

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

POTANSİYOMETRİK İFOSFAMİD-SEÇİCİ SENSÖR
GELİŞTİRİLMESİ VE ANALİTİK UYGULAMALARI

Qusay ABDULSATTAR MOHAMMED MOHAMMED

Danışman: Prof. Dr. Osman ÇUBUK

KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
2022
Her Hakkı Saklıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

POTANSİYOMETRİK İFOSFAMİD-SEÇİCİ SENSÖR GELİŞTİRİLMESİ VE ANALİTİK UYGULAMALARI

Qusay ABDULSATTAR MOHAMMED MOHAMMED

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Osman ÇUBUK

Bu çalışmada, potansiyometrik polivinil klorür (PVC) membran ifosfamid-seçici sensör ilaç etken madde olan ifosfamid tayini için kullanıldı. İfosfamid-sodyum fosfomolibdat hidrat (İF-SFMH) ve ifosfamid-fosfotungstik asit hidrat (İF-FTAH) iyon-çiftleri hazırlandı. Hazırlanan iyon-çiftleri sensör membranının yapısında iyonofor olarak kullanıldı. Membran optimizasyonunu sağlamak için PVC membran sensörler sentezlenen iyon-çifti kullanılarak çeşitli bileşimlerde hazırlandı. Bu sensörlerin potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. En iyi potansiyometrik performans özelliklerinin %4,0 İF-SFMH iyon-çifti, %65,0 o-nitrofeniloktileter (o-NPOE), %31,0 PVC, bileşimine ait olduğu belirlendi. Bu sensörün doğrusal çalışma aralığının $1,0 \times 10^{-6}$ mol/L ile $1,0 \times 10^{-2}$ mol/L ve her onkatlık konsantrasyon değişimindeki eğimi 24,25 mV, tayin sınırı $2,0 \times 10^{-6}$ mol/L, pH çalışma aralığı 7,0–9,0 ve cevap zamanı <9 s olarak belirlendi. Hazırlanan potansiyometrik ifosfamid-seçici sensör oldukça tekrarlanabilir bir potansiyometrik cevap sergilemiştir. Bir ilaç numunesinin ifosfamid içeriği karşılaştırılmalı olarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ve hazırlanan potansiyometrik ifosfamid-seçici sensör kullanılarak belirlenmiştir. Her iki yöntem ile elde edilen sonuçların uyum içerisinde olduğu gözlemlenmiştir.

2022, 81 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Antikanser ilaç, İfosfamid tayini, İlaç etken madde, İyon-seçici elektrotlar, Potansiyometrik sensörler.

ABSTRACT

Master Thesis

THE DEVELOPMENT OF POTENTIOMETRIC IFOSFAMIDE–SELECTIVE SENSOR AND IT’S ANALYTICAL APPLICATIONS

Qusay ABDULSATTAR MOHAMMED MOHAMMED

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

Supervisor: Prof. Dr. Osman ÇUBUK

In this study, the potentiometric polyvinyl chloride (PVC) membrane iphosphamide–selective sensor was used for the determination of the drug active substance iphosphamide. Iphosphamide–sodium phosphomolybdate hydrate (IP–SPMH) and iphosphamide–phosphotungstic acid hydrate (IP–PAH) ion pairs were synthesized. Synthesized ion pairs were used as ionophores in the structure of the sensor membrane. In order to achieve membrane optimization, PVC membrane sensors were prepared in various compositions using the synthesized ion–pair. The potentiometric performance characteristics of these sensors were investigated. It was determined that the best potentiometric performance properties belonged to 4.0% (IP–SPMH) ion pair, 65.0% o–nitrophenyloctylether (o–NPOE), 31.0% Polyvinylchloride (PVC) composition. The slope of the linear working range of this sensor is between 1.0×10^{-6} mol/L and 1.0×10^{-2} mol/L and the per decade concentration change is 24.25 mV, limit of detection, 2.0×10^{-6} mol/L, pH operating range 7.0–9.0 and response time was set as <9 s. The prepared potentiometric iphosphamide selective sensor exhibited a highly reproducible potentiometric response. The iphosphamide content of a drug sample was determined comparatively using the high pressure liquid chromatography (HPLC) method and the prepared potentiometric iphosphamide–selective sensor. It has been observed that the results obtained by both methods are in good agreement.

2022, 81 Pages

Keywords: Active drug agent, Anticancer drug, Ion–selective electrodes, Iphosphamide determination, Potentiometric sensors

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi, tecrübe, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek bilimsel çalışmalarımın gelişmesinde büyük katkısı olan saygı değer hocam Prof. Dr. Osman ÇUBUK'a sonsuz teşekkür ederim.

Her konuda yardımlarını esirgemeyen Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki saygı değer hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Qusay ABDULSATTAR MOHAMMED MOHAMMED

Haziran, 2022

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Bazı İlaç Etken Maddelerinin Potansiyometrik Tayini İçin Geliştirilen Literatürdeki Sensörler	3
3. KURAMSAL TEMELLER.....	11
3.1. İfosfamid ve Siklofosfamid.....	11
3.1.1. İfosfamid ve siklofosfamidin kimyasal yapıları.....	11
3.1.2. İfosfamidin vücuttaki metabolizması	12
3.1.3. İfosfamidin ilaç olarak kullanımındaki yan etkileri	14
3.1.4. İfosfamid ilacının toksisitesi	15
3.1.5. İfosfamidin çalışma mekanizması.....	17
3.1.6. İfosfamid kullanım alanları	17
3.2. Potansiyometri	18
3.3. Potansiyometrik Tayin Teknikleri.....	19
3.3.1. Doğrudan potansiyometrik metot.....	20
3.3.2. Potansiyometrik titrasyon.....	25
3.4. Potansiyometrik Ölçüm Sisteminin Bileşenleri	28
3.4.1. Potansiyometre cihazı	29
3.4.2. Referans elektrotlar	30
3.4.3. İndikatör (çalışma) elektrodu	35
3.4.4. İyon-seçici membranların üstünlükleri	43
3.5. İyon-seçici Elektrotların Performans Parametreleri	44
3.5.1. Cevap süresi	44
3.5.2. Kullanım Ömrü	44

3.5.3. Duyarlılık	45
3.5.4. Seçicilik.....	45
3.5.5. Tekrarlanabilirlik.....	47
3.5.6. Doğrusal çalışma aralığı ve gözlenebilme sınırı	48
3.5.7. pH çalışma aralığı.....	48
4. MATERYAL ve YÖNTEM.....	50
4.1. Kullanılan Kimyasallar	50
4.2. Kullanılan Cihazlar	50
4.3. Standart Çözeltiler.....	52
4.4. Standart Tampon Çözeltinin Hazırlanması	52
4.5. Potansiyometrik PVC Membran İfosfamid–seçici Sensörlerin Hazırlanması	52
4.5.1. İfosfamid iyon–çiftlerinin hazırlanması	53
4.5.2. Katı–kontakt elektrotların hazırlanması	54
4.5.3. PVC membran kokteyllerinin hazırlanması	55
4.5.4. PVC membran kokteyllerinin katı–kontakt elektrotlara kaplanması	56
4.5.5. Hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörlerin koşullandırılması	56
4.6. HPLC Yöntemi ile İfosfamid Tayini	57
5. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	58
5.1. Uygun İyonofor Bileşiğinin Belirlenmesi	58
5.2. En Uygun Membran Bileşiminin Belirlenmesi.....	58
5.3. Geliştirilen Potansiyometrik PVC Membran İfosfamid–Seçici Sensörün Potansiyometrik Performans Özellikleri	60
5.3.1. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün kalibrasyon eğrisi, doğrusal çalışma aralığı, eğimi ve tayin sınırı.....	60
5.3.2. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid – seçici sensörün tekrarlanabilirliği.....	63
5.3.3. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid – seçici sensörün cevap zamanı	63
5.3.4. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid –seçici sensörün pH çalışma aralığı	64
5.3.5. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün seçiciliği.....	66
5.3.6. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid– seçici sensörün kullanım ömrü	67
5.4. Potansiyometrik PVC Membran İfosfamid – Seçici Sensörün Analitik Uygulaması	68

6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	72



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 3.1. İfosfamid ve siklofosfamidin kimyasal yapıları	11
Şekil 3.2. İfosfamidin vücuttaki metabolizması.....	13
Şekil 3.3. İfosfamidin vücuttaki metabolik yolları.....	13
Şekil 3.4. (A) Nitrojen mustard, (B) siklofosfamid ve (C) ifosfamidin yapısal formülleri.....	17
Şekil 3.5. Potansiyometrik analiz için tipik bir hücre	20
Şekil 3.6. Titrasyon eğrileri a) potansiyele karşı titrant hacmi ($E - V$), b) birinci türev eğrisi ($\Delta E \Delta V - V$), c) ikinci türev eğrisi ($\Delta^2 E \Delta V^2 - V$), d) tahmin edilmiş eğri ($\Delta E \Delta V - V$)	27
Şekil 3.7. Basit bir potansiyometrik sistem (Aydın, 2012).....	28
Şekil 3.8. Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi (Topcu,	29
Şekil 3.9. Bilgisayar kontrollü bir potansiyometrik sistemin elemanları.....	30
Şekil 3.10. Standart hidrojen elektrodu (Eren, 2006).....	32
Şekil 3.11. Gümüş/gümüş klorür referans elektrot (Boz, 2015)	33
Şekil 3.12. Standart kalomel referans elektrot yapısı (Boz, 2015).....	34
Şekil 3.13. Bir galvanik yarı-hücrenin geleneksel yapısı	35
Şekil 3.14. İyon-seçici bir elektrotun tepki fonksiyonunun şematik diyagramı.....	38
Şekil 3.15. Hücre potansiyeli ölçümleriyle ilgili hatalar	39
Şekil 3.16. X iyonu-seçici bir elektrodun farklı konsantrasyonlarda pH çalışma aralığı.....	49
Şekil 4.1. Çalışmada kullanılan potansiyometrik sistem	51
Şekil 4.2. pH metre cihazı	51
Şekil 4.3. Bileşiklerin silikotungstik asit, sodyum fosfomolibdat ve İF-SFMH iyon-çifti sırasıyla yapısal formülleri.....	54
Şekil 4.4. Katı-kontakt hazırlanması	55
Şekil 4.5. Katı kontakt yüzeylerin PVC membran ile kaplanması.....	56
Şekil 5.1. Geliştirilen ifosfamid-seçici sensörün potansiyometrik davranışı	61
Şekil 5.2. Hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörünün kalibrasyon grafiği.....	62
Şekil 5.3. İF-1 ifosfamid-seçici sensörün (a) $1,0 \times 10^{-2}$, (b) $1,0 \times 10^{-3}$ ve (c) $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L çözeltilerinde tekrarlanabilirliği.	63
Şekil 5.4. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün cevap zaman grafiği	64

Şekil 5.5. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün pH çalışma aralığı.....	65
Şekil 5.6. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün kullanım ömrü. .	67
Şekil 5.7. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile ifosfamid çözeltilerinden elde edilen kalibrasyon grafiği	68
Şekil 5.8. $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $4,0 \times 10^{-4}$, $8,0 \times 10^{-4}$ mol/L ilaç numunesinin standart çözeltilerinin kalibrasyon grafiği	69
Şekil 5.9. (A) $1,0 \times 10^{-2}$ mol/L, (B) $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L, (C) $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L, (D) $1,0 \times 10^{-5}$ mol/L, (E) 1×10^{-6} mol/L ifosfamid konsantrasyonları ve (F) ilaç numunesine karşı elde edilen potansiyel–zaman değişimleri.	69

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 5.1. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensör hazırlanmasında kullanılan membran bileşimleri.....	59
Tablo 5.2. İF–SFMH ve İF–FTAH iyon–çiftleri kullanılarak hazırlanan sensör membranlarının potansiyometrik performans özellikleri.....	60
Tablo 5.3. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün sergilediği potansiyometrik özellikler	62
Tablo 5.4. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün bazı yaygın katyonik türlere karşı potansiyometrik seçicilik katsayıları.....	66
Tablo 5.5. Ticari ilaç numunesinde farklı yöntemlerle belirlenen ifosfamid miktarları.....	70

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

a_A	Ölçülecek iyonun aktivitesi
a_B	yüküdür Girişim yapan iyonun aktivitesi
a'_i	Dış çözeltinin aktivitesi(numune)
a''_i	İç çözeltinin aktivitesi
E	Hücre potansiyeli
E^0	Standart hücre potansiyeli
$\Delta E/\Delta t$	Birim zamanda elektrot potansiyelinde meydana gelen değişim
F	Faraday sabiti
$K_{A,B}^{pot}$	Seçicilik katsayısı
N	Alınıp verilen elektron sayısı
R	İdeal gaz sabiti
T	Mutlak sıcaklık
t_{95}	Denge potansiyelinin %95'ine ulaşılması için geçen süre
Z_A, Z_B	Her bir türün yükü
Z_i	Proton yükünün birimlerinde iyonun

Kısaltmalar

DBP	Dibutilftalat
DOP	Dioktilftalat
DOS	Bis(2-etilhekzil) sebekat
FTAH	Fosfatungustik asit hidrat
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İF	İfosfamid
İF-FTAH	İfosfamid-fosfotungstik asit hidrat
İF-SFMH	İfosfamid-Sodyum fosfomolibdat hidrat
KTpClPB	Potasyum tetrakis(4-klorofenilborat)
MESNA	Merkaptoetan Sülfonat Sodyum
o-NPOE	o-nitrofeniloktileter
PVC	Yüksek molekül ağırlıklı poli(vinil klorür)
RSD	Standart sapma
SFMH	Sodyum fosfomolibdat hidrat
THF	Tetrahidrofur

1. GİRİŞ

İyonofor, Yunancadan gelen “ion” ve “-phore” ile oluşturulan "iyon taşıyıcı" olarak kullanılan ve iyonları tersinir şekilde bağlayan kimyasal bir tür olarak tanımlanır. İyonoforlar, sıvı polimerik membranlar (taşıyıcı-bazlı iyon-seçici elektrotlar) gibi hidrofobik membranlar boyunca iyon taşınmasını katalize ederler (Bakker vd., 1997). Yapısal olarak, bir iyonofor, hidrofilik bir merkez ve membranla etkileşime giren hidrofobik bir kısım içerir. İyonofor içeren PVC membran sensörler ise her türden analitik analizlerde, tıpta, kompleks biyolojik ve çevresel numunelerde çeşitli iyonların seçici, doğru ve tayinlerinin doğrudan yapıldığı rutin olarak kullanılan yaygın analitik araçlardır. İyon-seçici sensörlere dayalı analitik uygulamaların genişletilmesi, analiz sistem performanslarını iyileştirmeyi ve insan sağlığı için temelde yeni kimyasal veya fiziksel konfigürasyonları bulmayı amaçlar. İyon-seçici sensörlerin genel anlamda sahip olduğu potansiyel güç, ilaç ve ilaç etken maddelerinin hem in-vitro hem de in-vivo analiz testlerinde ve ayrıca tıpta klinik analizlerde başarılı ve doğru bir şekilde sağladıkları analitik bilgileridir (Faridbod vd., 2007).

İfosfamid, çeşitli tümörlerin tedavisinde intravenöz yolla rasemik karışım olarak kullanılan çift işlevli bir alkilleyici ajandır. İfosfamid, siklofosfamid yapısına benzer bir kimyasal formüle sahip olan bir oksazafosforin türevidir. İfosfamidin ilaç etken maddesi olarak kullanıldığı ve ticari adı Holaxan® olan ilaç ise kansere karşı önemli bir ilaç olup meme kanseri, testis kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, yetişkinlerde yumuşak doku sarkomu ve germ hücreli tümörlerinin tedavisinde ikinci basamak olarak kullanılmaktadır (Nichols, 1995; Buda vd., 2003). Holoxan®'ın aşırı miktarda kullanımı akut böbrek yetmezliği, idrarda kan, kemik iliği baskılanması, iştah kaybı, karaciğer hasarı, kusma, azaltılmış kan trombosit veya beyaz küre sayısı, mide bulantısı, damarların enflamasyonu, idrar kesesi iltihabı, kanama ve çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle de bu ilacın etken maddesi olarak kullanılan ifosfamidin klinik testlerde ve farmasotik preparatlarında tayin edilmesi, yüksek duyarlılığa sahip metotların geliştirilmesi oldukça önem arz etmektedir. Literatürde ifosfamid tayini pahalı enstrumanlar ve sarf malzemeler gerektiren, testleri zaman alıcı, analiz için uzman teknisyen gerektiren maliyetli yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Potansiyometri ise basit, ucuz, hızlı ve güvenilir sonuçlar veren, minyatürizasyona

imkân veren, uygulamada uzman teknisyenler gerektirmemek gibi avantajlara sahip analitik bir yöntemdir. Son yıllarda, ilaç etken maddelerinin tayinine yönelik olarak iyonofor içeren potansiyometrik PVC membran sensörlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar literatürde yer almaktadır. Yapılan literatür taraması sonucunda şu ana kadar ilaç etken maddesi ifosfamidin tayinine yönelik tümüyle katı-hal potansiyometrik ifosfamid-seçici bir sensör çalışmasının mevcut olmadığı görülmüştür. Buradan hareketle çalışmada ifosfamid tayininde kullanılmak üzere ilk defa tümüyle katı-hal potansiyometrik ifosfamid-seçici bir sensör geliştirilmiştir. Bu tez çalışması bu açıdan özgün bir çalışmadır.

Çalışmada, tümüyle katı-hal kontakt potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün yapısında iyonofor madde olarak kullanılmak üzere ifosfamid ile sodyum fosfomolibdat hidrat ve fosfotungstik asit hidrat bileşikleri kullanılarak ifosfamid-iyon-çiftleri sentezlenmiştir. Sentezlenen ifosfamid-sodyum fosfomolibdat hidrat (İF-SFMH) ve ifosfamid-fosfotungstik asit hidrat (İF-FTAH) iyon-çiftlerinin iyonofor olarak kullanılması ile geliştirilen tümüyle katı-hal kontakt potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörlerin potansiyometrik performans özellikleri araştırılmış ve İF-SFMH iyon-çiftinin iyonofor olarak kullanılmasına karar verilmiştir. Çalışmanın devamında İF-SFMH iyon-çiftinin iyonofor olarak kullanıldığı tümüyle katı-hal kontakt potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün optimum membran bileşimi araştırılmış ve bu membran bileşimine sahip sensör için potansiyometrik performans özellikleri tespit edilmiştir (doğrusal çalışma aralığı, tayin sınırı, duyarlılık, cevap zamanı, tekrarlanabilirlik, seçicilik, pH çalışma aralığı, kullanım ömrü gibi). Geliştirilen sensörün analitik uygulaması olarak, ifosfamid tayini için ticari ilaç numunesinde uygulamalar yapılmış ve potansiyometri yöntemi ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırma yöntemi olarak seçilen yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi (HPLC) kullanılarak elde edilen sonuçlar karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Bazı İlaç Etken Maddelerinin Potansiyometrik Tayini İçin Geliştirilen Literatürdeki Sensörler

Mohamed ve arkadaşları 1994'de yaptıkları çalışmada, saf ve dozaj formlarında siklofosfamid ve ifosfamid tayini için basit bir kalorimetrik yöntem önermişlerdir. Her ikisinde de siklofosfamid ve ifosfamid nitroz asidinin ikincil amino grup ile reaksiyonuna bağlı olduğu ve böylece siklofosfamid için 325 nm'de ve ifosfamid için 335 nm'de ölçülebilen bir nitroso türevi oluşturduğu gözlemlenmiştir. Siklofosfamid için 20–90 µg/mL ve ifosfamid için 5–100 µg/mL konsantrasyonlarda Beer yasasına uyulmuş ve tekrarlanabilirlik sırasıyla %99,83 ±0,256 ve %99,72 ±0,649 olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntemle farklı farmasötik preparatlara uygulama yapıldığı ve İngiliz farmakopesi 1988 yöntemiyle karşılaştırıldığında önemli bir farkın olmadığı belirtilmiştir (Mohamed vd., 1994).

Minoia ve arkadaşları 1998'de yaptıkları çalışmada, iki İtalyan hastanesinde siklofosfamid (CP) ve ifosfamide (İF) maruz kalan 24 işçinin (10'u hazırlıkta ve 14'ü uygulamada yer alan) izlendiğini bildirmişlerdir. İfosfamid ve siklofosfamide maruziyeti değerlendirmek için sürüntüler, bandajlar, hava numuneleri ve eldivenler kullanıldığı ve çalışmanın başında ve sonunda idrar atılımını ölçmek için bir sıvı ekstraksiyon yöntemi ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi/tandem kütle spektrometrisi kullanıldığı belirtilmiştir. Sürüntü numunelerinde, 24 hava örneğinden üçünün CP veya İF için pozitif olduğu sonucuna varılmış ve Hastane A'da (32 numune) <0,001–82,4 mg/dm² ve Hastane B'de (17 numune) 0,2–383,3 mg/dm² arasında değişen CP konsantrasyonlarının bulunduğu bildirilmiştir. İF konsantrasyonlarının ise Hastane A'da <0,001–90,9 mg/dm² ve Hastane B'de 0,01–141,5 mg/dm² arasında değiştiği ve bandajların (her işçi için 11'den 13'e kadar) özel olarak göğüs, bacaklar ve kollarda İF ve CP ile kontamine olduğu belirtilmiştir (Minoia vd., 1998).

