOP-seçici mikrosensörün bazı performans karakteristikleri	56
Tablo 4.5. Önerilen sensörün bildirilen çeşitli DOP-seçici elektrotlarla karşılaştırılması	57
Tablo 4.6. Ticari ilaç numunesinde farklı yöntemlerle belirlenen dopamin miktarları	58
Tablo 4.7. KR-seçici mikrosensörler için membran bileşimleri ve bazı performans karakteristikleri	60
Tablo 4.8. KR-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için ortalama ve standart sapma değerleri	64
Tablo 4.9. KR-seçici mikrosensör için seçicilik katsayıları	67
Tablo 4.10. KR-seçici mikrosensörün bazı performans karakteristikleri.....	68
Tablo 4.11. Önerilen sensörün bildirilen çeşitli KR-seçici elektrotlarla karşılaştırılması	68
Tablo 4.12. Sentetik numunelerde farklı metotlarla belirlenen kreatinin miktarları	69
Tablo 4.13. FL-seçici mikrosensörler için membran bileşimleri ve bazı performans karakteristikleri	71
Tablo 4.14. FL-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için ortalama ve standart sapma değerleri	75
Tablo 4.15. FL-seçici mikrosensörün seçicilik katsayıları.....	78
Tablo 4.16. FL-seçici mikrosensörün bazı performans karakteristikleri.....	79
Tablo 4.17. Önerilen sensörün bildirilen çeşitli FL-seçici elektrotlarla karşılaştırılması	79

Tablo 4.18. Ticari ilaç numunelerinde farklı yöntemlerle belirlenen fluoksetin miktarları.....	80
--	----



DOPAMİN, KREATİNİN VE FLUOKSETİN BİYOAKTİF MOLEKÜLLERİNİN BASKILANMIŞ POLİMERLERİNİN HAZIRLANMASI VE POTANSİYOMETRİK SENSÖR DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

ÖZET

Bu çalışmada, dopamin, kreatinin ve fluoksetin moleküllerinin metakrilik asit temelli baskılanmış polimerine dayalı yeni tip tamamen katı-hal potansiyometrik molekül-seçici mikrosensörler geliştirilmiştir. Polimer sentezinde; hedef moleküller olarak dopamin, kreatinin ve fluoksetin, fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ve çapraz bağlayıcı olarak etilen glikol dimetakrilat kullanılmıştır. Sentezlenen molekül baskılı polimerler, polivinilklorür membran yapısında ana moleküle karşı seçici bir yanıt elde etmek için iyonoforlar olarak kullanılmıştır. Molekül seçici mikrosensörlerin potansiyometrik performans özellikleri (doğrusal aralık, tayin sınırı, seçicilik, cevap süresi, pH aralığı, kullanım ömrü, sıcaklık aralığı vb.) araştırılmıştır. Hazırlanan mikrosensörler, yaklaşık 6 hafta boyunca; dopamin, kreatinin ve fluoksetin için sırasıyla $60,26 \pm 1,3$ mV (R^2 : 0,9998), $57,20 \pm 1,2$ mV (R^2 : 0,9979) ve $60,40 \pm 0,7$ mV (R^2 : 0,9990) eğim değerleri ile 10^{-6} - 10^{-1} mol.L⁻¹, 10^{-5} - 10^{-1} mol.L⁻¹ ve 10^{-6} - 10^{-2} mol.L⁻¹ doğrusal konsantrasyon aralıklarında Nernst davranışına yakın potansiyometrik cevaplar sergilemiştir. Geliştirilen sensörlerin tayin sınırları dopamin, kreatinin ve fluoksetin için sırasıyla; $3,71 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹, $5,00 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ ve $1,87 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹ olarak belirlenmiştir. Mikrosensörlerin cevap süresi literatürdeki diğer sensörlere göre oldukça kısaydı (<15 s). Mikrosensörlerin pH çalışma aralıkları, dopamin, kreatinin ve fluoksetin için sırasıyla 4,0-8,0, 6,0-10,0 ve 4,0-7,0 olarak tespit edilmiştir. Mikrosensörler kullanılarak, farmasötik ilaç örneklerinde dopamin ve fluoksetin tayinleri başarıyla gerçekleştirilmiştir ve elde edilen potansiyometrik sonuçlar, UV-vis spektrofotometrik yöntem ile elde edilen sonuçlarla %95 güven seviyesinde istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Sensör, Moleküler Baskılanmış Polimer, Potansiyometri, Dopamin, Kreatinin, Fluoksetin

PREPARATION OF IMPRINTED POLYMERS OF DOPAMINE, CREATININE AND FLUOXETINE BIOACTIVE MOLECULES AND INVESTIGATION OF POTENTIOMETRIC SENSOR BEHAVIORS

SUMMARY

In this study, new type all solid-state potentiometric molecule selective microsensors were developed based on methacrylic acid based imprinted polymer of dopamine, creatinine and fluoxetine molecules. Dopamine, creatinine and fluoxetine as target molecules, methacrylic acid as functional monomer and ethylene glycol dimethacrylate as crosslinker were used for the polymer synthesis. The synthesized molecule imprinted polymers were used as ionophores to achieve a selective response in the polyvinylchloride membrane structure towards the main molecule. The potentiometric performance characteristics (linear range, detection limit, selectivity, slope, response time, pH range, lifetime, temperature range, etc.) of molecular selective microsensors were investigated. Prepared microsensors; showed potentiometric responses close to Nernst behavior for about 6 weeks over linear concentration ranges of 10^{-6} - 10^{-1} mol.L⁻¹, 10^{-5} - 10^{-1} mol.L⁻¹ ve 10^{-6} - 10^{-2} mol.L⁻¹ with slope values of $60.26 \pm 1,3$ mV (R^2 : 0.9998), $57.20 \pm 1,2$ mV (R^2 : 0.9979) and $60.40 \pm 0,7$ mV (R^2 : 0.9990) for dopamine, creatinine, and fluoxetine, respectively. The detection limits of the developed sensors were determined as 3.71×10^{-7} mol.L⁻¹, 5.00×10^{-6} mol.L⁻¹ and 1.87×10^{-7} mol.L⁻¹ for dopamine, creatinine and fluoxetine, respectively. The response time of the microsensors was quite short (<15 sec). The pH working ranges of the microsensors were determined as 4.0-8.0, 6.0-10.0 and 4.0-7.0 for dopamine, creatinine and fluoxetine, respectively. The microsensors were successfully used for determinations of dopamine and fluoxetine in pharmaceutical drug samples, and the obtained potentiometric results for drug samples were statistically compared with the results obtained by the UV-vis spectrophotometric method at the 95% confidence level.

Keywords: Sensor, Molecular Imprinted Polymer, Potentiometry, Dopamine, Creatinine, Fluoxetine

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Biyomoleküller, metabolitler gibi küçük moleküllerden canlı organizmalar tarafından üretilen kimyasal bileşikler olan protein ve karbonhidratlar gibi büyük moleküllere kadar uzanır. Canlı organizmaların temel yapı taşları olmaları nedeniyle biyomoleküllerin organizmalardaki konsantrasyonları, hücrelerin yapısı ve fonksiyonları için hayati önem taşır (Voon ve Sam, 2019). Biyomoleküller, genetik bilgi depolama ve iletimi, biyolojik aktivite düzenlemesi, moleküllerin taşınması ve reaksiyon katalizi gibi çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirirler (Labib ve ark., 2016). Biyomoleküllerin fizyolojik döngü üzerinde önemli etkileri vardır ve bileşen konsantrasyonlarındaki değişiklikler tipik olarak insan sağlığını etkiler. Klinik olarak biyomoleküllerin tayini, biyolojik ve fizyolojik işlevlerini anlamak ve tıbbi cihazlar geliştirmek için gereklidir. Biyomoleküllerin yaşam süreçlerinin araştırılması ve tıbbi teşhisleri için hızlı, ekonomik ve güvenilir tayin yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Saumya ve ark., 2011).

Kimyasal sensörler, çok çeşitli türden analitlerin tespiti için yaygın olarak kullanılan sinyal algılayıcı analitik cihazlar olarak adlandırılırlar (IUPAC, 1994). Düşük tayin limiti, yüksek seçicilik, doğruluk ve hassasiyet, geniş çalışma aralığı, kısa cevap zamanı, kolay tasarım, düşük maliyet, analiz edilen numunenin kirletilmemesi gibi avantajlarından dolayı özellikle potansiyometrik sensörler üzerine yapılan çalışmalar artmıştır (Wu ve ark., 2012).

Son yıllarda baskılama teknolojisindeki ilerlemeler hem iyonik hem de moleküler baskılanmış polimerlerin (MBP) elektrokimyasal sensörler için iyonoforlar olarak kullanımına olanak sağlamıştır (Say ve ark., 2003). Baskılama işlemi ile oluşan kavite ilgili türe (iyon ya da molekül) özgü olup, analitin çapına, koordinasyon geometrisi-sayısına uygundur. Dolayısıyla analiti içeren bir karışımda bu tür

polimerler sayesinde analite karşı yüksek oranda seçicilik elde edilebilmektedir (Karabörk, 2007).

MBP'lerin iyonofor olarak yer aldığı sensörler, biyomoleküllere özgü sentetik tanıma bölgeleri oluşturmak için basit tasarımlı ve ekonomiktir. MBP'lerin sensörlere adaptasyonunun kolay olması nedeniyle çeşitli alanlarda pratik uygulamalar artmıştır. Biyoteknolojideki son gelişmeler, daha etkili ve seçici, hassas, uzun süreli kararlı ve yeniden kullanılabilir, ekonomik ve hazırlanmaları daha kolay potansiyometrik sensörlerin tasarımına olanak sağlamaktadır (Chen ve ark., 2011; Selvolini ve Marazza, 2017). Genel olarak, MBP'ler, sensörlerde analitin seçici ve hassas tanınması için büyük kolaylıklar ve esneklik sağlayan tamamlayıcı bir avantaja sahiptir (Golabi ve ark., 2017).

Bu çalışmada; dopamin, kreatinin ve fluoksetin biyoaktif molekülleri için baskılanmış polimerlerinin sentezlenmesi ve bu polimerlerin iyonoforlar olarak kullanılması ile tümüyle katı-hal MBP-seçici PVC-membran mikrosensörler hazırlanarak potansiyometrik performanslarının araştırılması ve analitik uygulamalarının yapılması amaçlanmıştır. Bu amaçla; potansiyometrik performansları ortaya konulan MBP temelli molekül-seçici potansiyometrik mikrosensörler kullanılarak bazı ilaç numunelerinde ve sentetik serum ortamında ilgili türlerin tayinleri başarıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca potansiyometrik sonuçlar için validasyon uygulanmış ve UV-vis sonuçları ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

BÖLÜM 2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Moleküler Baskılanmış Polimerler

Moleküler baskılanmış polimer (MBP), seçilen bir "kalıp" molekül için bir afinite ile polimer matriksinde boşluklar bırakan moleküler baskılama tekniği kullanılarak işlenmiş bir polimerdir. Fonksiyonel monomerler, çapraz bağlayıcılar, başlatıcılar ve çözücülerin farklı kombinasyonlarının kullanılması ile MBP'ler sentezlenebilir (Wulff ve ark., 1997; Verma ve ark., 2004; Aubin-Tam ve Hamad-Schifferli 2005). Baskılanmış polimerlerin kalitesi ve özelliği, monomer ve çapraz bağlayıcı karışımlarının oranları, deneysel koşullar, etkileşim mekanizmaları gibi parametreler ile değiştirilebilir (Cabaleiro-Lago ve ark., 2008).

Baskılama tekniğinde; kesin bir moleküler tasarım gerekli değildir, çünkü çapraz bağlanmış polimerik reçine, bir kalıp molekül varlığında hazırlanır. Kalıp molekül, kovalent veya kovalent olmayan bir etkileşimle kompleks oluşturmak için fonksiyonel monomerler ile birleştikten sonra, monomerler ve çapraz bağlayıcı ile polimerize edilir (Zhang ve ark., 2006). Kalıp türlerin çıkarılması, polimer matriksinde boşluklar (kaviteler) oluşturur. Bu boşluklar, kalıp molekül için geometrik özellikleri ve bağlanma tercihlerini korur, bu nedenle baskılanmış polimer kalıp molekülü bir kimyasal tür karışımından seçici olarak yeniden bağlar (Kindschy ve Alcocilja, 2004).

Moleküler baskılama tekniği, çeşitli küçük organik moleküller, inorganik iyonlar ve hatta biyolojik makromoleküller için sentetik polimerlerdeki tanıma bölgelerinin oluşturulmasında art arda uygulanmıştır. Moleküler baskılama tekniği, uzun bir süre önce mütevazı başlangıcından bu yana uzun bir yol kat etmiştir. Orijinal teorik moleküler baskılama kavramı, 1940'larda, antikör oluşum mekanizmasını öne süren

Linus Pauling'den alınmıştır (Haginaka ve Sanbe, 2000). Bununla birlikte, yapay antikorlar olarak baskılı materyallere olan mevcut ilgi, Wulff ve Sarhan'ın 1972'de yazdığı dönüm noktası niteliğindeki bir makaleye atfedilir (Haginaka ve ark., 1999).

Moleküler baskılama tekniği üç adımdan oluşur. İlk olarak, bir tanıma grubu taşıyan fonksiyonel monomerler, ilgili analit veya yapısal bir analog olan kalıp molekül ile karıştırılır. İkinci olarak, elde edilen monomer-kalıp kompleksi, fonksiyonel monomer tanıma grupları arasındaki tamamlayıcı mesafeyi ve yönelimi korumak için yüksek bir çapraz bağlayıcı yüzdesinin varlığında polimerize edilir. Son olarak, kalıp molekülün çıkarılması ile polimer matriks içinde tamamlayıcı boşluklar oluşur. Baskılama işleminin sentetik verimliliği ve çok yönlülüğünün kombinasyonu, MBP'lerin çeşitli algılama platformlarına ve algılama uygulamalarına entegrasyonunu kolaylaştırmıştır (Al-Kindy ve ark., 2007).

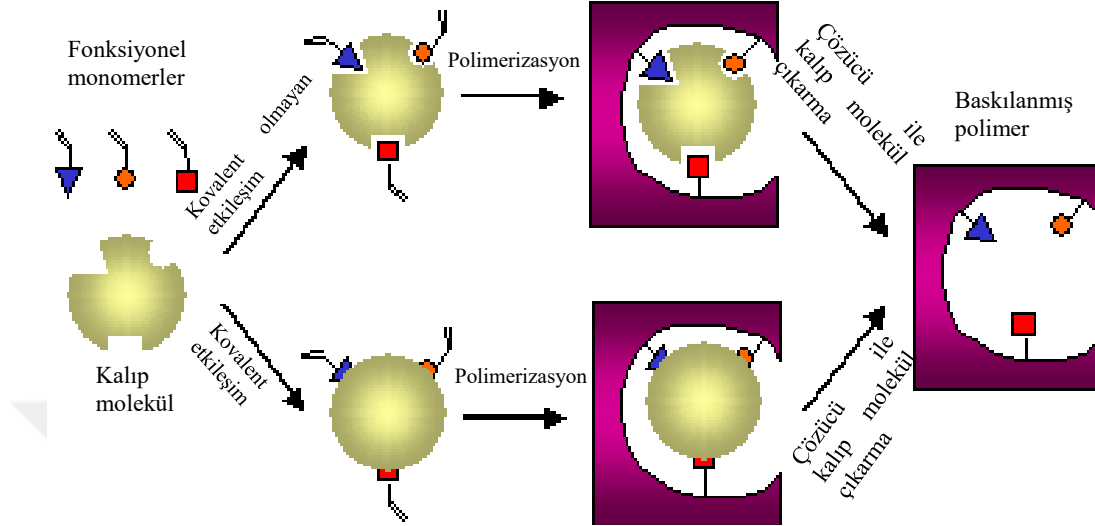
2.1.1. Metal-iyon baskılama

İyon baskılama tekniği, polimerik yapı içinde üç boyutlu tanıma boşlukları oluşturmak üzere ligand-metal kompleksinin hazırlanmasından ve bunun bir çapraz bağlayıcı ile kopolimerizasyonundan oluşur. İyon baskılama tekniği üç adımda gerçekleştirilir. Bunlar; metal iyonunun polimerleşebilir ligand veya ligandlarla kompleksleştirilmesi, bu kompleksin polimerizasyonu ve polimerizasyondan sonra ilgili metal iyonunun çıkarılmasıdır. Son olarak polimer matrikste kalıp iyonla özgü tanıma boşluğu meydana gelir (Branger ve ark., 2013).

2.1.2. Moleküler baskılama tekniğinin prensipleri

Moleküler baskılama tekniği, fonksiyonel bir monomerin ve çapraz bağlayıcının uygun bir kalıp etrafında polimerleşmesinden ibarettir (Şekil 2.1). Oluşturulan baskılanmış yapının literatürde anahtar-kilit gibi bir etkileşime benzetilmektedir. İlk aşamada, fonksiyonel monomerler, kovalent veya kovalent olmayan etkileşimle kalıp molekülün etrafında birleştirilir. Her iki yöntem için işlem; kalıp molekülün polimerden çıkarılabilmesi, ancak kaviteye yeniden bağlanma yeteneğine sahip

olması için tersine çevrilebilir olmalıdır. Fonksiyonel monomerler, kalıp molekülle oluşturabilecekleri bağların sayısına göre seçilir.



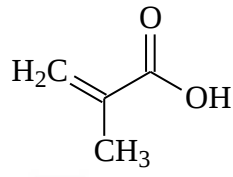
Şekil 2.1. Moleküler baskılama tekniğinin şematik gösterimi (Kindschy ve Alocilja, 2004)

Ön polimerizasyon aşamasının ardından, monomer-kalıp kompleksi, çapraz bağlayıcı, bir başlatıcı ve genellikle porojenik bir çözücü ile birleştirilir. Porojenik çözücünün rolü, bitmiş polimerde analitin baskılı bağlanma bölgelerine erişmesine izin verecek gözenekler veya küçük delikler oluşturmaktır. Polimerizasyondan önce, serbest radikallerin oluşumuyla etkileşimi nedeniyle, ya vakumla uzaklaştırılarak ya da azot gibi inert bir gazla değiştirilerek, reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırılmalıdır.

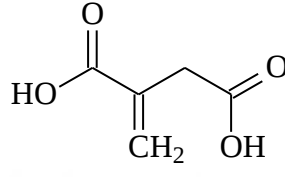
Polimerizasyon tamamlandıktan sonra kalıp molekül kovalent olmayan baskılama için organik bir çözücü ile yıkama aşamalarıyla veya kovalent baskılama yöntemi kullanılmışsa polimerden kimyasal yarma yoluyla çıkarılır. Polimer sentezinde küreleri elde etmek için birçok prosedürde kullanılan genellikle yığın polimerizasyon yöntemleri kullanılır. Kalıp molekülün çıkarılmasından sonra, baskılanmış polimerde kalıp molekülün kimyasal hafızasına sahip olan boşluklar elde edilir (Kindschy ve Alocilja, 2004).

2.1.3. Moleküler baskılamada kullanılan yaygın kimyasallar

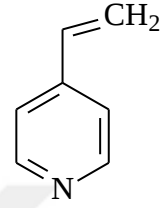
Baskılama tekniğinde polimerleşme için gerekli olan kimyasallar; monomerler (Şekil 2.2.), çapraz bağlayıcılar (Şekil 2.3.), polimerleşme başlatıcıları (Şekil 2.4.) ve çözücüler olarak dört grupta toplanırlar (Ramström ve Andersson, 1993; Yan ve Row, 2006).



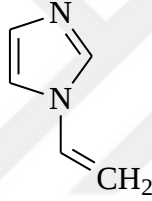
Metakrilik asit



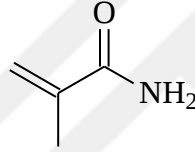
İtakonik asit



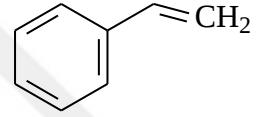
4-vinil piridin



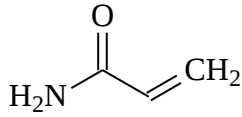
1-vinilimidazol



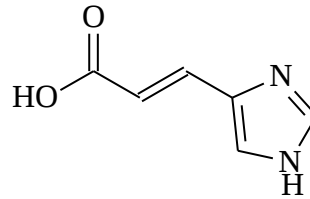
Metakrilamid



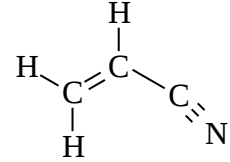
Stiren



Akrlamid

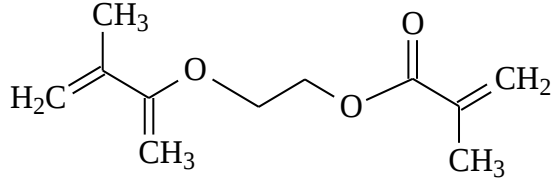


İmidazol 4-akrilik asit

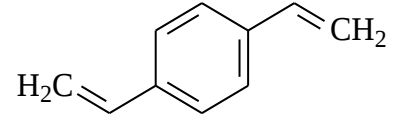


Akrlonitril

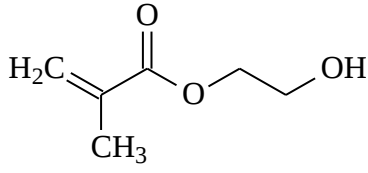
Şekil 2.2. MBP hazırlamada kullanılan yaygın monomerler



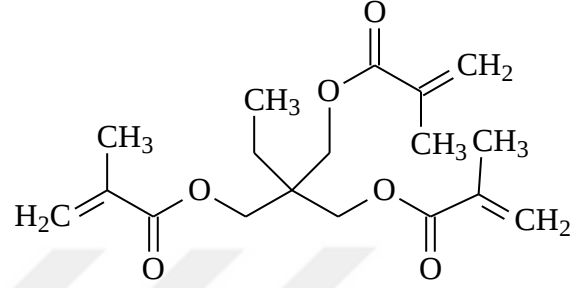
Etilen glikol dimetakrilat



p-divinil benzen

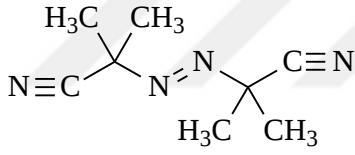


2-hidroksi etilmetakrilat

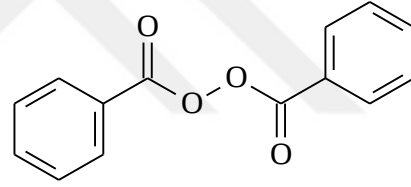


Trimetilolpropan trimetakrilat

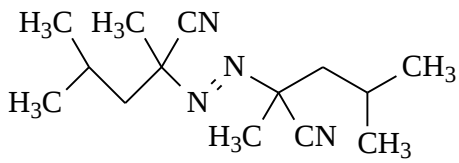
Şekil 2.3. MBP hazırlamada kullanılan yaygın çapraz bağlayıcılar



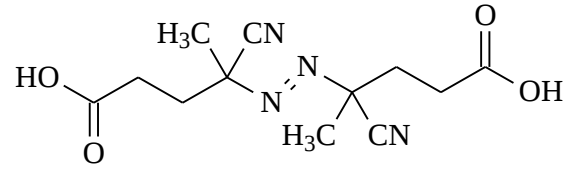
Azobisbutironitril



Benzoil peroksit



Azobis dimetil valeronitril



4,4'-Azobis(4-siyanovaleik asit)

Şekil 2.4. MBP hazırlamada kullanılan yaygın başlatıcılar

Porojen çözücü, polimerizasyonun tüm bileşenlerini tek bir faza getirir ve gözenekli yapının oluşumunda ve MBP sentezinin ön polimerizasyon adımında işlevsel monomerler ile kalıp molekül arasındaki etkileşimlerde kritik bir rol oynar (Song ve

ark., 2009). Kovalent olmayan etkileşimlerde, çok çeşitli olası bağ türleri, bir konuk molekülün moleküler tanınmasına, seçilen protik veya aprotik porojenin polaritesine bağlı olarak etkinleştirilen veya devre dışı bırakılan farklı tanıma mekanizmalarının bir kombinasyonunun hakim olabileceği anlamına gelir (Theodoridis ve ark., 2004). Kloroform ve toluen gibi polar olmayan çözücüler, çözücülerin monomerler ve kalıp moleküller arasındaki hidrojen bağı/iyonik etkileşimlere müdahale etmemesi kritik olduğunda yaygın olarak kullanılır (Yan ve Row, 2006). İdeal bir porojen, elde edilen polimerin iyi akış özelliklerini sağlayan geniş gözenekler üretmeli ve ayrıca baskı molekülü ile monomer arasındaki karmaşık oluşum sırasında girişimi azaltmak için nispeten düşük polariteye sahip olmalıdır. Ek olarak, polimerizasyonun tüm bileşenleri, porojen çözücü içinde uyumlu olmalıdır (Kudupoj, 2017).

2.1.4. Polimer karakterizasyonu için kullanılan yöntemler

Polimer karakterizasyonu amacıyla başvurulanan yöntemlerin çoğu baskılanmış polimerler için de kullanılmaktadır. Bu yöntemler;

1. Foruer Dönüşümlü Infrared Spektroskopi (FT-IR)
2. X-Işınları Difraktometri (XRD)
3. Elementel Analiz
4. Şişme Testi
5. Tanecik Boyutu
6. Yüzey Alanı Ölçümü
7. Geçirimli Elektron Mikroskopi (TEM)
8. Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM) yöntemleridir.

2.1.5. Moleküler baskılanmış polimerlerin uygulama alanları

Moleküler baskılanmış polimerler çok çeşitli alanlarda uygulanma imkanına sahiptirler. Bu tür polimerler; katalizör olarak (Li ve ark., 2016), katı faz ekstraksiyonu (Wang ve ark., 2016), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (Feng ve ark., 2016), ince tabaka kromatografisi (TLC) (Rong ve ark., 2006), kapiler

elektroforez ve kapiler elektrokromatografi (Derazshamshir ve ark., 2015), elektrokimyasal sensör uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Khalifa ve Abdallah, 2019).

2.2. Sensör Uygulamalarında Moleküler Baskılanmış Polimerler

Kimyasal sensörler, çevresel ve gıda analizi, proses kontrolü ve tıbbi teşhis gibi birçok uygulamaya sahip ana sensör sınıfıdır. Kimyasal sensör, bir numune içerisindeki belirli bir analite seçici ve tersinir şekilde yanıt vermesi gereken, değişen kimyasal bilgileri, analitik olarak yararlı bir sinyale dönüştüren bir cihazdır (Hulanicki ve ark., 1991; Cammann ve ark., 2012). Bilimdeki birçok alan gibi, kimyasal sensörler de bilgisayarların, entegre elektronik cihazların, yeni malzemelerin, yeni tasarımların ve işleme araçlarının artan gücünden yararlanmıştır. Son yıllardaki atılımlar, kimyasal sensörleri yeni pazarlara ve mevcut pazarlardaki yeni uygulamalara yönlendirmiştir (Praveen ve ark., 2010).

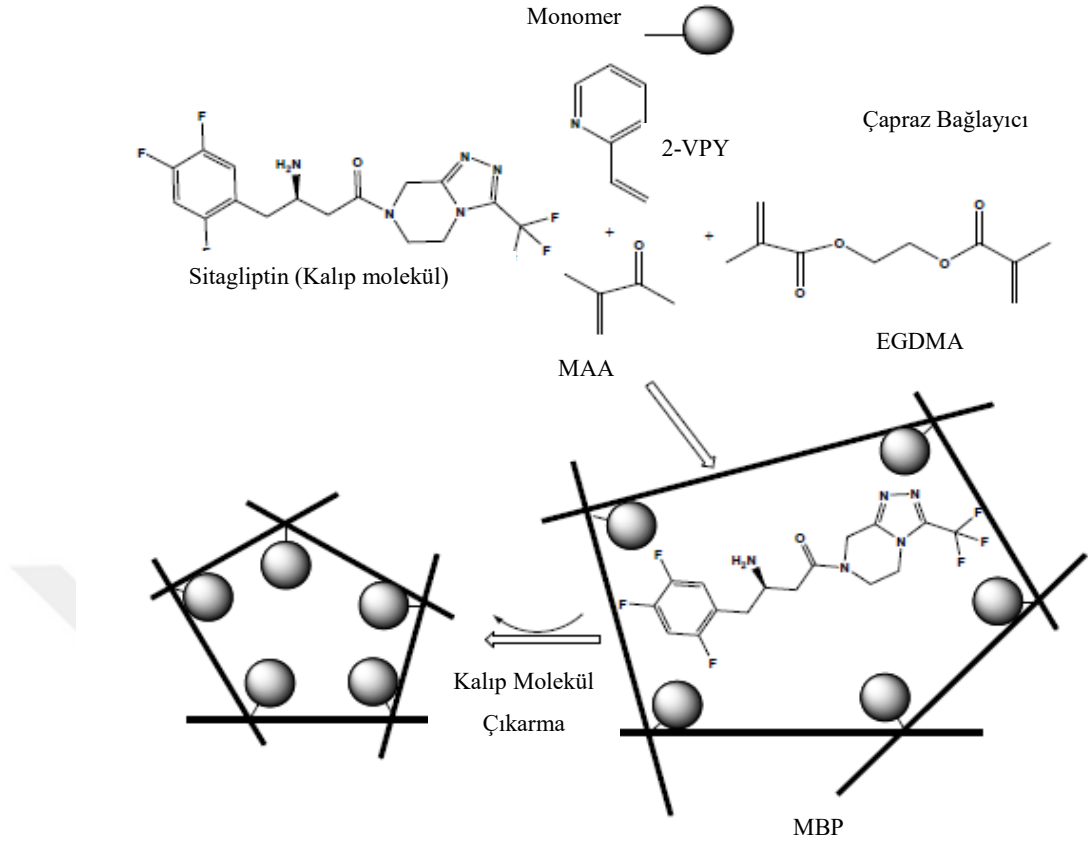
Teknolojik gelişme, sağlıktan gıda uygulamalarına, çevreden uzaya uzanan geniş bir uygulama alanına sahiptir. En iyisi bu teknolojinin sağlanması, insanlara daha basit bir yaşam sağlama yeteneğidir, bu da tıp için basitleştirilmiş yeni tedavi sistemlerinde veya basit cihazlarla çevre dengesinin daha kolay kontrol edilmesidir. Bu basit cihazlar, özellikle kimyasal sensörler ve biyosensörler gibi kişisel kullanım için geliştirilmektedir. Bu cihazlar, kullanım kolaylığı, uygun maliyet, yüksek hassasiyet ve seçicilik gibi özellikleriyle ünlüdür. Bu nedenle sensör teknolojisi, sağlık teknolojilerinden çevresel analiz yöntemlerine kadar değişen farklı platformlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Rodriguez-Mozaz ve ark., 2005; Yadav ve ark., 2010; Dorst ve ark. 2010). Dönüştürücüler, tanıma/algılama öğeleri ve analitik cihaz olmak üzere genel olarak sensörler üç bölümden oluşur. Dönüştürücüler, sensörlerin enerjiyi bir formdan diğerine dönüştüren parçasıdır. Örneğin, piezoelektrik dönüştürücüler, piezoelektrik katı malzemeler tarafından üretilen elektrik yüklerini enerjiye dönüştürür. Tanıma elemanları (enzim, DNA, antikorlar vb.) ve dönüştürücüler tarafından oluşturulan fark edilebilir sinyalleri göstermek için uygun bir analitik cihaz, kimyasal ve biyokimyasal sensörlerin

unsurlarıdır (Banerjee ve ark., 2013; Park ve ark., 2015; Li ve ark., 2015). Kimyasal sensörler, tanıma öğeleri olarak kimyasal olarak oluşturulmuş materyalleri (nanomalzemeler, MBP'ler vb.) kullanırken; biyokimyasal sensörler, tanıma öğeleri olarak biyomolekülleri (enzimler, antikorlar, DNA'lar, reseptörler, proteinler vb.) kullanır. MBP tabanlı sensörler, hedef analiti tanımayı taklit eden hedef analit için belirli bir kalıp molekül tanıma mekanizmasına sahiptir (Uygun ve Dilgin, 2013).

Klinik olarak ilgili biyomoleküller, genetik bilgi depolama ve iletimi, biyolojik aktivite düzenlemesi, biyomoleküllerin taşınması ve reaksiyon katalizi gibi çeşitli biyolojik işlevleri yerine getirir. Ayrıca birçok hastalığın teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılabilirler (Labib ve ark., 2016). Sensörler optik (Stojanović ve ark., 2014; Saylan ve ark., 2017), elektrokimyasal (Ronkainen ve ark., 2010), piezoelektrik (Singh ve Singh, 2016), manyetik (Wang ve ark., 2014), mikromekanik (Peiker ve ark., 2015) ve termal (Reyes-Romero ve ark., 2014) sensörler olarak sınıflandırılabilir.