Hassan ve arkadaşları 1998'de yaptıkları çalışmada, siklofosfamid ve ifosfamidin belirlenmesi için poli (vinil klorür) (PVC) ve poli (vinil klorür) karboksilat membran sensörlerinin yapı ve elektrokimyasal özelliklerini araştırmışlardır. Tetrafenilborat ve ilaç etken maddenin katyon formu arasında bir iyon–çifti kompleksinin oluşumuna göre

iki PVC sensörü, yani siklofosfamid membran sensörü ve ifosfamid membran sensörünü hazırlamışlardır. Sensör 1 ve Sensör 2 olarak adlandırdıkları sensörlerin sırasıyla 10^{-2} – 10^{-4} m/L konsantrasyon aralığında CP ve İF için doğrusal çalışma aralığına sahip olduğu ve her onkatlık konsantrasyon değişimine karşı sırası ile 56,0 ve 54,6 mV'luk eğimlere sahip olduğu belirtilmiştir. Bir diğer sensör türü olarak PVC karboksilatlardaki ayrılmış –COOH grupları ile ilaç çözeltisi arasındaki reaksiyona bağlı olarak Sensör 3 hazırlanmıştır. Bu sensörün ise her iki ilaç etken maddesi olan CP ve İF için 10^{-3} – 10^{-5} mol/L konsantrasyon aralığında doğrusal çalışma aralığı sergilediği ve her onkatlık konsantrasyon değişimine karşı 49,7 mV'luk katyonik davranış sergilediği belirtilmiştir. Farmasötik örneklerinde önerilen sensörler kullanılarak siklofosfamid ve ifosfamidin doğrudan potansiyometrik tayini yapılmış ve Sensör 1, Sensör 2 ve Sensör 3 için sırasıyla %101,3 $\pm$ 0,6, %100,8 $\pm$ 10,7 ve %102,0 $\pm$ 11,0'lük ortalama geri kazanım değerleri elde edilmiştir. Geliştirilen sensörlerle elde edilen verilerin, İngiliz farmakopesi yöntemi (1993) kullanılarak elde edilen verilerle karşılaştırıldığında sonuçların birbiriyle makul bir şekilde uygun olduğu bildirilmiştir (Hassan vd., 1998).

Sottani ve arkadaşları 2005'de yaptıkları çalışmada, idrarda siklofosfamid (CP) ve ifosfamidin (İF) eşzamanlı tayini için, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi/seçici reaksiyon izlemeli iyonizasyon tandem kütle spektrometrisi (HPLC/SRMMS) olarak adlandırdıkları yöntemi geliştirmişlerdir. İdrarda, CP ve İF için sırasıyla 0,02 – 0,04 mg/L kantitatif alt sınırları (LLOQ'lar) ile 0,02 – 0,4 mg/L aralığında doğrusal olarak belirlenmiştir. Kesinlik ve doğruluk bir doğrulama çalışması ile gerçekleştirilmiştir. Bağıl standart sapma (RSD) olarak ifade edilen gün içi doğruluk, her iki analiz için de %14,7'den az bulunmuştur. Genel doğruluk üç farıklı gün boyunca değerlendirilmiştir. Genel doğruluğun %150'den az olduğu bulunmuştur. Oksaksafosforin geri kazanım oranı (RSD) %14,6'dan az olacak şekilde ayarlandığında %83,5 (CP) ile %88,5 (İF) arasında değişmiştir. Birleşik belirsizlik, tüm doğrulama çalışma günlerinde %25'ten az bulunmuştur. Bu yöntemin, düşük maruziyet değerlendirme prosedürüyle ilgili bir dizi idrar konsantrasyonunda (CP) ve (İF) düzeylerini belirlemeye yetecek kadar seçici ve hassas olduğu kabul edilmiştir (Sottani vd., 2005).

Oliveira ve arkadaşları 2007’de yaptıkları çalışmada, insan plazmasındaki ifosfamidin [(R)-IF ve (S)-IF] enantioselektif tayini ve N-tespiti için hassas ve spesifik bir sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS) yöntemi geliştirilmişlerdir (Oliveira vd., 2007).

Martins ve arkadaşları 2009’da yaptıkları çalışmada, plazmada siklofosfamid (CP) ve ifosfamidin (İF) aynı anda belirlenmesi için tekrarlanabilir ve seçici bir yöntem geliştirmişler ve izokratik elüsyon kullanılarak doğrulamışlardır. Çalışma bir C18 kolonu (5µm, 150×4 mm) ve 195 nm’de belirlenen HPLC-UV ile gerçekleştirilmiştir. Mobil faz, 1 mL/dk’lık bir akışla 10 mM pH 6,0:asetonitril (77,25:22,75) fosfat tamponundan oluşturulmuştur. Tekrarlanabilirlik varyasyon katsayıları (CV) %0,5 – %7,8 arasında ve ara kesinlik CV’leri %0,9 – %5,7 arasında değiştiği belirlenmiştir. Ekstraksiyon etkinliği ve doğruluğu %94 ila %115 arasında bulunmuştur (Martins vd.,2009).

Llewellyn ve arkadaşları 2011’de yaptıkları çalışmada, kanalizasyon atığındaki sitotoksik ilaçlar olan siklofosfamid ve ifosfamidin belirlenmesi için güvenilir ve spesifik bir yöntem geliştirmişlerdir. En başarılı kombinasyon olarak Strata-x katı faz ekstraksiyonu ve ardından florisil temizliği, sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi ile elde edilmiştir. Miktar tayini ayrıca özel olarak formüle edilmiş d4-siklofosfamid kullanılarak iç standardizasyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Llewellyn vd., 2011).

Mohamed ve arkadaşları 2011’de yaptıkları çalışmada, 1-(etoksikarbonil) pentadesiltrimetil amonyum bromürün (Septonex) belirlenmesi için elektroaktif madde olarak Septonex-tetrafenilborat ve plastikleştirici madde olarak o-nitrofeniloktileter (o-NPOE) kullanımına dayalı olarak ekran baskılı bir elektrot (SPE) hazırlamışlardır. Hazırlanan elektrot pH 2,0 – 9,0 aralığında $59,33 \pm 0,85$ mV/her onkat’lık aktiviteye yakın bir Nernstian eğim değerine ve 9×10^{-7} mol/L’lik bir alt tayin sınırı sergilemiştir. Yaklaşık 5 s’lik bir cevap süresi ve 6 aylık yeterli bir kullanım ömrüne sahip olduğu belirtilmiştir. Geliştirilen yöntem farmasötik preparatlarda Septonex tayini için uygulanmıştır. RSD %1,24 – %99,88’lik bir geri kazanım yüzdesi elde edilmiştir. Ayrıca elektrot, doğrudan potansiyometrik, kalibrasyon eğrisi ve standart ekleme yöntemleri ile de laboratuvarında hazırlanan numunelerde Septonex tayininde başarıyla

uygulanmıştır. Septonex'in titrant olarak sodyum tetrafenilborat ve fosfotungstik asit ile potansiyometrik titrasyonu, son nokta gösterge elektrotu olarak modifiye edilmiş ekran baskılı elektrot ile izlenmiştir. Bir dizi potansiyel girişim yapan maddeye göre Septonex için seçicilik katsayıları belirlenmiştir. Sensör, Septonex için oldukça seçici olduğu bulunmuştur. Önerilen elektrot laboratuvarında hazırlanmış farmasötik numunelerinde Septonex'in belirlenmesinde başarıyla uygulanmış ve sonuçlar analitik olarak tatmin edici olarak değerlendirilmiştir (Mohamed vd., 2011).

Anılanmert ve arkadaşları 2015'de yaptıkları çalışmada, idrarda yüksek geri kazanımlı siklofosamid tayini için hassas bir yöntem geliştirmişler ve mesleki maruziyeti izlemek için kullanmışlardır. Çalışmada etil asetat/diklorometan ($v/v=3:1$; 6,0 mL) kullanılarak üçlü sıvı ekstrakte edilmiştir. Tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ile birleştirilmiş sıvı kromatografisi yöntemiyle 9 dakikalık bir analiz yapılmış ve siklofosamid ile ifosfamid arasındaki ayırım için tatminkâr sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Anılanmert vd., 2015).

Ganjali ve arkadaşları 2015'de yaptıkları çalışmada, farmasötik numunelerdeki β -histinin tayini için, PVC membran elektrot ve nano kompozit karbon pasta elektrot geliştirmişlerdir. Optimum potansiyometrik performans özelliklerinden membran kompozisyon oranının %30 PVC, %63 o-NPOE, %7 iyon-çifti ve karbon-pasta bileşiminin ise %53 grafit, %30 parafin yağı, %15 iyon-çifti ve %2 MWCNT bileşimine sahip olduğu belirtilmiştir. Bu elektrot nernst davranışına yakın bir davranış göstermiş ve doğrusal çalışma aralığı PVC membran elektrot için $1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$ mol/L olarak, nano kompozit karbon-pasta elektrot için $1,0 \times 10^{-6}$ – $5,0 \times 10^{-1}$ mol/L olarak belirlenmiştir. Hazırlanan elektrotların iyi bir tekrarlanabilirliğe ve kısa cevap süresine sahip oldukları belirtilmiştir (Ganjali vd., 2015).

Kanberoglu ve arkadaşları 2015'de yaptıkları çalışmada, tamoksifenin çeşitli iyon ilişkilerine dayanan yeni tamoksifen-seçici potansiyometrik elektrot geliştirmişlerdir. En iyi potansiyometrik özelliklere sahip optimum membran bileşimi olarak (a/a) %3,0 tamoksifen-fosfomolibdat iyon-çifti, %32,0 PVC ve %65,0 o-NPOE'den oluşan oran belirlenmiştir. Hazırlanan elektrotun pH çalışma aralığının pH 2,0–6,0 aralığında olduğu, eğim değerinin $42,9 \pm 0,3$ mV/her onkat'lık aktiviteye sahip olduğu ve $9,1 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L'lık doğrusal çalışma aralığına ($R^2=0,9989$) sahip olduğu ve

standart tamoksifen çözeltileri için $7,3 \pm 0,4 \times 10^{-6}$ mol/L tayin sınırı ve ~25 s gibi kısa cevap zamanına sahip olduğu belirtilmiştir. Bazı alkali ve toprak alkali metallerin, biyolojik olarak önemli moleküllerin ve bazı farmasötik türlerin elektrot üzerine girişim etkileri incelenmiştir. Önerilen elektrot, standart ekleme yöntemi kullanılarak bazı farmasötik formülasyonların tamoksifen içeriklerinin belirlenmesi için uygulanmıştır. Elektrotun analitik uygulamasında farmasötik formülasyonlar için elde edilen potansiyometrik analiz sonuçları ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile elde edilen sonuçların %95 güven düzeyinde uyumlu olduğu belirtilmiştir (Kanberoglu vd., 2015).

Hatamluyi ve arkadaşları 2018’de yaptıkları çalışmada, ifosfamid (İF) ve etoposidin (ETO) antikanser ilaçlarının eşzamanlı tayini için poli-L-Sistein ile süslenmiş Au/PdrGO nanokompozit ile modifiye edilmiş kalem grafit elektrotu dayalı bir elektrokimyasal sensör geliştirmişlerdir. Modifiye elektrotun özelliklerini ve avantajlarını incelemek için döngüsel voltametri (CV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) yöntemleri kullanılmıştır. Modifiye edilmiş Au/PdrGOp (L-Cys) elektrot üzerindeki İF ve ETO’nun elektrokimyasal davranışı, döngüsel voltametri ve diferansiyel puls voltametrisi (DPV) teknikleri ile araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar hem İF’in hem de ETO’nun elde edilen bireysel ve eşzamanlı algılama için etkin olduğu belirtilmiştir. Elektrokimyasal parametrelerin optimizasyonundan sonra, oluşturulan sensörün farmasötik bileşiklerde ve biyolojik numunelerde ETO ve İF’nun eşzamanlı analizi için yararlı olabileceği belirtilmiştir (Hatamluyi vd., 2018).

Cavus ve arkadaşı 2019’da yaptıkları çalışmada, bir tetrasiklik farmasötik ilaç maddesi olan maprotilini belirlemek için bir potansiyometrik iyon-seçici elektrot (İSE) geliştirmişlerdir. Maprotilin-tetrafenilborat iyon-çifti sentezlenmiştir. Element analizi sonuçları maprotilin-tetrafenilborat iyon-çiftinin birleşme oranının 1:1 olduğunu göstermiştir. Hazırlanan iyon-çifti, sensör membranında iyonofor olarak kullanılmıştır. Optimum membran kompozisyon oranı olarak %3,0 maprotilin-tetrafenilborat iyon-çifti, %65,0 dibütilftalat, %32,0 PVC bileşimi verilmiştir. Hazırlanan elektrotun doğrusal çalışma aralığı $1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$ mol/L ve her onkatlık konsantrasyon değişimindeki eğimi 55,4 mV olarak verilmiştir. Elektrotun tayin limitinin $5,0 \times 10^{-6}$ mol/L, pH çalışma aralığının pH 3,0–5,0 ve cevap zamanının 5s olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca, elektrotun tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Depresyon tedavisinde kullanılan iki farklı farmasötik tabletin maprotilin içeriği geliştirilen elektrot kullanılarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların karşılaştırma yöntemi olarak seçilen gaz kromatografisi (GC) yöntemi ile elde edilen sonuçlarla %95 güven seviyesinde birbiriyle uyumlu olduğu belirtilmiştir (Cavus ve Kanberoğlu, 2019).

Kanberoğlu 2019’da yaptığı çalışmada, raktopamin miktarını belirlemek için potansiyometrik iyon-seçici bir elektrot (İSE) geliştirmiştir. Raktopamin-tetrafenilborat (Rak-TPB) iyon-çifti hazırlanmış ve hazırlanan iyon-çifti sensör membranının yapısında iyonofor olarak kullanılmıştır. Optimim PVC membran bileşimi olarak %5,0 Rak-TPB, %32,0 PVC, %62,6 DBF ve %0,4 KTpClPB oranları verilmiştir. Hazırlanan sensörün potansiyometrik performans özelliklerinden doğrusal çalışma aralığı, eğimi, tayin sınırı, pH çalışma aralığı ve cevap zamanı sırasıyla $1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-1}$ mol/L, 51,0 mV/her onkat, $1,0 \times 10^{-5}$ mol/L, pH 3,0–5,0 ve <5s olarak verilmiştir. Sensörün tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu ve domuz yeminde raktopamin tayini için uygulandığı belirtilmiştir (Kanberoğlu 2019).

Yoosefian ve arkadaşları 2019’da yaptıkları çalışmada, İF anti-kanser ilacı için (10,10) koltuklu tek duvarlı karbon nanotüplerin bir nanovektör olarak kapsülleme etkinliğini araştırmışlardır. (10,10) koltuk tek duvarlı karbon nanotüp, kapsülleme için daha büyük iç hacim, işlevselleştirme için farklı iç ve dış yüzeyler ve hücrelere veya hücre çekirdeğine nüfuz etme olasılığı nedeniyle seçildiği belirtilmiştir. İlacın olası tüm kararlı konformerleri Gaussian 09 program paketi kullanılarak B3LYP/6–31G teori düzeyinde geometri optimizasyonları ile araştırılmış ve ardından en kararlı konformerin kapsüllemesi incelenmiştir. İfosfamid ilaç molekülünün, tek duvarlı karbon nanotüpün koltuk iç boşluğuna kapsüllenebileceğini gösterilmiştir. Kapsüllemenin kuantum mekaniksel hesaplamaları, tek duvarlı bir karbon nanotüpün, kimyasal adsorpsiyon işlemi yoluyla bir İF molekülünü kendiliğinden adsorbe edebileceğini belirtilmiştir (Yoosefian, 2019).

Yolcu ve arkadaşı 2019’da yaptıkları çalışmada, antikanser ilaç etken madde olan busulfan (BUS) için seçici yeni tür katı-hal PVC membran mikrosensör geliştirmişlerdir. Bu amaç için BUS-TPB iyon-çifti sentezlenmiş ve sensör membran yapısında iyonofor olarak kullanılmıştır. Hazırlanan sensörlerin en iyi potansiyometrik

performans özellikleri araştırıldıktan sonra sensörün optimum membran bileşimi %30,0 PVC, %66 o-NPOE ve %4 BUS-TPB iyon-çifti olarak verilmiştir. Geniş bir dorusal çalışma aralığında ($R^2=0,990$) $\sim 2,5 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$ mol/L, sensör eğimi olarak $53,3 \pm 3,4$ mV/her onkat verilmiştir. Geliştirilen sensörün tayin sınırının $1,8 \times 10^{-5}$ mol/L, cevap süresinin ~ 25 s ve kullanım ömrünün ~ 6 hafta olduğu belirtilmiştir. Geliştirilen busulfan-seçici sensör, kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir farmasötik ilaç numunesinde busulfanı tayin etmek için başarıyla kullanılmıştır. Potansiyometrik yöntem kullanılarak elde edilen sonuçlar ile UV yöntemi kullanılarak elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, iki yöntem arasında %95 güven seviyesinde bir uyum olduğu belirtilmiştir (Yolcu ve Arslan, 2019).

Yolcu ve arkadaşları 2019'da yaptıkları çalışmada, antihipertansif bir ilaç etken madde olan atenolol için tümüyle katı-hal potansiyometrik PVC membran atenolol-seçici mikrosensör geliştirmişlerdir. Sensörün membran yapısında iyonofor olarak atenolol-tetrafenilborat (A-TPB) iyon-çifti kullanılmıştır. Sentezlenen sensörlerin en iyi potansiyometrik performans özellikleri incelendikten sonra %30,0 PVC, %62,0 DOS ve %8 A-TPB iyon-çifti membran bileşimine sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Geniş doğrusal çalışma aralığında ($5,0 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$ mol/L), sensörün eğiminin $36,6 \pm 2,6$ mV/her onkat ($R^2=0,996$), tayin sınırının $1,26 \times 10^{-5}$ mol/L, pH çalışma aralığının pH 3,0-8,0, cevap zamanının 10-12 s ve kullanım ömrünün yaklaşık 6 hafta olduğu belirtilmiştir. Geliştirilen mikrosensör, hastalıkların tedavisinde kullanılan farmasötik gerçek numunelerdeki atenolölü tayin etmek için kullanılmıştır. Potansiyometri yöntem ile elde edilen sonuçların %95 güven seviyesinde UV yöntem ile elde edilen sonuçlarla uyum içerisinde olduğu belirtilmiştir (Yolcu ve Çelik, 2019).

Kanberoglu ve arkadaşları 2020'de yaptıkları çalışmada, ilaç etken madde olan izoprenalin tayin etmek için potansiyometrik iyon-seçici bir elektrot geliştirmişlerdir. İlk olarak izoprenalinin fosfomolibdat, tungstik asit, tetrafenilborat, amonyum reinakat ve fosfotungstik asit ile iyon-çiftleri sentezlenmiştir. Hazırlanan bu iyon-çiftleri elektrot membranının yapısı içerisinde iyonofor madde olarak kullanılmış ve membranın iyileştirilmesine katkıda bulunmak için hazırlanan iyon-çiftleri kullanılarak çeşitli bileşimlerde PVC membran sensörler hazırlanmıştır. Optimum potansiyometrik performans özelliklerinin %3,0 izoprenalin-tetrafenilborat iyon-çifti, %64,0 o-NPOE,

%32,0 PVC, %1,0 KTpClPB bileşimine sahip membran oranı kullanılarak elde edildiği belirtilmiştir. Bu elektrodun doğrusal çalışma aralığının $5,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-1}$ mol/L ve her onkatlık konsantrasyon değişimindeki eğiminin 45,3 mV, tayin sınırının $5,0 \times 10^{-6}$ mol/L, pH çalışma aralığının pH 2,6–3,6 ve pH 5,7–7,9 ve cevap süresinin <5 s olduğu belirtilmiştir. Elektrodun oldukça tekrarlanabilir bir potansiyometrik cevap sergilediği ve uygulama olarak ilaç örneğindeki izoprenalin içeriğinin izoprenalin–seçici elektrot kullanılarak ilaçta tayin edildiği belirtilmiştir (Kanberoglu ve Ozarslan, 2020).

Tumur ve arkadaşları 2020’de yaptıkları çalışmada, sisteaminin tayini için bir iyon–çifti esaslı potansiyometrik PVC membran sisteamin–seçici sensör geliştirmişlerdir. Sensör hazırlamada sisteamin–fosfomolibdat (Cys–FMH) iyon–çifti sentezlenmiş ve sensörün PVC membran kokteylinde iyonofor olarak kullanılmıştır. Hazırlanan sensörün potansiyometrik performans özelliklerinden doğrusal çalışma aralığı $1,0 \times 10^{-1}$ – $1,0 \times 10^{-5}$ mol/L, eğimi 51,7 mV/her onkat, cevap zamanı 5 s ve tayin sınırı $1,0 \times 10^{-5}$ mol/L olarak verilmiştir. Sensörün tekrarlanabilirliğinin ve seçiciliğinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Geliştirilen sensörün pH çalışma aralığı ve kullanım ömrünün de sırasıyla pH 3,0–7,0 ve yaklaşık 25 gün olduğu belirtilmiştir. Analitik uygulama olarak farmasötik bir formülasyonda sisteamin tayini yapılmış ve analiz sonuçlarının daha karmaşık, pahalı ve zaman alıcı analitik yöntemlere göre bir alternatif yöntem olabileceği belirtilmiştir (Tumur vd., 2020).

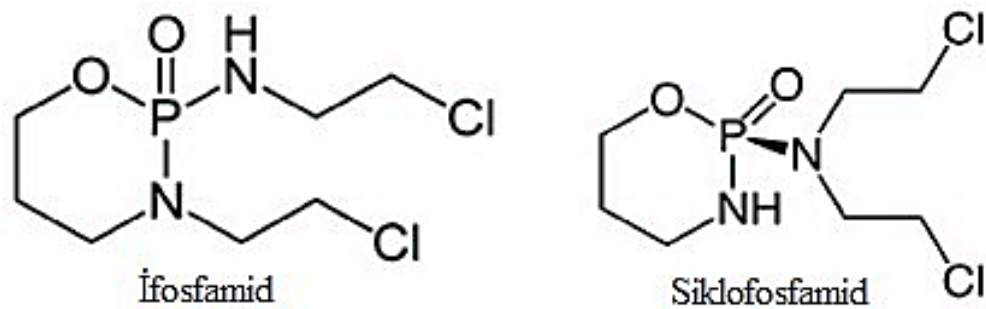
3. KURAMSAL TEMELLER

3.1. İfosfamid ve Siklofosfamid

İfosfamid (İF) veya IUPAC adıyla (2-kloroetilamino)-N-(2-kloroetil) tetrahidro-2H-1,3,2-oksazafosforin-2-oksit) ve siklofosfamid (CP) veya IUPAC adıyla 2-(bis(2-kloroetil) amino) tetrahidro-2H-1,3,2-oksazafosforin-2-oksit) en yaygın kullanılan antineoplastik alkilleyici ajanlardandır. Her iki bileşik de çeşitli tümörlere karşı aktivitelerinden dolayı birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan yaygın antineoplastik ilaçlardır ve kemoterapide sıklıkla kullanılırlar (B'Hymer and Cheever, 2010).

3.1.1. İfosfamid ve siklofosfamidin kimyasal yapıları

İfosfamid ve siklofosfamid arasındaki kimyasal yapı farkı 2-kloroetil grubunun hardal nitrojen atomundan siklik nitrojen atomuna transferinden kaynaklanır. Bu da iki bileşiğin farklı kimyasal ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra farklı toksikolojik özelliklere sahip olmasına yol açar. Hem ifosfamid hem de siklofosfamid, alkilleyici metabolitler oluşturmak için hepatik mikrozomal enzimler tarafından aktivasyon gerektiren ön ilaçlardır (Burton and James, 1988). Şekil 3.1'de ifosfamid ve siklofosfamidin kimyasal yapıları gösterilmiştir.



Şekil 3.1. İfosfamid ve siklofosfamidin kimyasal yapıları

İfosfamid, her nitrojen atomuna bir kloroetil grubunun bağlı olduğu siklofosfamidin yapısal bir izomeridir. Her iki ilacın metabolik yolları niteliksel olarak aynıdır. Her ikisi de dört halka numaralı fosforamid hardalın oksidasyonu yoluyla hepatik mikrozomal

enzimler tarafından aktive edilir ve ifosfoamid hardal, sırasıyla siklofosfamid ve ifosfamidin gerçek alkilleme yeteneklerini sergiler (Baker vd., 1990).

3.1.2. İfosfamidin vücuttaki metabolizması

Siklofosfamid gibi ifosfamid de çeşitli aktif ve potansiyel olarak toksik metabolitlere metabolize olan bir ilaç etken maddedir. İfosfamidin terapötik dozunun yaklaşık %45'i tipik olarak N-dekloroetilasyon yoluyla kloroasetaldehit (CAA) metabolize olurken, siklofosfamidin sadece %10'u CAA'ya dönüştürülür (Kajiser vd., 1993). CAA'nın nörotoksisite ve nefrotoksisiteyi indüklediği düşünüldüğünden, bu durumun ifosfamid ile tedavi edilen hastalarda da belirli istenmeyen olayların daha yaygın olarak meydana gelmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Boddy ve Yule, 2000). 4-hidroksi-ifosfamidin oluşumu ile rekabet muhtemelen inaktif 2- ve 3-dekloroetilifosfamid ve nörotoksik metabolit CAA üretimine yol açan katabolik ifosfamid dekloroetilasyon yoludur. Bununla birlikte bazı prelinik çalışmalar antitümör aktivitesini CAA'ya bağlamaktadır (Brüggemann vd., 2006).

4-hidroksi-ifosfamid kararsız bir ürün olduğundan, totomerik formu olan aldofosfamid ile dengede bulunur ve kendiliğinden izofosforamid hardal ve akroleine ayrışır. Alkilasyon mekanizması, onarımı daha zor olan zincirler arası çapraz bağlanmayı kolaylaştırır ve dolayısıyla da daha büyük bir sitotoksik etkiyi teşvik ederek hücreleri apoptoza iter. İfosfamid metabolizmasını etkileyen en önemli faktörlerden biri genetik polimorfizmler, otoindüksiyon ve ifosfamidi metabolize eden ve taşıyan enzimleri kodlayan ilaç kombinasyonlarıdır (Zhang vd., 2005). İfosfamid spontan indüksiyonunun, tedavinin başlamasından sonraki 12-24 saat içinde meydana geldiği belirlenmiştir. Daha da önemlis metabolik hızların üç hafta içinde başlangıç seviyelerine döndüğü gözlemlenmiştir (Lewis, 1996).

İlaç-ilaç etkileşimlerinin yanı sıra, kanser hastalarında gözlemlenen klinik yanıt oranı ve toksisitede bireyler arası açık farklılıklar, kısmen ifosfamidi metabolize eden ve taşıyan enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerle açıklanmıştır (Stresser ve Kupfer, 1999; Code vd., 1997). İfosfamidin vücuttaki metabolizması grafiksel olarak Şekil 3.2'de gösterilmiştir.

İzofosforamid hardal, DNA arasında çapraz bağlara neden olan İF'in son alkilasyon metabolitidir. Nefrotoksisite ve nörotoksisiteden sorumlu metabolitler olarak bilinmemektedir. Ancak reaktif bir metabolit olduğu ve büyük miktarlarda üretildiği için CAA söz konusudur (Wagner, 1994). DEX'in ifosfamid ile birlikte kullanılmasının nedenlerinden biri de antiemetik özelliklere sahip olmasıdır. Bu nedenle kullanımı, ifosfamidin metabolik modelini terapötik veya toksik sonuçlarla değiştirebilir (Weber ve Waxman, 1993).

3.1.3. İfosfamidin ilaç olarak kullanımındaki yan etkileri

İfosfamidin başlıca akut yan etkileri nötropeni, trombositopeni, bulantı, kusma, alopesi ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi diğer antineoplastik ajanlarla yaygın olarak görülenleri içerir. İfosfamide özgü toksisitelerle ilgili olarak, ifosfamidin kullanımı başlangıçta hemorajik sistit oluşumu ile sınırlandırılmıştır. 1979 yılında ifosfamidin akrolein metabolitini antitümör etkisini etkilemeden sadece mesanede detoksifiye eden bir tiyol bileşiği olan merkaptetan sülfonat sodyumun (mesna) piyasaya sürülmesinden sonra hemorajik sistit artık doz sınırlayıcı olarak kabul edilmemiştir (Schoenike ve Dana, 1990). İfosfamid ile yapılan klinik çalışmalar, hastaya uygulanan tek yüksek dozların birkaç gün içinde böbrek yetmezliğine ve hastanın akut tübüler nekrozuna yol açabileceğini kanıtlamıştır (Ho vd., 1995). Uzmanları bu ilaç için bölünmüş doz programları geliştirmeye teşvik eden ana nedenlerden biri, bu ilacın yüksek dozlarda alınmasının neden olduğu zararlardan kaçınmaktır. Beş gün boyunca ifosfamid uygulaması ile hem mesane hem de renal toksisite oranı daha düşük görülmüştür (Marina vd., 2000).

Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ifosfamid ve siklofosfamidin toksisitesi benzerdir. Bulantı, kusma, miyelosupresyon (megakaryositlerin nispi korunması ile), hemorajik sistit, gonadal disfonksiyon ve bunun sonucunda hiponatremi, alopesi ve miyokard enfarktüsüne yol açan antidiüretik hormon benzeri bir etki içerir (yüksek dozlar ile) (Morgan vd., 1982; O'Connell ve Berenbaum, 1974). İnterstisyel pnömoni, siklofosfamid tedavisinin iyi tanımlanmış bir yan etkisi olmasına rağmen, insanlarda ifosfamidin neden olduğu interstisyel akciğer hastalığına ilişkin herhangi bir rapor bulunmamaktadır (Dohner vd., 1972).

3.1.4. İfosfamid ilacının toksisitesi

Siklofosfamidin yapısal bir analogu olan ifosfamid (İF), pediatrik hastalarda çeşitli tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir alkilleyici ajandır. Geçmişte (akut hemorajik sistit) kullanımının ciddi yan etkileri nedeniyle ifosfamidin kullanımı çok sınırlıyken, sodyum 2–merkaptoetan sülfonatın (Mesna) devreye girmesiyle ifosfamidin klinik kullanımı hızla artmıştır. Mesane için etkili bir profilaktik ajandır. İF'in neden olduğu nefrotoksisite glukoz, fosfat, bikarbonat, amino asitler ve protein gibi solütlerin subklinik tübüler israfını, asemptomatik Fanconi nefrotik sendromunu ve nadir böbrek yetmezliği vakalarını içerir (Skinner vd., 1993; Loebstein ve Koren, 1998).

İyi belirlenmiş akut nefrotoksisite vakalarının çoğu beş yaşından küçük çocuklarda veya daha yüksek kümülatif dozlarda ifosfamid alan çocuklarda meydana gelmiştir (Skinner vd., 1993). Bu toksisite, genellikle çoğu hastada Fanconi sendromuna bağlı klinik belirtilerle birlikte, ifosfamid tedavisinin kesilmesinden sonra uzun süre devam eder. İfosfamidin neden olduğu nefrotoksisitenin başlangıcı, doğası ve şiddetinde kişiler arası önemli değişkenlik olduğu bilinmektedir. Pek çok çocuğun böbrek toksisitesi çok azdır veya hiç yoktur, ancak çok azı ciddi şekilde etkilenir. Akut tübüler toksisite, tedavinin ilk kürünü takip edebilir veya kronik glomerüler ve tübüler hasar, ifosfamidin tamamlanmasından sonra birkaç ay sürebilir (Skinner vd., 2000). Nefrotoksisitede İF'in kendisinden ziyade 4–hidroksiifosfamid, klorasetaldehit ve akrolein gibi ifosfamid metabolitlerinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Mohrmann vd., 1994). Bu metabolitler renal tübüler glutasyonu tüketerek apikal plazma membranı içindeki tübüler taşıma proteinlerinin oksidatif hasarına yol açabilir. İF metabolitlerinin bu doğrudan toksik etkisine ek olarak, böbrek solütlerinin aktif taşınması için elektrokimyasal gradyanı oluşturan mitokondriyal enzimlerdeki hasarlar, Na^+ , K^+ , ATPase ve İF tarafından indüklenen Fanconi sendromunun patogenezinde önemli bir rol oynayabilir (Di Cataldo vd., 1999; Mohrmann vd., 1993).

İF nefrotoksisitesinin başlıca klinik bulgularından biri, değişen derecelerde proksimal tübüler disfonksiyondur (Rossi vd., 1995). Şiddetli nefrotoksisite durumlarında, idrar konsantrasyonunda azalma, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve böbrek yetmezliği gelişebilir (Tokuc vd., 1997; Loebstein vd., 1999). Bu akut nefrotoksisiteye hemen hemen her zaman proksimal tübüler disfonksiyon gelişimi eşlik eder (Ashraf vd.,

1994). Doku kültürü ve laboratuvar hayvanlarında, ifosfamidin Yoshida assit sarkomu, Ridgway osteosarkomu ve DS karsinosarkomuna karşı siklofosfamidden daha aktif ve daha az toksik olduğu bulunmuştur (Goldin, 1982).

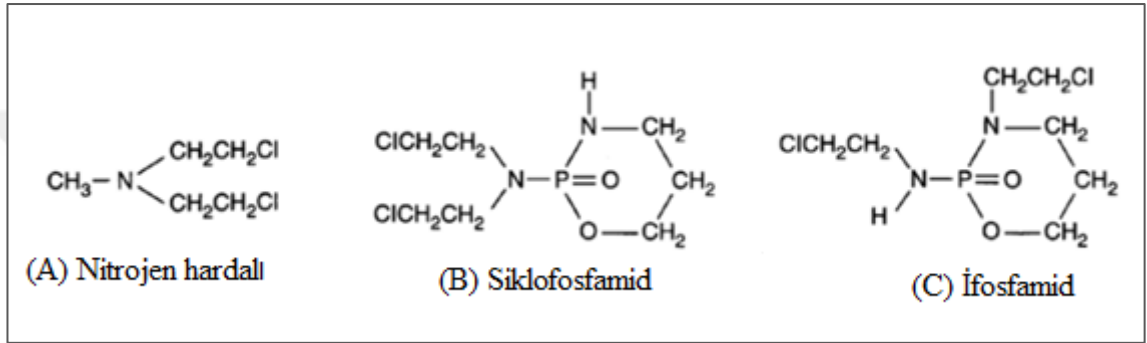
Standart bir İF dozu kullanan hayvan çalışmaları, hematolojik toksisiteyi ve ürotelyal toksisiteyi azaltmak için yüksek tümör hücresi üretiminde dört parçalı bir İF dozunun tek bir doza göre daha üstün olduğunu göstermiştir (Klein vd.,1984). Yürütülen sınırlı klinik çalışmalara rağmen, ifosfamidin sürekli infüzyonunun bolus etkisi ile karşılaştırıldığında aynı antitümör etkisi için hematolojik olarak daha az toksik olduğunu göstermiştir (Rodriguez vd., 1976). Bu nedenle, artan İF parçalanmasının doğal toksisitesinin bir kısmını dokulara ayırması mümkündür (Morgan vd., 1982).

Kanser hastalarında İF ve CP genel olarak CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2B6 bileşiklerinin verilmesiyle aktive edilir, bu işlem karaciğerde bir bütün olarak gerçekleşmektedir. Aktive metabolitler daha sonra eritrositler tarafından kan dolaşımı yoluyla tümör dokularına taşınmaktadır. Ayrıca aktif metabolitler organizmanın vücudundaki normal dokulara girerek konak toksisitesine neden olabilir. CPA için olağan doz sınırlı toksisite miyelosupresyondur (Bramwell vd., 1987).

İfosfamidin kimyasal yapısı, bileşiminde nörotoksisite, nefrotoksisite, hematolojik toksisite ve idrar toksisitesi dâhil olmak üzere bir grup toksisite içermektedir (Klastersky, 2003). Dozla sınırlı hematolojik toksisite miyelosupresyon, özellikle lökositopenidir. Miyelosupresyonun insidansı doza bağlıdır. Yüksek tek doz ifosfamid programı ile düşük kısmi doz ifosfamid programı karşılaştırıldığında, ilkinin daha fazla miyelosupresyon oluşturma eğiliminde olduğunu görülmüştür (Morgan vd., 1982). Ürotoksisite, ifosfamid dozlarını sınırlayan ve genellikle hemorajik sistit şeklinde kendini gösteren başka bir toksisite türüdür (Klastersky, 2003). Akrolein ve CAA İF'in ürotoksitesinin nedensel faktörü olarak kabul edilmiştir. İdrar yolunda idrar zehirlenmesi sürecini engelleyen olayın Mena'nın akrolein ile reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (Brock vd., 1979).

3.1.5. İfosfamidin çalışma mekanizması

Siklofosfamid ve ifosfamid, oksazafosforinler olarak alt sınıflandırmaya sahip alkilleyici ajanlardır. Oksazafosforinler, hücre dışı döngüye özgü ajanlardır. Birincil etki mekanizmaları, DNA sentezinin inhibisyonu ve ardından hücre ölümü ile sonuçlanan DNA alkilasyonudur. Oksazafosforinler kimyasal olarak nitrojen hardaldan oldukça farklıdır. Şekil 3.4'te gösterildiği gibi (A) nitrojen hardalı, (B) siklofosfamid ve (C) ifosfamidin sırasıyla yapısal formülleridir.



Şekil 3.4. (A) Nitrojen mustard, (B) siklofosfamid ve (C) ifosfamidin yapısal formülleri

Siklofosfamid, ekzosiklik nitrojen atomu üzerinde elektron çeken siklik bir fosfamid grubuna sahiptir. İfosfamid ise kimyasal yapısında ekzosiklik nitrojen atomuna bağlı kloroetil grupları ve biri ekzosiklik nitrojene bağlı olmak üzere endosiklik nitrojen atomuna bağlı bir siklik fosfamid grubu içermektedir (Hilton, 1984).

3.1.6. İfosfamid kullanım alanları

Siklofosfamidin yapısal bir izomeri olan ifosfamid, 1972'de erken klinik deneylere dâhil edilmiştir. Bazı siklofosfamid dirençli tümörlerin tedavisinde belirgin etkinliği ve daha düşük kemik iliği toksisiteleri nedeniyle daha yüksek dozların kullanılmasına izin verilerek yavaş yavaş kullanılmıştır. Son denemeler Ewing sarkomu, rabdomyosarkom ve yumuşak doku sarkomu dâhil olmak üzere birçok tümörün tedavisinde ifosfamidin yararlı bir ilaç olduğunu göstermektedir. İfosfamid, bu malignitelerin bazıları için birinci basamak tedavinin bir parçası olarak kabul edilmiştir. Nefrotoksisite yetişkinlerde yaygın bir yan etki olmasına rağmen, çocuklarda ifosfamid kullandıktan sonra nadiren önemli böbrek hasarı bildirilmiştir (Skinner vd., 1990). İnsanlarda yapılan

denemeler, ifosfamidin osteosarkom, yumurtalık kanseri, yumuşak doku sarkomu, küçük hücreli akciğer kanseri, lenfomalar ve testis kanserine karşı etkili olduğunu göstermiştir. Nükseden veya tedaviye dirençli testis kanseri için kurtarma tedavisi olarak kullanışlılığı nedeniyle, yakın zamanda ifosfamid bu malignitenin tedavisinde kullanım için onaylanmıştır (Barnett, 1982).

Ifosfamid 1972’de tanıtılmıştır. Erişkinler ile pediatrikte katı tümörlerin ve hematolojik malignitelerin tedavisinde rolü olduğu bulunmuştur (Colvin, 1999). Yetişkinlerde ifosfamid meme kanseri, jinekolojik maligniteler, testis kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, yumuşak doku sarkomu ve germ hücreli tümörler dahil olmak üzere çeşitli maligniteler için ikinci basamak tedavi olarak kullanılır (Nichols, 1995; Buda vd., 2003).

Ifosfamid ayrıca kemik ve yumuşak doku tümörleri dâhil olmak üzere birçok pediatrik katı tümörün tedavisinde önemli bir rol oynar. Wilms tümörleri, nöroblastomlar ve germ hücreli tümörleri gibi seçilmiş bir grup yüksek riskli hastada kullanılmıştır (Carli vd., 2003). Hem dirençli hem de nükseden lenfomalar ve ayrıca lösemiler, kemik iliği veya kök hücre nakli olsun veya olmasın ifosfamid ile tedavi edilmiştir (Hagemeister, 1999; Chang, 1995).

3.2. Potansiyometri

Potansiyometri, referans elektrot ve uygun indikatör elektrot ile oluşturulan elektrokimyasal hücrede ölçülen potansiyel değerleri kullanılarak hücrenin çözeltisindeki iyonların nitel ve nicel analizinin yapıldığı yöntem olarak tanımlanabilir (Skoog vd., 1998).

Potansiyometri, nispeten düşük maliyetli enstrümantasyon ile geniş bir doğrusal aralığın yanı sıra yüksek hassasiyet, doğruluk ve kesinlik sağlayan güçlü ve çok yönlü bir analitik yöntemdir. Ek olarak, potansiyometrik işlemler piridin koenzimleri ve flavin türevleri gibi önemli biyolojik bileşiklerin redoks özelliklerini aydınlatmak için de yaygın olarak kullanılmaktadır (Wang, 1988).

Potansiyometrik yöntemlerde diğer yöntemlerde olduğu gibi bir potansiyel uygulamak gerekli olmadığından sinyal iletimi açısından tüm elektroanalitik tekniklerin en basiti

olarak kabul edilebilir. Potansiyometride oluşan sinyal, çalışma elektrotunda oluşan potansiyeldeki bir düşüş nedeniyle ortaya çıkar. Bu durum ise genellikle sadece ilgilenilen iyon için geçirgen olan bir membrana dayanmaktadır (Kubáň ve Hauser, 2009).