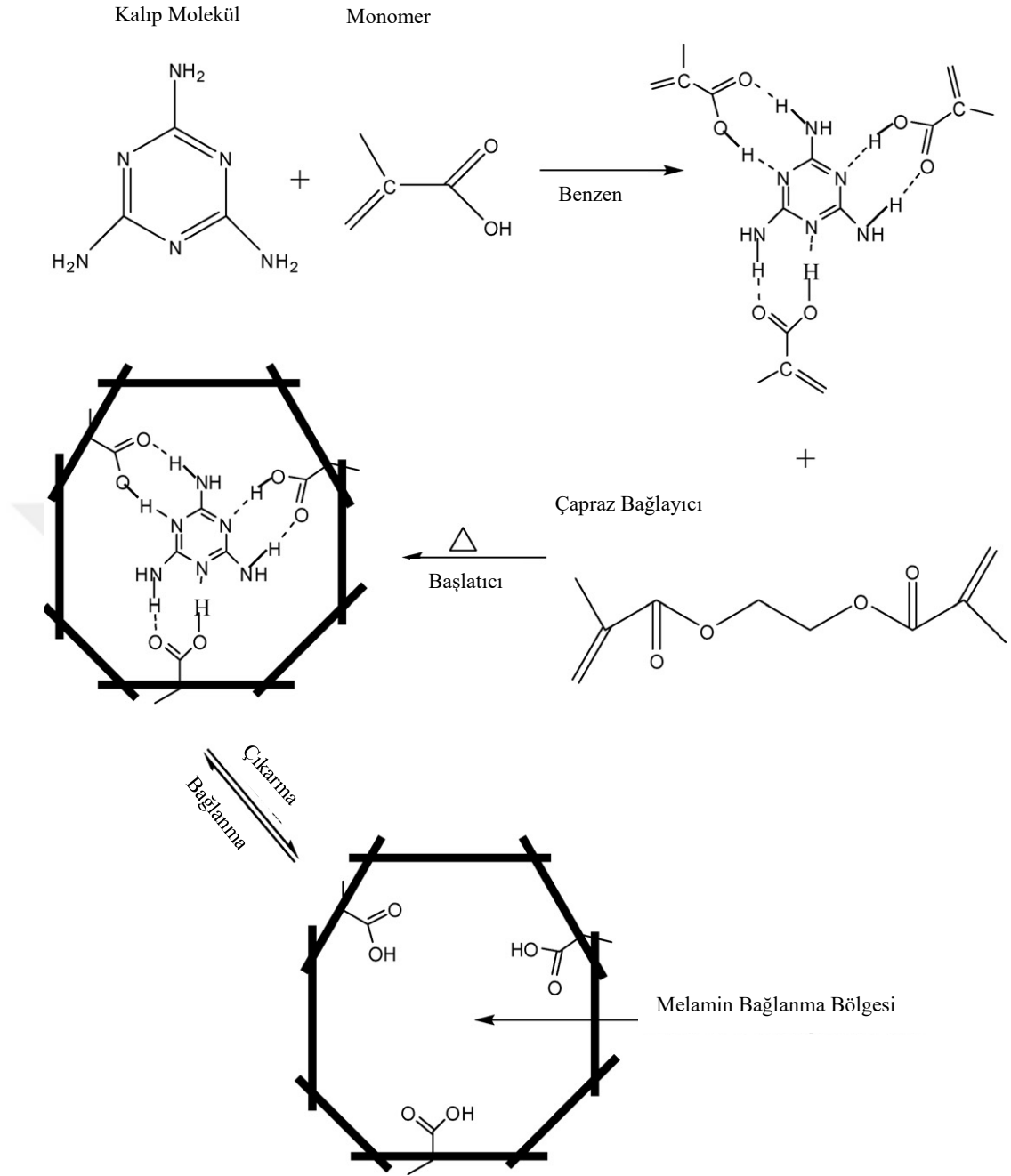
MBP temelli sensörler biyomoleküllere özgü sentetik tanıma siteleri tasarlamak için yetenekli ve uygun maliyetli bir yaklaşımdır. MBP'lerin sensörlere adaptasyon kolaylığı nedeniyle, çeşitli alanlarda pratik uygulamalar artmıştır. Biyoteknolojideki son gelişmeler, daha etkili, oldukça seçici ve hassas, uzun vadeli kararlılık ve yeniden kullanılabilirlik, hazırlaması kolay ve ekonomik sensörlerin tasarımına olanak sağlamaktadır (Chen ve ark., 2011; Selvolini ve Marrazza, 2017). Genel olarak, MBP'lerin, seçici ve hassas sensörlerin tasarımında büyük kolaylıklar ve esneklik sağlayan tamamlayıcı bir avantajı vardır (Golabi ve ark., 2017).

Kamel ve Galal'ın (2014) çalışmalarında; moleküler baskılama yöntemi ile sitagliptin molekülünü polimer matrikse Şekil 2.5'de gösterildiği gibi baskılamışlardır (Kamel ve Galal, 2014).



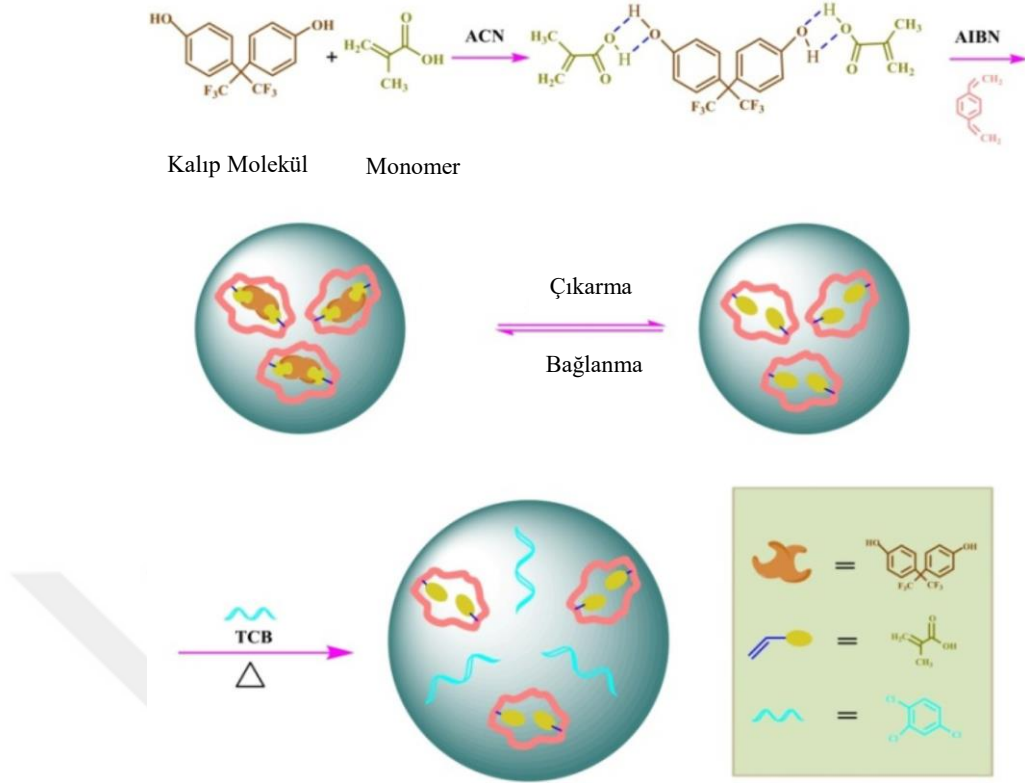
Şekil 2.5. Sitagliptin baskılanmış polimer sentezinin şematik gösterimi (Kamel ve Galal, 2014)

Liang ve arkadaşlarının (2009) çalışmalarında; moleküler baskılama tekniği ile melamin molekülünü polimer matrikse Şekil 2.6’da gösterildiği gibi baskılamışlardır (Liang ve ark., 2009).



Şekil 2.6. Melamin baskılanmış polimer sentezinin şematik gösterimi (Liang ve ark., 2009)

Zhang ve arkadaşlarının (2017) çalışmalarında; moleküler baskılama yöntemi ile bisfenol molekülünü polimer matrikse Şekil 2.7’de gösterildiği gibi baskılamışlardır (Zhang ve ark., 2017).



Şekil 2.7. Bisfenol baskılanmış polimerin sentezinin şematik gösterimi (Zhang ve ark., 2017)

2.3. Potansiyometri

Potansiyometri, kapalı bir devrede sıfır akım koşulları altında bir indikatör elektrot ile bir referans elektrot arasındaki elektromotor kuvvetini (EMK) ölçmeye dayalı bir yöntemdir. İyon seçici elektrot (ISE) söz konusu olduğunda, sinyal yanıtının temeli, hedef elektrot membranı/numune arayüzünde bir değişiklik meydana getiren analit aktivitesindeki değişimdir. Bu yanıt, hedef analit için hızlı ve seçici olmalıdır. Referans elektrot potansiyeli ise zaman içerisinde sabit kalır (Covington, 1974).

Potansiyometrik ölçüm sistemi yada bir diğer adıyla potansiyometrik hücre elemanları; bir test hücresi (analit çözeltisi), referans elektrot (sabit potansiyel), bir indikatör elektrot (değişken potansiyel) ve bir potansiyometreden oluşur. Şekil 2.8’de bir potansiyometrik ölçüm sistemi görülmektedir. İndikatör elektrodun analiti içeren çözeltiye daldırılmasıyla, mevcut türlerin aktivitesine bağlı bir potansiyel değişimi meydana gelir. Dolayısıyla burada oluşan potansiyel değişimi ölçülerek ilgili türlerin (iyon, molekül vb.) konsantrasyonları tayin edilebilir.



Şekil 2.8. Bilgisayar kontrollü potansiyometrik ölçüm sistemi

2.3.1. Potansiyometrik tayin ilkesi

İyon seçici elektrotlara dayalı analitik cihazlar, bir numunedeki bir analiti tanıyabilir ve ardından bir sinyal dönüştürücü aracılığıyla tespit edilen analitin konsantrasyonuyla orantılı bir sinyal üretebilir (Yunus ve ark., 2013). Başka bir deyişle, bu cihazlar, çalışma (iyon seçici, indikatör vb.) ve referans elektrotlar arasındaki potansiyel değişimlerini ölçerek ilgili analitin konsantrasyonunu dolaylı yoldan belirler (Özbek ve ark., 2020). Oluşan potansiyel farkı yani EMK, standart referans elektrot yarı hücresi ile membran elektrot yarı hücresi birleştirilerek ölçülür (Skoog ve ark., 1990). Konsantrasyon ile potansiyel arasındaki ilişki;



tersinir yarı reaksiyonu ele alındığında, bir elektrodun potansiyel farkı (E), Nernst (Nernstian) Eşitliği ile verilir (IUPAC, 1994).

$$E = E^\circ - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[C]^c [D]^d \dots}{[A]^a [B]^b \dots} \quad (2.2)$$

E: İndikatör elektrot potansiyeli

E° : Standart elektrot potansiyeli

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

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

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

[A], [B], [C] ve [D]: İlgili türlerin 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.

$$E = E^\circ \pm \frac{RT}{nF} \ln a_i \quad (2.3)$$

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

$$E = E^\circ \pm \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_2}{a_1} \quad (2.4)$$

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

$$E = E^\circ \pm \frac{2,303 RT}{nF} \log \frac{a_2}{a_1} \quad (2.5)$$

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

$$E = E^\circ \pm \frac{0,0592}{n} \log \frac{a_2}{a_1} \quad (2.6)$$

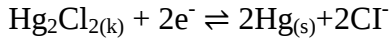
Buna göre 25°C 'de her logaritmik birim başına teorik potansiyel değişimi n yüklü iyonlar için $59,2/n \text{ mV}$ 'dur. Bu değişim $n=\pm 1$ için $59,2 \text{ mV}$, $n=\pm 2$ için $29,6 \text{ mV}$ için ve $n=\pm 3$ için ise $19,8 \text{ mV}$ olarak hesaplanır ve genel olarak katyonlar için pozitif anyonlar için ise negatiftir (Skoog ve ark., 1990).

2.3.2. Referans elektrotlar

Bir iyon seçici elektrodun potansiyeli, yalnızca aynı test çözeltisiyle temas halinde olan uygun bir referans elektrota karşı ölçülebilir. Referans elektrotlar, kararlı ve iyi bilinen elektrot potansiyeline sahip elektrotlardır. Referans elektrotların potansiyeli çalışılan çözeltiden bağımsızdır yani değişmez. Sadece sıcaklığın değişiminden referans elektrotların potansiyeli bir miktar değişim gösterir. En çok bilinen referans elektrotlar gümüş/gümüş klorür elektrot ve kalomel elektrottur.

2.3.2.1. Kalomel elektrot

Kalomel elektrot 1890'da Ostwald tarafından tanıtılmıştır. İkinci türden bir elektrottur. Sabit, iyi bilinen ve çok tekrarlanabilir potansiyele sahip bir referans elektrot olarak bugün hala önemlidir. Kalomel elektrot, elektrotun kalomel (Hg_2Cl_2) ile cıva kaplı olduğu ve elektrolitin bir potasyum klorür ve doymuş kalomel çözeltisi olduğu bir tür yarım hücredir. Kalomel elektrot için yarı hücre reaksiyonu aşağıdaki şekilde formüle edilir:



Kalomel elektrodun standart hidrojen elektroduna karşı potansiyeli şöyledir:

$$E = E^0 - \frac{0,0592}{n} \log[\text{Cl}^-]^2 \quad (2.7)$$

Elektrot potansiyeli, elektrolit çözeltisindeki klorür iyonlarının aktivitesine bağlıdır.

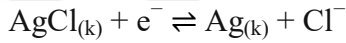
2.3.2.2. Gümüş/gümüş klorür elektrot

Gümüş/gümüş klorür (Ag/AgCl) referans elektrot, pratik ölçümler için yaygın olarak kullanılan referans elektrot tipidir, yapısı çok basittir, tekrarlanabilirliği iyidir ve cıva içermemesi kalomel elektroda göre en önemli avantajıdır.

Normalde bir gümüş tel, elektrokimyasal veya termal olarak elde edilebilen gümüş klorür ile kaplıdır (Covington, 1974).

Bir gümüş/gümüş klorür elektrot hazırlamak için çok basit bir yöntem Thomas (Thomas, 1999) tarafından tanımlanmıştır. Gümüş/gümüş klorür referans elektrotlar minyatürize edilebildiklerinden mikro sistemlerdeki ölçümler için rahatlıkla kullanılır (Suzuki ve ark., 1998; Hassel ve ark., 1999). Bu referans sistemlerindeki elektrolit çözeltisi genelde bir KCl çözeltisidir (doymuş veya 3M). Nadiren KCl yerine sodyum veya lityum klorür de kullanılır.

Elektrot için yarı hücre reaksiyonu aşağıdaki şekilde formüle edilir:



Gümüş/gümüş klorür elektrodun standart hidrojen elektroduna karşı potansiyeli şöyledir:

$$E = E^\circ_{\text{AgCl/Ag}} - 0,059 \log [\text{Cl}^-] \quad (2.8)$$

Elektrot potansiyeli, elektrolit çözeltisindeki klorür iyonlarının aktivitesine bağlıdır.

2.3.3. İyon-seçici elektrotlar

İyon-seçici elektrot (ISE), bir çözeltide çözünmüş belirli bir iyonun aktivitesini elektrik potansiyeline dönüştüren bir tür elektrokimyasal sensördür. İyon-seçici elektrotlar, çözelti içerisindeki serbest iyonun aktifliğine duyarlıdır. İyonik şiddet sabit tutulduğunda konsantrasyon aktiflikle doğru orantılı olur ve böylece ISE ile konsantrasyonlar ölçülmüş olur. Elektrotların hiçbirisi sadece tek bir iyon çeşidine cevap vermez, ancak bir iyonla karşı belirli bir derecede seçicilik gösterir (Covington, 1974).

2.3.4. İyon-seçici elektrotların sınıflandırılması

Analitik uygulamalar için geliştirilmiş olan 8 çeşit iyon seçici elektrot mevcuttur. Bunlar;

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)

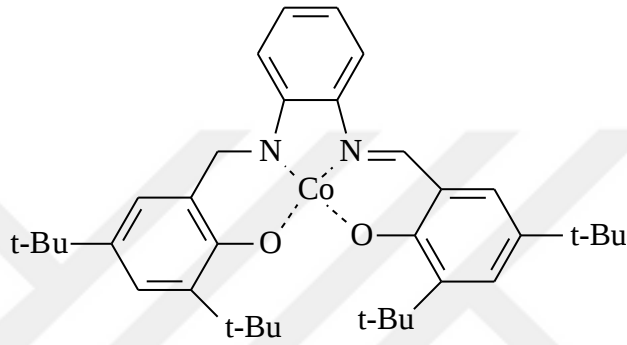
2.3.5. Sıvı-membran iyon-seçici elektrotlar

Sıvı-membran iyon-seçici elektrotların çalışma prensibi cam ve metalik (katı-hal) elektrotlarıinki ile aynıdır. Membranın her iki yüzeyinde bir iyon değişim dengesi mevcut olduğunda, iyonla bağlı bir membran potansiyeli oluşur ve bu potansiyeli ölçebilmek için, çok küçük bir elektrik akımının herhangi bir şekilde membran yüzeyinden geçmesi gerekir. Cam elektrotta bu akım, cam içerisinde bulunan ve hareketli olan H^+ iyonları ile sağlanır. Sıvı membranlarda ise, membran içerisinde bulunan hareketli katyonlar veya anyonlar aracılığıyla akım taşınır (Skoog ve ark., 1990). Sıvı-membran elektrotlarda, membran hidrofobik bir iyon değiştirici ile emdirilmiş sıvıdır. İyon değiştiricilerin genel özelliği zıt işaretle yüklü bölgelerinden ve organik nötral bölümlerinden küçük iyonları bağlama yeteneğine sahip olmalarıdır. Membran yüzeyinde iyon-değişim işlemi daha hızlı gerçekleşir. Elektrodun seiciliğide özellikle bu iyon değişim işlemi sırasında oluşan kompleksin kararlılığına bağlıdır.

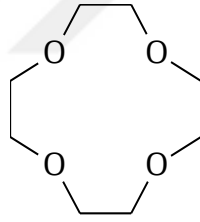
Genellikle membran içerisinde iyon değişimini sağlayan aktif maddeler; şelat halkalı yapılar, organik iyon-değiştiriciler ve iyonofor özellikteki maddelerdir (Covington,

1974). Bu maddeler yüklerine göre pozitif, negatif ve nötral iyon değiştiriciler olmak üzere üç grupta toplanmaktadır;

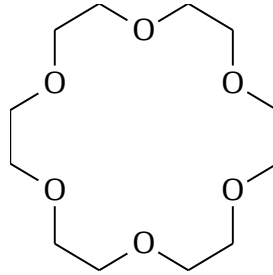
a. Pozitif yüklü iyon-değiştiriciler anyon duyarlı maddelerdir. Anyonların seçici olarak tanımlanması üzerine dizayn edilen ve sentezlenen bileşikler koordinasyon kimyasında yeni bir alan oluşturmuştur. şekil 2.9-11’de gösterilen bileşikler pozitif yüklü iyon-değiştiricilere örnek olarak verilebilir.



şekil 2.9. N,N'-Bis(3,5-di-tert-bütülsalisiliden)’in yapısı



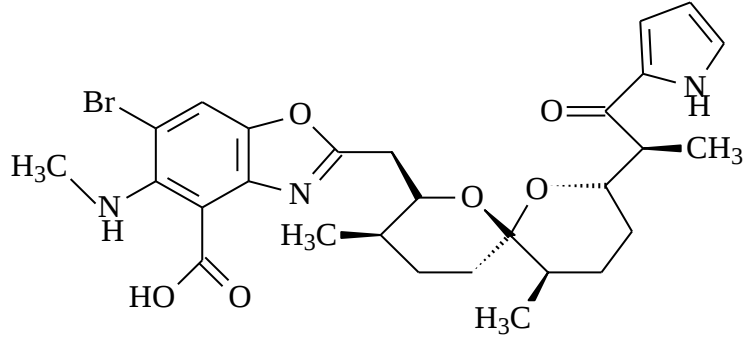
şekil 2.10. 12-Taç-4’ün yapısı



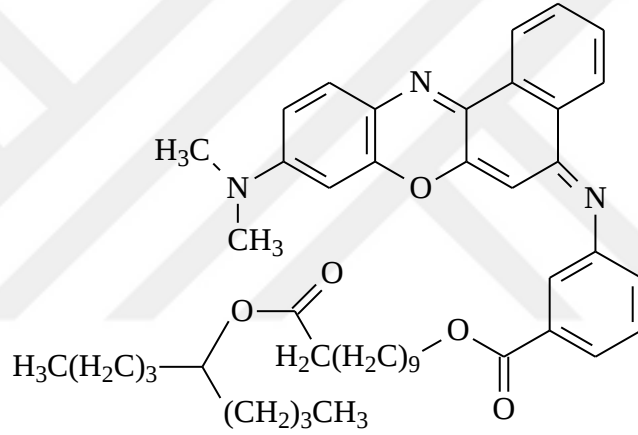
şekil 2.11. 18-Taç-6’ın yapısı

b. Negatif yüklü iyon-değiştiriciler katyon duyarlı maddelerdir. Seçici katyon tanımada en yaygın kullanılan bileşiklerin başında makrosiklik polieterler (taç-eterler) gelmektedir. Makrosiklik polieterler genel olarak alkali ve toprak alkali

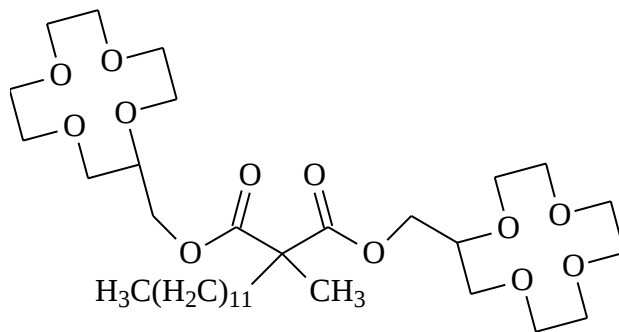
metallerini seçici olarak tanır. Şekil 2.12-14’de bazı negatif yüklü iyon değıştirciler görölmektedir.



Şekil 2.12. 4-Bromo-kalsimisin

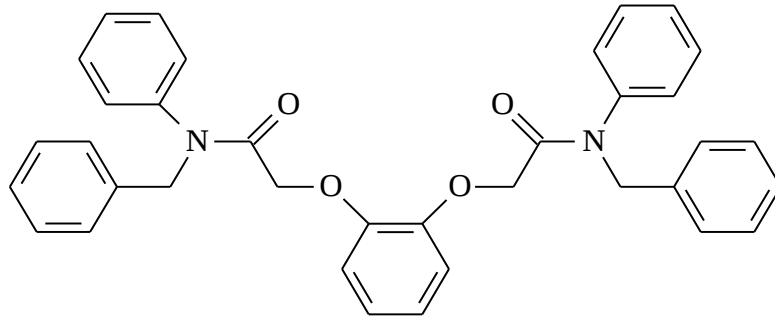


Şekil 2.13. 9-Dimetilamino-5-[4-(15-butyl-1,13-diokso-2,14-dioksanonadesil) fenilimino] benzo[a]fenoksazin

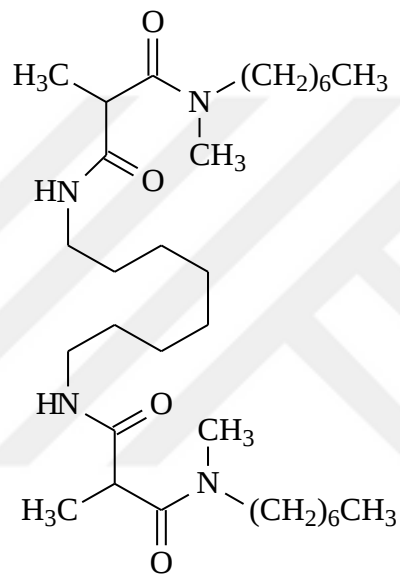


Şekil 2.14. Bis[(12-taç-4)metil] dodesilmetilmalonat

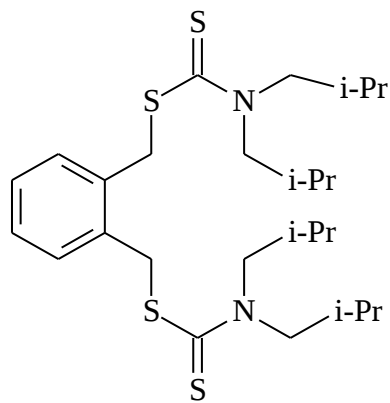
c. Nötral taşıyıcı iyon-değıştirciler genelde katyon duyarlı maddelerdir. Şekil 2.15-17’de sırasıyla Na^+ , Mg^{2+} ve Cu^{2+} iyonlarına duyarlı iyonofor maddeler görölmektedir.



Şekil 2.15. N,N'-Dibenzil-N,N'-difenil-1,2-fenilendioksidiasetamid



Şekil 2.16. N,N''-Oktametilen-bis(N'-heptil-N'-metil-metilmalonamid

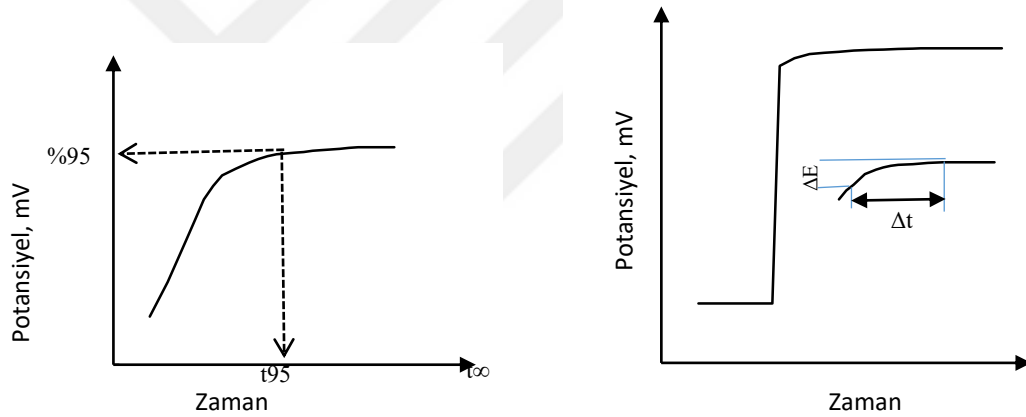


Şekil 2.17. o-Ksililenbis(N,N-diizobutilditiokarbamat)

2.3.6. İyon-seçici sensörlerin performansına etki eden faktörler

2.3.6.1. Cevap zamanı

Genellikle iyon seçici bir sensör ile bir referans elektrodun bir numune çözeltisiyle temas ettirildiğinde çözeltideki iyon ile membranın duyarlı kısmının dengeye gelmesi için geçen süreye cevap zamanı denilmektedir. Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Kimya Birliği'ne (IUPAC) göre ise; elektrodun dengeye gelme zamanının %95'i olarak alınır ve t_{95} olarak gösterilir (denge potansiyelinin de %95'ine t_{95} karşılık gelir). Buna ilavaten deneysel koşullar veya gereksinimleri temeline bağlı olarak belirlenen $\Delta E/\Delta t$ oranına karşılık gelen zaman değeri olarak da kabul edilmektedir. Cevap zamanının belirlenmesi grafiksel olarak Şekil 2.18'de gösterilmiştir (IUPAC, 1994).



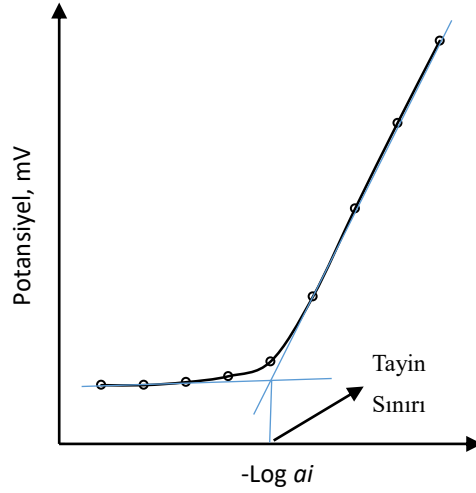
Şekil 2.18. Cevap zamanının grafiksel hesaplamaları

Girişim yapan iyonlar, bir Nernst potansiyel farkı oluşumu için taşınması gereken iyonların aktif sensör yüzeyine ulaşabilmelerini geciktirir ve bu da cevap zamanını etkiler.

2.3.6.2. Tayin limiti

İyon-seçici sensörlerde membran ara fazında ölçülebilecek bir potansiyel fark meydana getiren en düşük iyon aktivitesine (veya konsantrasyonuna) tayin limiti denilmektedir. IUPAC'a göre (IUPAC, 1994) tayin limiti, katyon ve anyonlara

duyarlı sensörlerde, sensörün doğrusal değişim sergilediği aralığın ekstrapolasyonu ve cevap sergilediği en düşük iyon 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. Tayin limitinin belirlenmesi grafiksel olarak Şekil 2.19’da gösterilmektedir.



Şekil 2.19. Tayin limitinin grafiksel hesaplaması

İyon-seçici sensörlerin çoğunda tayin limiti 10^{-6} mol.L⁻¹ civarındadır. Bazı iyon-seçici sensörlerde ise 10^{-8} mol.L⁻¹’e kadar düşebilir. Bu tayin limitleri, ortamdaki girişim yapan iyonlar ve moleküllerden ters yönde etkilenebilir. Özellikle derişik sulu çözeltilerde iyonların hidrofobik membrana girişini su molekülleri önler ve bundan dolayı tayin limiti ters yönde etkilenebilir.

2.3.6.3. Seçicilik

İyon seçici sensörler için seçicilik ilk kez Nicolsky tarafından aşağıdaki eşitlikle verilmiştir. Pek çok iyon-seçici sensörlerde çoğunlukla aşağıdaki eşitliğe uygun davranır (IUPAC, 1994).

$$E = E^{\circ} + \frac{0,0592}{n} \log a_x + \sum k_{x,y}^{pot} a_y^{n_x/n_y} \quad (2.9)$$

a_x = Ana iyonun aktivitesi

a_y = Girişim yapan iyonun aktivitesi

n_x, n_y = Herbir türün yükü

$k_{x,y}^{pot}$ = Seçicilik katsayısı

Denklem, bir elektrodun ana iyon X'e ve girişim yapan diğer iyonlara cevabını gösterir. Sensörün girişim yapan türlere karşı (Y) duyarlılığı seçicilik katsayısı ile belirlenir.

Seçicilik katsayısı ($k_{x,y}^{pot}$) arttıkça sensörün ölçülecek iyonla karşı duyarlılığı azalır ve bu log ax-potansiyel grafiğinin yataya doğru gitmesine sebep olur. Girişim yapan iyonun yokluğunda Nernst değişimi gözlenir. IUPAC'a göre 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 (IUPAC, 1994). Seçicilik katsayısının hesaplanmasında bu metotlardan herhangi birisi kullanılabilir.

2.3.6.4. Kullanım ömrü

Sensörlerin potansiyel değerlerinde önemli bir değişiklik gözlenmeksizin uzun süre kullanılabilirmeleri istenir. Ticari sensörlerde sensör ömrü; ilk kullanımlarındaki eğimin %70'ine indiği süre olarak kabul edilmektedir. Kalibrasyon grafiğinden elde edilen sensör cevabından, yapılan ölçümlerin ardından beklenen sensör cevabından bir sapma gösterdiği zamana kadar geçen süre sensör ömrü olarak tanımlanabilir (Gupta ve ark., 2005). Ayrıca, iyonofor temelli sensörlerin ömürlerine etki eden en önemli faktör membranı oluşturan bileşenlerin çözeltiye sızmasıdır. Bu tür sensörlerde, membranı oluşturan bileşenlerin çözeltiye sızması sensör ömrünü olumsuz yönde etkilemektedir (Koryta ve Stulík, 1983). Bir sensörün ömrünün belirlenmesinde, yapılan bir seri ölçüm sonucunda kalibrasyon grafikleri çizilmektedir ve eğim değerleri karşılaştırılmaktadır. Eğim değerlerindeki sapma,

doğrusal çalışma aralığındaki değişme ve cevap süresindeki değişim gibi eğim değerindeki sapmalara neden olan artış gibi parametreler göz önünde bulundurularak sensörün kullanım ömrü belirlenebilmektedir.

2.3.7. İyon seçici sensörlerin avantajları

1. Sensörler, pek çok kimyasal tür için geniş konsantrasyon aralığında doğrusal değişim göstermektedirler.
2. Numunenin bozulmasına neden olmazlar ve numuneyi ihmal edilebilecek ölçüde kirlendirirler.
3. Sensörlerin cevap süreleri genellikle kısadır (saniye seviyelerinde), bu sebeple endüstriyel ve klinik numunelerin tayininde kullanılabilirler.
4. Spektrofotometrik ölçümlere uygun olmayan, bulanık ve koyu renkli çözeltiler sensörlerle kolaylıkla ölçülebilirler.
5. Özel olarak hazırlanan sensörler ile canlı hücrelerin içi gibi değişik yollarla ulaşılamayan ortamlarda ölçüm yapılabilir.
6. Sensörler akış yolu enjeksiyonu ve kromatografik analiz yöntemlerinde dedektör olarak kullanılabilirler.