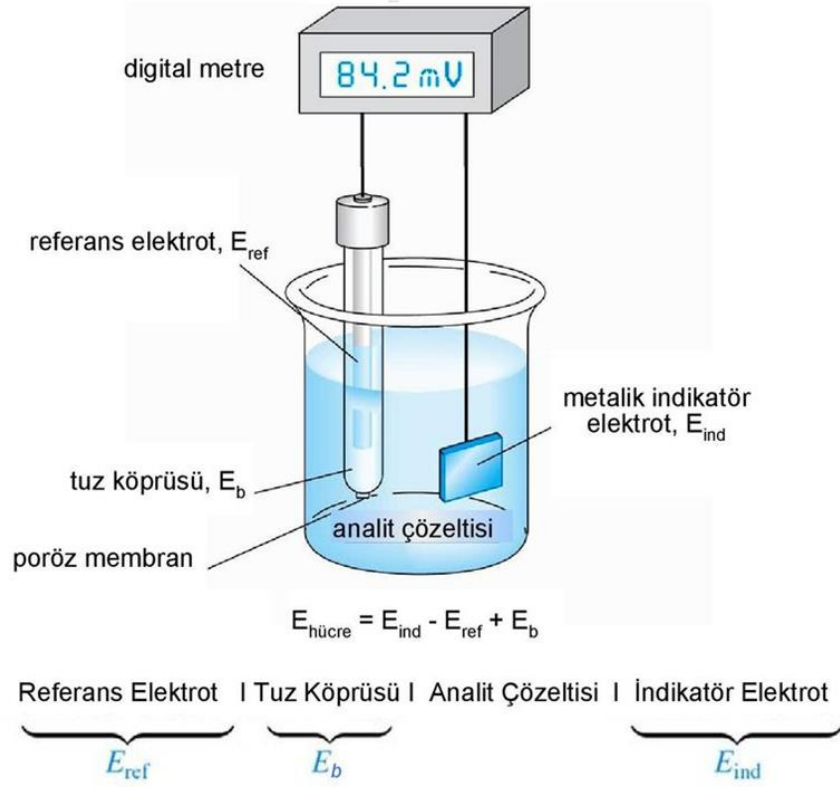
3.3. Potansiyometrik Tayin Teknikleri

Potansiyometrik bir hücrede, indikatör elektrotu bir referans elektrot veya “dış referans elektrot” olarak adlandırılan elektrot ile birlikte kullanılmalıdır. Referans elektrotu, genellikle AgCl ile kaplanmış bir Ag telinden oluşmaktadır.

Bir iyon-seçici elektrot (İSE) durumunda ise, hücrenin ölçülen elektrokimyasal potansiyel farkları (İSE’ye karşı dış referans elektrot potansiyelleri) çözeltinin iyon aktivitesinin logaritması ile doğrusal bir bağımlılık sunmaktadır. Potansiyometrik ölçümler sırasında, akım yaklaşık 10^{-6} μ A ve yüksek giriş empedanslı bir milivolt-metrenin kullanılmasıyla üretilmektedir.

Herhangi bir potansiyometrik iyon-seçici sensörün temel bileşeni indikatör elektrottur. İndikatör elektrotlarda algılama malzemesi iyonofor olarak adlandırılmaktadır. Bir indikatör elektrodun herhangi bir numune içerisindeki diğer iyonların varlığında analite verdiği tepki seçicilik olarak ifade edilmektedir. Bir iyon, organik ve sulu fazlar arasındaki sınırdan geçebilirse, iyon-seçici membrandaki algılama materyali (iyonofor) tarafından algılanacaktır.

Daha sonra iki fazda farklı potansiyellerin oluşmasıyla bir elektrokimyasal dengeye ulaşılabılır. Sonuçta membranlar arasında oluşan potansiyel fark, daha sonra yalnızca bu spesifik iyonun iki çözelti fazındaki ve ayrıca zar fazındaki aktivitesi tarafından yönetilecektir (Faridbod vd., 2007). Potansiyometrik analiz için tipik bir hücre şekli Şekil 3.5’te gösterilmiştir.



Şekil 3.5. Potansiyometrik analiz için tipik bir hücre

Potansiyometrik yöntemler iki grup altında toplanabilir;

- Doğrudan potansiyometrik metot
- Potansiyometrik titrasyon metodu.

3.3.1. Doğrudan potansiyometrik metot

Potansiyometrik ölçüm yönteminde yaygın olarak kullanılan doğrudan potansiyometrik ölçüm metodunun kolaylığı, iyonun konsantrasyonuna karşı ölçülen potansiyelin grafiğe geçirilmesiyle elde edilebilen kalibrasyon eğrisinden gelir. Doğrudan potansiyometrik ölçümleri basit bir şekilde gerçekleştirilebilir, çünkü ölçümlerde bir indikatör elektrot ile referans elektrot doğrudan kullanılabilir. Analitin konsantrasyonunu doğrudan ve seçici olarak ölçme imkânı sunan ve yaygın olarak kullanılan en önemli analitik yöntemlerden biridir. Doğrudan potansiyometrik ölçme yönteminin uygulaması kolay olsa da bazı dezavantajlar içermektedir. Dezavantajlarından biri pek çok

potansiyometrik ölçmelerde bulunan "sıvı bağlantı" potansiyelidir. Bu bağlantı potansiyeli, ölçülen değerlerin doğruluğuna bir sınırlama getirmektedir (Durst, 1968).

3.3.1.1. Nernst eşitliği

Nernst eşitliğinin kullanılmasıyla analitin doğrudan potansiyometrik tayini deneysel olarak çok kolaydır. Yalnızca ilgilenilen iyon-seçici elektrottan ve potansiyeli kesin olarak bilinen ve kararlı olan uygun bir referans elektrottan oluşan bir hücrenin hücre potansiyelinin ölçülmesi yeterlidir. Analit türlerinin aktivitesi için Nernst denklemi daha sonra gözlenen hücre potansiyeli kullanılarak çözülür. Bununla birlikte, ne yazık ki, ölçülen hücre potansiyelinin yorumlanması genellikle çok zordur, çünkü ölçülen hücre potansiyeli aynı zamanda bir sıvı bağlantı potansiyeli terimini, yani E_j 'yi içermektedir.

$$E_{cell} = E_{ind} - E_{ref} + E_j \quad (3.1)$$

Örneğin, bir tek değerli anyon X^- 'e yanıt veren iyon-seçici bir elektrot için,

$$E_{cell} = E_{ind}^{o'} - \frac{RT}{F} \ln a_{x-} - E_{ref} + E_j \quad (3.2)$$

ve

$$a_{x-} = \text{antilog} \frac{1}{0,1984T} (-E_{cell} + E_{ind}^{o'} - E_{ref} - E_j) \quad (3.3)$$

E_{ind} : İndikatör elektrot potansiyeli

E_{ref} : Referans elektrot potansiyeli

T: Kelvin cinsinden sıcaklık (0 °C için 273,15 K)

Tüm potansiyel terimler milivolt cinsindendir.

Ayrıca, burada dikkat edilmesi gereken şey, $E_{ind}^{o'}$ indikatör elektrot normal anlamında "standart potansiyeli" olarak kabul edilemeyeceğidir. Diğer bir deyişle, iç membran faz sınırının potansiyellerini, asimetri potansiyelini ve iç referans elektrotun katkılarını içerdiğinden, cam pH elektrotunun (sıfır potansiyeli) ile çok benzerdir. Bu nedenle, Denklem (3.3)'ün uygulanabilmesi için E_{ind} değeri her elektrot için ayrı ayrı

değerlendirilmelidir. Nernst eşitliğinin direkt değerlendirilmesinin dezavantajlarından biri, bulguların iyonik aktivite cinsinden olması gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Konsantrasyon, analizlerde olağan ilgi miktarı olduğundan, aktiviteyi konsantrasyona dönüştürmek için aktivite katsayısı verilerinin mevcut olması gereklidir (Malmstadt ve Winefordner, 1959).

3.3.1.2. Konsantrasyon hücre teknikleri

Sıfır noktası teknolojisi ilk kez 1928’de Debrockere tarafından uygulanmıştır (De Brouckère, 1928). Pratik bir prensib olarak, sıfır noktası potansiyometrik tekniği, bilinen (spesifik) bir bileşime sahip bir çözeltinin, analiz edilecek çözeltiyle (analitik çözelti) karşılaştırıldığı basit bir konsantrasyon hücresi tekniği olarak yorumlanabilir. Bu olağan işlem, belirtilen tipteki özdeş sensörler arasında ölçüldüğünde sıfır hücre potansiyeli ile gösterildiği gibi, diğer yarım hücreyle eşleşmesi için yarım hücre çözeltisinin bileşiminin ayarlanmasıyla olmaktadır (Malmstadt ve Winefordner, 1959). Bu tip bir konsantrasyon hücresinin genel durumu için, hücre potansiyeli şu şekilde verilebilir;

$$E_{cell} = \frac{RT}{nF} \ln \frac{C_1 \gamma_1}{C_2 \gamma_2} + E_j \quad (3.4)$$

E_{cell} : Hücre potansiyeli

E_j : Sıvı temas potansiyeli

R : İdeal gaz sabiti (8,314 J/molK)

F : Faraday sabiti (96486 J/volt)

C : Konsantrasyon (mol/L)

γ : Aktivite katsayısı

Her bir yarı-hücrede yeterli miktarda inert elektrolit kullanıldığında, iki yarı-hücre arasındaki elektrolit konsantrasyonu farkı nedeniyle E_j değeri ihmal edilebilir hale gelir. Aynı zamanda, inert elektrolit tarafından sağlanan sabit ve yüksek iyonik kuvvet

nedeniyle iki yarım hücrede aktivite katsayıları yaklaşık olarak eşit olacaktır (Malmstadt vd., 1960; Malmstadt ve Winefordner, 1961).

Denklem (3.4)'deki bilinenler yerine konulup tekrar düzenlenirse aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$E_{cell} = \frac{59,61}{n} \log \frac{C_1}{C_2} \quad (3.5)$$

Özetle, her iki yarı-hücrede sıcaklık aynı (genel olarak 298 K) olduğunda, hücre potansiyeli sadece iyon türlerinin konsantrasyon oranına bağlıdır. Denklem (3.5)'te $E_{cell} = 0$ olduğunda, analit konsantrasyonu C_1 , bilinen konsantrasyon C_2 'ye eşit olur. Bilinen yarı-hücredeki konsantrasyon hacimsel olarak değiştirilirse, yani inert elektrolit çözeltisiyle seyreltme yoluyla veya iyon türlerinin derişik bir çözeltisinin eklenmesiyle, bilinen konsantrasyon C_2 'yi hesaplamak için olağan seyreltme düzeltme faktörü uygulanabilir (Durst vd.,1968).

3.3.1.3. Kalibrasyon eğrileri

Elektrot potansiyelinin herhangi bir türün konsantrasyonu veya aktivitesi ile direkt ilişkili olduğu yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri, deneysel bir titrasyon eğrisi oluşturma yöntemidir. Veriler genel olarak yarı logaritmik grafik kağıdına çizilir ($E_{cell} - \log a_i$), bu da elektrot davranışına ve iyonik yüke bağlı olarak doğrusal bir eğimle bir titrasyonla belirlenir. Daha karmaşık sistemler için, test çözeltilerinin arka planına yaklaşan veya test çözeltisindeki girişimleri ve varyasyonları ortadan kaldıracak fazla miktarda inert elektrolit (artı elektrolit olmayanlar, tamponlar, vb.) içeren kalibrasyon çözeltileri kullanmak gereklidir. Bu iki yöntem, aktiviteden kaynaklanan etkileri içeren “formal potansiyellerin” bir kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasına eşdeğerdir. Sıvı bağlantı potansiyelleri ve hücre potansiyelini etkileyen herhangi bir arka plan türü. Bu iki titrasyon yönteminden birinin seçimi sistemine dayalıdır. Çoğu biyolojik sistem ve deniz suyu gibi test çözeltisinin arka plan konsantrasyonunun yüksek olduğu bazı durumlarda, arka planı etkili bir şekilde doldurmak çok zorluktan ve test çözeltisine yaklaşan bir dizi arka plan titrasyon çözeltisi gerekli olacaktır. Daha az karmaşık sistemler için veya hücre potansiyeli ile konsantrasyonu daha kolay ilişkilendirmek için

aktivite katsayısının nispeten sabit tutulmasının istendiği sistemler için, fazla bir inert elektrolit veya tampon çözeltisi genellikle yeterli olacaktır.

Bu teknik, aynı anda üç işlevi yerine getiren TİSAB çözeltisi (buzlu asetik asit, sodyum klorür ve pH'ı sodyum hidroksit kullanılarak pH 5,0–5,5'e ayarlanmış sodyum sitrat içeren çözelti) ile hem standartların hem de numunelerin 1:1 seyreltilmesine dayanır;

- İyonik kuvvet, TİSAB'de bulunan yüksek seviyedeki iyonlarla sabitlenir.
- Çözelti, hidroksitin karışmadığı bir aralıkta tamponlanır.
- Mevcut herhangi bir Fe^{3+} veya Al^{3+} sitrat tarafından kompleks haline getirilerek bağlı florür salınır.

Bu yöntem, idrardaki florür veya hava kirliliği monitörlerindeki temizleyicilerden gelen florür gibi çok çeşitli sulu sistemlerde düşük florür seviyelerinin belirlenmesinde uygulama imkânı bulmaktadır (Frant ve Ross, 1968).

3.3.1.4. Elektrot kalibrasyonu

Titrasyon eğrisi yöntemleriyle yakından ilişkili bir teknik, elektrodu bir veya daha fazla standart çözeltiyle titre etmek ve hücre potansiyeliyle konsantrasyonun logaritması arasında doğrusal bir ilişki varsaymaktır. Bu, aslında pH ölçümünde kullanılan teknikle aynıdır ve bilinmeyen aktivite, standart çözeltiler ile bilinmeyen çözeltiler arasındaki potansiyel fark olarak tanımlanabilir. Bilinmeyen çözeltiyi parantez içine alan iki standart çözeltinin kullanılması hem elektrot sistemi hem de yanıt eğimi için "sıfır potansiyel" E° 'yi kurarak yöntemin güvenilirliğini artırır.

Bu işlem, elektrotun teorik olmayan tepki özelliklerinin çoğuna izin verecektir. Bu kalibrasyon prosedürlerinin voltametri tayinlerini yönlendirmek için uygulanması, iyonların aktivitesine veya konsantrasyonuna karşılık gelen hücre potansiyelinin logaritmik okumasıyla sağlanan tipte bir pH metrenin kullanılmasıyla kolaylaştırılır. Tek değerli katyon seçici sensörlerin, yani alkali metallerin ve gümüşün doğrudan okunması için geleneksel pH ölçer yeterli olacaktır, ancak tek değerli anyonlar ve iki değerlikli katyonlar ve anyonlar için özel bir sayaç tipi gereklidir. Tek değerli anyonlar için, pH metredeki basit bir polarite–ters çevirme anahtarı (veya pH ölçeğinin tersine çevrilmesi) yeterli olacaktır. İki değerlikli iyonlar için, hücre potansiyelini iyonik

aktivite veya konsantrasyonla ilişkilendirmede Nernst $RT/2F$ faktörü için hazırlık yapılan daha yeni bir sayaç tipine (Orion Serisi 400) ihtiyaç vardır.

Uygun kalibrasyon çözeltileri kullanılarak, bu tip bir cihaz ppm, molarite, normalite vb. gibi çeşitli konsantrasyon terimlerinde doğrudan okuma yapılabilir ve ayrıca su sertliği ölçümlerinin yapılmasında da kullanılabilir. Bu tür bir cihazın pH metre olarak kullanımıyla pH ölçümünün kolaylaştırıldığı gibi elektrotun iyon-seçici tayinlerinin de basitleştirir. Bununla birlikte, cam pH elektrotu cevabında daha tutarlı bir şekilde Nernst davranışı sergiler iken, iyon-seçici sensörlerin bazıları, teorikten iki veya üç milivolt kadar daha az cevap eğimleri ile biraz daha az Nernst davranışına sahip olma eğilimindedirler. Bu durum, en azından şimdilik, doğrudan okuma için uygun eğim düzeltmesinin uygulanabildiği durumlarda, basamaklama kalibrasyon yönteminin kullanılmasını gerektirir. Bu yöntemin kesinlik ve doğruluğunda hafif bir düşüş olmasına rağmen, nispeten küçük bir hata olarak kabul edilir. Ayrıca, bu sensörlerden birinin yanıtı belirlendikten sonra, nispeten sabit kaldığı ve böylece gerektiğinde tek bir referans çözeltisi kullanılarak "sıfır potansiyelin" yalnızca periyodik olarak kontrol edilmesi için çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Frant ve Ross, 1968).

3.3.2. Potansiyometrik titrasyon

Potansiyometrik kalibrasyon yönteminin sunduğu avantajlardan birisi Nernst denklemine bağlı doğrudan potansiyometrik yöntemin tamamen tersi olan ve artan ölçüm zamanı ve uygulama zorluğuna rağmen doğruluk ve hassasiyette bir artış sağlamasıdır.

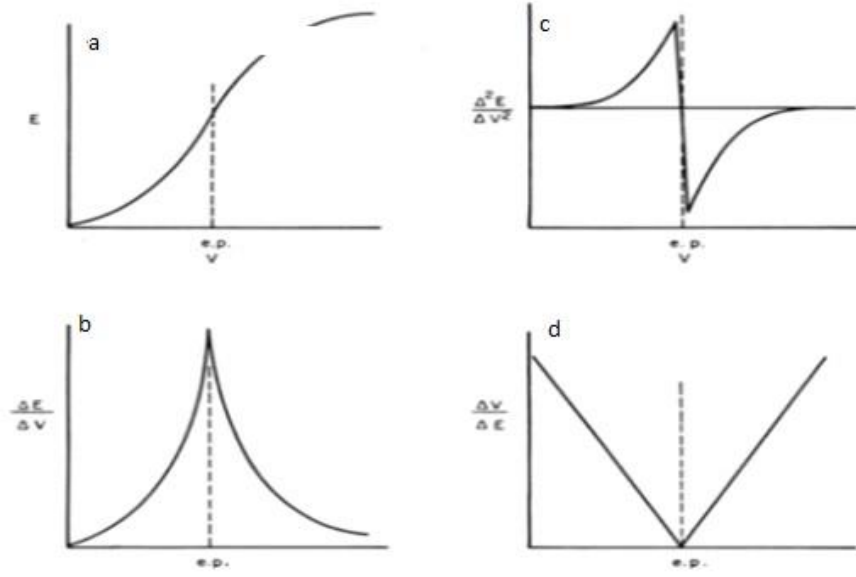
Titrasyon teknikleri yaygın olarak uygulanabilir ve çeşitli reaksiyonlara dayanabilir: nötralizasyon (asit-baz), çökeltme, redoks ve kompleksleşmedir. Ayrıca, kalibrasyon reaksiyonunun stokiyometrik olması, bağıl olarak hızlı olması ve tamamlanabilir olması gereklidir. Bir kalibrasyondaki kritik sıkıntı, kesin, reaksiyona giren tiplerin eşdeğer miktarlarda bulunduğu noktayı belirlemektir. Hücre potansiyeli grafiğinin bükülme noktası, eklenen reaktifin hacmine karşı tam veya nispeten bu eşdeğerlik noktasına karşılık gelmektedir. 1:1 olmayan reaksiyonlar durumunda, bu, aynı titrasyon eylemi kullanılarak ve simetrik olmayan titrasyon eğrisinin bükülme noktasının denklik noktası

olarak keyfi olarak atanmasıyla bilinen bir analat miktarına karşı titrantın standardize edilmesiyle kolaylıkla gerçekleştirilebilir.

Tipik titrasyon eğrisinin eşdeğerlik noktası iki şekilde belirlenebilir;

- İlk yöntem, eşdeğerlik noktası hücrelerinin potansiyelinin önce standartlar kullanılarak ölçüldüğü ve daha sonra bu potansiyele ulaşmak için gereken reaktif hacminin bulunduğu yöntemdir.
- Eşdeğerlik noktası grafiksel olarak bulunabilir.

Eşdeğerlik noktası belirlemek için yapılan titrasyon, sıradan titrasyonlara tamamen benzerdir ve verilerin kaydedilmesi gereksiz olduğundan uygun ve hızlıdır. Bu basit yöntemin kesinliği, eşdeğerlik noktası potansiyelinin tekrarlanabilirliğine bağlıdır. Ancak, hücre potansiyel–hacim eğrisinin normal olarak eşdeğerlik noktasına yakın eğiminden dolayı ± 10 mV'a kadar bu potansiyel ölçümü genellikle yeterince yüksek hassasiyetle sonuçlanır. Eşdeğerlik noktasını bulmanın en klasik yöntemi grafik yöntemidir. Maksimum eğim noktasını bulmak için hücre potansiyeli ile hacim titrasyon eğrisinin incelenmesi gerekir. Bu yöntemde, eşdeğerlik noktasına ulaşmak için, eşdeğerlik noktası geçilinceye kadar artışlar azaltıldıkça, titrantın nispeten büyük alikotları eklenir. Ekleme işlemlerinden sonra sistemin dengeye gelmesi için yeterli süre beklenmelidir. Bu genellikle hücrenin zamana karşı potansiyelini gösteren bir kayıt cihazı kullanılarak kolayca yapılır. Eğrinin oluşturulması ve maksimum eğim noktasının belirlenmesi, kişisel yargı nedeniyle hataya neden olabilir. Eşdeğerlik noktası, dönüm noktasının yakınında küçük, eşit boyutlu kalibratör artışları eklenerek ve kalibrasyon verilerinin birinci veya ikinci türev eğrilerinden dönüm noktası değerlendirilerek genellikle daha uygun ve doğru bir şekilde bulunabilir. Birinci türev durumunda, verilerin eğiminin, $\Delta E / \Delta V$ 'nin maksimum olduğu nokta, denklik noktasına karşılık gelir. İkinci türev verilerini kullanan başka bir yöntem, $(\Delta^2 E) / (\Delta V^2)$ 'nin sıfır olduğu, yani birinci türevin maksimumuna karşılık geldiği noktadan eşdeğerlik noktasını hesaplar. Eşdeğerlik noktası, bir grafiğin çizilmesine ve yorumlanmasına gerek kalmadan hesaplandığından, bu yöntem yukarıda belirtilen kişisel hataya daha az eğilimlidir. Şekil 3.6'da tipik titrasyon eğrileri gösterilmiştir.