2.3.8. İyon seçici sensörlerin dezavantajları

1. Sensörlerle çalışırken iyi bir sonuç elde edebilmek için çok dikkatli çalışmak gerekir.
2. İyon seçici sensörlerle yapılan ölçümlerin kesinliği nadiren %1'den daha iyi olup, genellikle %1'den daha düşüktür.
3. Sensörler, proteinler ve diğer organik maddeler vasıtasıyla kirlenebilirler ve buda potansiyellerin kaymasına ve kararsızlığına sebep olur.
4. Bazı iyonik türler sensör potansiyeline girişim yapar veya sensörleri zehirler.

2.3.9. İyon seçici sensörlerin uygulamaları

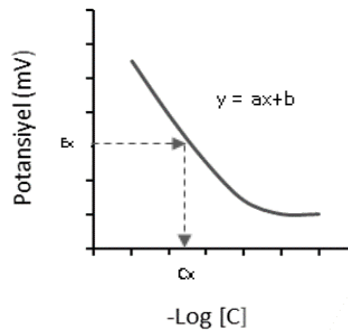
İyon-seçici sensörler; genellikle dört farklı analitik uygulamada kullanılırlar. Bunlar;

1. Doğrudan ölçüm uygulamalarında,
2. Potansiyometrik titrasyonların dönüm noktası tayinlerinde,
3. Denge sabiti ve buna bağlı fiziksel sabit hesaplamalarında,
4. Hareketli ortamlarda dedektör olarak kullanılmalarıdır.

2.3.9.1. Doğrudan ölçümler

İyon-seçici sensörler kantitatif sonuçlar elde etmek amacıyla analitin konsantrasyonunu doğrudan ve seçimli olarak ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 1990). Doğrudan ölçüm yöntemlerinde; ölçümü yapılan bir analit konsantrasyonuna karşı potansiyel değerleri ölçülür, ardından elde edilen potansiyel değerlerinin grafiğe geçirilmesiyle kalibrasyon eğrisi elde edilir. Bu kalibrasyon grafiği yardımıyla numunedeki analit konsantrasyonu belirlenir.

Kalibrasyon eğrisi tekniği oldukça doğru sonuç verir, fakat fazlaca ölçüm gerektirdiğinden yorucudur. Kalibrasyon eğrisi oluşturulmasında kullanılan standart çözeltilerin konsantrasyonlarının, test çözeltilerinde ölçümü yapılan analitin konsantrasyonuna yakın olması doğruluğun daha da artışına sebep olabilir. Şekil 2.20’de basit bir kalibrasyon grafiği görülmektedir. Klasik olarak grafik üzerinde numunedeki analit (X) için elde edilen elektrot potansiyeline (E_x) karşılık gelen konsantrasyon değeri (C_x) logaritmik olarak ($\text{Log } [C]$) belirlenir. Doğru denklemi yardımıyla da hesaplama yapılabilir.



Şekil 2.20. Basit bir kalibrasyon grafiği

Elektrodun doğrusal çalışma aralığına karşılık gelen doğru denklemi aşağıda verilen eşitlikle tanımlanır.

$$y=ax+b \quad (2.10)$$

y = potansiyel (mV)

a = eğim (her 10 katlık derişim birimine denk gelen potansiyel farkı)

b = kesim noktası

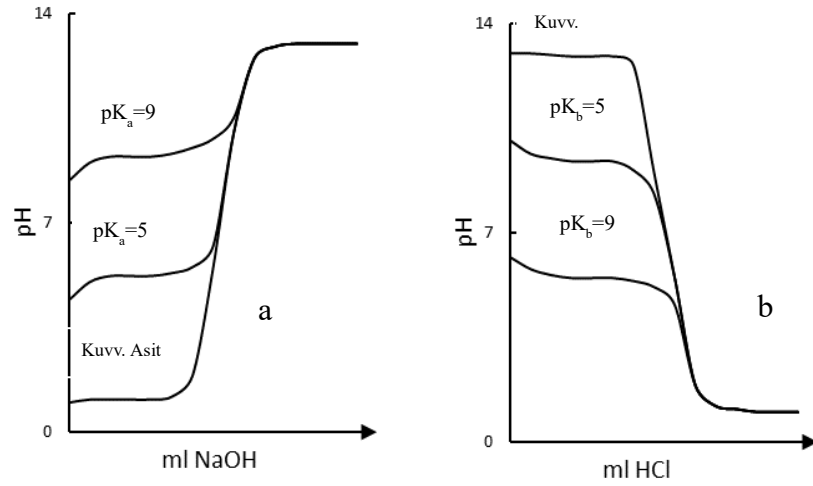
x = logaritmik konsantrasyon

Doğrudan ölçüm yöntemlerinden bir diğeri ise standart ekleme metodudur. Bu metotta, hacmi bilinen numune çözeltisine hacmi bilinen standart analit çözeltisinin ilavesinden önce ve sonra elektrot potansiyeli ölçülür. Sonra Nernst eşitliğı yardımıyla numunenin analit konsantrasyonu hesaplanır. Bir yerine birkaç kısım halinde standart ilavesi de mümkündür. Çoğı zaman, analit çözeltisine fazla elektrolit ilave edildiğinden, standart ilavesi ile ortamın iyonik şiddetinde pek fazla değışiklik olmaz. Aynı zamanda iki ölçüm sırasında sıvı-temas potansiyelinin değışmediğı farzedilir.

2.3.9.2. Asit-baz titrasyonları

Potansiyometrik asit-baz titrasyonlarında her titrant ilavesi sonucunda potansiyel değıerleri ölçülür veya eklenen titrant hacmi pH değıerine karşı grafiğıe geçirilir. Böylece S şeklinde potansiyometrik titrasyon eğrisi elde edilir. Titrasyon grafiğinde eğrinin eğiminin en yüksek olduğı nokta dönüm noktası olarak bilinir. Dönüm noktasının hassas bir şekilde belirlenebilmesi ise eşdeğıerlik noktası civarındaki titrant eklemelerinin çok dikkatli yapılmasıyla mümkün olur. Potansiyometrik titrasyonlarda doğru ve kesin sonuçlar elde edilir. Potansiyometrik titrasyonlar her türden çözeltilere; renkli/bulanık çözeltilere, bazik ve asidik çözeltilere, asit-baz karışımlarına, polibaz ve poliasit çözeltilerine uygulanabilir. Bu tür titrasyonların en büyük dezavantajı, diğeri metotlara göre fazla zaman gerektirmesidir.

Asit-baz titrasyonlarında iyon-seçici elektrot olarak genellikle cam elektrot kullanılmaktadır. Bu tür titrasyon uygulamalarında eşdeğerlik noktasında pH değerinde aniden büyük bir değişim meydana gelir. Bazın veya asidin kuvveti azaldıkça yani pK_b veya pK_a değerleri arttıkça dönüm noktasında gözlenen pH değişiminin büyüklüğü ve keskinliği azalır. Yine kullanılan titrantın derişimi azaldığında ve zayıf bir asidin kuvvetli bir baz yerine zayıf bir bazla titre edildiğinde aynı durum gözlenir. Şekil 2.21’de çeşitli kuvvetteki asitlerin kuvvetli bir bazla ve çeşitli kuvvetteki bazların bir kuvvetli asitle titre edildiklerinde elde edilen titrasyon eğrileri görülmektedir. Potansiyometrik olarak bulunan dönüm noktaları, indikatör kullanılarak yapılan titrasyon uygulamalarından daha doğru sonuç verir.



Şekil 2.21. Çeşitli kuvvetteki (a) asitlerin kuvvetli bir bazla, (b) bazların kuvvetli bir asitle titrasyonunda elde edilen potansiyometrik titrasyon eğrileri

Nötralleşme titrasyonlarında ise kuvvetli asitler için derişim 3×10^{-4} ve daha büyük olduğunda, zayıf asitler için asitlik sabiti ile derişimin çarpımı 10^{-7} ve daha büyük olduğunda analiz yapılabilir. Titrasyon eğrilerinden görülebileceği gibi, kuvvetli asitlerin veya bazların titrasyon eğrilerinin dönüm noktası pH değeri 7’dir. Zayıf asitlerin titrasyon eğrilerinde elde edilecek dönüm noktası pH değeri 7 den büyük ve zayıf bazların titrasyon eğrilerinde dönüm noktası pH değeri ise 7 den küçük olur (Genç ve Yıldız, 1997).

2.3.9.3. Denge sabiti ve buna bağı fiziksel sabitlerin hesaplanması

İyon-seçici sensörler ile hücre potansiyelleri ölçülerek; çözünürlük çarpımı sabitleri ($K_{\text{ç}}$), iyonlaşma sabitleri (K_i , K_a , K_b) ve oluşum sabitleri (K_f) için sayısal değerler kolayca elde edilebilir. Bu tekniğin önemli bir yönü, ölçümlerin çözeltide mevcut olabilen diğer dengelerden önemli ölçüde etkilenmeden yapılabilmesidir.

Aşağıdaki reaksiyonun denge sabiti (K_d) elektrot potansiyeli ölçülerek Nernst Eşitliği'nden ve türetilen diğer eşitliklerden de yararlanılarak hesaplanabilir;



$$E = E^\circ - \frac{RT}{nF} \ln \frac{[C]^c [D]^d \dots}{[A]^a [B]^b \dots} \quad (2.2)$$

$$K_d = \frac{[C]^c [D]^d \dots}{[A]^a [B]^b \dots} \quad (2.10) \quad (2.11)$$

$$E = E^\circ - \frac{RT}{nF} \ln K_d \quad (2.12)$$

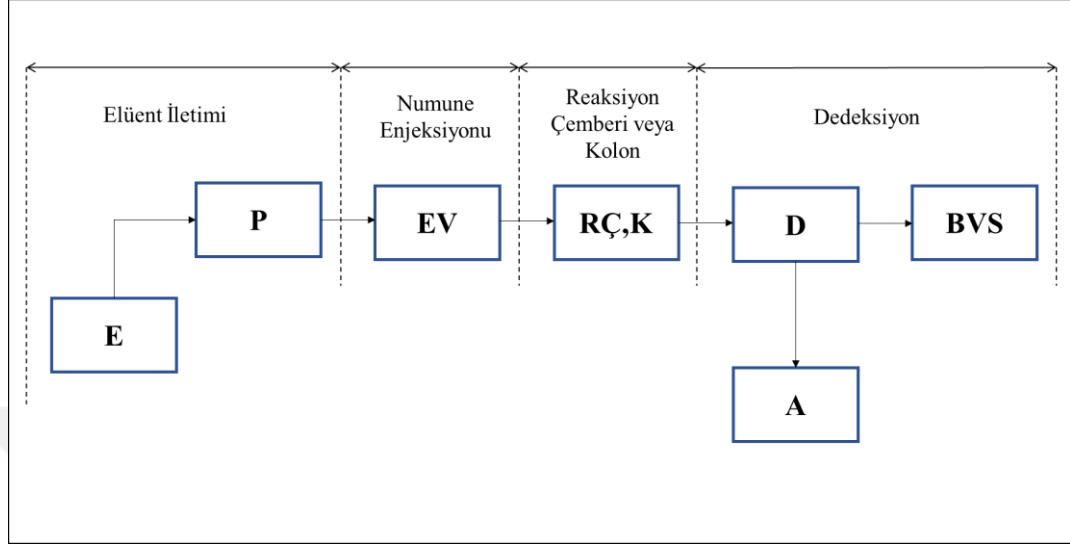
$$\ln K_d = \frac{nF\Delta E}{RT} \quad (2.13)$$

$$\log K_d = \frac{n\Delta E}{0,059} \quad (2.14)$$

2.3.9.4. İyon-seçici sensörlerin hareketli ortamlarda kullanılması

Sensörlerin potansiyometrik dedektör olarak hareketli ortamlarda kullanımı yaygındır. Yapılan çalışmalardan; PVC temelli ve iç referans çözeltinin içermeyen katı-hal kontakt tipi sıvı-membran iyon-seçici sensörlerin dedektör olarak kullanıldığı bilinmektedir. Akış yolu enjeksiyonu ve iyon kromatografi yöntemleri ile potansiyometrik tayinlerde genellikle iyon-seçici sensörler kullanılmaktadır

(Işıldak ve Asan, 1999). Şekil 2.22’de iyon-seçici sensörlerin dedektör olarak kullanıldığı bir hareketli ortam ölçüm sistemi şematik olarak görülmektedir.



Şekil 2.22. Hareketli ortam ölçüm sistemi şeması

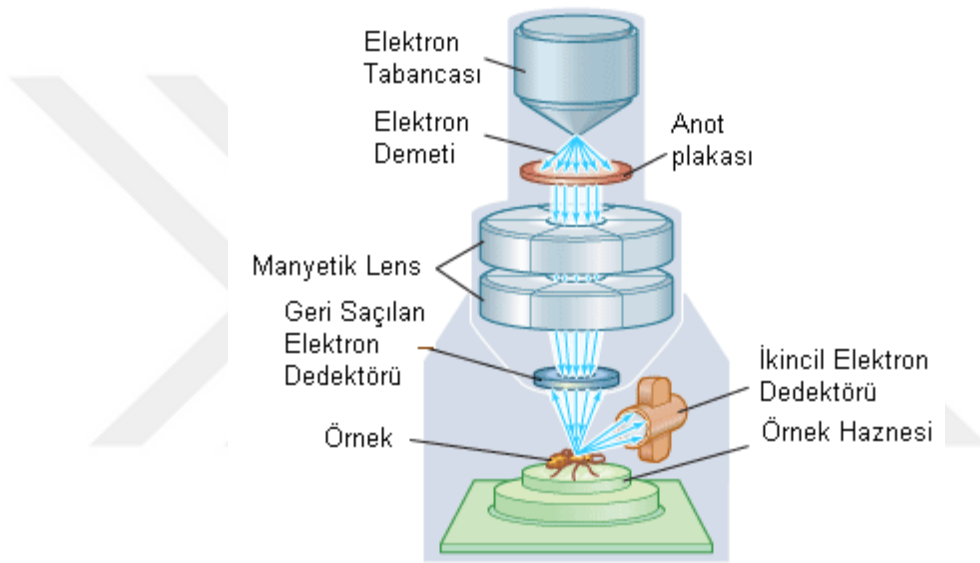
Genel olarak, ISE akış yolu üzerine ya bir kromatografik kolondan hemen sonra veya reaksiyon çemberinden hemen sonrasına yerleştirilerek tayin amaçlanır (Işıldak ve Asan, 1999). Şekilde; E: elüent (hareketli faz), P: pompa, EV: enjeksiyon vanası, RÇ veya K: reaksiyon çemberi veya kolon, D: dedektör (ISE’un kullanıldığı ölçüm sistemi), BVS: bilgisayar veri sistemi ve A: atık olarak ifade edilmiştir.

2.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), bir görüntü oluşturmak için ışık yerine elektron demeti kullanan bir mikroskoptur. Dış morfoloji ve topografya hakkındaki bilgileri ortaya çıkarmak amacıyla nesnelerin yüksek çözünürlüklü görüntülerini oluşturmak için rutin olarak kullanılır. Bu tür görüntüleri oluşturmak için, numunenin yüzeyi yüksek enerjili bir elektron demetiyle (birincil elektronlar) bombardımana tutulur. Bu da numunedeki elektronların yerinden çıkmasına (ikincil elektronlar) neden olur. Bu ikincil elektronlar, pozitif bir detektör tarafından çekilir ve toplanır. Sonrasında amplifiye edilen sinyaller görüntülere çevrilir. Numunelerin SEM analizi için hazırlanması nispeten kolaydır, çünkü çoğu SEM yalnızca örneğin iletken

olmasını gerektirir. Bu, analiz edilecek numunenin püskürtmeli kaplayıcı kullanılarak karbon yada altınla kaplanmasıyla yapılabilir (Akçayöz ve ark., 2021).

SEM’ de görüntünün elde edilmesi için öncelikle yüksek gerilim altında hızlandırılmış elektronların numune üzerine odaklanması sağlanır. Bu elektronlar numune yüzeyinde taratılır ve bu sırada elektron ve numune atomları arasında çeşitli girişimler meydana gelir. Bunun sonucunda meydana gelen etkilerin uygun algılayıcılarda toplanması bilgisayar yazılımlarıyla ekrana aktarılması sağlanır.



Şekil 2.23. Taramalı Elektron Mikroskobunun şematik gösterimi (Akçayöz ve ark., 2021)

SEM üç ana kısımdan meydana gelmektedir (Şekil 2.23). Bunlar; optik kolon, örnek haznesi ve görüntüleme sistemidir. Elektron tabancası adı verilen ve incelenecek örnek üzerine gönderilecek olan elektron demetinin üretilmesini optik kolon sağlar. Elektron tabancasının ısınması ile uç kısımda elektron bulutu oluşması sağlanır ve alt kısımda yer alan anot plaka tarafından elektronların çekilmesiyle ışın demeti elde edilir. Mercekler vasıtası ile elde edilen bu ışın demeti yoğunlaştırılır ve örnek üzerine odaklanması sağlanır. Görüntünün elde edilmesi gelen elektron ışınlarının örnek yüzeyinden yansıması ve ardından değerlendirilmesiyle olmaktadır. İncelenecek örneğin yüzeyine çarpan elektronların bir kısmı materyalin yüzeyindeki elektronların enerjilerinin artmasına sebep olur ve bunlar sonrasında koparak örnekten uzaklaşırlar. Bu kopan elektronlara aynı zamanda ikincil elektronlar adı

verilmektedir. Yüzeye çarpan elektronların diğer kısmı enerji transferine uğramadan geri yansımaktadır. Bu elektronlara ise geri saçılan elektronlar denilmektedir. Ayrıca elektron tabancasından gelen elektronların örnek ile etkileştiğinde örnekten X ışınları yayılmaktadır. Son olarak bu elektron ve ışınımın detektörlerde toplanmasıyla ve değerlendirilmesi sonucunda, incelenen materyalin topografik yapısı ve görüntü kontrastı oluşturulmaktadır (Köktürk, 1967).

2.5. Ultraviyole-Görünür (UV-Vis) Spektroskopi

Madde üzerine düşürülen ışıklardan bazılarını absorplayabilir, fakat her maddenin hangi ışınları absorplayacağı kendine özgüdür. Bundan yararlanılarak nitel analiz yapılmaktadır. Bir maddenin absorplayacağı ışığın şiddeti ise madde miktarı ile doğru orantılıdır ve bundan yararlanılarak nicel analiz yapılmaktadır. Bu amaçla maddenin üzerine çok çeşitli enerjilere sahip ışınlar gönderilir. Ardından madde ile etkileşen ışığın enerjisi ve etkileşim mekanizması değişir. Bu nedenle elektromanyetik spektrumun tümü için ölçüm yapılabilecek tek bir cihaz bulunamaz. Elektromanyetik spektrumun farklı bölgeleri için farklı cihazlar kullanılmaktadır. Dalga boyu 110 nm ile 1000 nm arasındaki UV ve görünür bölge ışınları ile çalışan cihazlara UV ve Görünür Bölge Spektrofotometreleri denilmektedir. Bu bölgedeki ışınların absorplanmasıyla ölçümlerinin gerçekleştiği analitik tekniğe de UV ve Görünür Bölge Spektroskopisi denilmektedir. UV ve görünür bölge ışınları, molekülün en üst enerji seviyesindeki bir elektronun daha yüksek bir enerji seviyesine geçmesine sebep olur. UV ve görünür bölge ışınları, moleküllerde benzer etki gösterdiği için birleştirilmişlerdir (Şener, 2006).

Ultraviyole-görünür (UV-vis) spektroskopisi, bir numunede bulunan madde miktarını belirlemek için kullanılabildiğinden çok yararlı bir analitik yöntemdir. Bunun nedeni, absorbansın Beer-Lambert yasası Denklem 2.14'de verilen emici türlerin konsantrasyonu ile orantılı olmasıdır.

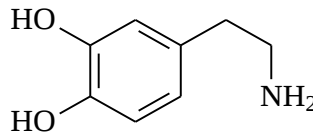
$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \quad (2.15)$$

Burada, A absorbanstır, ϵ molar absorpsiyon katsayısı, b yol uzunluğu ve c absorban türlerin konsantrasyonudur.

Çalışma kapsamında insan vücudu için önem arzeden bazı biyoaktif moleküller ile ilgili literatür taraması yapılmıştır. Sonrasında merkezi sinir sistemi için önemli olan dopamin, metabolik atıklardan olan kreatinin ve son yıllarda sıklıkla kullanılan antidepresan ilaç etken maddesi olan fluoksetin molekülleri seçilmiştir.

2.6. Dopamin-HCl

Dopamin ((3,4-dihidroksifenil) etilamin) (Şekil 2.24); insan vücudunun merkezi sinir, kardiyovasküler, hormonal ve renal sistemlerinde çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde görev alan, çeşitli beyin dokularındaki seviyeleri ile modüle edilen en önemli nörotransmitterlerden biridir (Jaber ve ark., 1996; Wilson ve ark., 1988; Wong ve ark., 2000). Dopaminin tespiti ve teşhisi, HIV (insan bağışıklık yetmezliği virüsü) enfeksiyonları, parkinson, şizofreni, hiperürisemi ve bir tür artrit gibi belirli hastalıkların teşhisi, izlenmesi ve önlenmesinde önemlidir (Wightman ve ark., 1988). Dopamini belirlemek için iyon kromatografisi (Heidbreder ve ark., 2001), HPLC (Muzzi ve ark., 2008), florimetri (Wang ve ark., 2002), kolorimetri (Liang ve ark., 2021), kapiler elektroforez (Saylor ve ark., 2015), UV-vis spektrofotometri (El-Dien ve ark., 2005), enzimatik yöntemler (Li ve ark., 2018) gibi çeşitli enstrümental yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bu yöntemlere ilavaten, daha düşük bir tayin limiti, daha hızlı cevap süresi, kararlılık, düşük maliyet ve minyatürleştirme yeteneğine sahip yöntem olan elektrokimyasal yöntemler de mevcuttur. Elektrokimyasal dopamin sensörler, ölçüm prensibine göre temel olarak voltametrik, amperometrik ve potansiyometrik sensörler olarak sınıflandırılır.



Şekil 2.24. Dopaminin moleküler yapısı

Chen ve arkadaşları (2009) çalışmalarında; moleküler baskılama tekniği kullanarak dopamin molekülünü altın yüzeyde kaplamışlar ve amperometrik sensör uygulamasını araştırmışlardır (Chen ve ark., 2009).

Pesavento ve arkadaşları (2011) çalışmalarında; iyon elektron dönüştürücü çok duvarlı bir karbon nanotüp kullanarak modifiye edilmiş MBP temelli tümüyle katı hal dopamin seçici sensör geliştirmişlerdir. Geliştirilen sensörün bazı voltametrik ve potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlardır (Pesavento ve ark., 2011).

Liu ve arkadaşları (2017) çalışmalarında; elektrodepolama tekniğiyle içi boş nikel nanokürelerin yüzeyinde MBP filmin hazırlanarak dopamin tayini için voltametrik sensör geliştirilmesi ve uygulamasını araştırmışlardır (Liu ve ark., 2017).

Kamel ve arkadaşları (2020) çalışmalarında; monomer olarak 4-vinilfenilboronik asit kullanarak moleküler baskılama tekniğiyle dopamin baskılanmış polimer sentezlenmiş, bu polimerin membran yapısında kullanılarak camsı elektrot tipi potansiyometrik sensör geliştirmişlerdir. Ayrıca bu sensörü, insan serumu ve farmasötik numunelerde dopamin tayini için kullanmışlardır (Kamel ve ark., 2020).

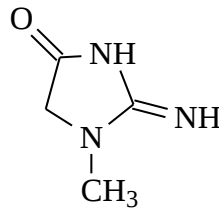
Wang ve arkadaşları (2021) çalışmalarında; moleküler baskılama tekniğiyle; monomer, çapraz bağlayıcı, başlatıcı olarak sırasıyla; 4-vinilfenilboronik asit, EGDMA, AIBN kullanarak dopamin baskılanmış polimer sentezlemişlerdir. Bu polimeri PVC-membran yapısında kullanarak potansiyometrik dopamin seçici sensör geliştirmişlerdir (Wang ve ark., 2021).

2.7. Kreatinin

Kreatinin (2-amino-1-metil-2-imidazolin-4-on) (Şekil 2.25), kas kreatin parçalanmasının metabolik bir atık ürünüdür (Horne ve Swearingen, 1993). Kreatinin, kreatin yan ürünü olarak kendiliğinden ve enzimatik olmayan bir bozunma sonucu oluşan bir moleküldür (Wyss ve Kaddurah-Daouk, 2000). Kan serumundaki kreatinin seviyeleri, böbrek tarafından üretim ve atılım arasında bir denge olduğunu

gösterir ve böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir. Yetişkin erkekler için kan serumundaki normal kreatinin konsantrasyonları 6-12 ppm ve yetişkin kadınlar için 5-11 ppm'dir (Davis ve Shiel, 2021). Kreatinin konsantrasyonu yaklaşık 16 ppm'in üzerine çıktığında tıbbi müdahale gerektirir, 60 ppm'i aştığında böbrek hastalığı ile ilişkilidir. Ayrıca; böbrek yetmezliğinde kreatinin konsantrasyonu 113 ppm'in üzerine çıkabilir. Bunlara ek olarak; böbrek hastalığı olan kişilerin kanlarındaki kreatinin miktarlarının günlük olarak kontrol edilmesi gerekir (Kintzel, 2001). Normal kreatinin seviyesini korumak önemlidir. Çünkü kreatinindeki yüksek seviyeler diyabetik nefropati, eklampsi, glomerülonefrit, kas distrofisi, preeklampsi, piyelonefrit azalmış renal kan akışı, böbrek yetmezliği, idrar yolu tıkanıklığı ve üretrit göstergesidir. Koyu renkli idrar, idrara çıkmanın aciliyeti, hematüri, yorgunluk, ayaklarda veya ayak bileklerinde kas şişmesi, halsizlik; kusma veya mide bulantısı, kafa karışıklığı; nöbetin yanı sıra, düşük seviye kas distrofisi ve miyasteninin göstergesi olabilir (Delaney ve ark., 2002).

Biyolojik numunelerde kreatinin tayini için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (Carducci ve ark., 2002), gaz kromatografisi (GC) (Tsikas ve ark., 2010), sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (Sukhang ve ark., 2020), kızılötesi spektroskopisi (Barnea ve Abookasis, 2019), kapiler elektroforezi (Vitali ve ark., 2017), UV-vis spektrofotometri (Mohammadi ve Khayatian, 2015) ve farklı bazı analitik yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemlere ilaveten elektrokimyasal sensör (amperometrik, kondüktometrik ve potansiyometrik) uygulamalarına da rastlamak mümkündür.



Şekil 2.25. Kreatinin moleküler yapısı

Zhybak ve arkadaşları (2016) çalışmalarında; kreatinin seçici amperometrik sensör geliştirmişlerdir (Zhybak ve ark., 2016).

Işıldak ve arkadaşları (2012) çalışmalarında; kreatininaz, glutaraldehit kovalent bağlanma tekniği ile katı hal amonyum duyarlı membran yüzeyinde kimyasal olarak immobilize edilmiş ve kreatinin tayini için kondüktometrik biyosensör geliştirilmiştir (Işıldak ve ark., 2012).

Magalhães ve Machado'nun (2002) çalışmalarında; iletken epoksi destek üzerine uygulanmış, kokteyller içinde dağılmış tümüyle katı hal kreatinin seçici biyosensör geliştirmişlerdir ve bazı potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlardır (Magalhães ve Machado, 2002).

Elmosallamy'nin (2006) çalışmasında PVC-membran tipi potansiyometrik kreatinin seçici sensör geliştirilmiştir (Elmosallamy, 2006).

Darmokoesoemo ve arkadaşları (2017) çalışmalarında; monomer olarak anilin kullanılarak kreatinin baskılanmış polimer sentezlenmiş ve karbon pasta elektrot yapısına modifiye edilmiştir. Geliştirilen bu sensörün bazı potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlardır (Darmokoesoemo, 2017).

Khasanah ve arkadaşları (2018) çalışmalarında; karbon pasta zeolit modifiye kreatinin seçici sensör geliştirilmiş ve bazı potansiyometrik özellikleri araştırılmıştır (Khasanah, 2018).

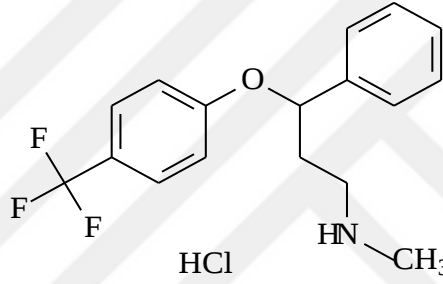
Erenas ve arkadaşları (2019) çalışmalarında; kreatinin tespiti için zeolit üzerinde karbon pasta ile modifiye edilmiş potansiyometrik sensör geliştirmişler ve bazı potansiyometrik performans özelliklerini araştırmışlardır (Erenas ve ark., 2019).

2.8. Fluoksetin-HCl

Fluoksetin (N-metil-8-14-(trifluorometil)fenoksilbenzenpropanamin) (Şekil 2.26) anti-depresan bir ilaçtır. Fluoksetin, klinik olarak ağızdan uygulanır. Beyinde serotonin alımını nöronlar tarafından inhibe ederek serotonin nörotransmisyonunu artırır. Majör depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, sınırda kişilik ve panik

bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Cornelius ve ark., 1993; Walsh ve ark., 1994). Fluoksetin hidroklorür, 1987'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından depresyon tedavisi için onaylanmıştır (Wong ve ark., 2005).

Literatürde bildirilen farmasötik formlarda ve biyolojik sıvılarda farklı fluoksetin belirleme teknikleri vardır. Bu teknikler arasında spektrofotometri (Parmar ve ark., 2011), kapiler elektroforez (Murtada ve ark., 2018), HPLC (Ghorbani ve ark., 2019), gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (Erarpat ve ark., 2019), florimetri (González Martín, González Pérez, 1997), voltametri (Alizadeh ve Azizi, 2016) ve potansiyometri (Arvand ve Rad, 2013) yer almaktadır.



Şekil 2.26. Fluoksetin-HCl moleküler yapısı

Alizadeh ve Azizi'nin (2016) çalışmalarında; fonksiyonel monomer olarak metakrilik asit ve vinilbenzen, çapraz bağlayıcı olarak etilenglikoldimetaakrilat kullanarak fluoksetin baskılanmış polimer sentezlenmiş, elde edilen polimerin karbon pasta elektrot yapısında kullanılmasıyla fluoksetin-seçici voltametrik sensör geliştirilmiştir (Alizadeh ve Azizi, 2016).

Ganjali ve arkadaşları (2011) çalışmalarında; fluoksetin-NaTFB iyon çifti tekniğiyle potansiyometrik fluoksetin-seçici sensör geliştirilmiş ve bazı potansiyometrik performans özellikleri araştırılmıştır (Ganjali ve ark., 2011).

Arvand ve Rad'ın (2013) çalışmalarında; fluoksetin iyon çifti kullanarak PVC-membran fluoksetin-seçici sensör geliştirilmiş ve bazı potansiyometrik performans özellikleri araştırılmıştır (Arvand ve Rad, 2013).

Hussien ve Derar'ın (2020) çalışmalarında; platin nanoyapıların minyatürleştirilmiş bir Pt elektrot üzerine yerleştirilmesi ile katı-hal fluoksetin seçici-elektrot geliştirilmiş ve bazı potansiyometrik performans özellikleri araştırılmıştır (Hussien ve Derar, 2020).

Hassan ve arkadaşları (2020) çalışmalarında; monomer olarak akrilamid ve çapraz bağlayıcı etilenglikoldimetaakrilat kullanarak fluoksetin baskılanmış polimer sentezlenmiştir. Bu polimer kullanılarak karbon nanotüp modifiye edilmiş katı hal fluoksetin seçici-sensör geliştirmişler ve bazı potansiyometrik performans özellikleri araştırılmıştır (Hassan ve ark., 2020).

Günümüzde PVC-membran iyon-seçici sensörler çoğunlukla bilinen klasik yollarla hazırlanmaktadır. Bu teknikte, uygun bir aktif maddenin uygun plastikleştiricilerle polivinil klorür/tetrahidrofuran (PVC/THF) solüsyonunda çözülmesiyle elde edilen kokteyl bir petri disk (tabak) içinde çözücüsü uzaklaştırılarak, membran oluşturulmakta ve uygun boyutlarda parçalar alınarak bir elektrot gövdesine tutturulmaktadır. Bu yolla hazırlanan bir sensör iç referans elektrot ve iç referans çözeltiye sahiptir. Bu nedenle istenilen tipte ve boyutta hazırlanması oldukça zordur. Bütünüyle katı-hal kontak iyon seçici sensörler membran kokteylinin grafit katı-hal kontak (iletken) yüzeyine kaplanmasıyla hazırlanmaktadır. Bilinen yollarla hazırlanan PVC-membran sensörlerle aynı performansı sergileyen bu tip sensörler, bütünüyle katı-hal olduklarından (iç referans elektrot ve iç referans çözelti bulundurmamakta) istenilen boyutta ve tipte hazırlanmaya elverişlidir.