Şekil 3.6. Titrasyon eğrileri a) potansiyele karşı titrant hacmi ($E - V$), b) birinci türev eğrisi ($\Delta E/\Delta V - V$), c) ikinci türev eğrisi ($\Delta^2 E/\Delta V^2 - V$), d) tahmin edilmiş eğri ($\Delta E/\Delta V - V$)

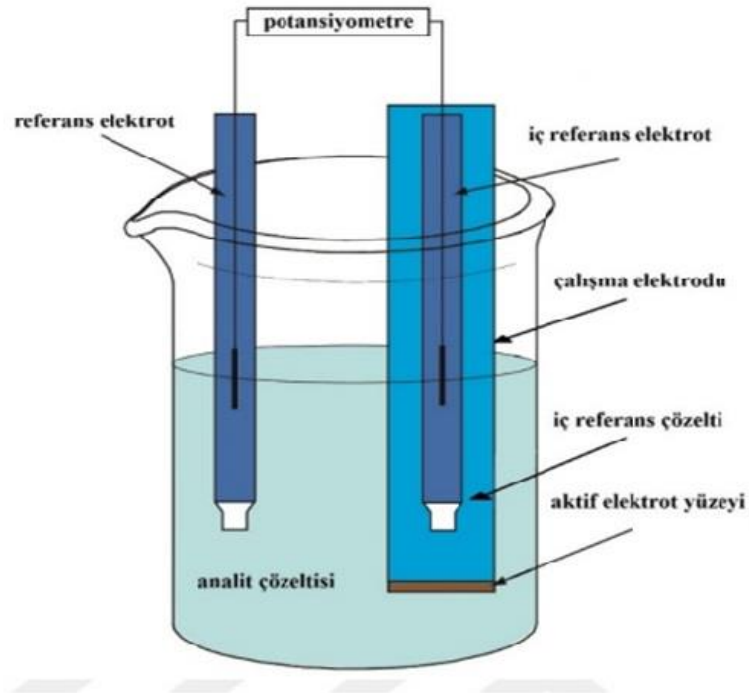
Çok az ilgi görmüş olan titrasyon verilerini değerlendirmenin son bir yöntemi, $\Delta V/\Delta E$ 'ye karşı titrant hacminin çizilmesine dayanmaktadır. $\Delta E/(\Delta V)$ 'ye göre hesaplanması biraz daha az uygun olsa da ΔE 'nin değerleri tek tip tamsayılar olmayacağından, bu yöntemle bazı avantajlar elde edilir.

Bu tip tipik bir çizim için eşdeğerlik noktası civarında, eğrilerin birbirini kesen iki düz çizgiden ve eşdeğerlik noktasında hacim ekseninden (Gran'a göre) oluştuğu görülmektedir (Anfält ve Jagner, 1969). Bazen, tam eşdeğerlik noktasında düz çizgilerden bir sapma ortaya çıkar. Buna rağmen, düz kısımlar tahmin edilirse, hacim ekseninde kesişirler. Ayrıca, çizgilerin eğimleri reaksiyona giren iyonların yüklerinin göstergesidir, yani aynı yükteki iyonlar için çizgiler eşdeğerlik noktası etrafında simetriktir, farklı yüklü iyonlar için ise eğimler farklı olacaktır. Bu teknik, nötralizasyon, çökeltme, kompleksleşme ve redoks titrasyonlarına eşit derecede uygulanabilir. Potansiyometrik titrasyonların yüksek doğruluğu ve kesinliği geniş çapta kabul görmektedir. Eşdeğerlik noktası hacmi E_j , E° ve E_{ref} 'ten bağımsız olduğundan, titrasyon yöntemleri aynı zamanda, eşleştirilmiş konsantrasyon hücresi ölçümleri

dışında, doğrudan potansiyometrik verilerin değerlendirilmesinin zor olduğu, sulu olmayan sistemlerde de genellikle kullanılabilir. Hız ve çok seyreltik çözeltilere uygulama dışında, doğrudan potansiyometrinin potansiyometrik titrasyonlara göre tek belirgin avantajı, yüksek doğruluğun gerekli olmadığı değişen sistemlerin sürekli izlenmesi içindir. Potansiyometrik titrasyonların doğrudan potansiyometriye göre bahsetmeyi hak eden ek bir avantajı, iyon-seçici sensörlerin mevcut olmadığı diğer türlerin belirlenmesinde seçici iyonun titrant olarak kullanılması olasılığıdır. Bunun mükemmel bir örneğini sağlayan bir örnek, florür ile titrasyon yoluyla lityumun belirlenmesidir (Baumann, 1968).

3.4. Potansiyometrik Ölçüm Sisteminin Bileşenleri

Potansiyometrik sistem terimi, bir analit çözeltisi (elektrolitik çözelti), bu çözeltiye daldırılmış bir referans elektrotu, bir çalışma elektrotu (indikatör) ve bu elektrotlarla temas halinde sabit bir potansiyometre içeren bir test hücresine verilir. Analit çözeltisine daldırılmış çalışma elektrodunda, mevcut iyon veya iyonların aktivitesine bağlı olarak bir potansiyel oluşur. Şekil 3.7’de basit bir potansiyometrik sistem gösterilmiştir.

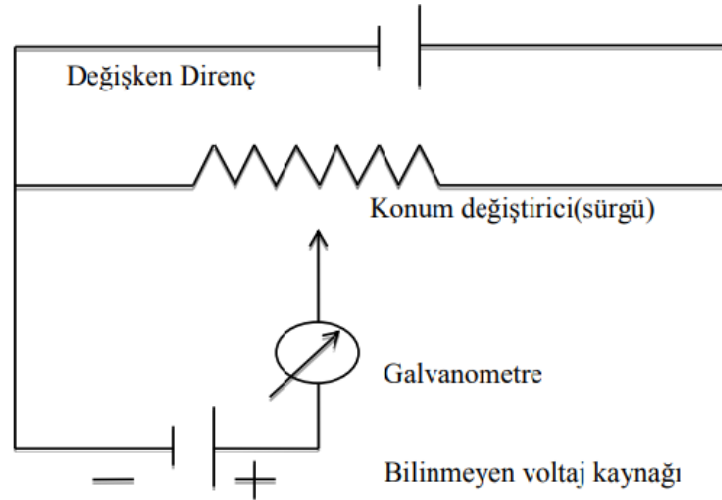


Şekil 3.7. Basit bir potansiyometrik sistem (Aydın, 2012)

3.4.1. Potansiyometre cihazı

Potansiyometride potansiyel ölçümlerinin doğru bir şekilde yapılabilmesi için devreden küçük bir akım geçmesi gerekir (açık devre koşulları). Bunun nedeni, devreden değişen miktarlarda akım geçirildiğinde teorik olarak gözlemlenmesi gereken potansiyel değerlerden farklı potansiyellerin okunmasına neden olabilmesidir. Elektrokimyasal hücrede akım akışını engellemek için yüksek dirençli voltmetreler kullanılmalıdır. Böylece geçen akımın çok küçük değerleri tutulabilir.

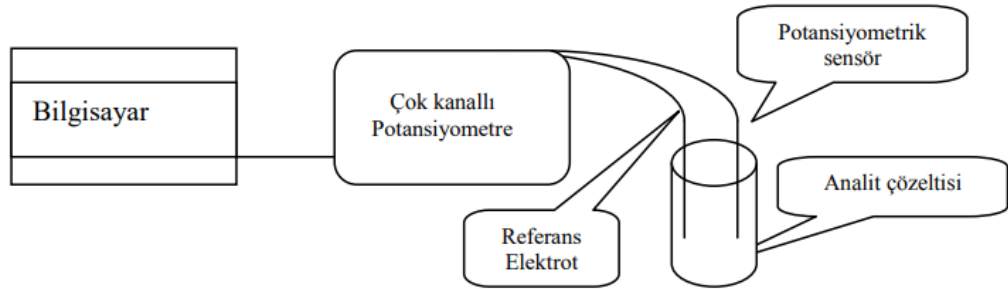
Potansiyometre, dışardan uygulanan fiziksel etkilerle değeri değiştirilebilen dirençtir. Potansiyometride, uygun bir indikatör elektrotunun potansiyeli, bir referans elektrota, yani sabit potansiyeli bir elektrota karşı ölçülmelidir. İndikatör elektrotu analit çözeltisi ile doğrudan temas halindeyken, referans elektrotu genellikle çeşitli şekillerde bir tuz köprüsü ile analit çözeltisinden ayrılmaktadır. İşaret elektrotunun elektrot potansiyeli, genellikle çözeltideki analit aktivitesinin logaritması ile doğru orantılıdır. Potansiyometrik yöntemler, titrasyonun son noktasını belirtmek için kullanılmış ve sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kullanım on dokuzuncu yüzyılın sonundan beri bilinmektedir. İyon-seçici elektrotlarla potansiyometriklerin doğrudan belirlenmesi, esas olarak 20. yüzyılın ikinci yarısında geliştirilmiştir. Şekil 3.8'de bir potansiyometrenin çalışma prensibi şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Potansiyometrenin çalışma prensibinin şematik olarak gösterimi (Topcu, 2009)

Ayarlanabilen direncin uygun konumu ile güç kaynağı (standart) potansiyelinin bilinen kısmı bilinmeyen potansiyele karşı grafiğe geçirilmektedir. İki potansiyel eşit olur olmaz galvanometreden akım geçmez. Bu şekilde bilinmeyen potansiyel değişken direncin konumundan okunabilir (Yolcu, 2001).

Potansiyometrik sistem; Bir test hücresinden (analit çözeltisi), ilişkili bir indikatör elektrotundan (değişken potansiyel) ve bir referans elektrottan (sabit potansiyel) ve kararlı bir potansiyometreden oluşur. Bunlara ayrıca “potansiyometrik hücre elemanları” da adı verilir. Şekil 3.9’da bilgisayar kontrollü bir potansiyometrik sistemin elemanları şematik olarak görülmektedir. Analit çözeltisine daldırılan indikatör elektrotunda, mevcut iyon veya iyonların konsantrasyonuna bağlı olarak bir potansiyel değişikliği meydana gelir. Bu potansiyel değişim ölçülerek iyonların konsantrasyonları belirlenebilir (Yolcu, 2001).



Şekil 3.9. Bilgisayar kontrollü bir potansiyometrik sistemin elemanları

3.4.2. Referans elektrotlar

Hücrede kullanımı içerisinde potansiyeli değişmeden kalabilen elektrotlara referans elektrotlar adı verilmektedir. Bu elektrotlar, elektrik potansiyeli yüksek doğrulukla bilinmesi gereken yarı-hücre olarak sınıflandırılır. Aslında bu elektrotlar analitten hiçbir şekilde etkilenmezler. Standart hidrojen elektrotu, elektrokimyasal cihazlarda temel bir referans eleman rolünü oynar; ancak uygulamada birçok güçlükleri vardır. Bu nedenle, çoğu deneyde ikincil referans elektrotları tercih edilir. İkincil bir referans elektrot aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır;

- Kimyasal ve elektrokimyasal olarak tersinir olmalıdır, yani potansiyeli nernst denklemi tarafından yönetilir ve zamanla değişmez.
- Elektrottan küçük bir akım geçtiğinde ve bu kadar küçük bir akım akışından sonra (yani polarize olmayan bir elektrot) esas değerine geri döndüğünde potansiyel neredeyse kararlı kalmak gerekmektedir.
- Potansiyelin termal katsayısı küçük olmak gerekmektedir.
- Hiçbir referans elektrot bu üstünlüklerin hepsini aynı derecede sunmasa da bu ideal davranışa yaklaşan elektrotlar vardır.

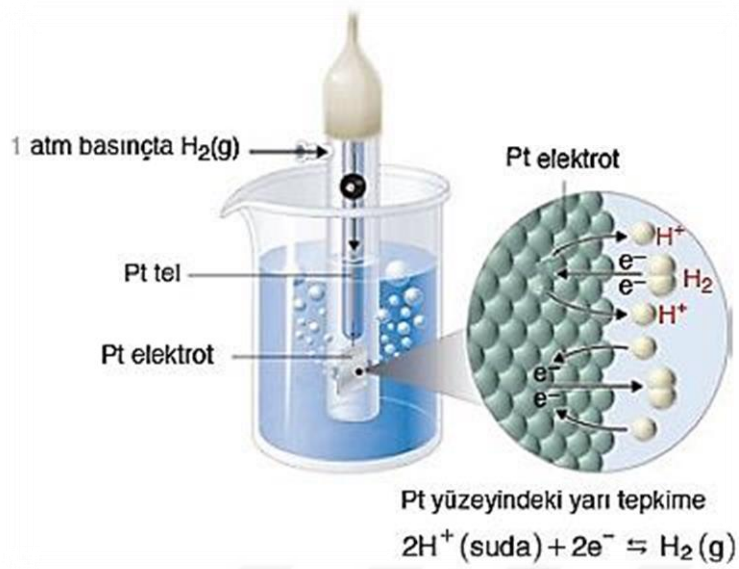
Referans elektrot, çalışan bir elektrotun potansiyelinin kontrolüne veya bu referans elektrota göre bir indikatör elektrotunun potansiyelinin ölçülmesine izin vermektedir. Elektrot reaksiyonlarının hızı, ürünü ve ürün dağılımı elektrot potansiyeline bağlıdır. Herhangi bir elektrokimyasal cihaz tasarlamak veya herhangi bir anlamlı ölçüm yapmak için elektrot potansiyeli bilgisi son derece önemlidir. Akım bir elektrokimyasal hücreden geçtiğinde, araştırılan elektrotun elektrot potansiyeli için iyi tanımlanmış bir değere sahip olmak veya potansiyelini kontrol etmek için elektrotlardan birinin potansiyeli pratik olarak sabit kalmalıdır– bu referans elektrottur. İdeal olarak polarize olmayan bir elektrot veya davranışı ona yakın olan bir elektrot, referans elektrot görevi görebilir (Kissinger ve Heineman., 2018).

3.4.2.1. Standart hidrojen elektrodu

Standart hidrojen elektrotu, elektrokimyada birincil standart referans elektrottur. Aşağıdaki tersinir dengeye dayanmaktadır;



Tanım olarak, bu elektrotun potansiyeli tüm sıcaklıklarda “ $E_{SHE} = 0,0000$ ” kabul edilir. Hidronyum iyonlarının aktivitesini 1'e ayarlamak zor olduğundan, pratik amaç için 10^{-2} veya 10^{-3} mol/L konsantrasyonlu hidroklorik asit kullanılır. Elektrotun potansiyeli, hidroklorik asidin iyi bilinen aktivite katsayıları kullanılarak hesaplanabilir. Literatürde, birkaç dahiyane hidrojen elektrot yapısı bulunabilir (Ives vd.,1961). Şekil 3.10'da standart hidrojen elektrodu gösterilmiştir.



Şekil 3.10. Standart hidrojen elektrodu (Eren, 2006)

Standart hidrojen elektrotu, çok hassas ölçümlerin yapılmasına olanak tanır; ancak zorlu kullanım, kullanımını kısıtlar. Örneğin, hidrojen gazı, özellikle oksijen, H_2S , AsH_3 , SO_2 , CO ve HCN açısından en yüksek saflıkta olmalıdır, çünkü bu gazlar platin elektrodu zehirler. HCl gibi uçucu maddeler hidrojen gazı ile çözeltiden temizlenebilir, elektrotta metaller indirgenebilir, redoks sistemleri elektrot potansiyelini etkileyebilir. Bu, standart hidrojen elektrotunun pratik önemini kaybettiğini, ancak birincil standart olarak rolünü sürdürdüğünü anlamak için yeterli olacaktır (Kahlert 2010).

3.4.2.2. Gümüş/Gümüş klorür referans elektrot

İkinci türden bu elektrot, pratik ölçümlerde en kullanılan referans elektrottur, çünkü yapısı çok basittir, potansiyel çok iyi tekrarlanabilir ve son olarak, fakat en az değil, bu elektrot cıva içermemektedir. Normalde, bir gümüş tel, termal veya elektrokimyasal olarak elde edilebilen gümüş klorür ile kaplanmaktadır (Galster ve pH-Messung, 1990).

Elektrokimyasal olarak üretilen filmler, termal olarak üretilen filmlerden daha incedir. Ticari olarak temin edilebilen bir gümüş/gümüş klorür elektrotunun yapısı, kalomel elektrotuna benzerdir. Bir gümüş/gümüş klorür elektrotu hazırlamak için çok basit bir yöntem Thomas tarafından tarif edilmiştir (Thomas 1999).

Gümüş/gümüş klorür bazlı referans sistemler çok küçük boyutlarda üretilebildiğinden, genellikle mikrosistemlerde kullanılırlar (Mroz 1998). Bu referans sistemlerindeki elektrolit çözeltisi normalde bir potasyum klorür çözeltisidir (çoğunlukla doymuş veya 3M) ve yalnızca nadiren sodyum veya lityum klorürdür.

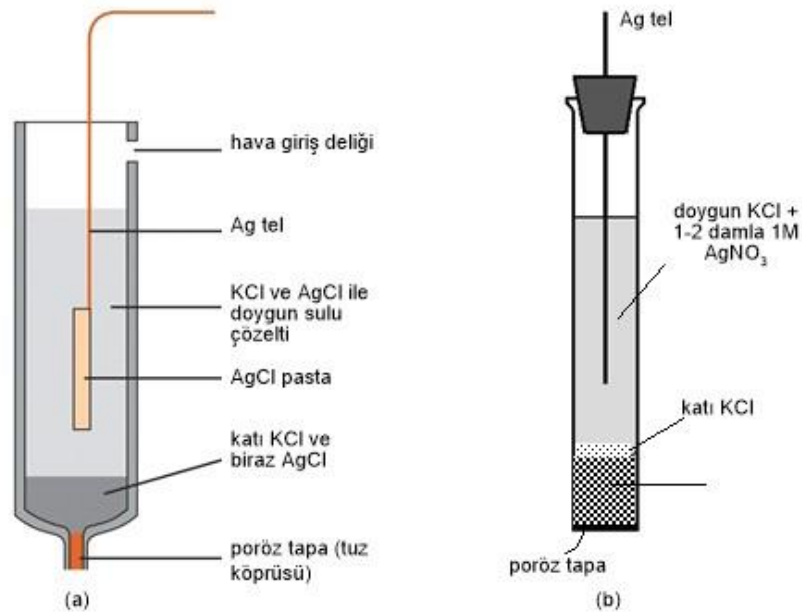
Elektrot net reaksiyonu “Eş. 3.16”de verilmiştir.



Gümüş/gümüş klorür referans elektrotun Nernst eşitliği “Eş. 3.23” teki gibidir.

$$E = E_{\text{AgCl/Ag}}^0 - \frac{RT}{F} \ln a_{\text{Cl}^-} \quad (3.8)$$

Kalomel elektrotla karşılaştırıldığında, gümüş/gümüş klorür referans sistemi, yüksek sıcaklıklarda ölçümlerin mümkün olması gibi büyük bir avantaja sahiptir. Yüksek sıcaklıktaki sulu çözeltilerde ve değişen basınç koşullarında ölçümler için gümüş/gümüş klorür referans sistemlerine dayalı özel cihazlar geliştirilmiştir (Lvov vd.,1998; Peters, 1997). Şekil 3.11’de gösterildiği gibi gümüş/gümüş klorür elektrottur. Kalomel elektrot, 1890 yılında Ostwald tarafından sabit, iyi bilinen ve çok tekrarlanabilir potansiyelin referans elektrotu olarak tanıtıldı, bugün hala önemlidir. En kolay durumda, küçük hacimde bir tüpe bir damla cıva koyar ve cıva(I) klorür (kalomel Hg_2Cl_2) ile kaplanır.



Şekil 3.11. Gümüş/gümüş klorür referans elektrot (Boz, 2015)

3.4.2.3. Cıva/cıva(I) klorür (Kalomel) referans elektrodu

Diğer bir seçenek, küçük hacimde bir cam tüpü cıva, cıva(I) klorür ve potasyum klorür çözeltisinden oluşan bir macunla doldurmaktır. Macun, sabit aktiviteye sahip bir potasyum klorür çözeltisi ile temas halindedir. Çoğu zaman doymuş bir potasyum klorür çözeltisi kullanılır ve macun ayrıca katı potasyum klorür içerir. Elektrot net reaksiyonu aşağıdaki şekilde formüle edilebilir.