Bu çalışmada; dopamin, kreatinin ve fluoksetin biyoaktif molekülleri için baskılanmış polimerlerinin sentezlenmesi ve bu polimerlerin iyonoforlar olarak kullanılması ile tümüyle katı-hal MBP-seçici PVC-membran mikrosensörler hazırlanarak potansiyometrik performanslarının araştırılması ve analitik uygulamalarının yapılması amaçlanmıştır.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Etilenglikoldimetaakrilat (EGDMA), azobisisobütironitril (AİBN), metakrilikasit (MAA), dopamin, fluoksetin, kreatinin, glukoz, fruktoz, laktoz, üre, tiyoüre, askorbikasit, trietanolamin, toluen, etanol, tetrahidrofuran (THF), yüksek molekül ağırlıklı polivinilklorür (PVC), o-nitrofeniloktileter (NPOE), dioktilsebatat (DOS), dibutilsebatat (DBS), potasyumtetrakis(p-kloro)fenilborat (KTpClPB) ve grafit, Fluka (Bucks, Switzerland) firmasından, epoksi reçinesi (Ultrapur SU 2227 Victor (Italy) firmasından, sertleştirici (Desmodur RFE) ve polikarbonat blok Bayer AG (Germany) firmasından, tampon çözelti hazırlanmasında kullanılan $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve Na_2HPO_4 , çalışmada kullanılan diğer bütün tuzlar $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, KNO_3 , $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$, alkali, toprak alkali ve geçiş metal tuzları vb., çözücüler Merck (Darmstadt, Germany) firmasından sağlandı. Polimerlerin sentezinde kullanılan azot gazı yerel gaz firmalarından spektroskopik saflıkta temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Potansiyel ölçümleri, tasarımı ve yazılımı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ömer ANDAÇ'ın desteği ve araştırma laboratuvarımız ortak projesi (Giresun Üniversitesi FEN-BAP-A-160512-36 nolu) ile tasarlanan ve bilgisayar programı ile desteklenmiş çok kanallı potansiyometre cihazıyla gerçekleştirilmiştir. pH metre ölçümlerinde OHAUS (model Starter 3100) marka pH metre kullanılmıştır. Potansiyel ölçümlerinde referans elektrot olarak, Ag/AgCl elektrot (Basi-MF-2079-RE-5B) kullanılmıştır. Tartım işlemlerinde, Shimadzu (model AUX220) marka analitik terazi kullanılmıştır.

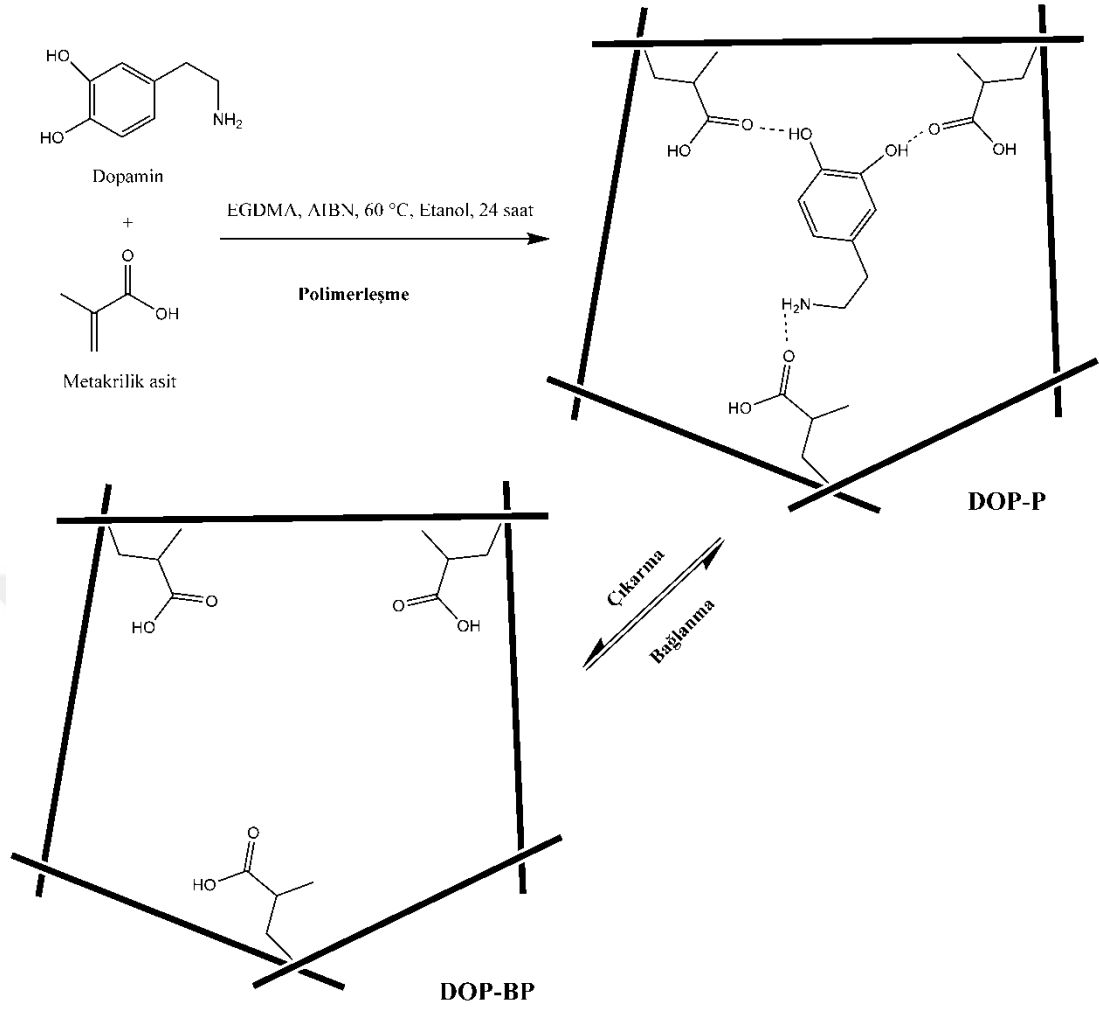
Çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan ultra saf su Sartorius Stedim (Arium*611UV) marka ultra saf su cihazı kullanılarak temin edilmiştir. Polimerlerin yapısından moleküllerin çıkarılması aşamasında Memmer (GmbH+Co.KG D.91126 Typ:WNB 14) marka çalkalayıcı kullanılmıştır. Santrifüj işlemlerinde Kubota (Model 4200) marka santrifüj cihazı kullanılmıştır. Yüzey görüntüleri için A Jeol JSM-6610 serisi bir taramalı elektron mikroskobu (SEM) cihazı kullanılmıştır. Spektroskopik tayinlerde Thermo Scientific Evaluation Array UV-Vis Spektrofotometre kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Molekül baskılama çalışmaları

3.2.1.1. Dopamin baskılanmış polimerin (DOP-BP) sentezi

Dopamin baskılanmış polimer (DOP-BP), 50 mL'lik bir cam balonda sentezlenmiştir. 63 mg dopamin, 0,4 mL MAA ve 1,24 mL EGDMA 6,2 mL etanolde çözülmüştür. Karışımdan 15 dakika boyunca azot gazı geçirilmiştir, bir su banyosunda 20 dakika sonike edilmiştir ve sonra karışıma 0,02 mg AİBN ilave edilmiştir. Solüsyon, bir manyetik karıştırıcı üzerinde termostatik olarak ayarlanmış bir yağ banyosunda 60 °C'ye ısıtılmıştır, polimerleşme işlemi 24 saat boyunca 60 °C'de tamamlanmıştır. Renksiz yarı saydam bir katı MBP kütlesi elde edilmiştir. Moleküllerde (DOP-P) aynı formu içeren elde edilen polimer partikülleri süzölmüştür ve etanol ile yıkanmıştır. Metanol/asetikasit (90/10; h/h) solüsyonu, filtrelenmiş solüsyonda UV-vis spektroskopi tekniği ile herhangi bir dopamin molekülü tespit edilemeyece kadar polimerden dopamin moleküllerinin uzaklaştırılması için tekrar tekrar kullanılmıştır. Polimer parçacıkları (DOP-BP) daha sonra 50 °C'de vakumla kurutulmuştur. Baskılanmamış polimer, aynı prosedür izlenerek (dopamin olmadan) sentezlenmiştir (Şekil 3.1) (Widayani ve ark., 2017).

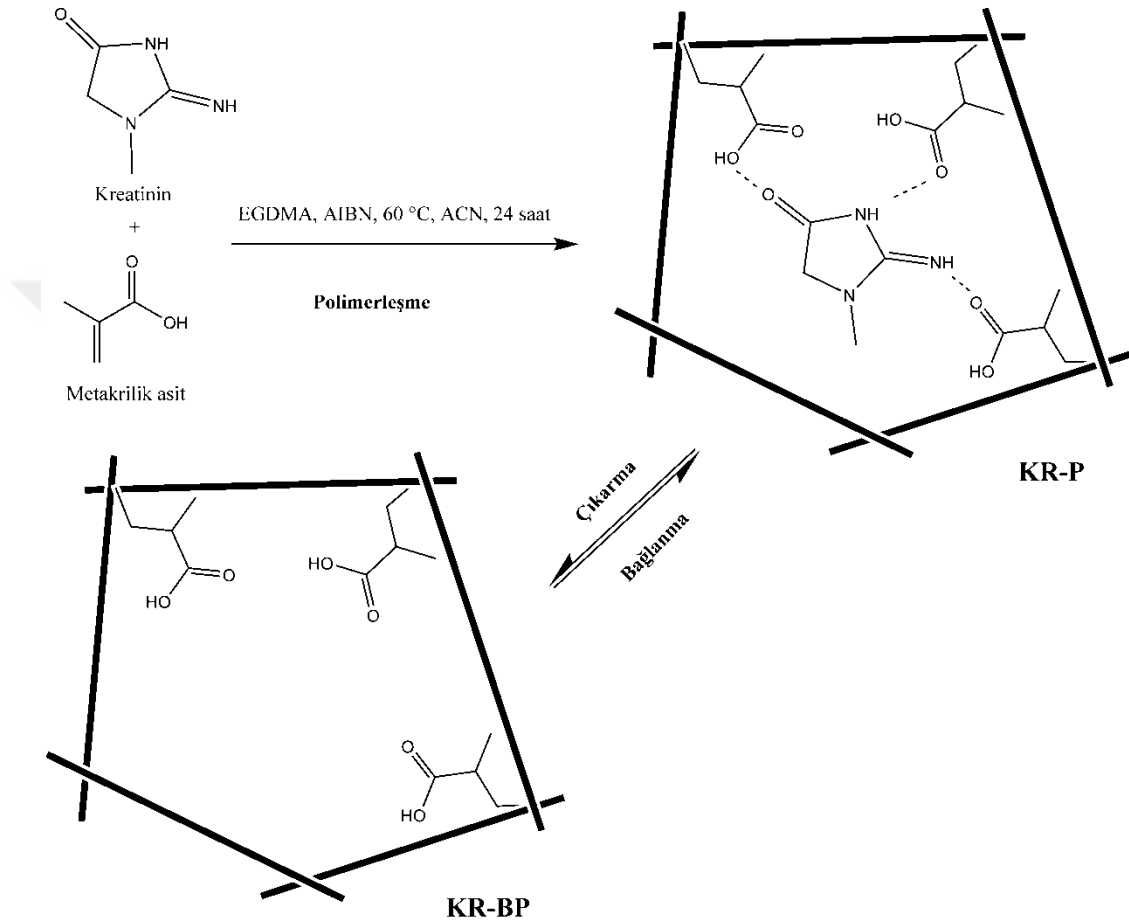


Şekil 3.1. DOP-BP sentez sürecinin şematik gösterimi

3.2.1.2. Kreatinin baskılanmış polimerin (KR-BP) sentezi

Kreatinin baskılı polimer (KR-BP), 50 mL'lik bir cam balonda sentezlenmiştir. 36 mg kreatinin, 0,4 mL MAA ve 1,24 mL EGDMA 6,2 mL asetonitrilde çözülmüştür. Karışımdan 15 dakika boyunca azot gazı geçirilmiştir, bir su banyosunda 20 dakika sonike edilmiştir ve sonra karışıma 0,02 mg AIBN ilave edilmiştir. Solüsyon, bir manyetik karıştırıcı üzerinde termostatik olarak ayarlanmış bir yağ banyosunda 60 °C'ye ısıtılmıştır, polimerleşme işlemi 24 saat boyunca 60 °C'de tamamlanmıştır. Renksiz yarı saydam bir katı MBP kütlesi elde edilmiştir. Moleküllerde (KR-P) aynı formu içeren elde edilen polimer partikülleri süzölmüştür ve etanol ile yıkanmıştır. Metanol/asetikasit (90/10; h/h) solüsyonu, filtrelenmiş solüsyonda UV-vis spektroskopi tekniği ile herhangi bir kreatinin molekülü tespit edilemeye kadar

polimerden kreatinin moleküllerinin uzaklaştırılması için tekrar tekrar kullanılmıştır. Polimer parçacıkları (KR-BP) daha sonra 50 °C'de vakumla kurutulmuştur. Baskılanmamış polimer, aynı prosedür izlenerek (kreatinin olmadan) sentezlenmiştir (Şekil 3.2) (Widayani ve ark., 2017).

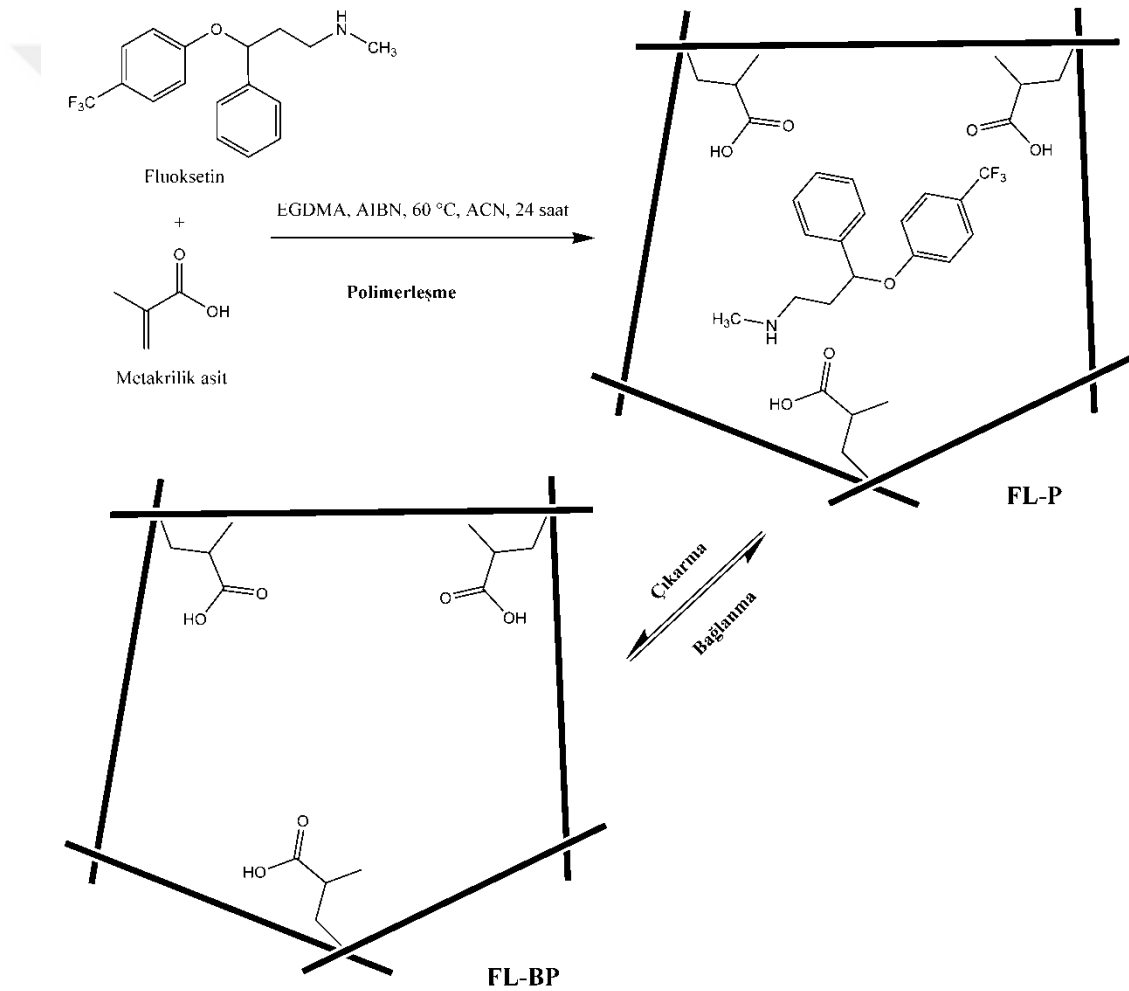


Şekil 3.2. KR-BP sentez sürecinin şematik gösterimi

3.2.1.3. Fluoksetin baskılanmış polimerin (FL-BP) sentezi

Fluoksetin baskılanmış polimer (FL-BP), 50 mL'lik bir cam balonda sentezlenmiştir. 110 mg fluoksetin, 0,4 mL MAA ve 1,24 mL EGDMA 6,2 mL asetonitrilde çözülmüştür. Karışımdan 15 dakika boyunca azot gazı geçirilmiştir, bir su banyosunda 20 dakika sonike edilmiştir ve sonra karışıma 0,02 mg AIBN ilave edilmiştir. Solüsyon, bir manyetik karıştırıcı üzerinde termostatik olarak ayarlanmış bir yağ banyosunda 60 °C'ye ısıtıldı, polimerleşme işlemi 24 saat boyunca 60 °C'de

tamamlanmıştır. Renksiz yarı saydam bir katı MBP kütlesi elde edilmiştir. Moleküllerde (FL-P) aynı formu içeren elde edilen polimer partikülleri süzümüştür ve etanol ile yıkanmıştır. Metanol/asetik asit (90/10; h/h) solüsyonu, filtrelenmiş solüsyonda UV-vis spektroskopi tekniği ile herhangi bir fluoksetin molekülü tespit edilemeye kadar polimerden fluoksetin moleküllerinin uzaklaştırılması için tekrar tekrar kullanılmıştır. Polimer parçacıkları (FL-BP) daha sonra 50 °C'de vakumla kurutulmuştur. Baskılanmamış polimer, aynı prosedür izlenerek (fluoksetin olmadan) sentezlenmiştir (Şekil 3.3) (Widayani ve ark., 2017).



Şekil 3.3. FL-BP sentez sürecinin şematik gösterimi

3.2.2. Standart çözeltilerin ve ilaç numunelerinin hazırlanması

Bütün standart stok çözeltileri ultra saf su ile analitik saflıktaki maddelerden genellikle $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ olacak şekilde hazırlanmış ve istenilen derişimlere seyreltilmiştir.

Sensörlerin analitik uygulamalarında; dopamin için Dopasel® ilaç numunesi kullanılmıştır. Bunun için öncelikle dopamin içeren ilaç numunesi ultra saf su ile seyreltildi (1/100; h/h). İlaç numunelerinin içerdiği dopamin (5mg/200mL) miktarı üzerinden oran hesaplaması yapılarak teorik derişim elde edildi. Doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak ilaç numunesi içerisindeki dopamin miktarı tayin edilmiştir. UV-vis spektrofotometrik yöntem (280 nm) kullanılarak da ilaç numunesi içerisindeki dopamin miktarı tayin edilmiştir (El-Kommos, 1987). Sonrasında iki yöntem için istatistiksel hesaplamalar yapılmıştır. Kreatinin için; sentetik numunelerdeki kreatinin miktarı, KR-seçici mikrosensör ile tayin edilmiştir. Potansiyometrik doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak kreatinin tayini gerçekleştirilmiştir. Ardından spektroskopik analiz için UV-vis spektrofotometrik ölçümleri alınmıştır (200 nm) ve sonuçlar hesaplanmıştır (Shingfield ve Offer, 1999). Her iki metotla elde edilen sonuçlar için istatistiksel hesaplamalar yapılmıştır. Fluoksetin için ise; ticari adı Prozac® ve Depreks® olan ilaç numuneleri içerisindeki fluoksetin miktarı tayin edilmiştir. Bu amaçla; öncelikle ilaç numunelerinin kapsülleri boşaltılarak tartımları yapılmıştır. Ultra saf su (50 mL) ile çözülmüştür, süzölmüştür ve gerekli seyreltmeler yapılmıştır. İlaç numuneleri içerisindeki 20 mg fluoksetin miktarı üzerinden oran hesaplaması yapılarak teorik derişim elde edilmiştir. Doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak ilaç numuneleri içerisindeki fluoksetin miktarı tayin edilmiştir. UV-vis spektrofotometrik yöntem (263 nm) kullanılarak ilaç numunesi içerisindeki fluoksetin miktarları tayin edilmiştir (Ali ve ark., 2015) ve elde edilen sonuçlar için istatistiksel hesaplamalar yapılmıştır.

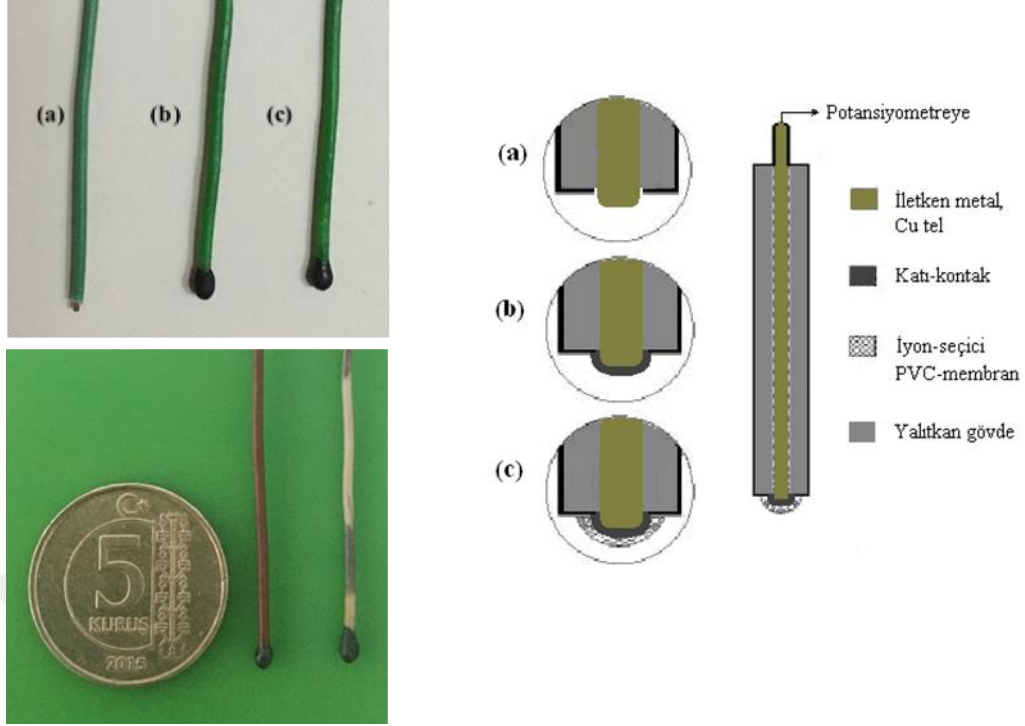
3.2.3. Molekül-seçici mikrosensörlerin hazırlanması

Genel olarak sensörlerin hazırlanması; alt yapıyı oluşturan katı kontak karışımının ve PVC membran kokteylerinin hazırlanmasını ve katı kontak yüzeyine membran kokteylinin kaplanması aşamalarını içermektedir (Yolcu, 2008).

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 karıştırılmıştır 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 kaplanmıştır ve 50-60 °C’de bir gece beklemeye bırakılmıştır. Şekil 3.4’de sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri verilmiştir. Şekilde;

- (a):Uç kısmı kaplanmaya hazırlanmış bakır kablo,
- (b): Bakır yüzeyin tamamen grafit-epoksi kokteyliyle kaplandığı katı-kontak,
- (c): Katı kontak yüzeyinin PVC-membran kokteyli ile kaplandığı sensörün son hali görülmektedir.

PVC membran kokteyllerinin hazırlanması; Ağırlıkça %4-6 (MBP) aktif madde (iyonofor), %67-69, dioktilsebatat (DOS), o-nitrofeniloktileter (NPOE), dibutilsebatat (DBS), %26-27 polivinilklorür (PVC), %1 potasyumtetrakis(p-kloro)fenilborat (KTPClPB) içeren karışımın tetrahidrofuran (THF) çözücüsünde çözülmesiyle membran kokteyli hazırlanmıştır.



Şekil 3.4. Geliştirilen sensörlerin hazırlanış safhalarındaki görüntüleri

3.2.4. Çalışma yöntemi

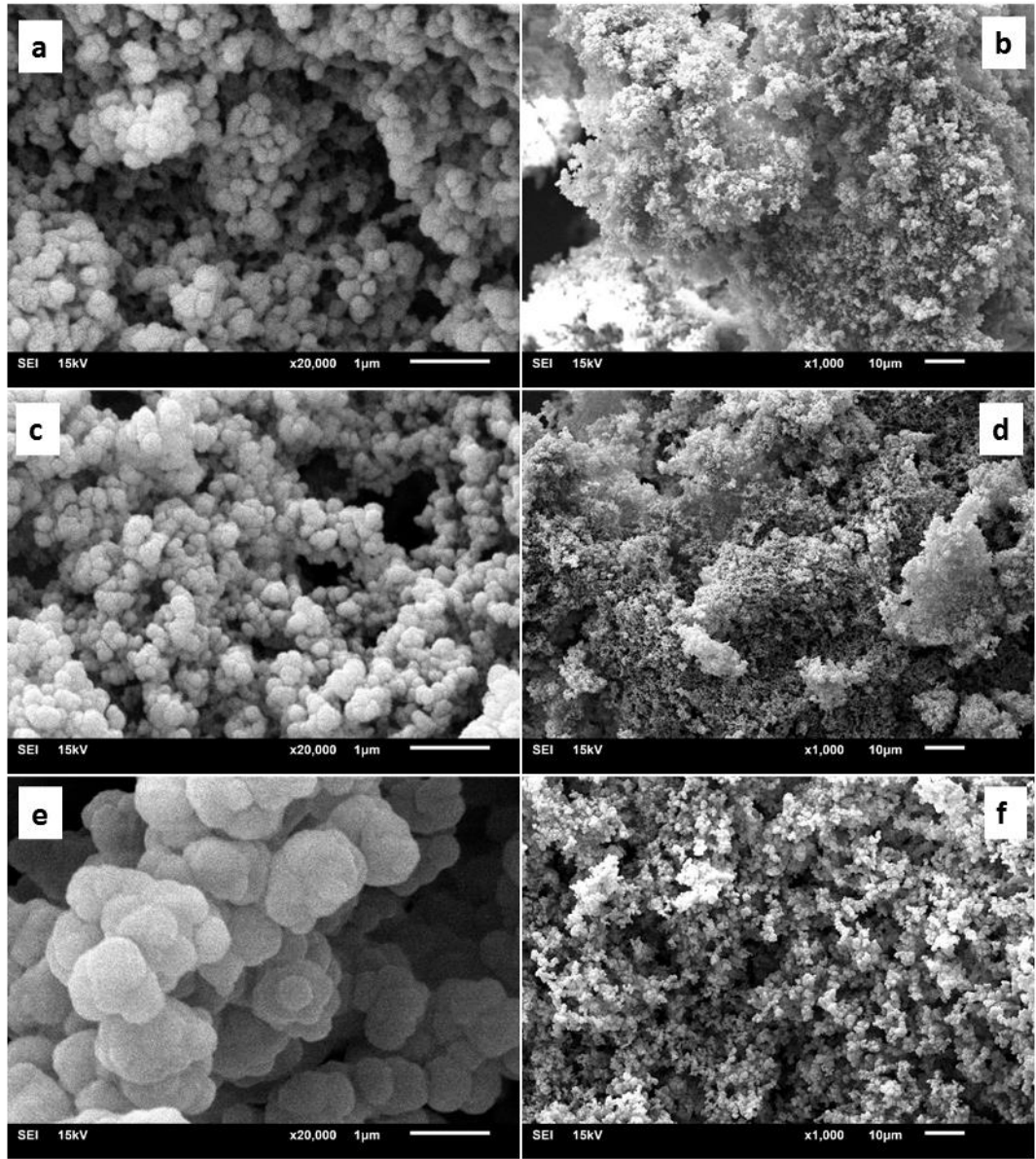
Hazırlanan molekül-seçici sensörlerin potansiyometrik davranışları (doğrusal değişim aralığı, seçicilik, cevap zamanı, kullanım ömrü, tayin limiti, pH çalışma aralığı ve sıcaklık çalışma aralığı) durgun ortamda araştırılmıştır.

Bütün sensörler, kullanılmadan önce ana molekül çözeltilerinde 6-12 saat şartlandırılmıştır (doyurulmuştur). Sensörler kullanımda oldukları zaman dilimi içerisinde kuru olarak veya ultra saf su su içinde saklanmıştır. Durgun ortamlarda alınan ölçümlerde sensörlerdeki potansiyel değişimleri, molekül seçici sensör ve referans elektrodun bir hücrede, sabit bir hızda karıştırılan 5 mL'lik çözeltiliye aynı derinlikte daldırılmasıyla yapılmıştır. Her ölçümden önce sensörler ve referans elektrot ultra saf su su ile yıkanmıştır. Ölçümler çoğunlukla 10^{-8} - 10^{-1} mol.L⁻¹ çözeltileri kullanılarak yapılmıştır.

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Dopamin Baskılanmış Polimerin SEM Analizi

Polimerlerin (Baskılanmamış polimer, DOP-P ve DOP-BP) yüzey morfolojilerinin araştırılması için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. Şekil 4.1(a-f), parçacıkların yapısal farklılıkları ile ilgili SEM görüntülerini göstermektedir. Genel yüzey morfolojisi incelendiğinde; polimerlerin farklı partikül boyutlarına sahip olduğu ancak benzerlik olarak küresel şekillere sahip olduğu görülmektedir. Baskılanmamış polimer parçacıkları (Şekil 4.1 e-f), DOP-BP ve DOP-P parçacıklarından (Şekil 4.1 a-d) daha büyüktür. Ayrıca DOP-BP yüzeyinde (Şekil 4.1 c-d) DOP-P yüzeyinden (Şekil 4.1 a-b) daha geniş bir yüzey alanı ve gözeneklerin gözlendiği görülmektedir. Bu durum baskılama işleminin bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak, DOP-BP'nin nispeten gözenekli yüzeyleri, dopamin için uygun etkileşim bölgelerine ve spesifik boşluklara sahiptir.



Şekil 4.1. DOP-P (a, b), DOP-BP (c, d), ve baskılanmamış (e,f) polimerlerin SEM görüntüleri.

4.2. Dopamin (DOP)-Seçici PVC Membran Mikrosensör

Dopamin baskılanmış polimer kullanılarak bölüm 3.2.3.'de anlatılan yöntemle PVC-membran DOP-seçici mikrosensörler hazırlanmıştır. İyonofor madde için aynı hazırlama yöntemi ile çok sayıda özdeş sensörler hazırlanmıştır. Özdeş sensörlerden en iyi performansı sergileyen sensör seçilerek potansiyometrik performans özellikleri ortaya konulmuştur. Hazırlanan sensörlerin potansiyometrik davranışı, derişimi 1×10^{-8} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ arasında değişen standart dopamin çözeltileri kullanılarak test

edilmiştir. Geliştirilen DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik performans özellikleri aşağıda sırasıyla verilmiştir.