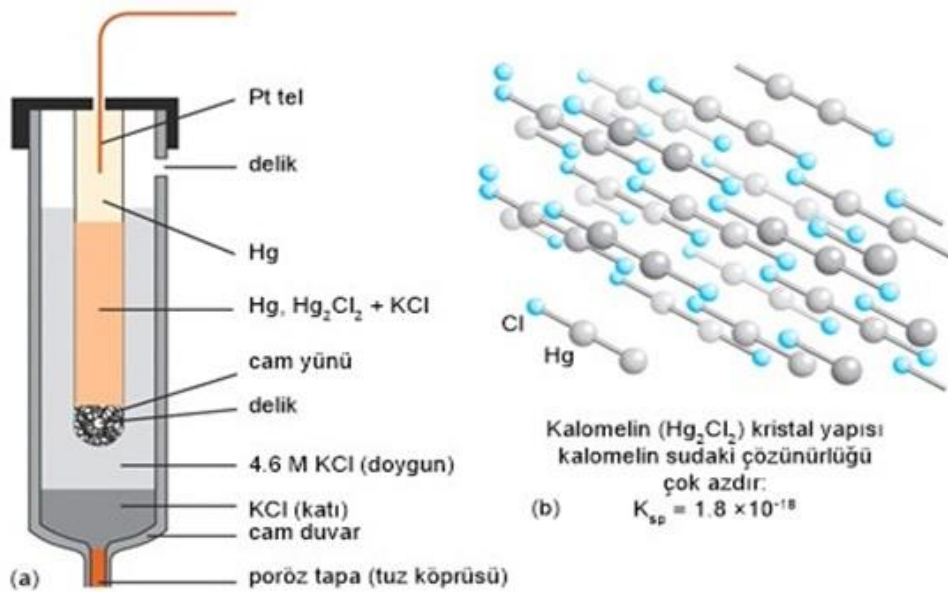
Böylece, bu elektrodun standart hidrojen elektroduna karşı potansiyeli denklem ile verilir:

$$E = E_{(\text{Hg}, \text{Hg}_2\text{Cl}_2)}^0 - \frac{RT}{F} \ln a_{\text{Cl}^-} \quad (3.10)$$

Sorun şu ki, 35 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda zaten doymuş bir potasyum klorür çözeltisinde, aşağıdaki denkleme göre orantısız bir reaksiyon meydana gelir:



Şekil 3,12'de kalomel referans elektrot gösterilmiştir.



Şekil 3.12. Standart kalomel referans elektrot yapısı (Boz, 2015)

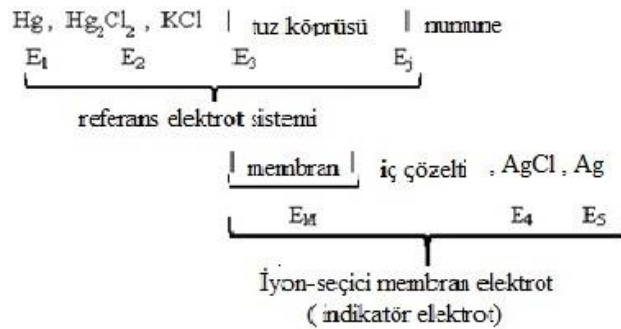
Elektrodu soğutarak geri reaksiyon çok yavaştır, bu nedenle elektrot potansiyelinde bir histerezis meydana gelir. Bu nedenle kalomel elektrotun sadece daha düşük sıcaklıklarda, maksimum 70°C'ye kadar kullanılması tavsiye edilir. Termal katsayı, 0,1 M KCl içeren bir kalomel elektrot için en küçüktür, ancak doymuş kalomel elektrotunu işlemek daha kolaydır.

3.4.3. İndikatör (çalışma) elektrodu

Çalışma elektrodu, potansiyeli analitin konsantrasyonuyla bilinen bir ilişkiye göre değişen bir elektrot sistemidir. Mükemmel çalışma elektrotu, test çözeltisindeki tek bir iyonun veya iyon grubunun konsantrasyonundaki değişikliklere hızlı ve tekrar tekrar yanıt vermektedir. Genel olarak çalışma elektrotları, üç gruba ayrılabilir. Şunlar: metalik elektrotlar, membran elektrotlar ve iyon-seçici alan etkili transistörlerdir. Membranın kimyasal ve fiziksel bileşimine göre sınıflandırılabilen membran elektrotlarında üretilen potansiyel, esas olarak membranın yapısına dayanlıdır. Bu elektrotlar, moleküllere ve iyonlara duyarlı membran olarak iki gruba ayrılmaktadır.

3.4.3.1. İyon-seçici membran elektrotların prensibi ve tasarımı

Bir iyon-seçici elektrot, basit bir şekilde, tek bir iyon veya bir iyon sınıfı için nispeten yüksek derecede özgülüğe sahip bir gösterge veya ölçüm elektrotu olarak tanımlanır. pH ölçümü (hidrojen iyon aktivitesi) için cam elektrot, yaygın kullanıma ulaşan en eski iyon-seçici elektrottur. Şekil 3.13'de bir galvanik yarı-hücrenin geleneksel yapısı verilmiştir.



Şekil 3.13. Bir galvanik yarı-hücrenin geleneksel yapısı

1930’larda beraberindeki enstrümantasyonla birlikte ticari olarak temin edilebilir hale geldi. İyon seçici elektrotlar ailesinden diğer iki cam elektrot 1959 yılında ticari olarak temin edilebilir hale geldi (Bates, 1964).

Seçici elektrotlar, çalışmaları aynı çözeltilerde başka iyonlar bulunduğunda bazı iyonların bağ aktivitesi potansiyelinin belirlenmesine izin vermeyi içeren elektrokimyasal sensörler olarak tanımlanabilir ve test edilen numune genellikle sulu bir çözeltilidir. Bu elektrot, iyon–seçici bir membran, bir iç temas çözeltisi) veya bir katı temas (tamamen katı–hal konfigürasyonu) ve bir iç referans elektrottan oluşan bir galvanik yarı–hücre oluşturur.

Pratik kolaylık sağlamak için bu elemanlar tek bir gövdeye yerleştirilmiştir. Diğer yarı–hücre, bir referans elektrolitine daldırılan dış bir referans elektrot tarafından verilir. İki yarı–hücre arasındaki temas, tercihen referans elektrot mahfazasına yerleştirilebilen bir ara tuz köprüsü ile sağlanır. Hücrenin iki ucu arasında ölçülen toplam elektriksel potansiyel farkının, katı–katı, katı–sıvı ve sıvı–sıvı arayüzlerinde ortaya çıkan çok sayıda yerel voltaj farkından (E) oluştuğu açıktır. Tüm bu terimlerin toplamı, hücrenin iyon–seçici elektrot hücresine potansiyel yanıtı olarak gözlemlenebilir:

$$E = (E_1 + E_2 + E_3 + E_4 + E_5) + E_J + E_M = E_0 + E_J + E_M \quad (3.12)$$

E: hücre potansiyeli

E_0 : hücrede referans elektrotları sisteminde ortaya çıkan E_1 ’den E_5 ’e potansiyel katkıları kapsayan referans potansiyeli

E_J : sıvı–temas potansiyeli

E_M : membran potansiyeli

Belirli bir membran elektrot düzeneği ve sabit bir sıcaklık için E_0 sabittir. Böylece hücre potansiyeli, numune çözeltisinden etkilenen iki elektrik potansiyeli katkısını yansıtır. E_J terimi, numune çözeltisi ile tuz köprüsü çözeltisi arasındaki bağlantıda oluşan potansiyel farkı ifade eder. Bu tür sıvı bağlantı potansiyelleri, iyon–seçici membranın içsel tepkisine açıkça müdahale ettikleri için deneyde bazı sorunlara neden olabilir.

Pratik amaçlar için elektrolit kombinasyonlarının seçilmesi tavsiye edilir.

$$E_j \cong 0 \quad (3.13)$$

Membran potansiyeli E_M , iyon-seçici membran elektrotunun tüm performansını açıkça tanımladığı için temel kısım olarak bulunur. İdeal olarak ve münhasıran I türü iyonlar için seçici olduğu varsayılan bir membran için, sıfır akım membran potansiyeli, her iki taraftaki temas eden çözeltilerdeki ilgili aktivitelerin doğrudan ve spesifik bir ölçüsüdür:

$$E_M = \frac{RT}{Z_i F} \ln \frac{a'_i}{a''_i} \quad (3.14)$$

a'_i : Dış çözeltinin aktivitesi (numune)

a''_i : İç çözeltinin aktivitesi

Z_i : Proton yükünün birimlerinde iyonun yüküdür

Bu durumda, iç dolgu çözeltisinin bileşimi sabit tutulduğundan, membran elektrot hücresinin Nernstian tepkisini bekleyebiliriz.

$$E = E_i^0 + s \log a'_i \quad (3.15)$$

Denklem (3.3) uygulandığı sürece, doğrusal yanıt fonksiyonu E_i^0 'nin kesişimi standart bir potansiyeldir,

$$E_i^0 = E_0 + E_j - s \log a''_i \cong \text{sabit} \quad (3.16)$$

S = Nernstian eğimiyle aynıdır.

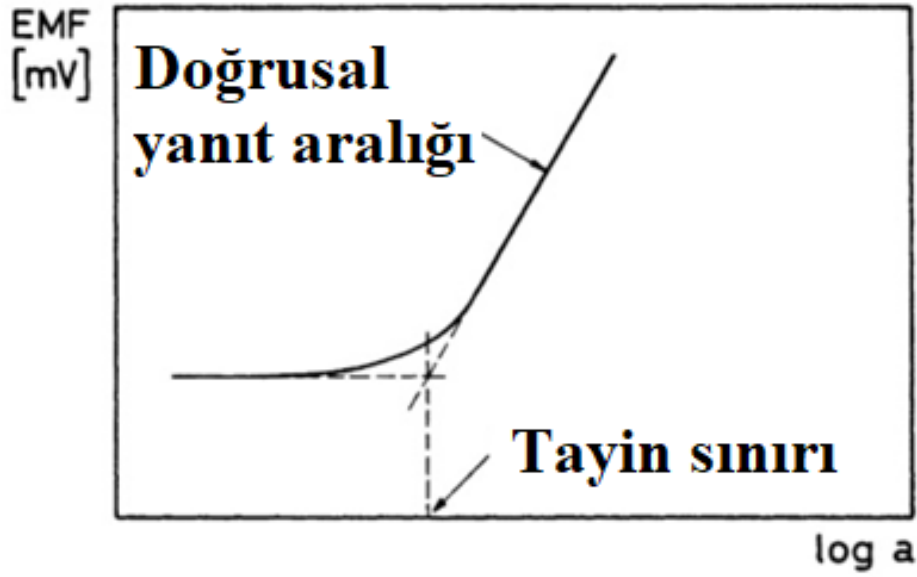
$$S = 2,303 RT/Z_i F = 59,16 \text{ mV}/Z_i (25^\circ C) \quad (3.17)$$

İyon-Seçici elektrotlarının analitik tekniğinin, potansiyel aktivite ilişkilerinin uygulanabilirliğine bağlı olduğu açıktır. (3.10)–(3.12) denklemlerine göre, temel iyon I_e yönelik temel tepki şu şekilde türetilir:

$$1 \text{ mV} \cong Z_i \cdot 4\% (a'_i)'da \text{ de\u0131işim} \quad (3.18)$$

İyon-seçici elektrotları kullanan doğrudan potansiyometri, oldukça hassas bir analitik teknik olarak düşünülemese de, avantajları bu sınırlamadan daha ağır basmaktadır. Seçici elektrotların tespit limiti genellikle reaktiflerdeki safsızlıkların neden olduğu numune kontaminasyonunda mevcut olan girişim yapan iyonlar, membrandan iyonların filtrelenmesi veya kasıtlı olarak eklenen arka plan elektrolitleri tarafından belirlenir. Pratikte, Denklem açıklandığı gibi optimal olarak tanımlanmış elektrot davranışını elde etmek çoğu zaman mümkün değildir.

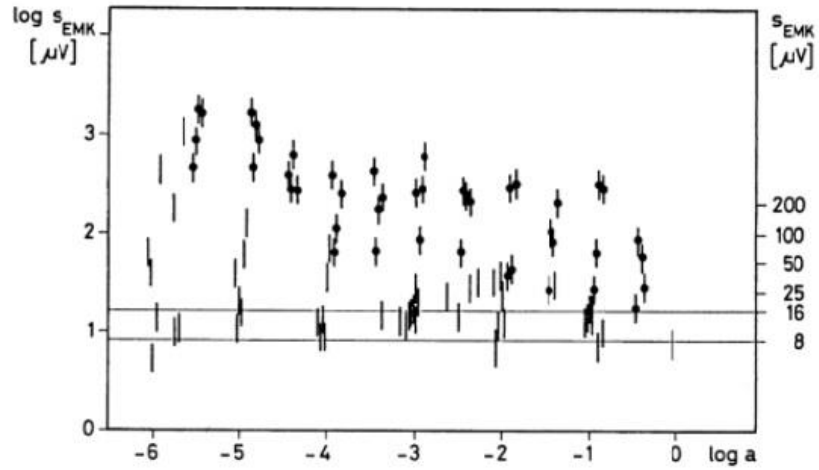
Genişletilmiş Nikolsky denklemi (veya Eisenmann denklemi), gerçek membran elektrot sistemlerini manipüle etmek için yarı deneysel ancak biraz başarılı bir yöntem sunar (Nicolosky 1937; Iupac, 2000). Şekil 3.14'te iyon seçici bir elektrotun tepki fonksiyonunun şematik diyagramı gösterilmiştir.



Şekil 3.14. İyon-seçici bir elektrotun tepki fonksiyonunun şematik diyagramı

- Daireli hata çubukları: Na^+ ve Ca^{+2} -seçici sıvı-membran elektrotları üzerinde yürütölen rutin ölçömlerin standart sapmaları.
- Dairesiz hata çubukları : Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{+2} ve Cl^- seçici elektrotlar üzerinde gerçekleştirilen hassas ölçömlerin standart sapmalarıdır.

Hücre potansiyeli ölçümüne eşlik eden birçok hata vardır. Şekil 3.15'te hücre potansiyeli ölçömleriyle ilgili hatalar gösterilmiştir.



Şekil 3.15. Hücre potansiyeli ölçümleriyle ilgili hatalar

Tuz köprüsü elektroliti tarafından sürüklenme, sıcaklık dalgalanmaları ve kontaminasyonu sağlamak için özel önlemler alınmaktadır.

$$E = E_i^o + s \log \left[a_i' + \sum_{j \neq 1} k_{ij}^{pot} (a_j')^{Z_i/Z_j} \right] \quad (3.19)$$

(3.19) denkleminde tanıtılan k_{ij}^{pot} ağırlık faktörleri, membran elektrotunda etkin bir şekilde gözlemlenebilen iyonun seçiliğine tam spesifikasyonunu verir ve bu nedenle seçicilik katsayıları olarak adlandırılır. Seçicilik katsayılarının değerlendirilmesi için farklı yöntemler önerilmiştir (Läuger 1970). Bunlar:

- a) Ayrı çözelti yöntemi
- b) Sabit bozucu yöntemi
- c) Sabit ana iyon yöntemi.

Yöntem (a)'nın özelliği basitliktir, ancak bu şekilde belirlenen seçicilik verileri, karışık numune çözeltileri için temsili olmayabilir. Bu nedenle, yöntem (b) IUPAC tarafından önerilmiştir (Guilbault vd., 1976). Bununla birlikte, karışık çözüm yöntemiyle seçiciliklerin belirlenmesindeki belirsizliğin ayrı çözüm tekniğine göre daha yüksek

görüldüğüne dikkat edilmelidir. Yöntem (c) pH'ın belirli bir birincil iyonla hücre potansiyel yanıtı üzerindeki etkisini göstermek dışında daha az sıklıkla kullanılır (P. Szepesváry ve L. Naszódi). İyon-seçici membran elektrotlarla elde edilen doğru ve odaklanmış analitik bilgiler, klinikte olduğu kadar in vitro ve farmasötik ürünlerin biyoanalizinde de başarıyla kullanıldıkları için iyon-seçici elektrotların en büyük gücüdür (Gupta vd., 2011). İlaçların moleküler tanınmasında iyon-seçici sensörler çok önemlidir ve yüksek hassasiyet, yüksek tekrarlanabilirlik, hızlılık ile verilen yüksek güvenilirlik dâhil olmak üzere birçok analitik yönü ile diğer tekniklerin yerini almış ve onları geride bırakmıştır. Çözeltideki bileşiklerin analiz edilmesi gereken maddelerin herhangi bir ön ayrımı olmaksızın doğrudan ölçümü için iyon-seçici elektrotlar kullanılır. Son yirmi yılda iyon-seçici elektrotlar, ilaç analizinde önemli bir rol oynamıştır. Son yıllarda İSE'lar farmasötik analizlerde kullanılmasıyla daha fazla önem kazanmıştır (Coşofre ve Buck, 1993). Farklı ilaç bileşiklerine duyarlı iyon-seçici membranlar oluşturmak için daha yaygın hale gelen ve benimsenen ve uygulanan en önemli mevcut ilkelerden biri, yüksek düzeyde plastikleştirilmiş bir membrana bir lipofilik iyon-çiftinin eklenmesidir. İlaç katyonlarını belirleme yöntemleri çoğunlukla, katyonlar ve TPB, tris(oktilhidroksi)benzensülfonat (TOBS), molibdofosfat (MPA) ve difenilhidroksiasetat (DFHA) gibi büyük iyonlar arasındaki bağlantıları içeren İSE'ye dayanır. İlaçların anyonları, üçüncül amonyum bazlarının katyonları tarafından temsil edilen karşı iyonlara sahip elektrot aktif maddeler kullanılarak belirlenir. Bu nedenle, bu alandaki araştırmalara büyük önem verilmiştir (Gupta vd., 2011).

İyon-seçici membran elektrotlar, çözeltideki iyonların aktivitesi önceden herhangi bir ayırma olmaksızın doğrudan tespit edilebildiğinden, ilaç tahlilindeki analitik bilgilerin güvenilirliğini sağlar. Farmasötik ilaç analizi için en iyi elektrotlar, iyon-çiftlerinin komplekslerine dayanır.

Elektrot yapımındaki temel problem, en iyi karşı iyonu ve en iyi membran matrisini seçmektir. Literatür verileri, eşdeğer boyut ve yapıdaki iyonlar için aynı koşullar altında, elde edilen deneysel verilerin tamamen farklı olduğunu doğrulamaktadır. Eğilim, eğimi önemli ölçüde etkileyen çözücüler, plastikleştiriciler ve polivinil klorür (PVC) kullanımı gibi diğer deneysel koşulları değiştirmek olmuştur (Cobben vd., 1994). İyon seçici membran elektrotları, iyonik membran elektrotları kullanılırken sağlanan

analitik bilgilerin doğruluğu nedeniyle farmasötik ürünlerin biyolojik ve laboratuvar analizleri düzeyinde büyük başarı elde etmiştir (Stefan vd., 1997).

İyon seçici membran elektrotunun minyatürleştirilmesinin avantajı, ilaçları in vivo olarak taramayı mümkün kıldı, ancak aynı zamanda sensörün boyutu ve geometrisi, antikör etkileşimi nedeniyle seçiciliğini etkiler (Shao vd., 1997).

İn vivo ölçümlerde kullanılan iyon-seçici membran sensörleri ile ilgili bir diğer problem de biyoyumluluk dereceleridir. Membran matrisinde kullanılan bu biyoyumlu bileşiklerin seçici sensörlere en iyi yanıtı vermesi koşuluyla biyoyumlu membran malzemeleri kullanılarak biyoyumluluk sağlanabilir.

Dikkate alınması gereken şeylerden biri, elektrotun tepkisi ile biyoyumlu malzeme arasında bir korelasyon olmasıdır. Öte yandan, elektrokimyasal ve biyosensörlerin ilaç analizi için güvenilir ve uygulanabilir alternatifler olarak kullanmak için farmasötik preparatlara aşağıdaki nedenlerle daha büyük bir rol verilmelidir:

- Çoğu durumda, sensör ilgilenilen ilaca bağlıdır.
- Kalibrasyon eğrisinin doğrusallığı nispeten büyüktür ve genel olarak 10^{-2} ile 10^{-5} m/L aralığını kapsar. Bazı ilaca duyarlı sensörler için 10^{-6} veya 10^{-7} m/L algılama limitleri de rapor edilmiştir. Numunenin önceden zenginleştirilmesiyle, membran sensörleri kullanan potansiyometrik tekniklerin saptama limitleri, radyoimmünoassay, gaz-sıvı kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve kimyasal iyonizasyon kütle spektrometresi gibi bazı pahalı ve karmaşık tekniklerinkilere eşit veya onlardan daha üstün olabilir.
- Bazı istisnalar olsa da genel olarak elektrokimyasal sensörlerin hızlı tepki sürelerine sahip olduğu, çoğu zaman 30 saniye olduğu ve bunun test edilecek analitin konsantrasyonuna bağlı olarak yapıldığı söylenebilir. Bu istisnalar arasında mikrobiyal ve bitki doku elektrotları ve enzim elektrotları bulunur. Geometrik ve kinetik parametreler açısından bu elektrotların kararlı hal ve zamana bağlı davranışı için henüz genel bir teorik formülasyon yoktur.
- Birçok sensör minyatürleştirmeye uygundur (örneğin intravasküler yerleştirme kolaylığı için) ve fizyolojik olarak uyumlu, toksik olmayan ve kolayca sterilize edilen malzemeden yapılabilir. Transistör (ISFET) (iyon-seçici alan etkisi) adı

verilen ve in vivo biyomedikal analiz alanında gelecekte yeterli olacağı umut verici yeni bir iyon-seçici cihaz türü vardır.