Kimyasal sensörler için ideal membran oranlarının belirlenmesi önemlidir. Çünkü membranın içerdiği türler ve miktarları sensör performansını oldukça etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda çok sayıda ve farklı membran bileşimine sahip mikrosensörler hazırlanarak test edilmiştir ve en iyi performansı sergileyen mikrosensör belirlenmiştir. Test edilen dopamin baskılanmış polimer temelli PVC-membran DOP-seçici mikrosensörün geliştirilmesi amacıyla test edilen membran bileşimleri ve bunlara ait bazı performans karakteristikleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

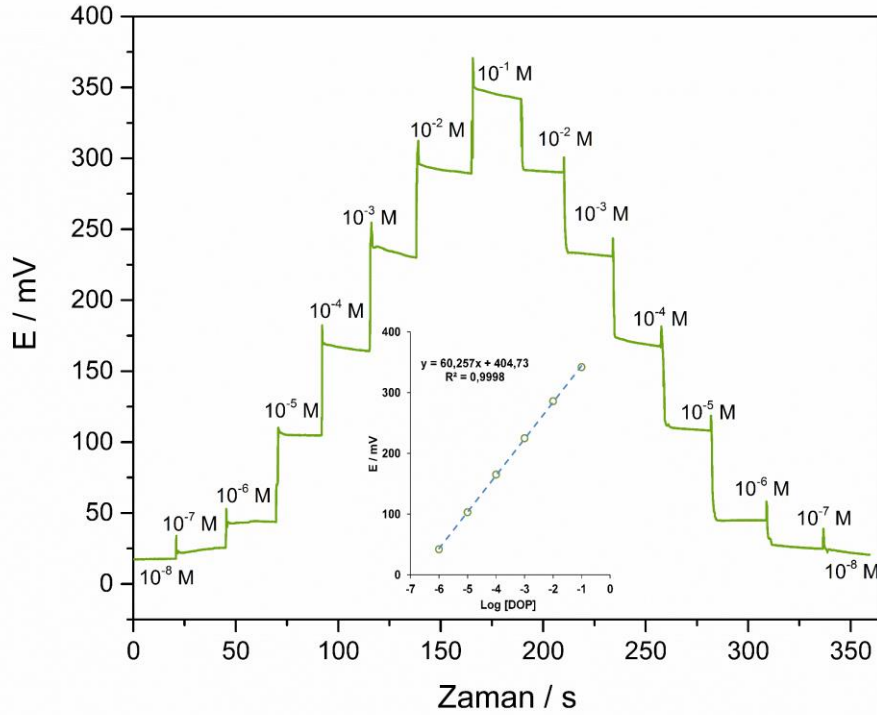
Tablo 4.1. DOP-seçici mikrosensörler için membran bileşimleri ve bazı performans karakteristikleri

No	Membran Bileşimi (% a/a)						Potansiyometrik Davranışı		
	PVC	NPOE	DOS	DBS	KTpCIPB	DOP -BP	mV Değişimi (Eğim/Her on kat)	Doğrusal Çalışma Aralığı (mol.L ⁻¹)	Tayin Limiti (mol.L ⁻¹)
I	26	69	-	-	1	4	49,6±2,6	10 ⁻⁵ –10 ⁻¹	5,30×10 ⁻⁷
II	26	-	69	-	1	4	60,3±1,3	10⁻⁶–10⁻¹	3,71×10⁻⁷
III	26	-	-	69	1	4	45,3±2,5	10 ⁻⁵ –10 ⁻¹	5,72×10 ⁻⁶
VI	26	67	-	-	1	6	40,7±2,8	10 ⁻⁴ –10 ⁻¹	2,84×10 ⁻⁵
V	26	-	67	-	1	6	50,6±2,2	10 ⁻⁴ –10 ⁻¹	6,22×10 ⁻⁵
VI	26	-	-	67	1	6	42,1±3,0	10 ⁻⁴ –10 ⁻¹	4,87×10 ⁻⁵
VII	27	69	-	-	-	4	45,1±1,8	10 ⁻⁵ –10 ⁻¹	2,62×10 ⁻⁶
VIII	27	-	69	-	-	4	53,8±1,6	10 ⁻⁶ –10 ⁻¹	4,95×10 ⁻⁷
IX	27	-	-	69	-	4	44,3±2,1	10 ⁻⁵ –10 ⁻¹	1,36×10 ⁻⁶

Tablo 4.1 incelendiğinde; özellikle eğim ve tayin limiti açısından II nolu olarak tanımlanan mikrosensörün en iyi performansı sergilediği görülmektedir. Çalışmanın devamında II nolu sensörün potansiyometrik performans özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıda sırasıyla verilmiştir.

4.2.1. DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı

Şekil 4.2’de 1×10^{-8} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart dopamin çözeltilerine sırasıyla daldırılan DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı görölmektedir.

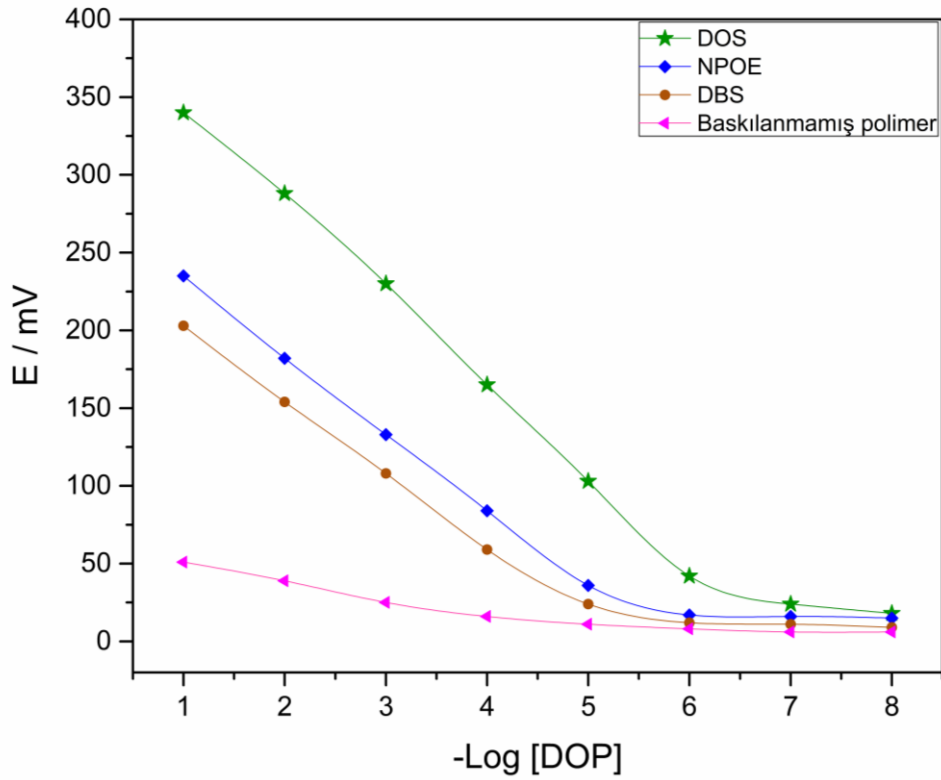


Şekil 4.2. DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı

Grafikten sensörün geniş bir derişim aralığında ($\sim 1 \times 10^{-6}$ - 1×10^{-1} mol.L⁻¹) doğrusal davrandığı, dopaminin çok düşük derişimlerine ($\sim 1 \times 10^{-8}$ mol.L⁻¹) cevap sergilediğı ve çok kısa cevap zamanına (<15 s) sahip olduğı görölmektedir. Sensörün tayin sınırı IUPAC’a göre (IUPAC, 1994) $3,71 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹ ve eğim değerinin $60,26 \pm 1,27$ mV olduğı hesaplanmıştır.

4.2.2. DOP-seçici mikrosensörler için kalibrasyon çalışması

1×10^{-8} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart dopamin çözeltilerine sırasıyla daldırılan DOS, NPOE, DBS (%69) ve baskılanmamış polimer kullanılarak hazırlanan mikrosensörlerin potansiyometrik davranışlarına ait kalibrasyon grafikleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.3’de görölmektedir.

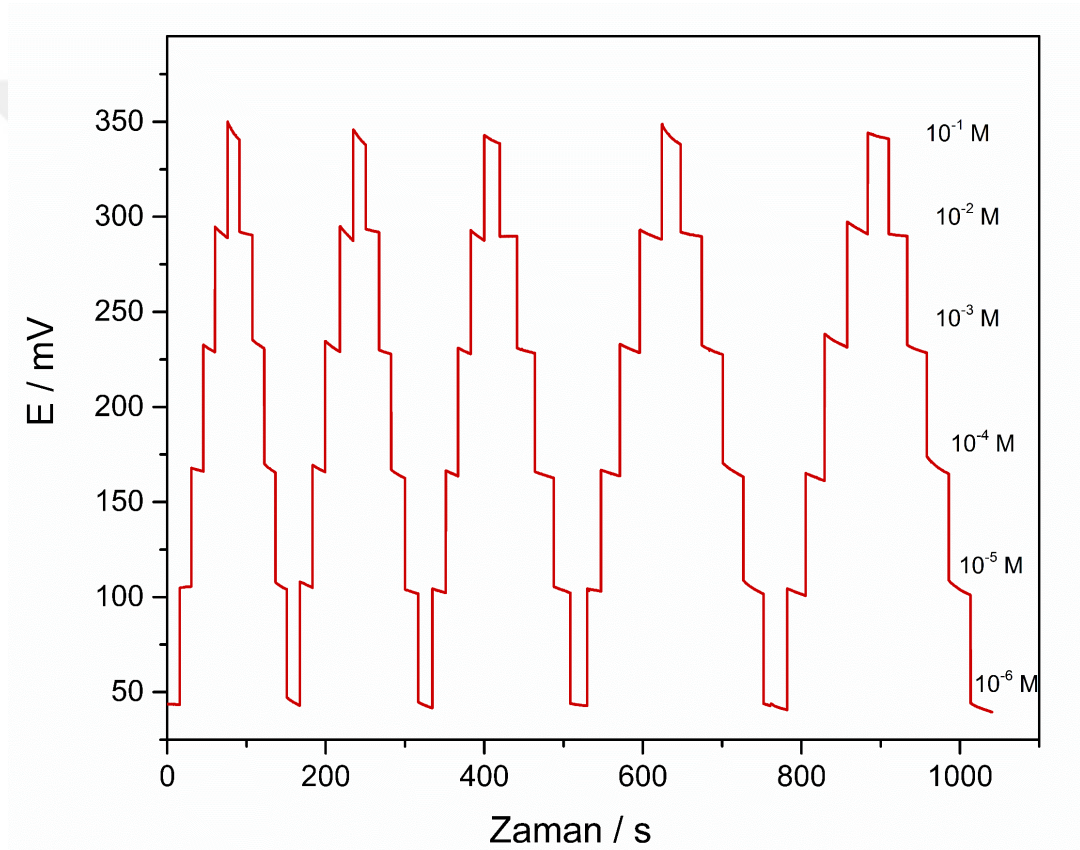


Şekil 4.3. DOP-seçici mikrosensörlere ait kalibrasyon grafikleri (* (DOS), ♦ (NPOE), ● (DBS), ◀ (Baskılanmamış polimer))

Grafikden mikrosensörlere ait tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı ve eğim değerleri göz önüne alındığında; DOS ile hazırlanan mikrosensörün, NPOE, DBS ve baskılanmamış polimer ile hazırlanan mikrosensörlere göre daha iyi performansa sahip olduğu görölmektedir.

4.2.3. DOP-seçici mikrosensör için tekrarlanabilirlik alışması

DOP-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliğini test etmek amacıyla standart DOP çözeltisinde dönüşümlü seri ölçümler alınmıştır. Bu amaçla 1×10^{-6} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart dopamin çözeltilerine (düşük derişimden yüksek derişime doğru ve tekrar düşük derişime dönüş) sırasıyla daldırılan ve 5 kez tekrarlanan DOP-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı şekil 4.4’de grlmektedir.



şekil 4.4. DOP-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik grafiği

Geliştirilen DOP-seçici mikrosensörün doğrusal çalışma aralığına karşılık gelen potansiyel değerleri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Tablo 4.2’de verilmiştir. şekil 4.4 ve Tablo 4.2 incelendiğinde standart sapma değerlerinin küçük olması mikrosensörün doğrusal çalışma aralığında birbirine yakın ölçüde tekrarlanabilir sonuçlar verdiği sonucunu desteklemektedir.

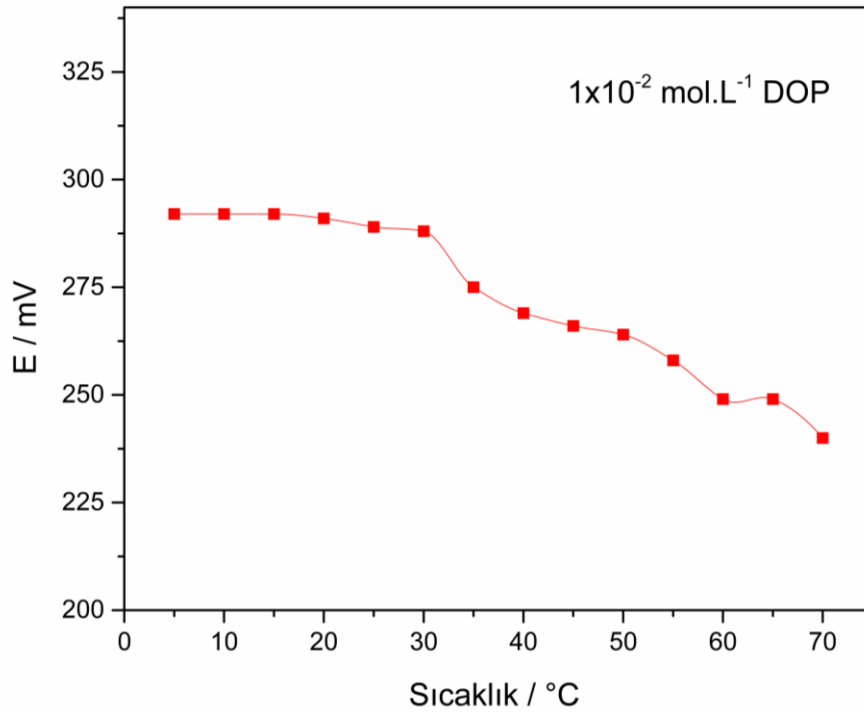
Tablo 4.2. DOP-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için ortalama ve standart sapma değerleri

Derişim (mol.L ⁻¹)	Tekrarlanan Potansiyometrik Ölçümler (mV)										(X±S)*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10 ⁻¹	341,9	341,9	338,1	338,1	338,5	338,5	338,1	338,1	341,4	341,4	339,6±1,7
10 ⁻²	290,1	290,3	289,7	291,9	288,6	289,7	288,3	289,8	291,0	290,0	289,9±1,0
10 ⁻³	229,2	231,1	229,6	227,8	228,2	228,2	228,5	228,4	231,2	228,5	229,1±1,1
10 ⁻⁴	166,2	165,6	165,7	163,6	164,1	162,7	164,1	163,4	162,6	165,6	164,4±1,3
10 ⁻⁵	105,5	104,1	105,9	102,4	103	103,2	104,3	102,9	101,7	103,5	103,3±1,4
10 ⁻⁶	44,1	44,1	43,7	43,7	42,2	42,2	42,9	42,9	41,7	42,8	42,7±1,1

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

4.2.4. DOP-seçici mikrosensör için sıcaklık-performans alışması

Geliştirilen mikrosensörün optimum çalışabileceği sıcaklık aralığının tespit edilmesi amacıyla 1×10⁻² mol.L⁻¹ standart dopamin çözeltisinin sıcaklığı 5 °C'den 70 °C'ye kadar belirli aralıklarla değiştirilmiştir. Her sıcaklık değişimi için potansiyel ölçümü alındı. DOP-seçici mikrosensörün artan sıcaklığa karşı potansiyel değerleri grafiksel olarak Şekil 4.5'de görölmektedir.

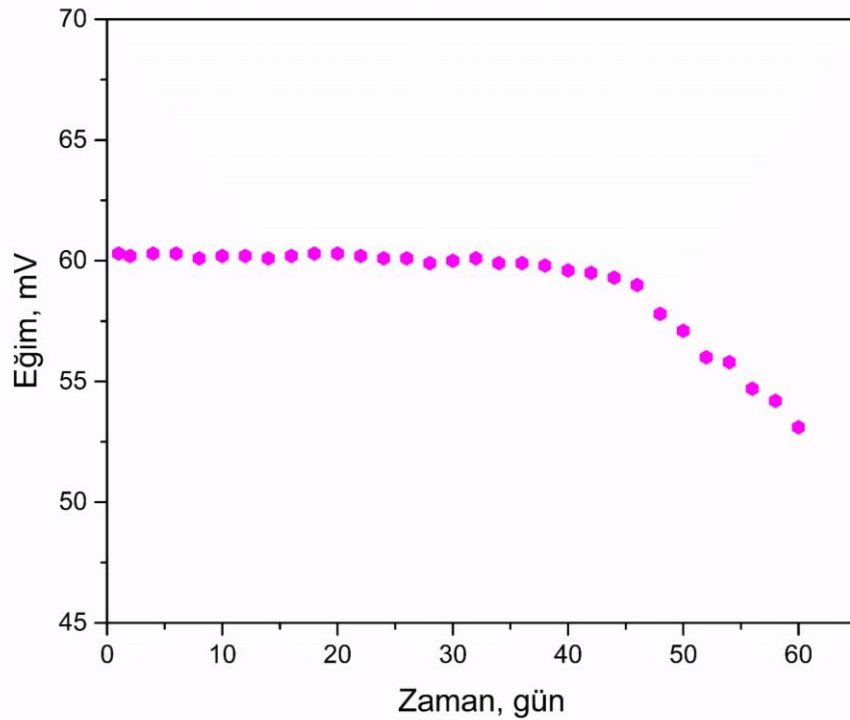


Şekil 4.5. DOP-seçici mikrosensöre ait sıcaklık-performans grafiği

Grafikten DOP-seçici mikrosensörün yaklaşık olarak 5-30 °C sıcaklık aralığında potansiyelinde çok fazla değişim (± 2 mV) olmaksızın performans sergilediği görülmektedir. Ayrıca 30 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda yapılan ölçümlerden sonra sensörün deforme olduğu tespit edilmiştir (Dybko, 2001). Yaklaşık 30 °C'nin üzerindeki sıcaklık değerlerinde sensör performansının sıcaklıktan olumsuz etkilendiği söylenebilir.

4.2.5. DOP-seçici mikrosensörün kullanım ömrünün belirlenmesi

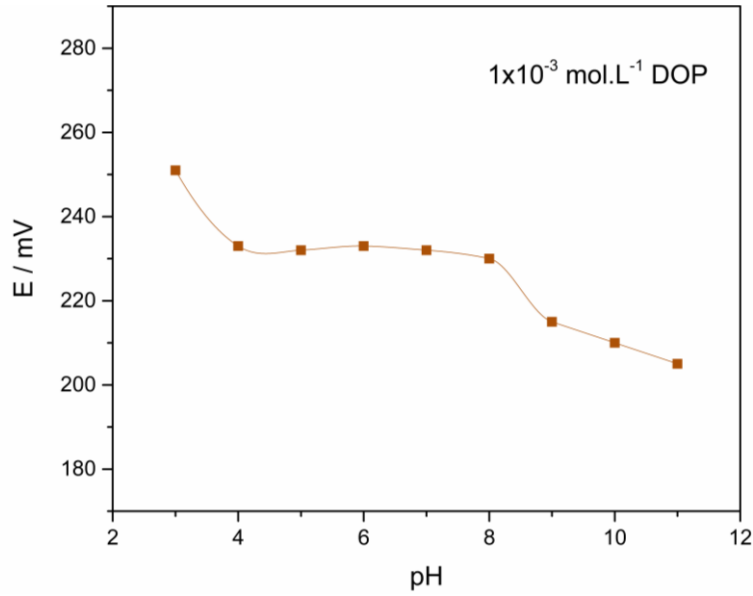
DOP-seçici mikrosensörün kullanım ömrünü belirlemek için 1×10^{-6} – 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart dopamin çözeltileri ile belirli günlerde potansiyometrik ölçümler alınmıştır ve kalibrasyon eğrilerinden eğim değerleri belirlenmiştir. Zamana karşı elde edilen eğimler Şekil 4.6'da görülmektedir. Özellikle 44. günden sonra elde edilen eğim değerlerindeki önemli sapmalar, sensör kararlılığının bozulduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle sensörün kullanım ömrünün yaklaşık 6 hafta olduğu söylenebilir.



Şekil 4.6. DOP-seçici mikrosensöre ait zamana karşı eğim değerleri

4.2.6. DOP-seçici mikrosensörün pH çalışma aralığının belirlenmesi

Geliştirilen DOP-seçici mikrosensörün performansına pH'ın etkisi, içerisinde dopamin derişimi $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ olarak sabit tutulan fosfat tampon çözeltileri (pH: 3-11 aralığında) kullanılarak incelenmiştir. DOP-seçici mikrosensörün pH'ya karşı davranışı grafiksel olarak şekil 4.7'de görölmektedir.



şekil 4.7. DOP-seçici mikrosensörün pH' ya karşı davranışı

şekil 4.7'den de görölebileceği gibi, sensör potansiyeli pH 4,0-8,0 arasında değişmeden kalmıştır. 4,0'dan düşük pH değerlerinde potansiyeldeki artış, hidronyum iyonlarının membran fazındaki sensör yanıtını etkilemesine atfedilebilir. Diğer taraftan, pH 8,0'den yüksek değerlerinde potansiyeldeki azalış, çözelti içinde hidroksil iyonlarının girişim yapması ile açıklanabilir. Bu nedenle, geliştirilen mikrosensörün pH 4,0–8,0 aralığında optimum performansa sahip olduğu tespit edilmiştir.

4.2.7. DOP-seçici mikrosensör için seçicilik alışması

DOP-seçici mikrosensörün dopamin yanında girişimi muhtemel olabilecek bazı türlere karşı seçiciliği ayrı çözelti metoduna (IUPAC, 1994) göre belirlenmiş ve seçicilik katsayıları ($k_{x,y}^{\text{pot}}$) Nicolsky eşitliği yardımıyla hesaplanmıştır. Hesaplanan

seçicilik katsayıları logaritmik olarak Tablo 4.3'te verilmiştir. Bilindiği üzere seçicilik katsayısının logaritmik değeri sıfırdan uzaklaştıkça sensörün daha seçici olduğunu ifade edilmektedir. Dolayısıyla değerler incelendiğinde; sensörün birçok tür yanında dopamine karşı seçici davrandığı ve bunun yanında en çok ve en az girişim yapan türlerin sırasıyla Li^+ ve tiyoüre olduğu söylenebilir.

Tablo 4.3. DOP-seçici mikrosensör için hesaplanan seçicilik katsayıları

Tür	$\text{Log } k_{x,y}^{\text{pot}}$	Tür	$\text{Log } k_{x,y}^{\text{pot}}$
K^+	-2,08	Zn^{2+}	-2,79
Li^+	-1,74	Ba^{2+}	-2,67
Na^+	-2,52	Ni^{2+}	-2,15
NH_4^+	-2,11	Cd^{2+}	-3,03
Ca^{2+}	-2,93	Co^{2+}	-2,28
Mg^{2+}	-2,33	Cr^{3+}	-2,06
Cu^{2+}	-2,49	Fe^{3+}	-1,91
Ag^+	-3,02	Pb^{2+}	-3,05
Fruktoz	-3,25	Glukoz	-3,18
Üre	-3,17	Laktoz	-2,01
Trietanolamin	-2,05	Tiyoüre	-3,49
Askorbik asit	-1,88	Tioasetamid	-3,18

x: Dopamin, y: Girişim yapan tür

Geliştirilen PVC-membran DOP-seçici mikrosensörlerin belirlenen bazı potansiyometrik performans karakteristikleri Tablo 4.4'de verilmiştir. Tablodan; DOP-seçici mikrosensörün doğrusal değişim aralığının 1×10^{-6} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹, eğim değerinin $60,26 \pm 1,3$ mV, cevap zamanının <15 s, tayin limitinin $3,71 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹, kullanım ömrünün 6 hafta , pH çalışma aralığının 4,0-8,0 ve sıcaklık çalışma aralığının 5-30 °C olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.4. DOP-seçici mikrosensörün bazı performans karakteristikleri

Doğrusal Çalışma 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^{-6} - 10^{-1}	$60,26 \pm 1,3$	<15	$3,71 \times 10^{-7}$	6	4,0-8,0	5-30

*n=3 için $\pm$ standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Geliştirilen DOP-seçici mikrosensörün göstermiş olduğu bazı performans özellikleri literatürdeki hem moleküler baskılanmış polimer temelli hem de geleneksel iyonofor temelli bazı DOP-seçici sensörlerin performans özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler Tablo 4.5’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Önerilen sensörün bildirilen çeşitli DOP-seçici elektrotlarla karşılaştırılması

Referans	mV Değişimi (Eğim)	Doğrusal Çalışma Aralığı, (mol.L ⁻¹)	Cevap Zamanı (s)	pH Çalışma Aralığı	Tayin Limiti (mol.L ⁻¹)
(Othman ve ark., 2004)	56,20	$6 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-1}$	10	3,5–6,0	$5,0 \times 10^{-5}$
(Kholoshenko, 2006)	53,30	$7 \times 10^{-5} - 3 \times 10^{-1}$	10-15	2,0–10,0	$4,5 \times 10^{-5}$
(Pesavento, 2012)	59,16	$3 \times 10^{-5} - 3 \times 10^{-3}$	500	5,0–7,7	$2,0 \times 10^{-8}$
(Yin ve Qin, 2013)	43,80	$3 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-3}$	<10	4,0-8,5	$1,3 \times 10^{-5}$
(Durka ve ark., 2019)	56,50	$3 \times 10^{-4} - 1 \times 10^{-2}$	-	4,5	$8,0 \times 10^{-5}$
(Kamel ve ark., 2020)	54,00	$2 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-5}$	<10	7,0	$1,5 \times 10^{-7}$
(Wang ve ark., 2021)	-	$5 \times 10^{-6} - 8 \times 10^{-5}$	-	6,5	$2,1 \times 10^{-6}$
(He ve ark., 2021)	53,85	$1 \times 10^{-5} - 1 \times 10^{-1}$	-	5,5–7,5	$5,8 \times 10^{-6}$
Mevcut Çalışma	60,26	$1 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-1}$	<15	4,0-8,0	$3,7 \times 10^{-7}$

Tablo 4.5 incelendiğinde; geliştirilen mikrosensörün doğrusal değişim aralığı, her logaritmik derişim birim artışı için ortalama potansiyel değişimine karşılık gelen eğim değeri, cevap zamanı ve tayin limiti gibi bazı potansiyometrik özellikleri bakımından önceden bildirilen sensörlerle karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir. Geliştirilen sensör, hızlı yanıt, düşük tayin limiti ve geniş doğrusal aralık

avantajlarına sahiptir. Bu nedenle geliştirilen sensör, dopamin seçici sensörler listesine katkı yapacağı düşünülebilir.

4.2.8. DOP-seçici mikrosensörün analitik uygulaması

Geliştirilen DOP-seçici mikrosensörün analitik uygulanabilirliğinin testi için, DOP-seçici mikrosensör ile farmasötik numuneler içerisindeki dopamin miktarı belirlenmeye çalışılmıştır. Potansiyometrik doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak dopamin tayini yapılmıştır. Ardından spektroskopik analiz için 280 nm dalga boyunda UV-vis spektrofotometrik ölçümler alınmıştır ve sonuçlar hesaplanmıştır. Elde edilen potansiyometrik sonuçlar, UV-vis spektrofotometrik yöntemle elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Verim, bağıl hata, t-student testi ve f-testi değerleri hesaplanmış ve Tablo 4.6'da sunulmuştur. Tablo 4.6'dan da görülebileceği üzere, %95 güven seviyesinde hesaplanan t-student testi ve f-testi değerleri, kritik tablo değerlerinden daha düşüktür (sırasıyla kritik (4,3) ve t_{kritik} (19,0)). Sonuç olarak, potansiyometri ve UV-vis spektrofotometrik yöntemleri arasında önemli bir fark olmadığı sonucuna varılabilir. Geliştirilen sensör ile elde edilen ortalama değerlerin (%104,3-104,8 geri kazanım ve %4,25-4,80 bağıl hata ile) etiketli değerlerle tatmin edici bir uyum içinde olduğu görülebilir.

Tablo 4.6. Ticari ilaç numunesinde farklı yöntemlerle belirlenen dopamin miktarları

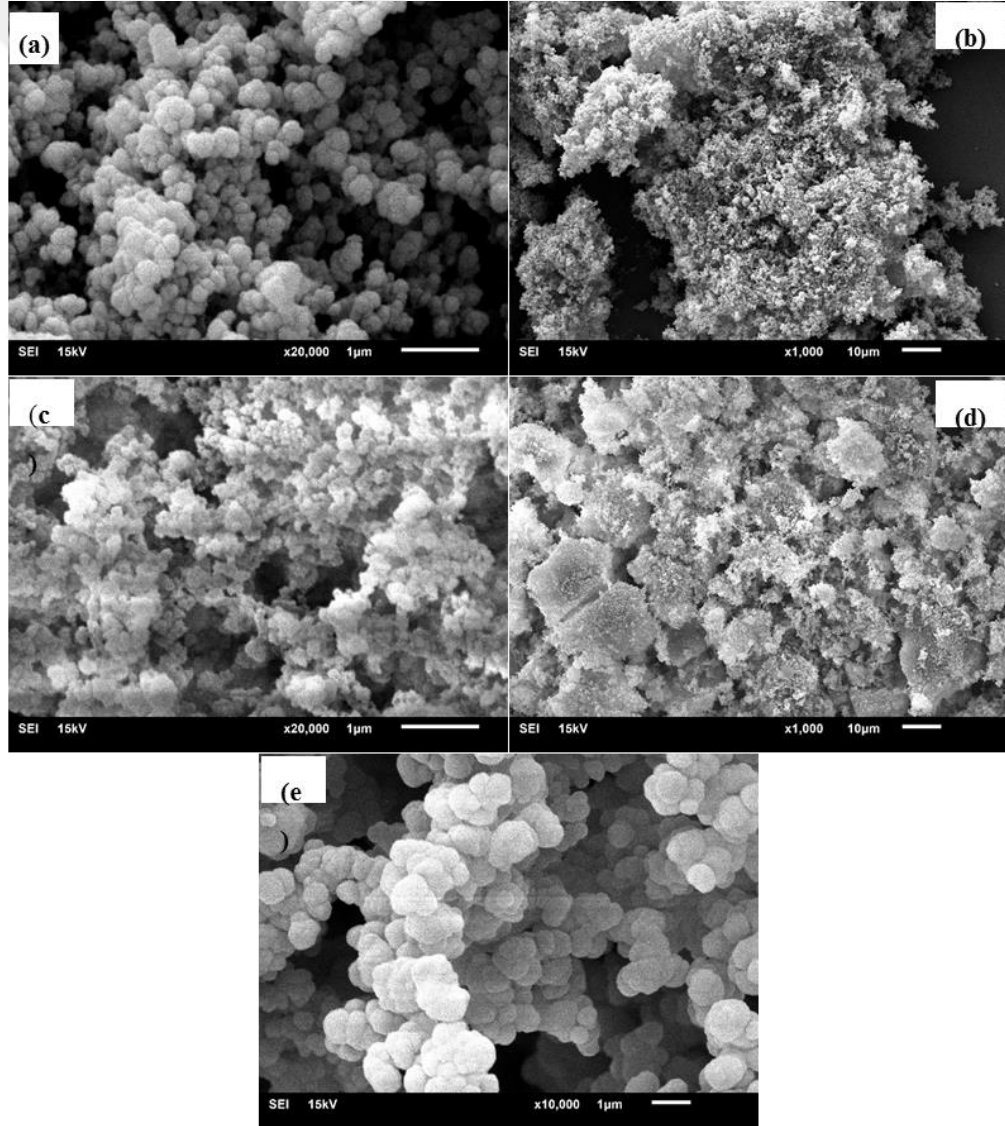
Farmasötik Ürün	Etiket Değeri (ppm)	DOP Miktarı (ppm) *		Geri kazanım (%)	E_r (%)	t -test	f -test
		Potansiyometri	UV-Vis Yöntem				
Dopasel®	400,0	417,2±4,6	412,5±2,5	104,3	4,25	1,55	3,39
	200,0	209,1±5,5	205,3±2,6	104,6	4,55	1,08	4,47
	100,0	104,8±5,8	102,2±2,8	104,8	4,80	0,70	4,29

* Üç verinin ortalama değeri $\pm$ standart sapması ile birlikte verilmiştir. E_r potansiyometri ile etiket değeri arasındaki bağıl hatadır. Student-t ve f-test düzeyi (kritik) değerleri sırasıyla %95 güven seviyesinde 4,30 ve 19,00'dur.

4.3. Kreatinin Baskılanmış Polimerin SEM Analizi

KR-P, KR-BP ve baskılanmamış polimerin yüzey morfolojileri SEM analizi yoluyla incelenmiştir. İlgili SEM görüntüleri Şekil 4.8'de görülmektedir. Mikrografikler

incelendiğinde, polimer parçacıklarının yapısal farklılıklara sahip olduğu söylenebilir. KR-P (Şekil 4.8 a-b) ve KR-BP (Şekil 4.8 c-d) tanecikleri baskılanmamış polimer taneciklerine (Şekil 4.8 e) kıyasla daha küçük boyuttadır. Baskılanmamış polimer parçacıklarının, diğerlerine kıyasla daha homojen olduğu ve ayrıca genel görüntüsünün KR-P taneciklerine benzediği söylenebilir. KR-BP yüzeyinin (Şekil 4.8 d) KR-P yüzeyine (Şekil 4.8 b) kıyasla daha geniş bir yüzey alanına ve daha gözenekli bir yapıya sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum baskılama işleminin etkisini kısmen desteklemektedir. Sonuç olarak, KR-BP'nin nispeten daha gözenekli yüzeyi, kreatinin için uygun etkileşim bölgelerine ve özel boşluklara sahiptir. Bu durum potansiyometrik bulgularla da desteklenmiştir.



Şekil 4.8. KR-P (a, b), KR-BP (c, d), ve baskılanmamış (e) polimerlerin SEM görüntüleri

4.4. Kreatinin-Seçici PVC Membran Mikrosensörler

Kreatinin baskılanmış polimer kullanılarak bölüm 3.2.3.'de anlatılan yöntemle PVC-membran KR-seçici mikrosensörler hazırlanmıştır. İyonofor madde için aynı hazırlama yöntemi ile çok sayıda özdeş sensörler hazırlanmıştır. Özdeş sensörlerden en iyi performansı sergileyen sensör seçilerek potansiyometrik performans özellikleri ortaya konulmuştur. Hazırlanan sensörlerin potansiyometrik davranışı, derişimi 1×10^{-8} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ arasında değişen standart kreatinin çözeltileri kullanılarak test edilmiştir. Geliştirilen KR-seçici mikrosensörlerin potansiyometrik performans özellikleri aşağıda sırasıyla verilmiştir.

Test edilen kreatinin baskılanmış polimer temelli PVC-membran KR-seçici mikrosensörün geliştirilmesi amacıyla test edilen membran bileşimleri ve bunlara ait bazı performans karakteristikleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

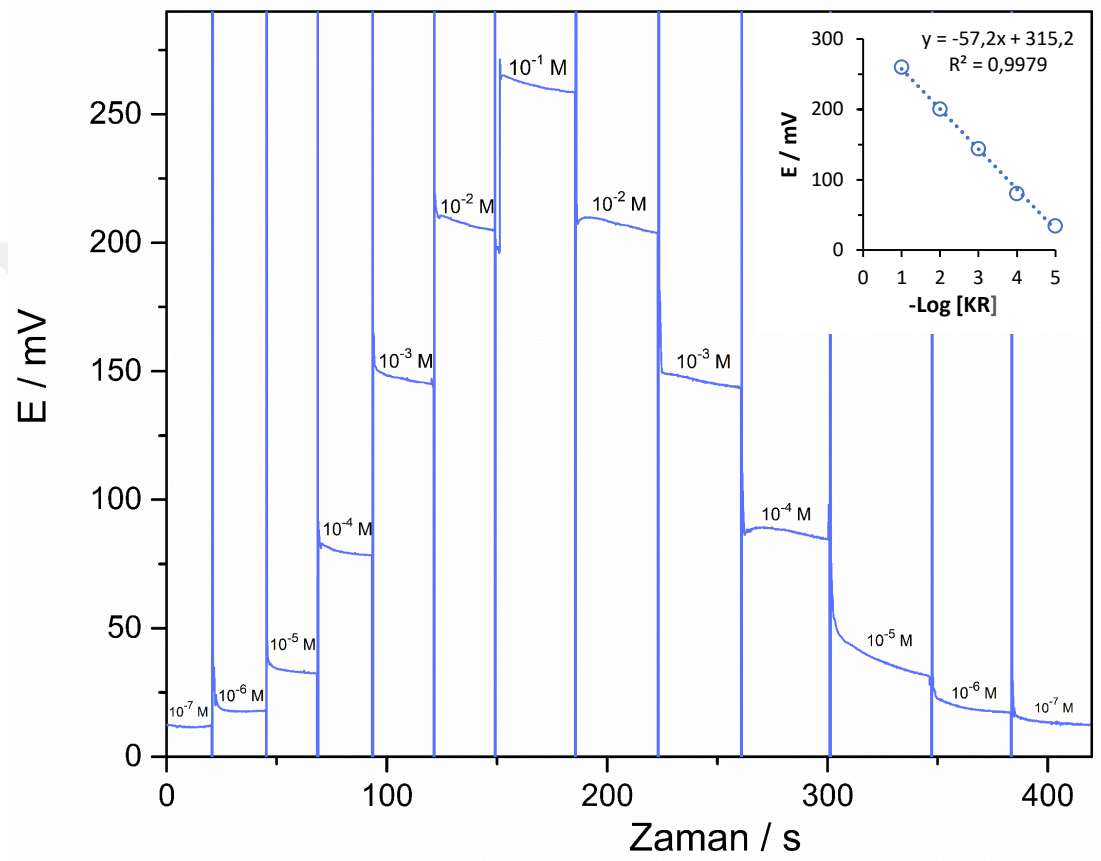
Tablo 4.7. KR-seçici mikrosensörler için membran bileşimleri ve bazı performans karakteristikleri

No	Membran Bileşimi (% a/a)						Potansiyometrik Davranış		
	PVC	NPOE	DOS	DBS	KTpClPB	KR-BP	Eğim (mV)	Doğrusal Aralık (mol.L ⁻¹)	Tayin Limiti (mol.L ⁻¹)
I	26	69	-	-	1	4	49,1±1,9	1×10^{-5} - 1×10^{-1}	$7,1 \times 10^{-6}$
II	26	-	69	-	1	4	57,2±1,2	1×10^{-5}-1×10^{-1}	$5,0 \times 10^{-6}$
III	26	-	-	69	1	4	43,7±2,6	2×10^{-5} - 1×10^{-1}	$8,1 \times 10^{-6}$
IV	27	69	-	-	-	4	39,3±1,9	1×10^{-5} - 1×10^{-1}	$7,3 \times 10^{-6}$
V	27	-	69	-	-	4	50,5±1,4	1×10^{-5} - 1×10^{-1}	$6,1 \times 10^{-6}$
VI	27	-	-	69	-	4	41,6±2,3	5×10^{-5} - 1×10^{-1}	$9,6 \times 10^{-6}$
VII	26	67	-	-	1	6	45,8±1,7	1×10^{-5} - 1×10^{-1}	$7,0 \times 10^{-6}$
VIII	26	-	67	-	1	6	52,6±1,8	1×10^{-5} - 1×10^{-1}	$6,5 \times 10^{-6}$
IX	26	-	-	67	1	6	42,2±2,7	3×10^{-5} - 1×10^{-1}	$8,3 \times 10^{-6}$

Tablo 4.7 incelendiğinde; özellikle eğim ve tayin limiti açısından II nolu olarak tanımlanan mikrosensörün en iyi performansı sergilediği görülmektedir. Çalışmanın devamında II nolu sensörün potansiyometrik performans özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar sırasıyla aşağıda verilmiştir.

4.4.1. KR-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı

Şekil 4.9’da 1×10^{-7} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart kreatinin çözeltilerine sırasıyla daldırılan KR-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı görölmektedir.

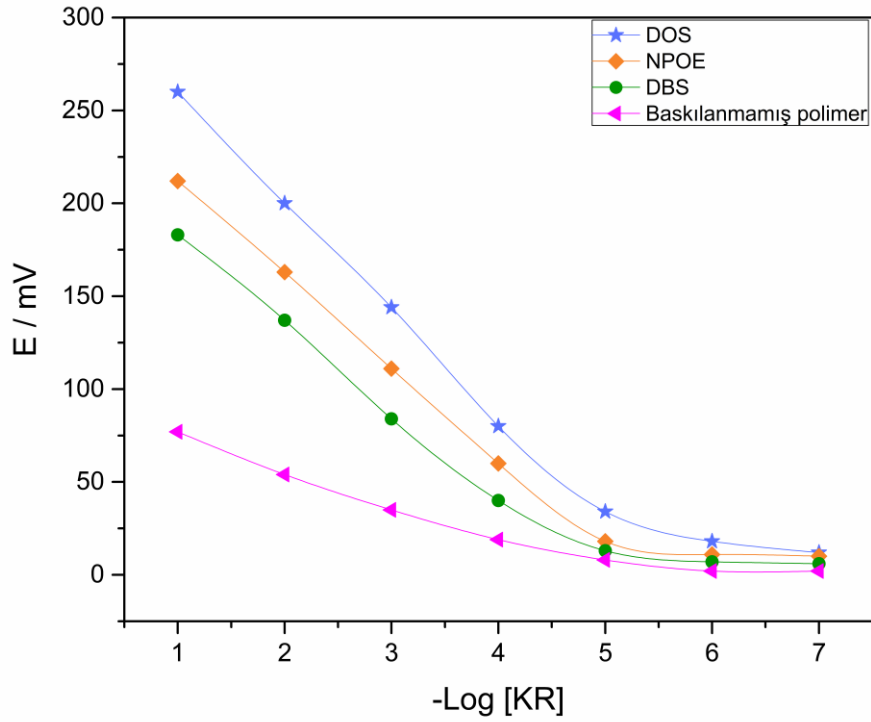


Şekil 4.9. KR-Seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı

Grafikden sensörün geniş bir derişim aralığında ($\sim 1 \times 10^{-5}$ - 1×10^{-1} mol.L⁻¹) doğrusal davrandığı, kreatininin çok düşük derişimlerine ($\sim 1 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹) cevap sergilediği ve çok kısa cevap zamanına (<15 s) sahip olduğu görölmektedir. Sensörün tayin sınırı IUPAC’a göre (IUPAC, 1994) $5,0 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹ olduğu ve eğim değerinin $57,20 \pm 1,20$ mV olduğu hesaplanmıştır.

4.4.2. KR-seçici mikrosensör için kalibrasyon çalışması

1×10^{-7} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki kreatinin çözeltilerine sırasıyla daldırılan DOS, NPOE, DBS (%69) ve baskılanmamış polimer ile hazırlanan mikrosensörlerin potansiyometrik davranışlarına ait kalibrasyon grafikleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.10’da görölmektedir.

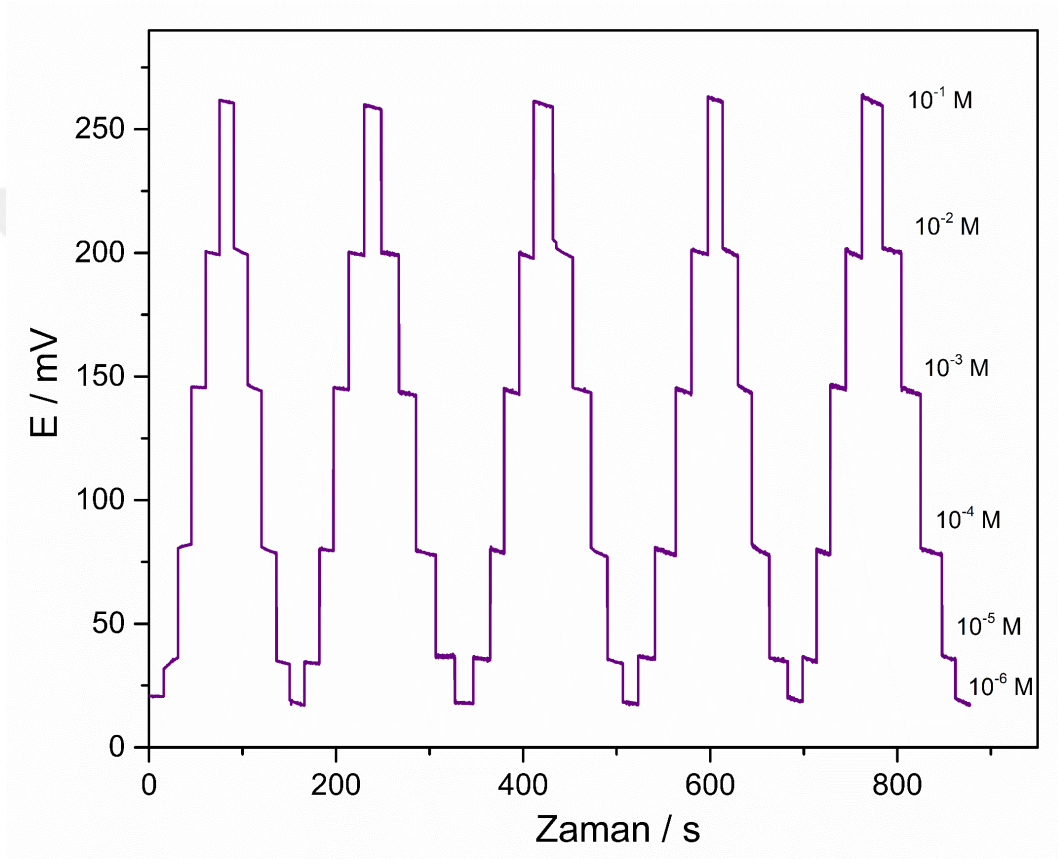


Şekil 4.10. KR-seçici mikrosensörlere ait kalibrasyon grafikleri (* (DOS), ♦ (NPOE), ● (DBS), ◀ (Baskılanmamış polimer))

Grafikden DOS ile hazırlanan mikrosensörün tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, eğim açısından NPOE, DBS ve baskılanmamış polimer ile hazırlanan mikrosensörlere göre daha iyi performansa sahip olduğu görölmektedir. Bundan dolayı, çalışmanın devamında DOS ile hazırlanan mikrosensör ile ayrıntılı çalışmaya devam edilmiştir.

4.4.3. KR-seçici mikrosensör için tekrarlanabilirlik çalışması

1×10^{-6} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart kreatinin çözeltilerine (düşük derişimden yüksek derişime doğru ve tekrar düşük derişime dönüş) sırasıyla daldırılan ve 5 kez tekrarlanan KR-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı Şekil 4.11’de görölmektedir.



Şekil 4.11. KR-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik grafiğı

Geliştirilen KR-seçici mikrosensörün doğrusal çalışma aralığına karşılık gelen potansiyel değeri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Tablo 4.8’de verilmiştir. Şekil 4.11 ve Tablo 4.8 incelendiğinde standart sapma değeri küçük olması mikrosensörün doğrusal çalışma aralığında birbirine yakın ölçüde tekrarlanabilir sonuçlar verdiği sonucunu desteklemektedir.

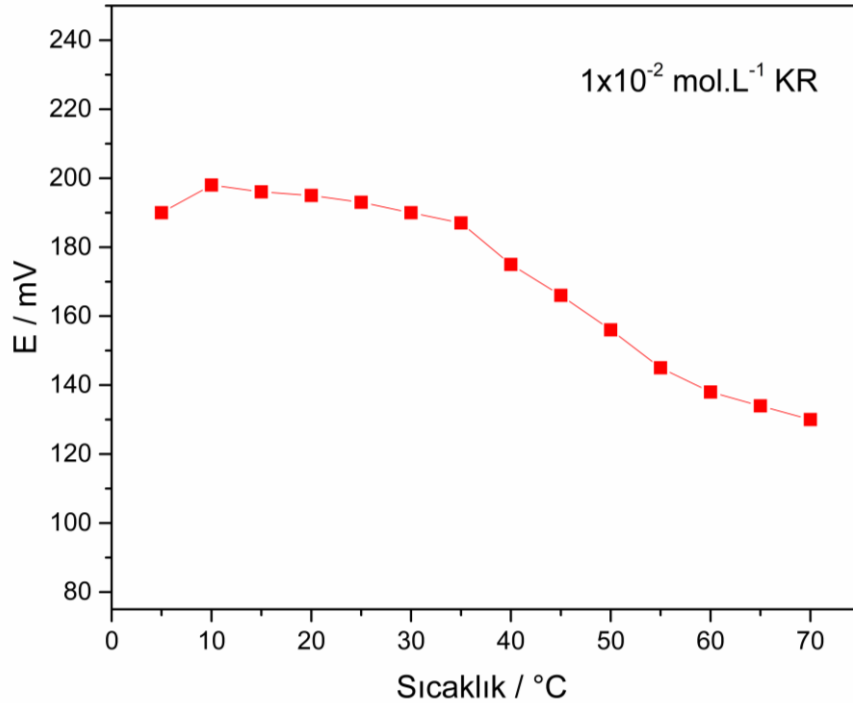
Tablo 4.8. KR-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için ortalama ve standart sapma değerleri

Derişim (mol.L ⁻¹)	Tekrarlanan Potansiyometrik Ölçümler (mV)										(X±S)*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10 ⁻¹	260,7	260,7	258,1	258,1	258,9	258,9	261,4	261,4	259,7	259,7	259,8±1,3
10 ⁻²	199,3	199,6	198,9	199,0	197,7	198,3	199,3	198,5	198,3	200,3	198,9±0,8
10 ⁻³	145,4	144,5	144,4	144,4	142,9	143,4	142,9	143,3	144,3	142,7	143,8±0,9
10 ⁻⁴	81,6	78,9	79,6	77,5	78,3	77,6	77,4	77,9	77,6	78,1	78,4±1,4
10 ⁻⁵	35,6	32,9	34,0	33,1	34,7	34,1	35,6	31,8	34,5	36,3	34,2±1,4
10 ⁻⁶	20,6	17,6	17,9	17,9	17,7	17,7	17,0	17,0	18,9	18,9	18,1±1,1

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

4.4.4. KR-seçici sensör için sıcaklık-performans alışması

Geliştirilen mikrosensörün optimum çalışabileceği sıcaklık aralığının tespit edilmesi amacıyla 1×10⁻² mol.L⁻¹ standart kreatinin özeltisi 5 °C'den 70 °C'ye kadar belirli aralıklarla sıcaklığı değiştirilmiştir. Her sıcaklık değişimi için potansiyel ölçümü yapılmıştır. KR-seçici mikrosensörün artan sıcaklık değişimine karşı potansiyel değişimi grafiksel olarak şekil 4.12'de görölmektedir.

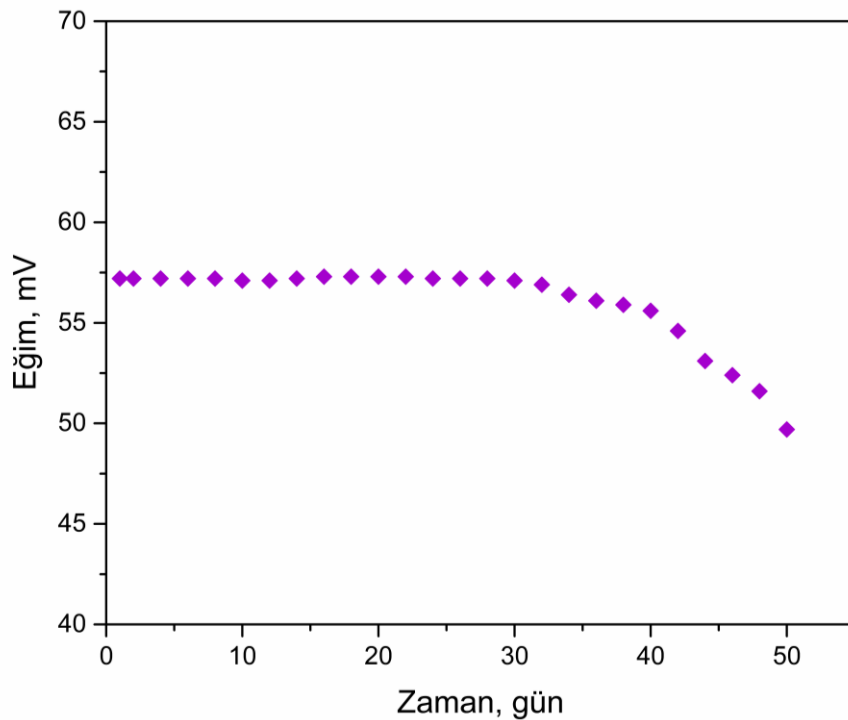


şekil 4.12. KR-seçici mikrosensöre ait sıcaklık-performans grafiği

Grafikten geliştirilen KR-seçici mikrosensörün yaklaşık olarak 10-35 °C sıcaklık aralığında performansında çok fazla bir değişim (± 4 mV) olmaksızın çalıştığı görülmektedir. Ayrıca 35 °C'nin üzerinde yapılan ölçümlerden sonra sensörün deforme olduğu tespit edilmiştir (Dybko, 2001). Yaklaşık 35 °C'nin üzerinde sensör performansının sıcaklık değişimiyle etkilendiği söylenebilir.

4.4.5. KR-seçici mikrosensör için kullanım ömrünün belirlenmesi

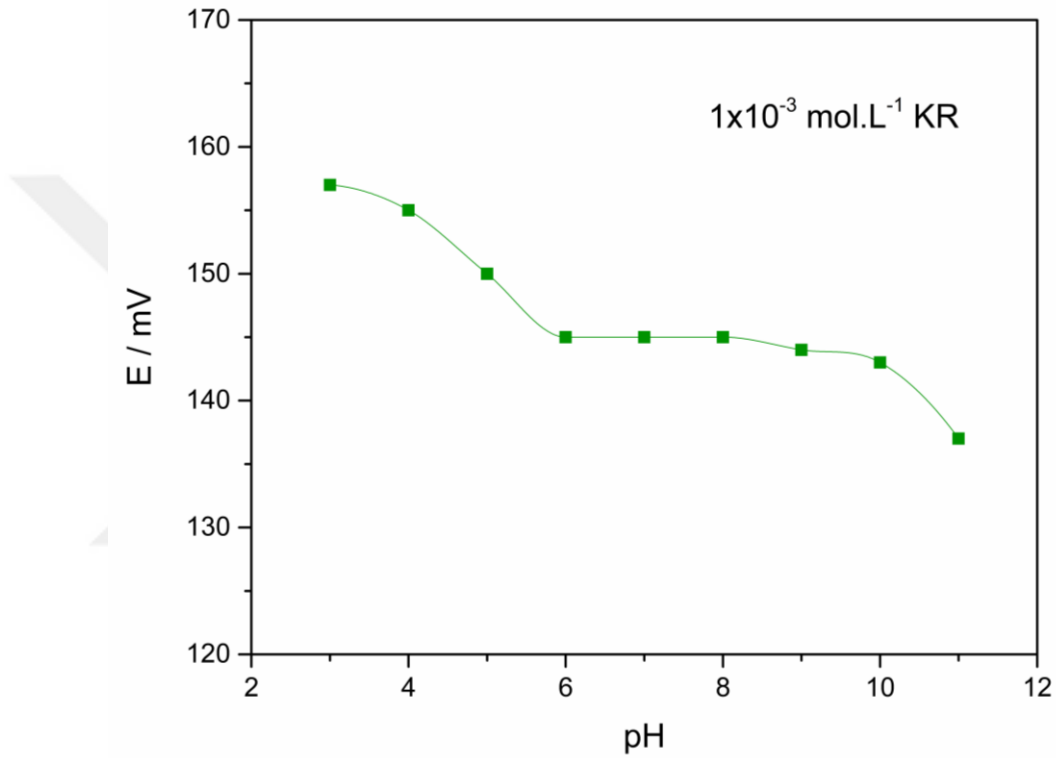
Kreatinin seçici mikrosensörün kullanım ömrünü belirlemek için 1×10^{-5} – 1×10^{-1} mol.L⁻¹ kreatinin konsantrasyonu aralığında belirli günlerde potansiyometrik ölçümler alınmıştır ve kalibrasyon eğrilerinden eğim değerleri belirlenmiştir. Zamana karşı elde edilen eğimler Şekil 4.13'de gösterilmektedir. Şekil 4.13'ten görülebileceği gibi, özellikle 40. günden sonraki elde edilen eğim değerlerindeki önemli sapmalar, sensör kararlılığının bozulduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle sensörün kullanım ömrünün yaklaşık 6 hafta olduğu söylenebilir.



Şekil 4.13. KR-seçici mikrosensöre ait zamana karşı eğim değerleri

4.4.6. KR-seçici sensör için pH alışması

Geliştirilen KR-seçici mikrosensörün performansına pH'ın etkisi, içerisinde kreatinin derişimi $1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ olarak sabit tutulan fosfat tampon çözeltileri (fosfat / (pH: 3-11 aralığında) kullanılarak incelenmiştir. KR-seçici mikrosensörün pH'ya karşı davranış grafişel olarak Şekil 4.14'de görölmektedir.



Şekil 4.14. KR-seçici mikrosensörün pH'ya karşı davranış

Şekil 4.14' den görölebileceğı gibi, sensörün potansiyeli pH 6,0-10,0 arasında değışmeden kalmıştır. 6,0'dan düşük pH değıerlerinde potansiyeldeki artış, hidronyum iyonlarının membran fazındaki sensör yanıtını etkilemesine atfedilebilir. Diğertaraftan, pH 10,0'dan yüksek değıerlerinde potansiyeldeki azalış, çözelti içinde hidroksil iyonlarının girişim yapması ile açıklanabilir. Bu nedenle, geliştirilen mikrosensörün pH 6,0–10,0 aralığında optimum performansa sahip olduğı tespit edilmiştir.

4.4.7. KR-seçici mikrosensör için seçicilik alışması

KR-seçici mikrosensörün kreatinin yanında girişimi muhtemel olabilecek bazı türlere karşı seçiciliği ayrı çözelti metoduna göre belirlenmiş ve seçicilik katsayıları ($k_{x,y}^{pot}$) Nicolsky eşitliği yardımıyla hesaplanmıştır. Hesaplanan seçicilik katsayıları logaritmik olarak Tablo 4.9’da verilmiştir. Değerler incelendiğinde; sensörün birçok tür yanında kreatinine karşı seçici davrandığı ve bunun yanında en çok ve en az girişim yapan türlerin sırasıyla laktoz ve tioasetamid olduğu söylenebilir.

Tablo 4.9. KR-seçici mikrosensör için seçicilik katsayıları

Tür	Log $k_{x,y}^{pot}$	Tür	Log $k_{x,y}^{pot}$
K ⁺	-2,04	Zn ²⁺	-2,91
Na ⁺	-2,00	Ba ²⁺	-2,95
NH ₄ ⁺	-2,87	Ni ²⁺	-2,29
Ca ²⁺	-2,20	Co ²⁺	-2,33
Mg ²⁺	-2,04	Fe ³⁺	-1,95
Cu ²⁺	-3,54	Pb ²⁺	-3,05
Cd ²⁺	-2,83	Dopamin	-2,08
Fruktoz	-3,54	Glukoz	-2,00
Üre	-2,08	Laktoz	-1,12
Trietanolamin	-2,12	Tiyoüre	-2,58
Askorbik asit	-1,83	Tioasetamid	-3,62

x: Kreatinin, y: Girişim yapan tür

Geliştirilen PVC-membran KR-seçici mikrosensörlerin belirlenen bazı potansiyometrik performans karakteristikleri Tablo 4.11.’de verilmiştir. Tablodan; KR-seçici mikrosensörün doğrusal değişim aralığının 1×10^{-5} - 1×10^{-1} mol.L⁻¹, eğim değerinin $57,20 \pm 1,2$ mV, cevap zamanının <15 s, tayin limitinin $5,00 \times 10^{-6}$ mol.L⁻¹, kullanım ömrünün 6 hafta, pH çalışma aralığının 6,0-10,0 ve sıcaklık çalışma aralığının 10-35 °C olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.10. KR-seçici mikrosensörün bazı performans karakteristikleri

Doğrusal Çalışma 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
1×10 ⁻⁵ -1×10 ⁻¹	57,20 ±1,2	<15	5,00×10 ⁻⁶	6	6,0-10,0	10-35

*n=3 için ± standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Geliştirilen KR-seçici mikrosensörün göstermiş olduğu bazı performans özellikleri literatürdeki hem moleküler baskılanmış polimer temelli hemde geleneksel iyonofor temelli bazı KR-seçici sensörlerin performans özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler Tablo 4.11’de özetlenmiştir.

Tablo 4.11. Önerilen sensörün bildirilen çeşitli KR-seçici elektrotlarla karşılaştırılması

Referans	mV Değişimi (Eğim)	Doğrusal Çalışma Aralığı, (mol.L ⁻¹)	Cevap Zamanı (s)	Kullanım Ömrü (hafta)	pH Çalışma Aralığı	Tayin Limiti (mol.L ⁻¹)
(Elmosallamy, 2006)	59,50	1×10 ⁻¹ -1×10 ⁻⁵	6	24	3,5-6,5	1,0×10 ⁻⁵
(Cubuk ve ark., 2012)	27,5	1×10 ⁻¹ -8×10 ⁻⁵	<10	6	7,20	6,0×10 ⁻⁵
(Darmokoesoemo ve ark., 2017a)	23,2	1×10 ⁻³ -1×10 ⁻⁶	91-192	-	-	5,5×10 ⁻⁶
(Darmokoesoemo ve ark., 2017b)	28,4	1×10 ⁻³ -1×10 ⁻⁶	91-192	-	-	5,5×10 ⁻⁶
(Khasanah ve ark., 2018)	52,0	1×10 ⁻⁵ -1×10 ⁻⁷	<50	7	7,0	7,9×10 ⁻⁸
(Erenas ve ark., 2019)	-	1×10 ⁻⁵ -1×10 ⁻²	-	-	3,8	1,0×10 ⁻⁵
Mevcut Çalışma	57,2	1×10 ⁻⁵ -1×10 ⁻¹	<15	6	6,0-10,0	5,0×10 ⁻⁶

Tablo 4.11 incelendiğinde; geliştirilen mikrosensörün doğrusal değişim aralığı, her logaritmik derişim birim artışı için ortalama potansiyel değişimine karşılık gelen eğim değeri, cevap zamanı ve tayin limiti gibi bazı potansiyometrik özellikleri bakımından önceden bildirilen sensörlerle karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir. Geliştirilen mikrosensör, hızlı yanıt, düşük tayin limiti ve geniş doğrusal aralık

avantajlarına sahiptir. Bu nedenle geliştirilen mikrosensör, kreatinin seçici sensörler listesine katkı yapacağı düşünülebilir.

4.4.8. KR-seçici mikrosensörün analitik uygulaması

Kreatinin içeren sentetik numunelerdeki kreatinin miktarı, KR-seçici mikrosensör ile belirlenmeye çalışılmıştır. Potansiyometrik doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak kreatinin tayini gerçekleştirilmiştir. Ardından spektrofotometrik analiz için 200 nm dalga boyunda UV-vis spektrofotometrik ölçümler alınmıştır ve sonuçlar hesaplanmıştır. Her iki metotla elde edilen sonuçlar için istatistiksel hesaplamalar yapılmıştır (Tablo 4.12). Elde edilen sonuçlara istatistiksel çift taraflı t-testi uygulanmıştır. Hesaplanan deneysel t değerinin ($t_{\text{deneysel}}=1,88$) %95 güven seviyesinde ve serbestlik derecesi 7 için tablo değeri olan t_{kritik} değerinden ($t_{\text{kritik}}=2,36$) küçük olması, her iki metot ile elde edilen sonuçlar arasında önemli derecede farklılıkların olmadığı sonucunu desteklemektedir.

Tablo 4.12. Sentetik numunelerde farklı metotlarla belirlenen kreatinin miktarları

No	Standart	KR Miktarı, (ppm) *		E_r^a	E_r^b	t^c
		Potansiyometrik Yöntem	UV-Vis Yöntem			
1	1,13	1,10±0,03	1,11±0,01	-2,42	-1,48	1,88
2	2,83	2,76±0,06	2,78±0,02	-2,66	-1,79	
3	5,66	5,50±0,16	5,56±0,14	-2,84	-1,81	
4	11,31	10,92±0,78	11,06±0,50	-3,43	-2,25	
5	28,28	24,55±2,02	27,36±1,09	-3,25	-3,47	
6	56,56	51,57±4,88	53,92±3,58	-7,95	-4,67	
7	113,12	104,94±5,37	107,39±2,68	-7,23	-5,07	
8	282,80	259,73±17,34	269,58±4,79	-8,16	-5,03	

* Üç verinin ortalama değeri ± standart sapması ile birlikte verilmiştir.

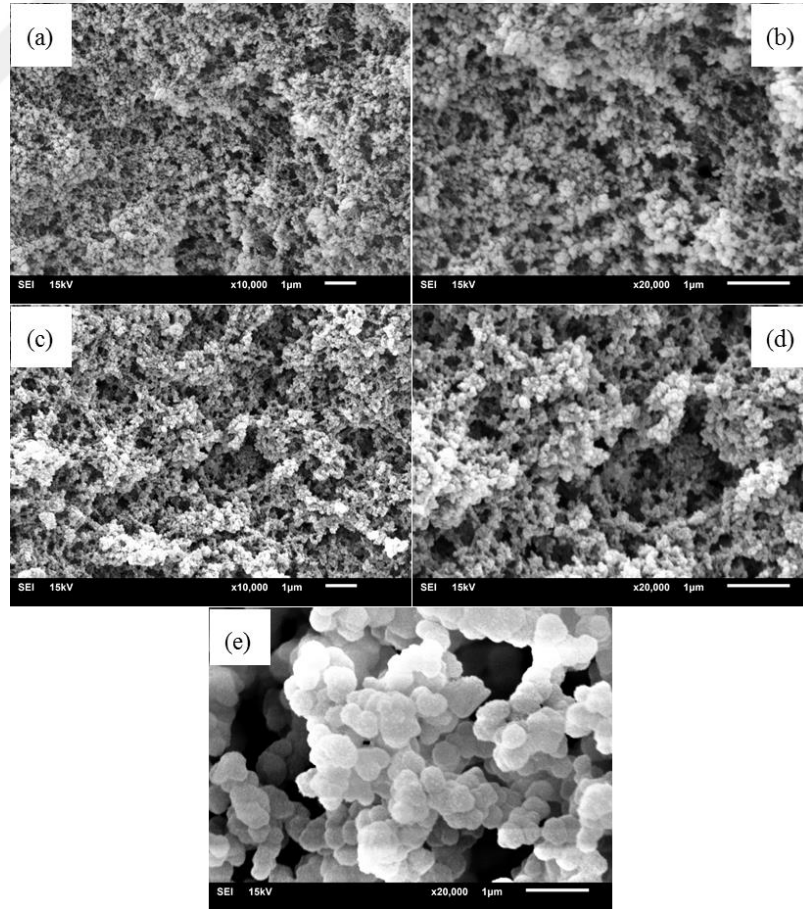
^a : Potansiyometrik veriler ile standart değerler arasında hesaplanan % bağıl hata değerleridir.