- Çoğu durumda, algılama süresini ve maliyetini önemli ölçüde azaltmak için seçici membran sensörleri kullanılır.

PVC matris membranların seçici sensörlerini sıvı membranların sensörleriyle karşılaştırırken, PVC matris membranların sensörlerinin daha büyük bir rol oynadığını görülmektedir. Bunun sebebi, iyon-seçici sensörlerin plastik membran sensörleri ile kullanılabilmesi ve in vivo ölçümlerde uygulanabilmesidir (Shoukry, 1995).

İlaç ürünlerin birçoğu hidroklorür tuzları olarak uygulandığından, klorür seçici membran elektrot tasarımına büyük önem verilmiştir (Kim vd., 1997). Klorür iyonu tayini için önerilen elektrotlar, iyi bir tepki (her onkatlık yaklaşık 55 mV) ve mevcut diğer birçok anyon üzerinde iyi bir seçicilik gösterir (Xiao vd., 1997). Anyon seçici membran elektrot tasarımına büyük önem verilir, çünkü organik anyon tahlili için kullanımları analitik bilgilerin en iyi güvenilirliğini sağlar. Tel üzerinde elektroaktif malzeme biriktirme, iyon-seçici elektrotlar için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (Jovanovic, V. M., ve Jovanovic, M. S., 1995).

İyon-seçici membran elektrotların tepki özelliklerini etkileyen en önemli faktörlerden biri, özellikle in vivo ölçümlerinde mikrosensör olarak kullanıldıklarında membran elektrotlarının geometrisi ve çapıdır (Shao vd.,1997). İyona bağlı membran elektrotları genel olarak iyon-seçici elektrotlar veya p-iyon elektrotları olarak adlandırılır. p-iyon modeli, bu elektrotlardan (örn. pH, pNH₃ veya pNO₃) gelen verilerin genellikle raporlanma şekline bağlıdır. Bu tür elektrotlar ikiye ayrılmaktadır.

- Kristalin membran elektrotlar:** Homojen ve heterojen kristal membran elektrotları olmak üzere iki tip membran geliştirilmiştir. Heterojen kristal membran elektrotları genellikle toz halindeki katıların polivinil klorür, parafin veya silikon kauçuk gibi inert bir malzemeye ince bir şekilde dağıtılmasıyla hazırlanır. Membranlar, dağılmış katıyı oluşturan iyonlardan biri üzerinde seçici olarak hareket etmektedir. Homojen kristal membranlar genellikle iyonik bileşiklerden veya homojen bir iyonik bileşikler karışımından hazırlanır. Bazı durumlarda kristal membran, tek bir kristal şeklinde olabilirken, diğer durumlarda erimiş katı, çok ince kristalli bir katıdan yapılmış bir disk

olarak hazırlanmak üzere yüksek basınç altında dökülebilir. Bu membranlar, bir elektrot oluşturabilmek için teflon veya polivinil klorür gibi kimyasal olarak inert bir malzemeden yapılmış bir tüpün ucuna bağlanır.

Bu tür elektrotlarda, membran ya tek kristal (örn. F^- için LaF_3) ya da polikristal (karışık kristaller) (örn. S^{2-} ve Ag^+ için Ag_2S) olabilir.

- b. **Kristalin olmayan membran elektrotlar:** Sıvı membran elektrotlar (örn. K^+ için nötral taşıyıcılar ve Ca^{2+} için sıvı iyon değiştiriciler) ve Cam membran elektrotlar (örneğin H^+ ve Na^+ için silika camları) bu tür elektrotlara örnektir. Sıvı membranlar sıvılardan oluşur. Bu sıvılar genellikle su ile karışmaz ve belirli iyonlara seçici olarak bağlanır. Bu tür membranlar yoluyla geliştirilen elektrotlar, bazı tek yüklü anyon ve katyonların aktivitelerinin doğrudan potansiyometrik belirlenmesini sağladığı için çok gereklidir (Skoog vd., 1998).

3.4.3.2. Molekül seçici elektrotlar

Gelişmiş araştırmalar sırasında üre, glikoz, hidrojen siyanür ve karbon dioksit gibi spesifik molekülleri tanımlamak için çeşitli membran elektrotları geliştirildi. Bu elektrotlar iki tiptir, birincisi gazlara duyarlı (örneğin, karbon dioksit ve NH_3 'e karşı hidrofobik bir membran) ve ikincisi enzim elektrotlarına (örneğin, bir kan hücresinin üre membranı) duyarlıdır (Topcu, 2009).

3.4.4. İyon-seçici membranların üstünlükleri

Bazı anyon ve katyonlara karşı membranların seçici ve duyarlı olmasıyla bağlı olarak iyon-seçici membranların farklı ortak üstünlükleri vardır. Şunlar aşağıda söz etmektedir.

Minimum çözünürlük: İyon seçici membranlarda bulunması gereken özelliklerden biri de test çözeltilerinde (özellikle sulu çözeltilerde) çözünürlüklerinin sıfıra yakın olmasıdır. Bu yüzden membranların çoğu, silika camlar veya polimerik reçineler gibi büyük moleküllerden oluşmaktadır. Gümüş halojenürler gibi çözünürlüğü az olan, iyonik inorganik bileşiklerden de membranlar hazırlanabilir.

Elektriksel iletkenlik: İyonik-seçici membranda bulunması gereken özelliklerden biri, biraz düşük elektrik iletkenliğine sahip olmasıdır ve bu iletkenlik genel olarak iyonların g aracılığıyla üretilmektedir.

Tayin edilecek tipe karşı seçicilik: Membran matrisindeki veya membrandaki bazı tiplerin tespit edilecek iyon ile seçici bir korelasyona sahip olması gerekmektedir. Bu bağlama; kompleksleşme, iyon değişimi ve kristallenme olmak üzere üç şekilde yrtilebilir (Skoog vd., 1998).

3.5. İyon-seçici Elektrotların Performans Parametreleri

3.5.1. Cevap süresi

Uluslararası ve temel kimya birliğine (IUPAC) göre cevap süresi, bir iyon-seçici elektrot ile bir referans elektrotun (İSE hcreti) bir numune çözeltisi ile temas ettirildiği (veya bir çözeltideki ilgilenilen iyonun aktivitesinin değiştiği) an arasında geçen süredir. Hücre potansiyeli emf/zaman eğiminin ($\Delta E/\Delta t$) deneysel koşullar ve/veya doğrulukla ilgili gereksinimler temelinde seçilen bir sınırlayıcı değere eşit olduğu ilk andır. Başka bir deyişle referans elektrot (İSE hcreti) ve iyon-seçici elektrotun, her iki elektrot analiti içeren bir çözeltiye daldırıldıktan sonra sabit duruma ulaşması için gereken süre olarak tanımlanabilir (Buck ve Lindner 1994). Kararlı hal değerine ulaşılmasından kasıt, eğimden beklenen potansiyel değerine (t^*) ± 1 mV yakınlıkla ulaşılması veya bu değerin %90'ına (t_{90}) ulaşılmasıdır. Bazı durumlarda beklenen değerin %95'ine (t_{95}) veya %63'ne (t_{63}) ulaşılması, kararlı hal değerine ulaşıldığı anlamına gelebilir (Kılıç ve Dalkıran 2009).

3.5.2. Kullanım mr

Sensörler mr, Ticari sensörlerin ilk kullanıldıklarında eğimin %70'ine indirildiği süre olarak tanımlanabilir. PVC membran sensörlerin ömrünü etkileyen en önemli faktörlerden biri membran bileşenlerinin zaman içinde çözeltiye sızmasıdır. Sensörlerin ne sıklıkta kullanıldığına bağlı olarak sensörlerin ömrü, duyarlılığı ve doğrusal çalışma aralığındaki değişiklik ile belirlenir (Boz, 2015).

3.5.3. Duyarlılık

Sensörler duyarlılığı, her birim aktivite için sinyaldeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Kalibrasyon eğrisinin doğrusal kısmının eğimi, o elektrotun duyarlılığı olarak kabul edilebilir. Kullanılan geleneksel sensörler, nernst denklemine göre bir yanıt vermektedir.

$$E_s = E^0 + \frac{RT}{zF} \ln \frac{a_i(suda)}{a_i(org)} \quad (3.20)$$

Bahsedilen denkleme göre, analit çözeltisindeki (z_i) yükü arttıkça elektrotun duyarlılığı önemli ölçüde azalmaktadır. Hücre potansiyeli, tek yüklü bir iyon için yaklaşık 10 katı olan her aktivite değişiklik için 59 mV değiştiğinde, bu değişikliğin yarısının ikili yüklü bir iyon için meydana geleceğini beklemek sezgisel olacaktır. İyon-seçici sensörlerin kullanımı, aslında numunenin fazı iyon-seçici elektrotun membranı ile temas halindeyken analitik iyonların dengeli paylaşımına bağlıdır. $a_i(org)$ boyutu, örneklem boyutundan bağımsızdır, bu nedenle elde edilecek cevaplar Nernst denklemi ile tutarlıdır. Yukarıdaki denklemde gösterildiği gibi, $a_i(suda)$ 'nın boyutu $a_i(org)$ 'un boyutuyla doğrusal olarak değiştiğinde, sonuçlar Nernst denklemi ile belli bir şekilde uyumsuz olacaktır (Amemiya vd., 1998).

3.5.4. Seçicilik

Membran sensörleri kullanımını büyük ölçüde etkileyen ana faktörlerden biri, numune çözeltisindeki diğer iyonlarla girişim varlığında birincil iyonların seçimidir. Niteliksel bir seçicilik ölçüsü, seçicilik katsayısıdır. Seçicilik katsayılarının değişimi, ölçümlerde yaygındır ve seçici kalıcılık teriminin terk edilmesinin bir sonucudur. Seçicilik katsayılarındaki değişikliklerde önemli ve etkili rol oynayan faktörler hakkında şu anda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Birincil atomun aktivitesi, girişim yapan iyonların aktivite seviyeleri ve elektrotun hassasiyeti seçicilik katsayısını etkileyen faktörler arasındadır. Bir dereceye kadar, çeşitli yazarlar tarafından önerilen seçicilik katsayılarının farklı değerlendirilme yöntemleri. Teorik koşullar yerine gerçek koşullar altında, seçicilik katsayılarında da hatalara neden olabilir. Yukarıda bahsedilen çeşitli faktörlerin seçicilik katsayıları üzerindeki etkileri oldukça farklıdır; bu, hesaplamalarda

kullanılan Nicolsky denkleminin oldukça ilgili formundan gelir (Hulanicki ve Augustowska, 1975).

$$E = E^0 + \frac{0,0592}{n} \log \left[a_A + \sum \left(K_{A,B}^{pot} a_B^{Z_A/Z_B} \right) \right] \quad (3.21)$$

a_A = ölçülecek iyonun aktivitesi

a_B = Girişim yapan iyonun aktivitesi

z_A, z_B = Her bir türün yükü

$K_{A,B}^{pot}$ = Seçicilik katsayısı

Seçicilik katsayısı, incelenecek olan numune çözeltisinde diğer girişim yapan iyonların mevcudiyetinde seçici bir elektrotun spesifik iyonlar için kullanılıp kullanılamayacağını tahmin etmek için faydalı nicel bir araç olarak kabul edilebilir (Moore ve Wilson, 1963). Nikolskii–Eisenman denkleminde dayanarak, elektrotlar yalnızca belirli iyonlara bir nernst yanıtı vermekle kalmaz, aynı zamanda çözeltiye müdahale eden mevcut iyonlara da bir yanıt vermektedir. Ayrıca bu denklem elektrotların seçicilik katsayılarının belirlenmesinde deneysel olarak kullanılan en önemli yöntemlerden biridir. Nikolsky denklemi, ana iyonların ve farklı yüklerdeki bozucu iyonların potansiyele önemli ölçüde katkıda bulunduğu konsantrasyon aralıklarında potansiyometrik tepkisini yüksek doğrulukla tanımlamak için yetersizdir (Çoldur vd., 2015).

Potansiyometrik seçicilik katsayılarının belirlenebileceği çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan en ünlüsü aşağıda bahsedilecektir (Faridbod vd., 2007).

1. Ayrı Çözelti Yöntemi (AÇY).
2. Karışık Çözelti Yöntemi (KÇY).
 - a. Sabit Bozucu Yöntemi (SBY).
 - b. Sabit Ana iyon Yöntem (SAY).
3. Eşleşen potansiyel yöntemi (EPY).

4. Nötral Seçicilik Katsayıları (NSK)

En iyi sonuçları veren seçicilik katsayılarının ölçüm koşulları aşağıdaki gibi seçilmiştir:

- (1) Sıvı elektrodu kullanmak için potansiyel okumaları yeterince kararlı olmalıdır (hazırlandıktan sonra en az bir hafta).
- (2) iyonik kuvvet, ölçümlerde ayarlanması pratik olacak şekilde olmalıdır, ancak 1,0 değerine yaklaşmamalıdır. Aktivite katsayılarının hesaplanmasının şüpheli olduğu ve gerekli yüksek düzeyde girişim yapan iyonu nedeniyle 0,1 en iyi uzlaşmadır.
- (3) girişim yapan iyonun seviyesi nispeten yüksek olmalıdır. Özellikle seçicilik katsayıları küçük olduğunda, çünkü bu, girişim yapan iyonun ölçülen potansiyele makul bir katkısını sağlar: seçicilik katsayılarının 0,5'i aşmadığı mevcut sistemlerde, girişim yapan iyon konsantrasyonu 0,1 μm 'den az olmamalıdır.
- (4) ana iyonun aktivitesi gerekli aralıkta değiştirilmelidir, ancak hesaplamalar için kullanılan başlangıç değeri, belirli bir (0,1) enterferans iyon konsantrasyonu için potansiyel tepki eğrisinin eğriliğinin en büyük olduğu aralıkta bulunmalıdır (Hulanicki ve Augustowska, 1975).

3.5.5. Tekrarlanabilirlik

Tekrarlanabilirlik, belirli bir numune karakteristiğinin belirli bir kısa sürede, aynı koşullar altında ve ölçüm cihazının aynı parametreleriyle ölçülmesi sırasında elde edilen sonuçların yakınsamasının bir ölçüsü olarak tanımlanabilir. Tekrarlanabilirlik elde etmek için, organik ve sulu fazlar arasında ortaya çıkan termodinamik dengede bir değişiklik olmaması için iyon-seçici sensörlerin çözeltiye daldırılması gerekir. Tekrarlanabilirliği elde etmek için, organik ve sulu fazlar arasında meydana gelen termodinamik dengede bir değişiklik olmaması için iyon-seçici sensörler çözeltiye daldırılmalıdır. Kalibrasyon eğrisinin eğimlerinin standart çözümlerinde ölçülen seri gerilim değerlerinden elde edilen standart bağıl sapma, sensörlerin tekrarlanabilirliğidir (Coldur vd., 2009). Sensörlerin tekrarlanabilirliği ölçülürken, ölçüm işlemi sırasında aynı sensörler kullanılmalıdır. Nernst eşitliğinin doğru bir şekilde uygulanması için temel koşullardan biri, bitişik organik ve sulu fazlar arasında termodinamik dengenin

oluşmasıdır. Bu koşulun sağlanması için, faz transferinin kinetiği ve ilgili difüzyon işlemleri için ilgili kompleks oluşumu hızlı olmalıdır. Elektrokimyasal terimlerle, değişim akımı membrandan geçen akıma göre çok büyük olmalıdır (Faridbod vd., 2007).

3.5.6. Doğrusal çalışma aralığı ve gözlenebilme sınırı

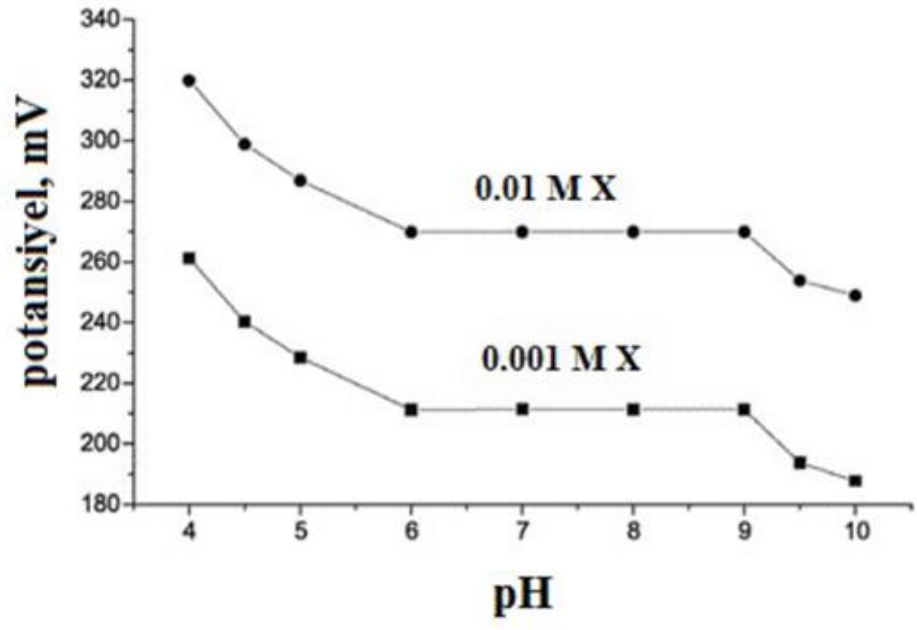
Bir İSE'nin gözlenebilme sınırı, IUPAC tavsiyesine göre iyon-seçici kalibrasyon eğrisinin iki ekstrapolasyonlu doğrusal bölümünün kesiti kullanılarak hesaplanır. Pratikte, çoğu iyon-seçici elektrotlar için tayin sınırı değerleri 10^{-5} – 10^{-6} m/L mertebesindedir. Elektrotun doğrusal çalışma aralığı, kalibrasyon eğrisinin, içinden bir doğrusal regresyonun veri noktalarının doğrusallıktan 2 mV'ten fazla sapmadığını göstereceği kısmı olarak tanımlanır. Birçok elektrot için bu aralık 1 mol/L'den 10^{-6} ve hatta 10^{-7} mol/L'e kadar uzanabilir (Faridbod vd., 2007).

3.5.7. pH çalışma aralığı

İyonların hidranyum iyonu varlığında kendi aralarındaki farklı davranışları nedeniyle, pH'ın kontrol edilmesi işlemi çok doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek için sağlanması gereken şeylerden biridir. Herhangi bir elektrotun çalışma pH aralıklarını araştırılırken, bu çözeltiler elektrotun seçici olduğu sabit bir ana iyon konsantrasyonu içerdiğinden tampon çözeltiler kullanılmalıdır (Çoldur, 2011).

Genel olarak tampon çözeltilerin pH aralığı, ana çözeltinin sabit bir konsantrasyonunun varlığında 2–12 arasında değişir. İyon-seçici referans elektrottan kaynaklanan ölçümler alındıktan sonra elde edilen potansiyel farkları, pH değerlerine karşı çizilir.

Elde edilen sonuçların grafiğini çizdikten sonra, elektrotun pH'ının çalışma aralığını bilmek kolaydır, çünkü ölçülen potansiyel önemli ve gözle görülür bir değişikliğin olmadığı aralık, elektrotun pH'ının çalışma aralığı olarak kabul edilir. X iyonuna bir iyon-seçici elektrodun farklı konsantrasyonlarda pH çalışma aralığını belirleyen temsili bir grafik Şekil 3.16'da gösterilmiştir.



Şekil 3.16. X iyonu-seçici bir elektrodun farklı konsantrasyonlarda pH çalışma aralığı

4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan ifosfamid (İF, $\geq 98\%$), sodyum fosfomolibdat hidrat (SFMH), fosfotungstik asit hidrat (FTAH), potasyum tetrakis(4-klorofenilborat) (KTpClPB), o-nitrofeniloktileter (o-NPOE), tetrahidrofuran (THF, susuz), dibutilftalat (DBP), dioktilftalat (DOP), bis(2-etilhekzil) sebekat (dioktil sebekat, DOS), yüksek molekül ağırlıklı poli(vinil klorür) (PVC), grafit (toz, $<20\ \mu\text{m}$), fruktoz, maltoz, alanin, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, H_3PO_4 ve NaOH kimyasalları Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından temin edildi. Çalışmada kullanılan diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup yine Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından temin edildi.