^b : Spektroskopik veriler ile standart değerler arasında hesaplanan % bağıl hata değerleridir.

^c : N=8 için hesaplanan t_{deneysel} değeridir. (%95 güven seviyesi ve serbestlik derecesi=7 için t_{kritik} değeri:2,36).

4.5. Fluoksetin Baskılanmış Polimerin SEM Analizi

FL-P, FL-BP ve baskılanmamış polimerin yüzey morfolojileri SEM analizi yoluyla incelenmiştir. İlgili SEM görüntüleri Şekil 4.15’de görülmektedir. SEM görüntüleri incelendiğinde, polimer parçacıklarının yapısal farklılıklara sahip olduğu söylenebilir. FL-P (Şekil 4.15 a-b) ve FL-BP (Şekil 4.15 c-d) tanecikleri baskılanmamış polimer taneciklerine (Şekil 4.15 e) kıyasla daha küçük boyuttadır. Baskılanmamış polimer parçacıklarının, diğerlerine kıyasla daha homojen olduğu ve ayrıca genel görüntüsünün FL-P taneciklerine benzediği söylenebilir. FL-BP yüzeyinin (Şekil 4.15 d) FL-P yüzeyine (Şekil 4.15.b) kıyasla daha geniş bir yüzey alanına ve daha gözenekli bir yapıya sahip olduğu gözlemlendi. Bu durum baskılama işleminin etkisini kısmen desteklemektedir. Sonuç olarak, FL-BP’nin nispeten daha gözenekli yüzeyi, fluoksetin için uygun etkileşim bölgelerine ve özel boşluklara sahiptir. Bu durum potansiyometrik bulgularla da desteklenmiştir.



Şekil 4.15. FL-P (a, b), FL-BP (c, d), ve baskılanmamış (e) polimerlerin SEM görüntüleri

4.6. Fluoksetin-Seçici PVC Membran Mikrosensör

Fluoksetin baskılanmış polimer kullanılarak bölüm 3.2.3.'de anlatılan yöntemle PVC-membran FL-seçici mikrosensörler hazırlanmıştır. İyonofor madde için aynı hazırlama yöntemi ile çok sayıda özdeş sensörler hazırlanmıştır. Özdeş sensörlerden en iyi performansı sergileyen sensör seçilerek potansiyometrik performans özellikleri ortaya konulmuştur. Hazırlanan sensörlerin potansiyometrik davranışı, derişimi 1×10^{-8} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹ arasında değişen standart fluoksetin çözeltileri kullanılarak test edilmiştir. Geliştirilen FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik performans özellikleri aşağıda verilmiştir.

Test edilen fluoksetin baskılanmış polimer temelli PVC-membran FL-seçici mikrosensörün geliştirilmesi amacıyla test edilen membran bileşimleri ve bunlara ait bazı performans karakteristikleri Tablo 4.13'de verilmiştir.

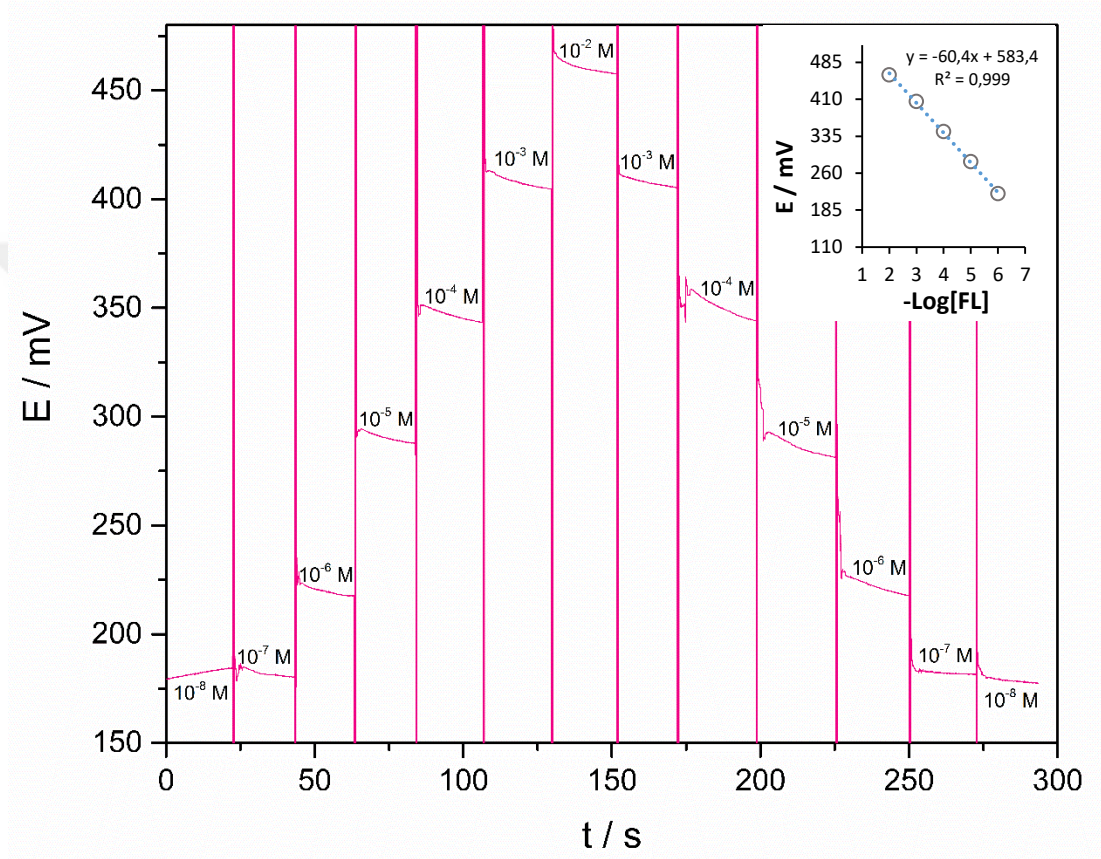
Tablo 4.13. FL-seçici mikrosensörler için membran bileşimleri ve bazı performans karakteristikleri

No	Membran Bileşimi (% a/a)						Potansiyometrik Davranışı		
	PVC	NPOE	DOS	DBS	KTCIPB	FL-BP	mV Değişimi (Eğim/Her on kat)	Doğrusal Çalışma Aralığı (mol.L ⁻¹)	Tayin Limiti (mol.L ⁻¹)
I	26	69	-	-	1	4	60,4±0,7	10⁻⁶-10⁻²	1,8×10⁻⁷
II	26	-	69	-	1	4	49,3±2,3	10 ⁻⁵ -10 ⁻²	8,6×10 ⁻⁶
III	26	-	-	69	1	4	44,0±2,7	10 ⁻⁵ -10 ⁻²	7,2×10 ⁻⁶
IV	27	-	69	-	-	4	41,1±3,2	10 ⁻⁵ -10 ⁻³	7,5×10 ⁻⁶
V	27	-	69	-	-	4	48,6±2,4	10 ⁻⁵ -10 ⁻²	3,1×10 ⁻⁵
VI	27	-	-	69	-	4	43,5±2,8	10 ⁻⁵ -10 ⁻³	6,7×10 ⁻⁶
VII	26	67	-	-	1	6	46,7±2,1	10 ⁻⁵ -10 ⁻²	5,2×10 ⁻⁶
VIII	26	-	67	-	1	6	54,1±1,8	10 ⁻⁵ -10 ⁻²	4,3×10 ⁻⁶
IX	26	-	-	67	1	6	45,6±2,9	10 ⁻⁵ -10 ⁻³	2,4×10 ⁻⁶

Tablo 4.13 incelendiğinde; özellikle eğim ve tayin limiti açısından I nolu olarak tanımlanan mikrosensörün en iyi performansı sergilediği görülmektedir. Çalışmanın devamında I nolu sensörün potansiyometrik performans özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıda sırasıyla verilmiştir.

4.6.1. FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı

şekil 4.16’da 1×10^{-8} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart fluoksetin çözeltilerine sırasıyla daldırılan FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı grlmektedir.

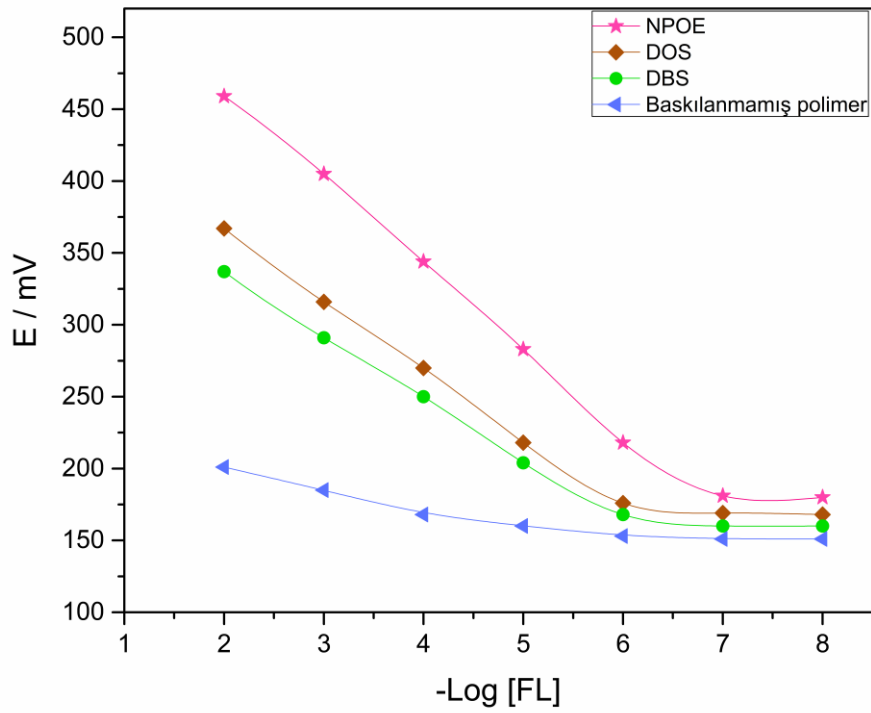


şekil 4.16. FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı

Grafikden sensörün geniş bir derişim aralığında ($\sim 1 \times 10^{-6}$ - 1×10^{-2} mol.L⁻¹) doğrusal davrandığı, fluoksetin molekülünün çok düşük derişimlerine ($\sim 1 \times 10^{-8}$ mol.L⁻¹) cevap sergilediği ve çok kısa cevap zamanına (<15 s) sahip olduğu grlmektedir. Sensörün tayin sınırı $1,87 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹ olduğu ve eğim değerinin $60,40 \pm 0,7$ mV olduğu hesaplanmıştır.

4.6.2. FL-seçici mikrosensörler için kalibrasyon çalışması

1×10^{-8} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart fluoksetin çözeltilerine sırasıyla daldırılan NPOE, DOS, DBS (%69) ve baskılanmamış polimer ile hazırlanan mikrosensörlerin potansiyometrik davranışlarına ait kalibrasyon grafikleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.17’de görölmektedir.

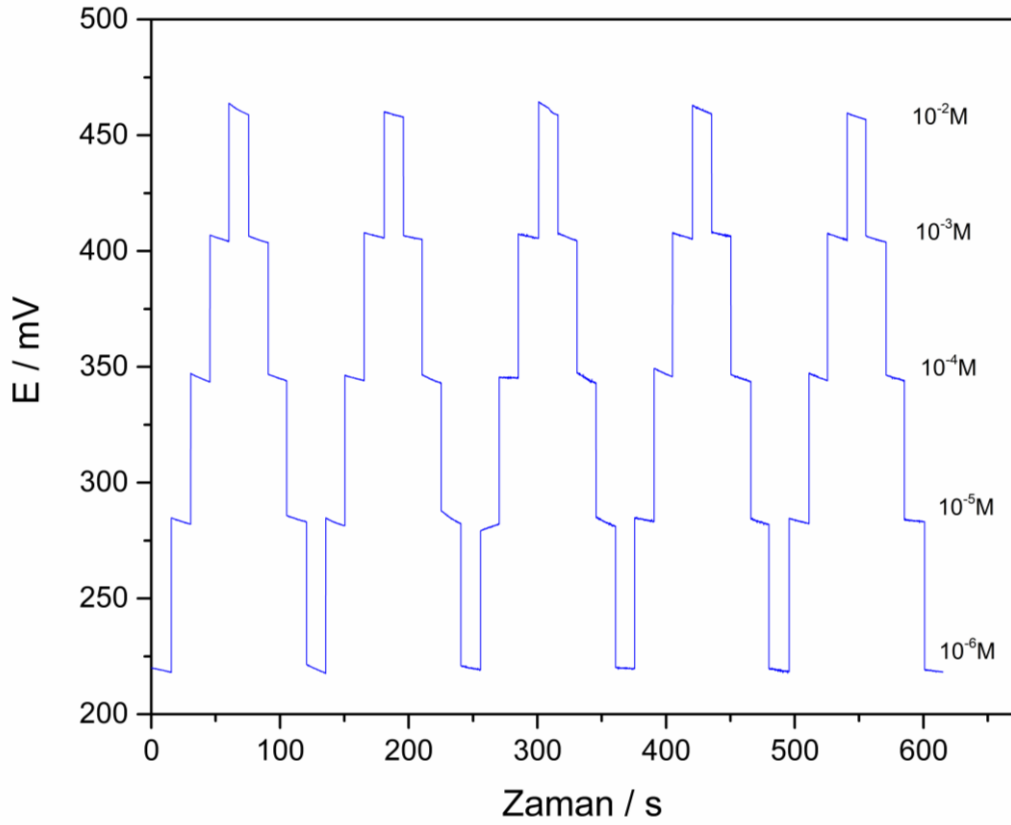


Şekil 4.17. FL-seçici mikrosensörlere ait kalibrasyon grafikleri (*(NPOE), ♦(DOS), ●(DBS), ◀(Baskılanmamış polimer))

Grafikden NPOE ile hazırlanan mikrosensörün tayin limiti, doğrusal çalışma aralığ, eğim açısından DOS, DBS ve baskılanmamış polimer ile hazırlanan mikrosensörlere göre daha iyi performansa sahip olduğu görölmektedir. Bundan dolayı, çalışmanın devamında NPOE ile hazırlanan mikrosensör ile ayrıntılı çalışmaya devam edilmiştir.

4.6.3. FL-seçici mikrosensör için tekrarlanabilirlik çalışması

1×10^{-6} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart fluoksetin çözeltilerine (düşük derişimden yüksek derişime doğru ve tekrar düşük derişime dönüş) sırasıyla daldırılan ve 5 kez tekrarlanan FL-seçici mikrosensörün potansiyometrik davranışı Şekil 4.18’de görölmektedir.



Şekil 4.18. FL-seçici mikrosensöre ait tekrarlanabilirlik grafiğı

Geliştirilen FL-seçici mikrosensörün doğrusal çalışma aralığına karşılık gelen potansiyel değerleri, ortalama ve standart sapmaları ile birlikte Tablo 4.14’de verilmiştir. Şekil 4.18 ve Tablo 4.14 incelendiğinde standart sapma değerlerinin küçük olması mikrosensörün doğrusal çalışma aralığında birbirine yakın ölçüde tekrarlanabilir sonuçlar verdiği sonucunu desteklemektedir.

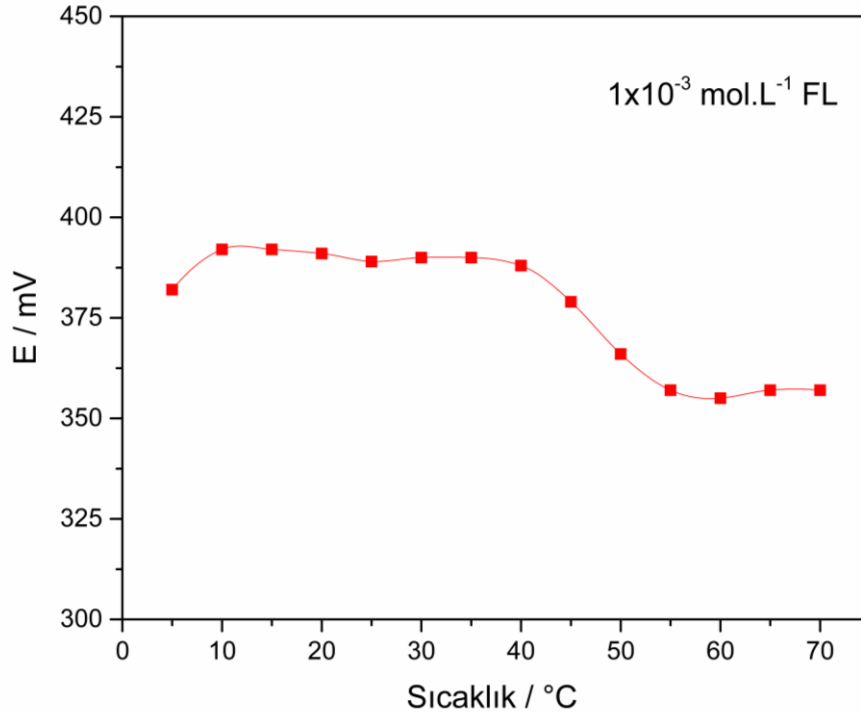
Tablo 4.14. FL-seçici mikrosensörün tekrarlanabilirliği için ortalama ve standart sapma değerleri

Derişim (mol.L ⁻¹)	Tekrarlanan Potansiyometrik Ölçümler (mV)										(X±S)*
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
10 ⁻²	459,0	459,0	458,1	458,1	458,9	458,9	459,2	459,2	457,9	457,9	458,6±0,5
10 ⁻³	404,3	404,2	405,5	405,4	405,3	405,4	406,2	405,4	405,5	404,3	405,1±0,6
10 ⁻⁴	343,5	343,9	344,1	342,8	345,1	342,9	345,8	343,9	344,1	344,0	344,0±0,9
10 ⁻⁵	282,7	283,2	281,5	282,7	281,5	281,2	283,5	281,9	282,5	282,7	282,3±0,7
10 ⁻⁶	218,2	218,2	217,4	217,4	218,8	218,8	217,7	217,7	218,3	218,1	218,1±0,5

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

4.6.4. FL-seçici mikrosensör için sıcaklık-performans alışması

Geliştirilen mikrosensörün optimum çalışabileceği sıcaklık aralığının tespit edilmesi amacıyla 1×10⁻³ mol.L⁻¹ standart fluoksetin özeltisi 5 °C'den 70 °C'ye kadar belirli aralıklarla sıcaklığı değiştirilmiştir. Her sıcaklık değişimi için potansiyel ölçümü yapılmıştır. Fluoksetin baskılanmış polimer temelli FL-seçici mikrosensörün artan sıcaklık değişimine karşı potansiyel değişimi grafiksel olarak Şekil 4.19'da görölmektedir.

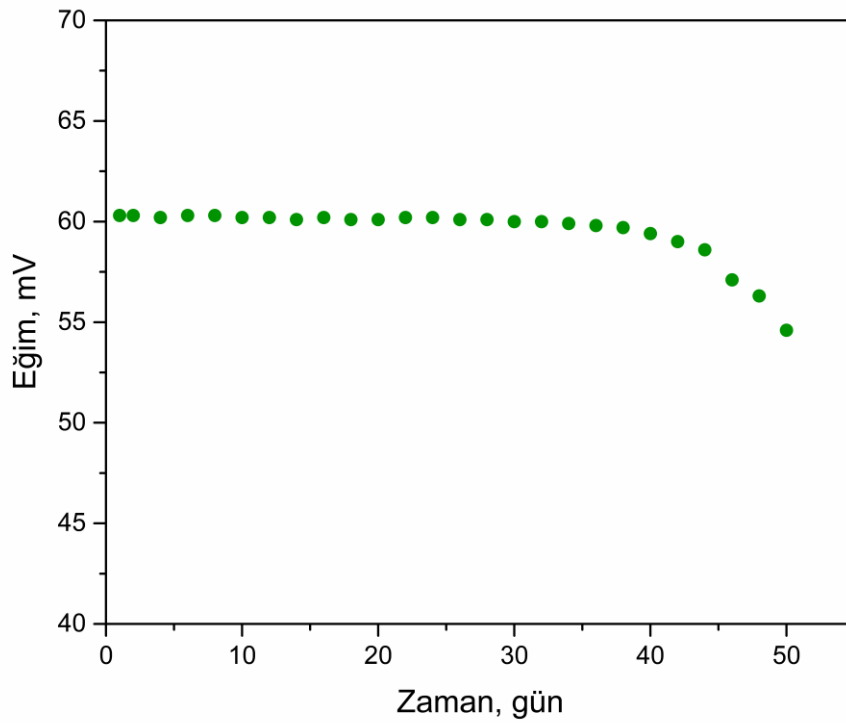


Şekil 4.19. FL-seçici mikrosensöre ait sıcaklık-performans grafiği

Grafikten geliştirilen FL-seçici mikrosensörün yaklaşık olarak 10-40 °C sıcaklık aralığında performansında çok fazla bir değişim (± 2 mV) olmaksızın çalıştığı görölmektedir. Ayrıca 45 °C'nin üzerinde yapılan ölçümlerden sonra sensörün deforme olduğu tespit edilmiştir. 40 °C'nin üzerinde sensör performansının sıcaklık değişimiyle etkilendiği söylenebilir.

4.6.5. FL-seçici mikrosensörün kullanım ömrünün belirlenmesi

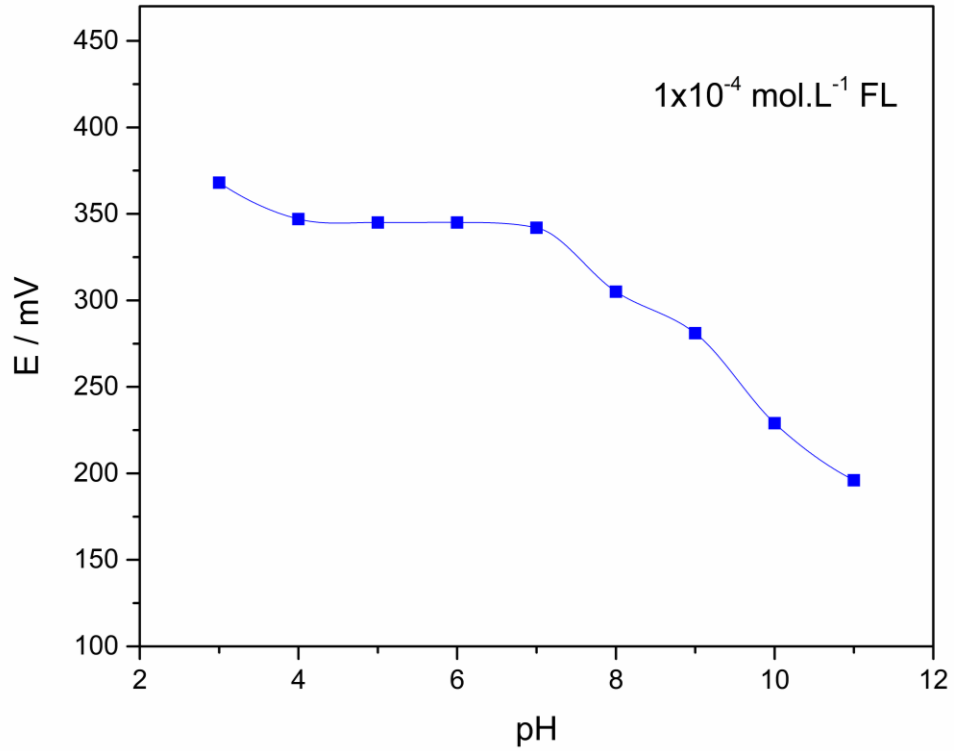
FL-seçici mikrosensörün kullanım ömrünü belirlemek için 1×10^{-6} – 1×10^{-2} mol.L⁻¹ derişim aralığındaki standart fluoksetin çözeltileri ile belirli günlerde potansiyometrik ölçümler alınmıştır ve kalibrasyon eğrilerinden eğim değerleri belirlenmiştir. Zamana karşı elde edilen eğimler şekil 4.20'de gösterilmektedir. Özellikle 40. günden sonraki elde edilen eğim değerlerindeki önemli sapmalar, sensör kararlılığının bozulduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle sensörün kullanım ömrünün yaklaşık 6 hafta olduğu söylenebilir.



şekil 4.20. FL-Seçici mikrosensöre ait zaman karşı eğim değerleri

4.6.6. FL-seçici mikrosensörün pH çalışma aralığının belirlenmesi

Geliştirilen FL-seçici mikrosensörün pH etkisi, içerisinde fluoksetin molekülü derişimi $1 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ olarak sabit tutulan fosfat tampon çözeltileri (fosfat / pH: 3-11 aralığında) kullanılarak incelenmiştir. FL-seçici mikrosensörün pH'ya karşı davranışı grafiksel olarak şekil 4.21'de görölmektedir.



şekil 4.21. FL-Seçici mikrosensensörün pH' ya karşı davranışı

şekil 4.21'den görölebileceği gibi, sensörün potansiyeli pH 4,0-7,0 arasında değişmeden kalmıştır. 4,0'dan düşük pH değerlerinde potansiyeldeki artış, hidronyum iyonlarının membran fazındaki sensör yanıtını etkilemesine atfedilebilir. Diğer taraftan, 7,0'dan yüksek pH değerlerinde potansiyeldeki azalış, çözelti içinde hidroksil iyonlarının girişim yapması ile açıklanabilir. Bu nedenle, geliştirilen mikrosensörün 4,0–7,0 pH aralığında optimum performansa sahip olduğu tespit edilmiştir.

4.6.7. FL-seçici mikrosensör için seçicilik alışması

FL-seçici mikrosensörün fluoksetin yanında girişimi muhtemel olabilecek bazı türlere karşı seçiciliği ayrı çözelti metoduna göre belirlenmiş ve seçicilik katsayıları ($\text{Log } k_{x,y}^{\text{pot}}$) Nicolsky eşitliği yardımıyla hesaplanmıştır.

Hesaplanan seçicilik katsayıları logaritmik olarak Tablo 4.15'te verilmiştir. Dolayısıyla değerler incelendiğinde; sensörün birçok tür yanında fluoksetine karşı seçici davrandığı ve bunun yanında en çok ve en az girişim yapan türlerin sırasıyla Cr^{3+} ve tiyoüre olduğu söylenebilir.

Tablo 4.15. FL-seçici mikrosensörün seçicilik katsayıları

Tür	$\text{Log } k_{x,y}^{\text{pot}}$	Tür	$\text{Log } k_{x,y}^{\text{pot}}$
K^+	-3,91	Cd^{2+}	-3,35
Li^+	-3,66	Ba^{2+}	-4,26
Na^+	-4,08	Co^{2+}	-2,82
NH_4^+	-3,42	Cr^{3+}	-2,17
Ca^{2+}	-2,82	Fe^{3+}	-2,95
Mg^{2+}	-4,24	Pb^{2+}	-3,91
Cu^{2+}	-2,62	Tiyoüre	-4,53
Fruktoz	-2,95	Tioasetamid	-3,44
Laktoz	-3,86	Üre	-4,13
Glukoz	-3,06	Trietanolamin	-4,42
Askorbik asit	-3,75	Kreatinin	-3,71
Metformin	-4,15	Dopamin	-3,80

x: Fluoksetin, y: Girişim yapan tür

Geliştirilen PVC-membran FL-seçici mikrosensörlerin belirlenen bazı potansiyometrik performans karakteristikleri Tablo 4.16'da verilmiştir. Tablodan; FL-seçici mikrosensörün doğrusal değişim aralığının 1×10^{-6} - 1×10^{-2} mol.L⁻¹, eğim değerinin $60,40 \pm 1,5$ mV, cevap zamanının <15 s, tayin limitinin $1,87 \times 10^{-7}$ mol.L⁻¹, kullanım ömrünün 6 hafta , pH çalışma aralığının 4,0-7,0 ve sıcaklık çalışma aralığının 10-40 °C olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.16. FL-seçici mikrosensörün bazı performans karakteristikleri

Doğrusal Çalışma 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 ⁻⁶ -10 ⁻²	60,40±1,5	<15	1,87x10 ⁻⁷	6	4,0-7,0	10-40

*n=3 için ortalama değeri ± standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Geliştirilen FL-seçici mikrosensörün göstermiş olduğu bazı performans özellikleri bakımından literatürdeki hem moleküler baskılanmış polimer temelli hemde geleneksel iyonofor temelli bazı FL-Seçici sensörlerle karşılaştırılmıştır. Elde edilen veriler Tablo 4.17’de özetlenmiştir.

Tablo 4.17. Önerilen sensörün bildirilen çeşitli FL-seçici elektrotlarla karşılaştırılması

Referans	mV Değişimi (Eğim)	Doğrusal Çalışma Aralığı, (mol.L ⁻¹)	Cevap Zamanı (s)	pH Çalışma Aralığı	Tayin Limiti (mol.L ⁻¹)
(Mostafa ve El-Majed, 2008)	51,0	1,0x10 ⁻² -8x10 ⁻⁶	25	1,0-5,0	6,0x10 ⁻⁶
(Ganjali ve ark., 2011)	59,7	5,0x10 ⁻¹ -5,0x10 ⁻⁶	25	3,2-7,2	5,0x10 ⁻⁶
(Arvand ve Rad, 2013)	51,7	1,2x10 ⁻² -3,0x10 ⁻⁶	10	4,0-7,5	1,5x10 ⁻⁶
(Hussien ve Derar, 2020)	56,5	1,0x10 ⁻² -1,0x10 ⁻⁵	-	2,0-8,0	-
(Hassan ve ark., 2020)	58,9	1,0x10 ⁻² -4,7x10 ⁻⁶	<10	2,0-5,2	2,1x10 ⁻⁶
Mevcut Çalışma	60,4	1,0x10 ⁻² -1,0x10 ⁻⁶	<15	4,0-7,0	1,9x10 ⁻⁷

Tablo 4.17 incelendiğinde; geliştirilen mikrosensörün doğrusal değişim aralığı, her logaritmik derişim birim artışı için ortalama potansiyel değişimine karşılık gelen eğim değeri, cevap zamanı ve tayin limiti gibi bazı potansiyometrik özellikleri bakımından önceden bildirilen sensörlerle karşılaştırılabilir olduğu görülmektedir.

Geliştirilen sensör, hızlı yanıt, düşük tayin limiti ve geniş doğrusal aralık avantajlarına sahiptir. Bu nedenle geliştirilen sensör, fluoksetin seçici sensörler listesine katkı yapacağı düşünülebilir.

4.6.8. FL-seçici mikrosensörün analitik uygulaması

Antidepresan etken maddesi olan fluoksetin içeren ticari adı Prozac® ve Depreks® olan ilaçların fluoksetin içeriği potansiyometrik yöntemle belirlenmeye çalışılmıştır. Potansiyometrik doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak fluoksetin tayini yapılmıştır. Ardından spektrofotometrik analiz için 263 nm dalga boyunda UV-vis spektrofotometrik ölçümleri alınmıştır ve sonuçlar hesaplanmıştır. Elde edilen potansiyometrik sonuçlar, UV-vis spektrofotometrik yöntemle elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Verim, bağıl hata, t-testi ve f-testi değerleri hesaplanmış ve Tablo 4.18'de sunulmuştur. Tablo 4.18'den de görüleceği üzere, %95 güven düzeyinde hesaplanan student t-testi ve f-testi değerleri, kritik tablo değerlerinden daha düşüktür (sırasıyla kritik (4,3) ve kritik (19,0)). Sonuç olarak, potansiyometri ve UV-vis spektrofotometrik yöntemleri arasında önemli bir fark olmadığı sonucuna varılabilir. Geliştirilen sensör tarafından elde edilen ortalama değerlerin (%101,3-101,4 geri kazanım ve %1,28-1,43 bağıl hata ile) etiketli değerlerle tatmin edici bir uyum içinde olduğu görülebilir.

Tablo 4.18. Ticari ilaç numunelerinde farklı yöntemlerle belirlenen fluoksetin miktarları

Farmasötik Ürün	Etiket Değeri (ppm)	FL Miktarı (ppm) *		Geri Kazanım (%)	E _r (%)	t-test	f-test
		Potansiyometrik Yöntem	UV-Vis Yöntem				
Depreks®	400,0	405,7±5,6	402,5±1,8	101,4	1,43	1,02	8,03
Prozac®	400,0	405,1±5,9	402,9±1,7	101,3	1,28	0,62	12,04

* Üç verinin ortalama değeri ± standart sapması ile birlikte verilmiştir. E_r potansiyometri ile etiket değeri arasındaki bağıl hatadır. t-student ve f-test düzeyi (kritik) değerleri sırasıyla % 95 güven seviyesinde 4,30 ve 19,00'dur.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tez kapsamında yapılan çalışmada; dopamin, kreatinin ve fluoksetin biyoaktif molekülleri için baskılanmış polimerler sentezlenerek ve bu polimerleri iyonofor olarak kullanarak tümüyle katı-hal MBP-seçici PVC-membran mikrosensörler hazırlanarak potansiyometrik performansları araştırılmıştır.

MMA ve EGDMA sisteminde dopaminin baskılama işlemi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen polimer PVC-membran yapısında iyonofor madde olarak kullanılarak tümüyle katı-hal dopamin seçici potansiyometrik mikrosensör geliştirilmiştir. Geliştirilen sensörün tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, cevap zamanı, sıcaklık çalışması, pH çalışma aralığı gibi bazı potansiyometrik performans özellikleri belirlenmiştir. Sensör ile ticari ilaç numunesindeki dopamin miktarı başarıyla tayin edilmiştir ve UV-vis spektrofotometrik yöntem ile de ticari ilaç numunesindeki dopamin miktarı belirlenmiş ve istatistiksel olarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Geliştirilen sensör literatürdeki dopamin seçici sensörlerle bazı potansiyometrik özellikleri bakımından karşılaştırılmış ve sonuç olarak geliştirilen DOP-seçici mikrosensörün literatüre katkı yapacağı sonucuna varılmıştır.

MMA ve EGDMA sisteminde kreatinin baskılama işlemi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen polimer PVC-membran yapısında iyonofor madde olarak kullanılarak tümüyle katı-hal kreatinin seçici potansiyometrik mikrosensör geliştirilmiştir. Geliştirilen sensörün tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, cevap zamanı, sıcaklık çalışması, pH çalışma aralığı gibi bazı potansiyometrik performans özellikleri belirlenmiştir. Sensör sentetik numune içerisindeki kreatinin miktarı başarıyla tayin edilmiştir ve UV-vis spektrofotometrik yöntem ile de sentetik numune içerisindeki kreatinin miktarı belirlenmiş ve istatistiksel olarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Geliştirilen sensör literatürdeki kreatinin seçici sensörlerle bazı

potansiyometrik özellikleri bakımından karşılaştırılmış ve sonuç olarak geliştirilen sensörün literatüre katkı yapacağı sonucuna varılmıştır.

MAA ve EGDMA sisteminde fluoksetinin baskılama işlemi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen polimer PVC-membran yapısında iyonofor olarak kullanılarak tümüyle katı hal potansiyometrik fluoksetin seçici mikrosensör geliştirilmiştir. Geliştirilen sensörün tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, cevap zamanı, sıcaklık çalışması, pH çalışma aralığı gibi bazı potansiyometrik performans özellikleri belirlenmiştir. Sensör ile ticari ilaçlar içerisindeki fluoksetin miktarı başarıyla tayin edilmiştir ve UV-vis spektrofotometrik yöntem ile de ticari ilaç numunelerindeki fluoksetin miktarı belirlenmiş ve istatistiksel olarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Geliştirilen sensör literatürdeki fluoksetin seçici sensörlerle bazı potansiyometrik özellikleri bakımından karşılaştırılmış ve sonuç olarak geliştirilen sensörün literatüre katkı yapacağı sonucuna varılmıştır.

Geliştirilen sensörler ile düşük ölü hacme sahip akış hücrelerinin tasarımının yapılarak akış enjeksiyon analizi (AEA) sistemi gibi hareketli ortamlarda dedektörler olarak kullanımı ve farklı numuneler ve her bir sensör için dopamin, kreatinin ve fluoksetin tayinlerinin yapılabirliği düşünülmektedir.

Geliştirilen dopamin baskılanmış polimer temelli potansiyometrik mikrosensör için hazırlanan makale Uluslararası SCI-Exp indeksinde taranan Acta Chimica Slovenica dergisinin Mart 2022 sayısında yayınlanmak üzere (DOI: 10.17344/acsi.2021.7053) kabul edilmiş ve online erişime açılmıştır.

Geliştirilen kreatinin baskılanmış polimer temelli potansiyometrik mikrosensör için hazırlanan makale Ulakbim Veri Tabanında (TR Dizin) taranan Karadeniz Fen Bilimleri Dergisinin Aralık 2021 sayısında (DOI: 10.31466/kfbd.956652) yayınlanmıştır.

Geliştirilen fluoksetin baskılanmış polimer temelli potansiyometrik mikrosensör için yayın hazırlık işlemleri devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Akçayöz D., Köken, K., Kunt, G., Müldür, İ. B., Saykal, S. G. 2021. Elektron Mikroskopun Tıpta Kullanım Alanları.
- Ali, S. A., Nerkar, S., Shahed baig, M., Anees, M. I., 2015. Determination of Fluoxetine and Zonisamide by UV Spectrophotometric method. *Journal of Medicinal Chemistry and Drug Discover*, 2347-9027.
- 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. *Biosensor and Bioelectronics*, 81, 198–206.
- Al-Kindy, S., Badía, R., Suárez-Rodríguez, J. L. ve Díaz-García, M. E. 2007, Molecularly Imprinted Polymers and Optical Sensing Applications. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 30 (4), 291-309.
- Arvand, M., Rad, N., A. 2013. Determination of fluoxetine in pharmaceutical preparations and biological samples using potentiometric sensors based on polymeric membranes. *Journal of Analytical Chemistry*, 68, 183-188.
- Aubin-Tam, M.E.; Hamad-Schifferli, K. 2005. Gold nanoparticle-cytochrome c complexes: the effect of nanoparticle ligand charge on protein structure. *Langmuir*, 21, 12080–12084.
- Banerjee, S., Sarkar, P., Turner, A. P. F. 2013. Amperometric biosensor based on Prussian Blue nanoparticle-modified screen-printed electrode for estimation of glucose-6-phosphate. *Analytical Biochemistry*, 439(2): 194-200.
- Barnea, Z. H., Abookasis, D. 2019. Determination of creatinine level in patient blood samples by Fourier NIR spectroscopy and multivariate analysis in comparison with biochemical assay. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 12(6), 1950015.
- Branger, C., Meouche, W., Margaillan, A. 2013. Recent advances on ion-imprinted polymers. *Reactive and Functional Polymers*, 73(6): 859-875.
- Cabaleiro-Lago, C.; Quinlan-Pluck, F.; Lynch, I.; Lindman, S.; Minogue, A. M.; Thulin, E.; Walsh, D.M.; Dawson, K.A.; Linse, S. 2008. Inhibition of amyloid protein fibrillation by polymeric nanoparticles. *Journal of American Chemical Society*, 130, 15437–15443.
- Cammann, K., Ross, B., Katerkamp, A., Reinbold, J., Grundig, B., Renneberg, R. 2012. Chemical and Biochemical Sensors, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* Wiley- VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 109–221.

- Carducci, C., Birarelli M. Leuzzi, V., Carducci, C., Battini R., Cioni G. and Antonozzi I. 2002. Guanidinoacetate and creatine plus creatinine assessment in physiologic fluids: an effective diagnostic tool for the biochemical diagnosis of arginine: glycine amidinotransferase and guanidinoacetate methyltransferase deficiencies. *Clinical Chemistry*, 48(10): 1772-1778.
- Chen, L., Xu, S., Li, S., 2011. Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications. *Chemical Society Reviews*, 40, 2922–2942.
- Chen, P-Y., Nien, P-C., Chou, T-C., Ho, K-C. 2009. Molecularly Imprinted SAM/Mediator Gold Electrode for High Selective Dopamine Sensor. *Biosensors & Bioelectronics*, 1-15.
- Cornelius, R., Salloum, I., M., Cornelius, M., D., Perel, J., M., Thase, M., E., Ehler, J., G., Mann, J., J., 1993. *Psychopharmacology Bulletin*, 29,195–199.
- Covington, A. K. 1974. Ion-Selective Electrodes. *Analytical Chemistry*, CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry, 355-406.
- Cubuk, O., Altikatoglu, M., Erci V., Isildak I., and Tinkilic, N. 2012. An all solid-state creatinine biosensor based on ammonium-selective PVC-NH₂ membrane electrode. *Sensor Letters*, 10, 1-6.
- Darmokoesoemo H., Khasanah M., Sari N. M., Kusuma H.S. 2017b. Analysis of creatinine by potentiometric using electrode carbon paste modified by molecularly imprinted polymer as sensor. *Rasayan Journal of Chemistry*, 10(2), 450-453.
- Darmokoesoemo, H., Khasanah, M., Sari, N., M., Kadmi, Y., Elmsellem, H., Kusuma, H., S. 2017a. Development of electrode carbon paste modified by molecularly imprinted polymer as sensor for analysis of creatinine by potentiometric. *Results in Physics*, 7, 1808-1817.
- Davis, C. P., Shiel C. W. (2021, January 29). Creatinine (Low, High, Blood Test Results Explained). https://www.medicinenet.com/creatinine_blood_test/article.htm/ Erişim Tarihi: 01.12.2021
- Delaney T.P., Mirsky V.M. and Wolfbeis O.S. 2002. Capacitive creatinine sensor based on a photografted molecularly imprinted polymer. *Electroanalysis*, 14(3): 221-224.
- Derazshamshir, A., Yilmaz, F., Denizli, A., 2015. Molecularly imprinted hydrophobic polymers as a tool for separation in capillary electrochromatography. *Analytical Methods*, 6(7): 2659-2669.
- Dorst, B. V., Mehta, J., Bekaert, K., Rouah-Martin, E., De Coen, W., Dubruel, P., Blust, R., Robbens, J., 2010. Recent advances in recognition elements of food and environmental biosensors: A review. *Biosensor Bioelectronics*, 26(4): 1178-1194.
- Durka, M., Durka, K., Adamczyk-Wozniak, A. and Wroblewski, W. 2019. Dopamine/2-Phenylethylamine Sensitivity of Ion-Selective Electrodes Based on Bifunctional-Symmetrical Boron Receptors. *Sensors*, 19(2): 283, 11.
- Dybko, A. 2001. Errors in Chemical Sensor Measurements. *Sensors*, 1, 29-37.

- El-Kommos, M. E. 1987. Spectrophotometric assay of dopamine hydrochloride injection using thiosemicarbazide. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 42(6): 371-376.
- El-Dien, F., A., N., Zayed, M., A., Mohamed, G., El-Nahas, G. 2005. Two Spectrophotometric Assays for Dopamine Derivatives in Pharmaceutical Products and in Biological Samples of Schizophrenic Patients Using Copper Tetramine Complex and Triiodide Reagent. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2005(1): 1-9.
- Elmosallamy, M.A.F. 2006. New potentiometric sensors for creatinine. *Analytica Chimica Acta*, 564(2): 253–257.
- Erarpat, S.; Çağlak, A.; Bodur, S.; Chormey, S.D.; Engin, Ö.G. & Bakirdere, S. 2019. Simultaneous Determination of Fluoxetine, Estrone, Pesticides, and Endocrine Disruptors in Wastewater by Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC–MS) Following Switchable Solvent–Liquid Phase Microextraction (SS–LPME). *Analytical Letters*, 52(5): 869–878.
- Erenas M. M., Ortiz-Gómez I., Orbe-Payá I., Hernández-Alonso D., Ballester P., Blondeau P., Andrade F. J., Salinas-Castillo A., Capitán-Vallvey L. F. 2019. Ionophore-based optical sensor for urine creatinine determination. *ACS Sensors*, 4(2): 421-426.
- Feng, M. X., Wang, G. N., Yang, K., Liu, H. Z., Wang, J. P. 2016. Molecularly imprinted polymer-high performance liquid chromatography for the determination of tetracycline drugs in animal derived foods. *Food Control*, 69, 171-176.
- Ganjali, M., R., Faridbod, F., Rashedi, H., Hosseini, M., Hosseini, M., Norouzi, P. 2011. Fluoxetine Determination by PVC membrane and Nano-Composite Carbon Paste Electrodes. *International Journal of Electrochemical Science*, 6, 2299-2311.
- Genç, Ö. ve Yıldız, A., 1997. *Enstrümantal Analiz Yöntemleri*, Hacettepe Yayınları, Ankara.
- Ghorbani, M.; Esmaelnia, M.; Aghamohammadhasan, M.; Akhlaghi, H.; Seyedin, O.; Azari, Z.A. 2019. Preconcentration and Determination Of Fluoxetine and Norfluoxetine in Biological and Water Samples with-cyclodextrin Multi-walled Carbon Nanotubes as a Suitable Hollow Fiber Solid phase Microextraction Sorbent and High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Analytical Chemistry*, 74(6): 540–549.
- Golabi, M., Kuralay, F., Jager, E. W. H., Beni, V., Turner, A. P. F. 2017. Electrochemical bacterial detection using poly(3-aminophenylboronic acid)-based imprinted polymer. *Biosensors and Bioelectronics*, 93, 87–93.
- González Martín, M. I., González Pérez, C. 1997. Batch and flow injection fluorimetric determination of fluoxetine. *Analytical Letters*, 30(14): 2493–2502.
- Gupta, V. K., Chandra, S., Lang, H. 2005. A highly selective mercury electrode based on a diamine donor ligand. *Talanta*, 66(3): 575-580.

- Haginaka, J., Sanbe, H. 2000. Uniform-Sized Molecularly Imprinted Polymers for 2-Arylpropionic Acid Derivatives Selectively Modified with Hydrophilic External Layer and Their Applications to Direct Serum Injection Analysis. *Analytical Chemistry*, 72(21): 5206–5210.
- Haginaka, J., Takehira, H., Hosoya, K., Tanaka, N. 1999. Uniform-sized molecularly imprinted polymer for (S)-naproxen selectively modified with hydrophilic external layer. *Journal of Chromatography A*, 849(2): 331-339.
- Hassan, S., S.M., Kamel, A., H., Amr, A. E., Hashem, H., M., Bary, E.M., A. 2020. Imprinted Polymeric Beads-Based Screen-Printed Potentiometric Platforms Modified with Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) for Selective Recognition of Fluoxetine. *Nanomaterials*, 10(3), 572, 1-16.
- Hassel, A. W., Fushimi, K., Seo, M. 1999. An agar-based silver/silver chloride reference electrode for use in micro-electrochemistry. *Electrochemistry Communications* 1, 180-183.
- He, C., Li, G., Wang, Y., Zhou, W. J. 2021. A miniature potentiometric sensor for dopamine determination in vitro. *Measurement Science and Technology*, 32(6).
- Heidbreder, C. A., Lacroix, L., Atkins, A. R., Organ, A. J., Murray, S., West, A., Shah, A. J. 2001. Development and application of a sensitive high performance ion-exchange chromatography method for the simultaneous measurement of dopamine, 5-hydroxytryptamine and norepinephrine in microdialysates from the rat brain. *Journal of Neuroscience Methods*, 112(2):135-144.
- Horne, M.M., Swearingen, P.L., 1993. *Fluids. Electrolytes and Acid-Base Balance*, 2nd ed., Mosby, St Louis.
- Hulanicki, A., Geab, S., Ingman F., 1991. Chemical sensors: definitions and classification. *Pure and Applied Chemistry*, 63(9): 1247–1250.
- Hussien, E., M., Derar, A., R. 2020. Highly-Stable Miniaturized Pt-Nanostructures/Pt Coated Wire Ion Selective Electrode for Fluoxetine HCl. *IEEE Sensors Journal*, 20(12): 6263-6269.
- Isildak, I., Asan, A. 1999. Simultaneous Detection of Monovalent Anions and Cations using all Solid-State Contact PVC Membrane Anion and Cation Selective Electrodes as Detectors in Single Column Ion Chromatography. *Talanta*, 48, 967-978.
- Işıldak, İ., Cubuk, O., Altikatoglu, M., Yolcu, M., Erci, V., Tinkilic, N., 2012. A novel conductometric creatinine biosensor based on solid-state contact ammonium sensitive PVC–NH₂ membrane. *Biochemical Engineering Journal*, 62, 34-38.
- IUPAC Analytical Chemistry Division, Commission on Electroanalytical Chemistry, 1994. Recommendations for nomenclature of Ion-selective Electrodes, *Pure and Applied Chemistry*, 66, 2527-2536.
- Jaber, M.; Robinson, S. W.; Missale, C.; Caron, M. G. 1996. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35, 1503-1519.
- Kamel, A., H. ve Galal, H. R. 2014. MIP-Based Biomimetic Sensors for Static and Hydrodynamic Potentiometric Transduction of Sitagliptin in Biological Fluids. *International Journal of Electrochemical Science*, 9, 4361-4373.

- Kamel, H., Amr, A. G. E., Ashmawy, N. H., Galal, H. R., Al-Omar, M. A. and Sayed, A. Y. A. 2020. Solid-Contact Potentiometric Sensors Based on Stimulus-Responsive Imprinted Polymers for Reversible Detection of Neutral Dopamine. *Polymers*, 12, 1406, 13.
- Karabörk, M. 2007. İyon Baskılamaya Dayanan Katı-Faz Ekstraksiyonu. Eskişehir Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Khalifa, M. E., Abdallah, A. B., 2019. Molecular imprinted polymer based sensor for recognition and determination of profenofos organophosphorous insecticide. *Biosensors & Bioelectronics*: X, 2, 1-5.
- Khasanah, D., Handajani, U., S., Widati, A., A., Abdulloh, A., Rindarti, R., R. 2018. Construction and Performance of Creatinine Selective Electrode based on Carbon Paste-Imprinting Zeolite. *Analytical & Bioanalytical Electrochemistry*, 10(4): 429-438.
- Kholoshenko, N. M., Ryasenskii, S. S. and Gorelov, I. P. 2006. All-solid-state ion-selective electrodes with ion-to-electron transducers for dopamine determination. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 40(6): 334-336.
- Kindschy, L. M., Alocilja, E. C. 2004. A Review Of Molecularly Imprinted Polymers For Biosensor Development For Food And Agricultural Applications. *American Society of Agricultural Engineers*, 47(4): 1375-1382.
- Kintzel, P. E., 2001. Anticancer drug-induced kidney disorders incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 24(1), 19-38.
- Koryta, J., Stulík, K., 1983. Ion-selective electrodes, Second edition, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Köktürk, İ., 1967. Elektron Mikroskobu ve Genel Araştırma Metodları. Bornova Ege Üni. Matbaası.
- Kudupoje, M. B. 2017. Molecularly Imprinted Polymers Synthesized As Adsorbents For Ergot Alkaloids: Characterization And In Vitro And Ex Vivo Assessment Of Effects On Ergot Alkaloid Bioavailability. University of Kentucky, Theses and Dissertations--Animal and Food Sciences. Doktora tezi.
- Labib, M., Sargent, E. H., Kelley, S. O. 2016. Electrochemical methods for the analysis of clinically relevant biomolecules. *Chemical Reviews*, 116, 9001-9090.
- Li, F., Yu, Y., Wang, Q., Yuan, J., Wang, P., Fan, X. 2018. Polymerization of dopamine catalyzed by laccase: Comparison of enzymatic and conventional methods. *Enzyme and Microbial Technology*, 119, 58-64.
- Li, S., Zhu M., Whitcombe M., J., Piletsky S., A., Turner A., P., F. 2016. 1 - Molecularly Imprinted Polymers for Enzyme-like Catalysis: Principle, Design, and Applications. *Molecularly Imprinted Catalysts*, 1-17.
- Li, X., He, Y., Zhao, F., Zhang, Ye, Z. 2015. Molecularly imprinted polymer-based sensors for atrazine detection by electropolymerization of o-phenylenediamine. *Royal Society of Chemistry*, 5(70): 56534-56540.

- Liang, L., Zhao, Z., Ye, F., Zhao S. 2021. Rapid and sensitive colorimetric detection of dopamine based on the enhanced-oxidase mimicking activity of cerium(IV). *New Journal of Chemistry*, 15(45): 6780-6786.
- Liang, R., Zhang, R., Qin, W., 2009. Potentiometric sensor based on molecularly imprinted polymer for determination of melamine in milk. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 141(2): 544-550.
- Liu, Y., Liu, J., Gan, W., Ye, B., Li, Y. 2017. Highly sensitive and selective voltammetric determination of dopamine using a gold electrode modified with a molecularly imprinted polymeric film immobilized on flaked hollow nickel nanospheres. *Microchimica Acta*, 184, 1285–1294.
- Magalhães, J., M., C., S., Machado, A., A., S., C. 2002. Array of potentiometric sensors for the analysis of creatinine in urine samples. *Royal Society of Chemistry*, 127, 1069-1075.
- Mohammadi, Khayatian G. 2015. Highly selective and sensitive photometric creatinine assay using silver nanoparticles. *Microchimica Acta*, 182:1379-1386.
- Mostafa, G., A., E., El-Majed, A. 2008. PVC Membrane Sensor for Potentiometric Determination of Fluoxetine in Some Pharmaceutical Formulations. *Instrumentation Science and Technology*, 36(3): 279-290.
- Murtada, K.; de Andrés, F.; Ríos, A.; Zougagh, M. 2018. Determination of antidepressants in human urine extracted by magnetic multiwalled carbon nanotube poly (styrene-co-divinylbenzene) composites and separation by capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, 39, 1808–1815.
- Muzzi, C., Bertocci, E., Terzuoli, L., Porcelli, B., Ciari, I., Pagani, R., Guerranti, R. 2008. Simultaneous determination of serum concentrations of levodopa, dopamine, 3-O-methyldopa and alpha-methyldopa by HPLC. *Biomed Pharmacother*, 62:253–258.
- Othman, M., Rizka, N. M. H., El-Shahawi, M. S. 2004. Potentiometric Determination of Dopamine in Pharmaceutical Preparations by Crown Ether-PVC Membrane Sensors. *Analytical Sciences*, 20(4): 651-655.
- Özbek, O., Isildak, Ö., Gürdere, M. B., Berkel, C. 2020. Cadmium(II)-selective Potentiometric Sensor Based on Synthesised (E)-2-benzylidenehydrazinecarbothioamide for the Determination of Cd^{2+} in Different Environmental Samples. *International Journal Environmental Analytical Chemistry*, 1-16.
- Park, J. W., Lee, C., Jang J. 2015. High-performance field-effect transistor-type glucose biosensor based on nanohybrids of carboxylated polypyrrole nanotube wrapped graphene sheet transducer. *Sensor and Actuators B-Chemical*, 208: 532-537.
- Parmar, V.K.; Patel, J.N.; Jani, G.K.; Prajapati, L.M.; Gadoria, J. 2011. FIRST derivative spectrophotometric determination of fluoxetine hydrochloride and olanzapine in tablets. *International Journal Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2, 2996.

- Peiker, P., Oesterschulze, E. 2015. Geometrically tuned wettability of dynamic micromechanical sensors for an improved in-liquid operation. *Applied Physics Letters*, 107, 101903–101907.
- Pesavento, M., D'Agostino, G., Biesuz, R., Alberti, G., Profumo, A. 2011. Ion Selective Electrode for Dopamine Based on a Molecularly Imprinted Polymer. *Electroanalysis*, 24(4): 813-824.
- Praveen, K. S., Eric, L. B., Rangachary, M., Fernando, H. G. 2010. Chemical sensors for environmental monitoring and homeland security. *The Electrochemical Society*, 19(4): 35-40.
- Ramström, O. ve Andersson, L. 1993. Recognition sites incorporation both pyridinyl and carboxy functionalities prepared by molecular imprinting. *The Journal of Organic Chemistry*, 58, 7572.
- Reyes-Romero, D. F., Behrmann, O., Dame, G. Urban, G. A. 2014. Dynamic thermal sensor for biofilm monitoring. *Sensors Actuators A: Physical*, 213, 43–51.
- Rodriguez-Mozaz, S., Lopez de Alda, M. J., Marco, M-P., Barcelo, D. 2005. Biosensors for environmental monitoring: a global perspective. *Talanta*, 65(2): 291–297.
- Rong, F., Li, P., Feng, X., Yuan, C., Fu, D., 2006. [Preparation and evaluation of molecularly imprinted stationary phase used for thin-layer chromatography]. *National Library of Medicine*, 24(3):305-308.
- Ronkainen, N. J., Halsall, H. B., Heineman, W. R. 2010. Electrochemical biosensors. *Chemical Society Reviews*, 39, 1747–1763.
- Saumya, V., Prathish, K. P., Rao, T. P. 2011. In situ copper oxide modified molecularly imprinted polypyrrole film based voltammetric sensor for selective recognition of tyrosine. *Talanta*, 85:1056–1062, 2011.
- Say, R., Birlik, E., Ersöz, A., Yılmaz, F., Gedikbey, T., Denizli, R. 2003. Preconcentration of Copper on Ion-Selective Imprinted Polymer Microbeads. *Anal. Chim. Acta*, 480, 251-258.
- Saylan, Y.; Yılmaz, F.; Derazshamshir, A.; Yılmaz, E.; Denizli, A. 2017. Synthesis of hydrophobic nanoparticles for real-time lysozyme detection using surface plasmon resonance sensor. *Journal Molecular Recognition*, 30(9): 1–7.
- Saylor, R., A., Reid, E., A., Lunte, S., M., 2015. Microchip electrophoresis with electrochemical detection for the determination of analytes in the dopamine metabolic pathway. *Electrophoresis*, 36(16): 1912–1919.
- Selvolini, G., Marrazza, G., 2017. MIP-based sensors: Promising new tools for cancer biomarker determination. *Sensors*, 17(4): 718.
- Selvolini, G.; Marrazza, G. 2017. MIP-based sensors: Promising new tools for cancer biomarker determination. *Sensors*, 17(4): 718, 1-19.
- Shingfield K. J., Offer N. W., 1999. Simultaneous determination of purine metabolites, creatinine and pseudouridine in ruminant urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 723, 81-94.

- Singh, A. K., Singh, M., 2016. Molecularly imprinted Au-nanoparticle composite-functionalized EQCM sensor for l-serine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 780, 169–175.
- Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F.J., 1990. *Fundamentals of Analytical Chemistry*, Saunders College Publishing, Rinehart and Winston Inc, 496 p.
- Song, X., J. Wang, J. Zhu. 2009. Effect of porogenic solvent on selective performance of molecularly imprinted polymer for quercetin. *Materials Research*, 12: 299-304.
- Stojanović, I., Schasfoort, R.B.M., Terstappen, L.W. M. M., 2014. Analysis of cell surface antigens by surface plasmon resonance imaging. *Biosensors & Bioelectronics*, 52, 36–43.
- Sukhang, M., Junkuy A., Buckley N., Mohamed F., Wunnakup K. 2020. An LC-MS/MS method for creatine and creatinine analysis in paraquat-intoxicated patients. *Journal of Environmental Science and Health, Part B.*, 55(3): 273-282.
- Suzuki, H., Hirakawa, T., Sasaki, S., Karube, I. 1998. Micromachined liquid-junction Ag/AgCl reference electrode. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 46(2): 146-154.
- Şener, M. 2006. İçme Sularında Kalsiyum ve Magnezyumun Spektrofotometrik Metotla Simultane Tayini ve Yapay Sınır Ağları İle Kemometrik Analizi. Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi, 40 sayfa; Isparta.
- Theodoridis, G., Konsta, G., Bagia, C. 2004. Synthesis and evaluation of molecularly imprinted polymers for enalapril and lisinopril, two synthetic peptide anti-hypertensive drugs. *Journal of Chromatography B*, 804, 43-51.
- Thomas, J. M. 1999. Student Construction of a Gel-Filled Ag/AgCl Reference Electrode for Use in a Potentiometric Titration. *Journal of Chemical Education*, 76: 97
- Tsikas D., Wolf A., Mitschke A., Gutzki F-M., Will W. and Bader M. 2010. GC-MS determination of creatinine in human biological fluids as pentafluorobenzyl derivative in clinical studies and biomonitoring: Inter-laboratory comparison in urine with Jaffé, HPLC and enzymatic assays. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1;878(27): 2582-2592.
- Uygun, Z. O., Dilgin, Y. 2013. A novel impedimetric sensor based on molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite electrode for trace level determination of chlorpyrifos. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 188: 78-84.
- Verma, A.; Nakade, H.; Simard, J.M.; Rotello, V.M. 2004. Recognition and stabilization of peptide helices using templatable nanoparticle receptors. *Journal of American Chemical Society*, 126, 10806–10807.
- Vitali L., Gonçalves S., Rodrigues V., Fávere V. T., Micke G. A. 2017. Development of a fast method for simultaneous determination of hippuric acid, mandelic acid, and creatinine in urine by capillary zone electrophoresis using polymer multilayer-coated capillary. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(7): 1943-1950.

- Voon, C. H., Sam, S. T. 2019. Physical Surface Modification on the Biosensing Surface. *Nanobiosensors for Biomolecular Targeting*, 23-50.
- Walsh, S.L., Preston, K.L., Sullivan, J.T., Fromme, R., Bigelow, G.E., 1994. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 14, 396–407.
- Wang, C., Qi, L. B. and Liang, R. N. 2021. A molecularly imprinted polymer-based potentiometric sensor based on covalent recognition for the determination of dopamine. *Analytical Methods*, 13, 620-625.
- Wang, G. N., Yang, K., Liu, H. Z., Feng, M. X., Wang, J. P. 2016. Molecularly imprinted polymer-based solid phase extraction combined high performance liquid chromatography for determination of fluoroquinolones in milk. *Analytical Methods*, 8, 5511-5518.
- Wang, H., Y., Sun, Y., Tang, Bo, 2002. Study on fluorescence property of dopamine and determination of dopamine by fluorimetry. *Talanta*, 57(5): 899-907.
- Wang, Y., Li, J., Viehland, D., 2014. Magnetoelctrics for magnetic sensor applications: status, challenges and perspectives. *Materialstoday*, 17(6), 269–275.
- Widayani, Yanti, Wungu, T. D. K., Suprijadi, 2017. Preliminary Study of Molecularly Imprinted Polymer-based Potentiometric Sensor for Glucose. *Procedia Engineering*, 170, 84–87.
- Wightman, R. M., May, L. J., Michael, A.C., 1988. Detection of dopamine dynamics in the brain. *Analytical Chemistry*, 60, 769A–779A.
- Wilson, J. M.; Sanyal, S.; Van Tol, H. H. M., 1998. Dopamine D2 and D4 receptor ligands: relation to antipsychotic action. *European Journal Pharmacology*, 351, 273-286.
- Wong, A. H. C.; Buckle, C. E.; Van Tol, H. H. M. 2000. Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *European Journal Pharmacology*, 410, 183-203.
- Wong, D.T.; Perry, K.W.; Bymaster, F.P. 2005. The discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac). *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 764–774.
- Wu, L., Feng, L. Y., Ren, J. S., Qu, X. G. 2012. Electrochemical detection of dopamine using porphyrin-functionalized graphene. *Biosensor & Bioelectronics*, 34(1): 57-62.
- Wulff, G.; Gross, T.; Schonfeld, R. 1997. Enzyme models based on molecularly imprinted polymers with strong esterase activity. *Angewandte Chemie International Edition*, 36, 1962–1964.
- Wyss, M., Kaddurah-Daouk, R. 2000. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews*, 80(3): 1107-1213.
- Yadav, R., Dwivedi, S., Kumar, S., Chaudhury, A., 2010. Trends and perspectives of biosensors for food and environmental virology. *Food Environmental Virology*, 2(2): 53-63.
- Yan, H., Row, K. H. 2006. Characteristic and Synhetic Approach of Molecularly Imprinted Polymer. *International Journal of Molecular Sciences*, (7): 155-178.

- Yin, T. J., Qin, W. 2013. Potentiometric Determination of Dopamine Using a Solid-Contact Polymeric Membrane Ion-Selective Electrode. *Sens. Lett*, 11(3): 607-612.
- 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.
- Yunus, S., Jonas, A. M., Lakard, B. 2013. Potentiometric Biosensors. Roberts, G. C. K., Eds.; Springer: Berlin,
- Zhang, H., Ye, L., Mosbach, K. 2006. Non-covalent molecular imprinting with emphasis on its application in separation and drug development. *Journal Molecular Recognition*, 19:248–259.
- Zhang, H., Yao, R., Wang, N., Liang, R. ve Qin, W. 2017. Soluble Molecularly Imprinted Polymer-Based Potentiometric Sensor for Determination of Bisphenol AF. *Analytical chemistry*, 90(1): 657-662.
- Zhybak, M., Beni, V., Vagin, M., Y., Dempsey, E., Turner, A.P.F., Korpan, Y. 2016. Creatinine and urea biosensors based on a novel ammonium ion-selective copper-polyaniline nano-composite. *Biosensors & Bioelectronics*, 77, 505-511.

ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğretimini sırasıyla Ülper Köyü İlkokulu ve Mithat Paşa İlköğretim okulunda tamamladı. Lise öğrenimini 2004 yılında Giresun Lisesinde tamamladı. 2007 yılında girdiği Giresun Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2011 yılında mezun oldu. 2011-2013 yılları arasında Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek-Lisans eğitimini tamamladı. 2013-2017 tarihleri arasında Tirebolu/Giresun Nakiboğlu Gıda San. Tic. Ltd. Şti. kimyager olarak görev yaptı. 2017 yılında Giresun Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora öğrenimine başlamıştır. 2019 yılında Giresun Üniversitesi'nde öğretim görevlisi olarak göreve başlamıştır ve halen devam etmektedir.