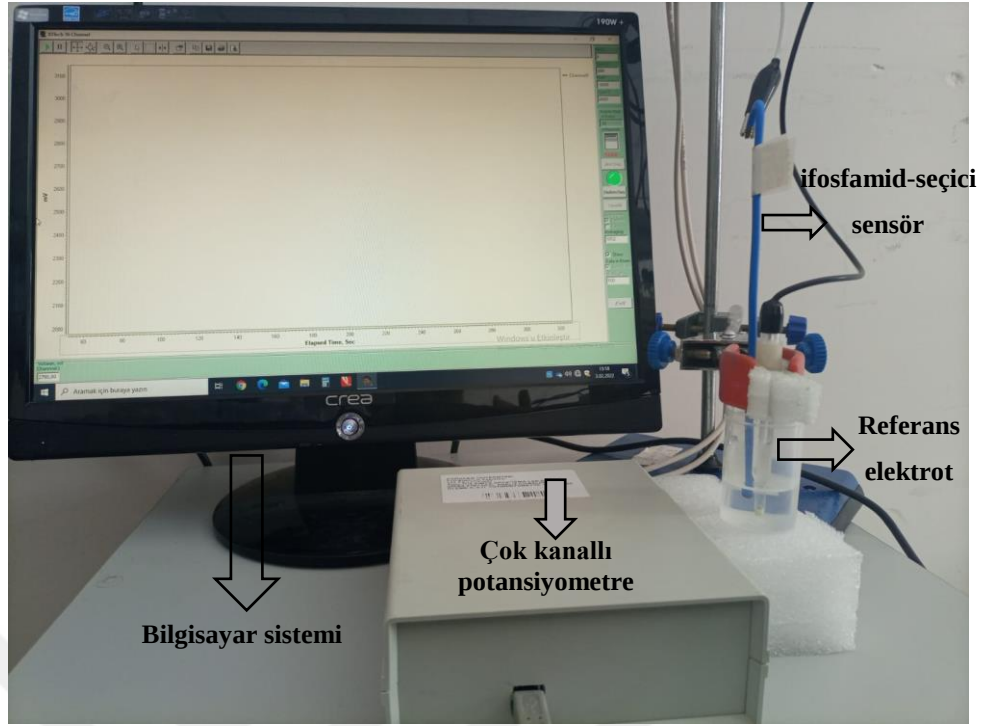
Katı-kontakların hazırlanmasında kullanılan epoksi (TP3100) ve sertleştirici (Desmodur RFE) Bayer-Almanya firmasından temin edildi. Çalışmada standart test çözeltileri hazırlamak için kullanılan tüm anyon ve katyon bileşikleri yine analitik saflıkta olarak Sigma-Aldrich (Almanya) firmasından temin edildi. Çalışmanın analitik uygulama kısmında kullanılan ve analizi gerçekleştirilen Holoxan® (2g, ifosfamid ilacı) bir eczaneden temin edildi. Tüm standart çözeltilerin hazırlanmasında ve diğer tüm çalışmalarda Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi merkezi laboratuvarından temin edilen deiyonize su ($18,2\ \text{M}\Omega$) kullanıldı.

4.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışmada geliştirilen tüm sensörlerin potansiyometrik davranışlarını test etmek için Şekil 4.1’de görüntülenen bilgisayar kontrollü çok kanallı bir potansiyometrik sistem düzeneği kullanıldı. Tüm potansiyometrik ölçümlerde referans elektrot olarak Gamry (ABD) marka doygun gümüş/gümüş klorür elektrot (Ag/AgCl) kullanıldı. Sensörlerin potansiyometrik özelliklerini belirlemek için kullanılan hücre şeması ise;

Ag/AgCl referans elektrot | Test çözeltisi | PVC membran| Katı-kontakt| Cu(k)

şeklindedir.



Şekil 4.1. Çalışmada kullanılan potansiyometrik sistem

Tüm pH ölçümleri Şekil 4.2’de görseli verilen Orion Star A215 pH/İletkenlik ölçüm cihazıyla gerçekleştirildi (Thermo Fisher Scientific, ABD).



Şekil 4.2. Çalışmada kullanılan pH metre cihazı

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün analitik yöntem olarak karşılaştırılmasında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. Kromatografik ölçümler için ise Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi merkezi laboratuvarında mevcut yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC, Thermo–Dionex Ultimate 3000 model, ters faz C18 kolon ve otomatik sampler düzenekli) cihazı kullanıldı.

4.3. Standart Çözeltiler

Potansiyometrik ölçümlerde kullanılan standart katyon çözeltilerini hazırlamak için öncelikle, tüm katyonların nitrat tuzlarından 0,1 mol/L’lik olacak şekilde gerekli miktarlarda tartım alındı. Sonra bu tartımlar balon joje içerisinde deiyonize su ile çözülerek stok çözeltileri hazırlandı. Son olarak ise, her bir katyonun gereken konsantrasyonlarındaki standart çözeltileri bu stok standart çözeltilerinden uygun miktarlarda deiyonize su ile seyreltilerek hazırlandı.

4.4. Standart Tampon Çözeltinin Hazırlanması

Standart tampon çözeltileri analitik saflıktaki $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ fosfat tuzları ile hazırlandı. Hazırlama için bir beher içersine 0,0789 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ tuzundan konularak üzerine bir miktar deiyonize su eklenerek çözüldü. Daha sonra bu çözelti üzerine 0,0890 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ tuzu tartılıp eklenerek karıştırıldı. Hazırlanan çözeltinin pH’ı pH–metre yardımıyla pH 7,40’a ayarlandıktan sonra deiyonize su ile 100 mL tamamlandı.

4.5. Potansiyometrik PVC Membran İfosfamid-seçici Sensörlerin Hazırlanması

Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörlerin hazırlanması beş aşamada gerçekleştirildi. Bu aşamalar sırasıyla aşağıda verilmiştir.

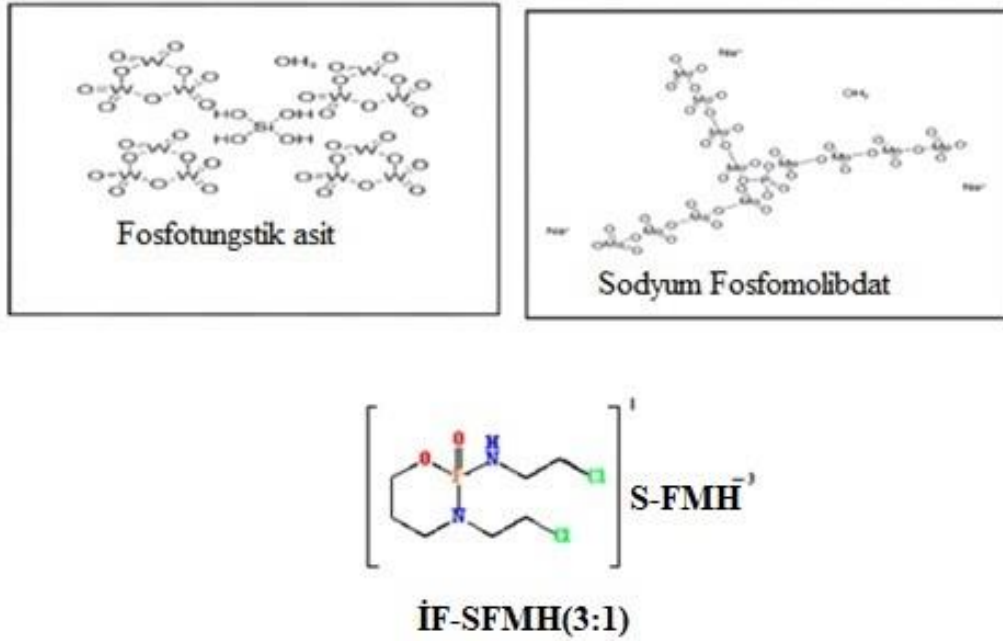
- I. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlamak için iyon–çiftlerinin oluşturulması aşaması.
- II. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlamak için gerekli olan katı–kontakların hazırlanması aşaması.

- III. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlamak için membran kokteyllerini hazırlanması aşaması.
- IV. Hazırlanan katı-kontakların yüzeyine membran kokteyllerinin kaplanması işlemi.
- V. Son olarak ise hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörlerin şartlandırılması ve potansiyometrik ölçümlerinin alınması aşamaları şeklindedir.

4.5.1. İfosfamid iyon-çiftlerinin hazırlanması

Klasik potansiyometrik PVC membranlarda, sensörlerin seçicilik özelliğini sağlayan en önemli bileşen iyonofor maddelerdir. İyonofor maddeler bu tür sensörlerin içerisine diğer bileşenlerle birlikte belli oranlarda katılarak sensörler üretilmektedir. İlaç etken maddelerin analizinde kullanılmak üzere hazırlanan iyon-seçici elektrotların geliştirilmesinde de yaygın olarak iyon-çifti kompleksleri kullanılır (Altunöz Erdoğan, 2011). Buradan hareketle çalışmada çeşitli kanser tedavilerinde ilaç etken madde olarak kullanılan ifosfamidin tayinini gerçekleştirebilmek için hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün geliştirilmesinde ilk aşama olarak ifosfamid-sodyum fosfomolibdat hidrat (İF-SFMH) ve ifosfamid-fosfotungstik asit hidrat (İF-FTAH) iyon-çiftleri hazırlandı.

İF-SFMH iyon-çiftinin hazırlanması için bir beher içerisinde sürekli olarak içerisinden azot gazı geçirilen ve karıştırılan 20 mL 1×10^{-2} mol/L ifosfamid çözeltisi üzerine damla damla yavaş bir şekilde 20 mL 1×10^{-2} mol/L sodyum fosfomolibdat hidrat çözeltisi ilave edilerek karıştırılmaya devam edildi. Daha sonra oluşan beyaz renkli ökeltiiler süzülerek en az beş kez deiyonize su ile yıkandıktan sonra oda koşullarında karanlıkta kurumaya bırakıldı. Yine benzer yöntem ile İF-FTAH iyon-çifti de hazırlandı. Hazırlamada bu kez 20 mL 1×10^{-2} mol/L ifosfamid çözeltisi ile 20 mL 1×10^{-2} mol/L fosfotungstik asit çözeltisi yavaş yavaş karıştırıldı ve oluşan kahverengimsi çökelek yine en az beş kez deiyonize su ile yıkanarak oda koşullarında kurumaya bırakıldı. Şekil 4.3'de yukarıdaki şekilde hazırlanan İF-SFMH ve İF-FTAH iyon-çifti bileşiklerinin yapısal formülleri gösterilmiştir.

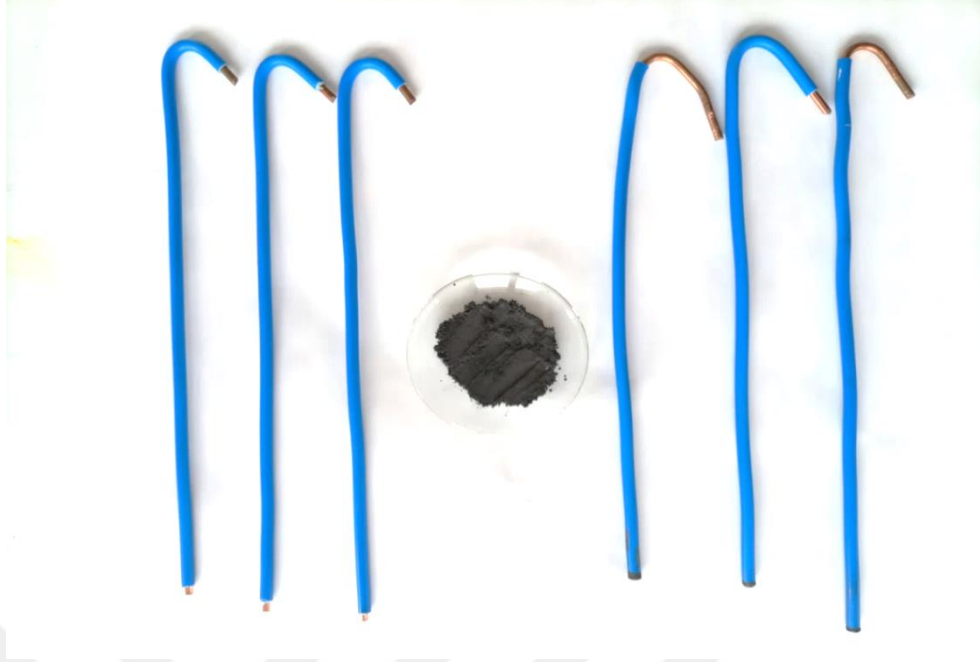


Şekil 4.3. Hazırlanan İF-SFMH ve İF-FTAH iyon-çifti bileşiklerinin sırasıyla yapısal formülleri.

4.5.2. Katı-kontakt elektrotların hazırlanması

Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlamak için kullanılan katı-kontaktların hazırlanması % 50 (a/a) grafit, % 35 (a/a) epoksi ve % 15 (a/a) sertleştirici içeren karışımın THF ile homojenize edilmesi ile yapıldı.

İlk olarak katı-kontakt elektrot olarak adlandırılan uçları bir miktar açılmış ve zımparalanmış 1,5–2,0 mm çapında ve 15–20 cm uzunluğundaki bakır teller yukarıda oluşturulan homojen karışıma açık uçlarından daldırıldı. Daha sonra uç kısımları % 50 (a/a) grafit, % 35 (a/a) epoksi ve % 15 (a/a) sertleştirici içeren ve THF ile homojenize edilmiş karışımla kaplanan katı-kontakt elektrotlar oda koşullarında ve karanlıkta 24 saat kurutulmaya bırakıldı. Şekil 4.4’de hazırlanan katı-kontakt elektrotların görseli verilmiştir.



Şekil 4.4. Hazırlanan katı-kontakt elektrotlar.

4.5.3. PVC membran kokteyllerinin hazırlanması

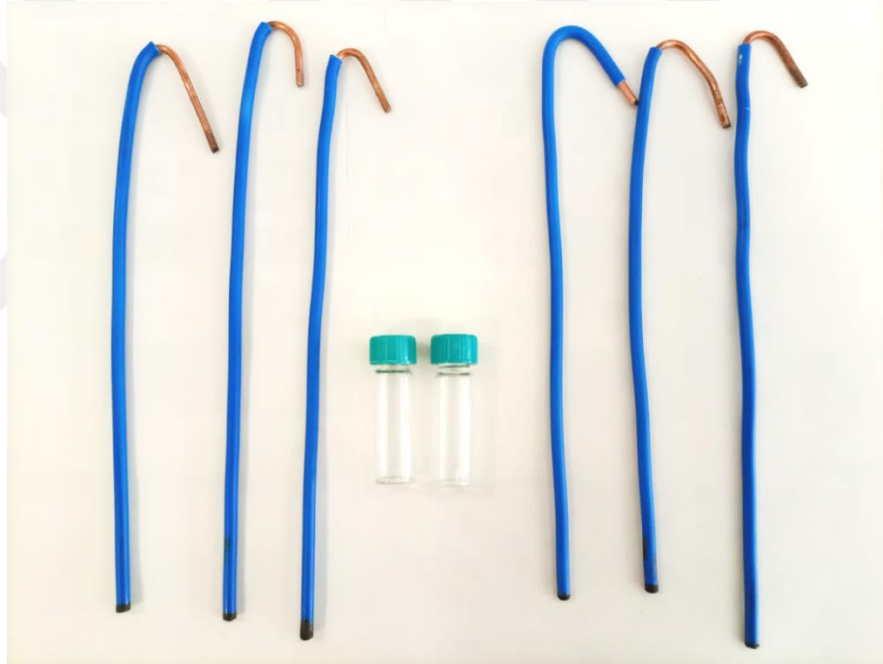
Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlanmasında genel olarak kullanılan oranlar (% (a/a) 30–35 mg arası PVC, % (a/a) 60–65 mg arası plastikleştirici, % (a/a) 1–10 mg arası iyonofor madde ve % (a/a) 1–5 mg arası KTpClPB, NaTPB gibi iyonikleştirici maddeler) şeklindedir. Çalışmada, PVC membran kokteyli hazırlamak için kullanılan PVC oranı % (a/a) % 31 olarak sabit tutuldu.

Tablo 5.1’de verilen farklı oranlardaki iyonoforlar (İF–SFMH ve İF–FTAH iyon–çiftleri), plastikleştiriciler (o–NPOE, DOP) ve iyonikleştirici olarakta KTpClPB kullanılarak hazırlandı. Hazırlama işleminde PVC membran kokteylleri ~5 mL THF içinde tam olarak homojenize olana kadar karıştırıldı.

Daha sonra hazırlanan PVC membran kokteyllerini uygun sensör kaplama viskozitesine getirmek için oda sıcaklığında ve karanlıkta çözücüsü (THF) bir miktar uçuruldu. Elde edilen viskoz karışım potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlanmasında PVC membran kokteyli olarak kullanıldı.

4.5.4. PVC membran kokteyllerinin katı–kontakt elektrotlara kaplanması

Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörler hazırlanmasının dördüncü aşamasında ise yukarıdaki gibi hazırlanan PVC membran kokteylleri katı–kontakt elektrotlara klasik olarak uygulanan daldırma yöntemi ile kaplandı. Şekil 4.5’te görseli verilen daldırma yöntemi ile katı–kontakt elektrot kaplanmasında daha önce hazırlanan 15–20 cm uzunluğundaki uç kısımları % 50 (a/a) grafit, % 35 (a/a) epoksi ve % 15 (a/a) sertleştirici karışımı ile kaplanan ve kurutulan katı–kontakt elektrotlar viskoz hale getirilmiş PVC membran kokteyliye düşey bir konumda uygun membran kalınlığı elde edilene kadar daldırıldı (en az iki defa). Daha sonra PVC membran ile kaplanan katı–kontakt elektrotlar oda sıcaklığında ve karanlıkta 24 saat bekletilerek kurutuldu.



Şekil 4.5. Katı–kontakt elektrotların PVC membran ile kaplanması

4.5.5. Hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörlerin koşullandırılması

Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensör hazırlanmasında son aşama olarak PVC membran kokteylleri ile kaplanan katı–kontakt elektrotların potansiyometrik ölçümlerinden önce şartlandırılması (koşullandırılması) işlemi gerçekleştirildi. Bu şartlandırma işlemi hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörlerin PVC membran ile kaplı uç kısımlarının çözelti içerisinde

kalacak şekilde 1×10^{-2} mol/L standart ifosfamid çözeltisine daldırılmasıyla yapıldı. Şartlandırma işlemi sırasında sensörler karanlıkta ve oda sıcaklığında 24 saat bekletildi. Bu son aşamadan sonra hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörler potansiyometrik performans özelliklerinin belirlenmesi için Şekil 4.1’de görseli verilen potansiyometrik sistemde test edildi.

4.6. HPLC Yöntemi ile İfosfamid Tayini

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörlerin ilaç etken madde olan ifosfamidin tayininde karşılaştırma yöntemi olarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi kullanıldı. Bu yöntem ile ifosfamidin ilaç numunesindeki tayini için oluşturulan HPLC parametre şartları Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Table 4.1. HPLC yönteminde kullanılan parametreler

HPLC cihazı	Thermo–Dionex Ultimate 3000 HPLC
Analitik Kolon	C18×3 µm×150 mm
Mobil Faz	pH 4,50/ACN(Amonyum asetonitril) 60:40
Deteksiyon dalga boyu	200 nm
Fırın sıcaklığı	30 °C
Enjeksiyon hacmi	20 µL

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Uygun İyonofor Bileşiğinin Belirlenmesi

Çalışmada, İF-SFMH ve İF-FTAH iyon-çiftleri oluşturularak bu iyon-çiftlerinin ifosfamid-seçici PVC membran sensörlerde iyonofor madde olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldı. Bu amaca yönelik olarak oluşturulan İF-SFMH ve İF-FTAH iyon-çiftleri (iyonofor olarak) ile o-NPOE, DOP, PVC ve KTpClPB maddeleri yüzde ağırlık/ağırlık (% a/a)'ça kullanılarak genel anlamda yaygın kullanılan membran kokteyl oranlarında PVC membran kokteylleri hazırlandı. Diğer taraftan grafit, epoksi ve sertleştirici ile hazırlanan bu mebran kokteylleri ile potansiyometrik özellikleri test edildi.

5.2. En Uygun Membran Bileşiminin Belirlenmesi

İyon-seçici sensörün potansiyometrik özelliklerinin sadece kullanılan aktif maddenin doğasına değil, aynı zamanda büyük ölçüde membran bileşenlerinin oranlarına ve kullanılan plastikleştiricilerin özelliklerine de bağlı olduğu iyi bilinmektedir. Hangi membran bileşimine en iyi analitik performansı sergilediğini belirlemek için bir ön deneyde, iyonofor ve plastikleştiricilerin genel potansiyometrik tepki üzerindeki etkileri test edildi.

Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörlerin hazırlanmasında, iyonofor, plastikleştiricinin tipi ve bu bileşenlerin ve PVC'nin oranları sensörün potansiyometrik performans özelliklerini belirleyen en önemli ajanlardır. Bu nedenle en iyi potansiyometrik performans özellikleri gösteren sensörün tespit edilebilmesi için, İF-SFMH ve İF-FTAH iyon çiftleri için bu parametreler değiştirilerek her bir iyon çifti için 29 farklı membran bileşimi hazırlandı.

Farklı oranlarında hazırlanan sensörlerin (tayin sınırı, eğim, doğrusal çalışma aralığı ve titrasyon doğrusu için R^2 değeri) potansiyometrik performans özellikleri araştırıldı. Tablo 5.1'de İF-SFMH ve İF-FTAH iyon-çiftleri kullanılarak hazırlanan 29 adet sensör membranının bileşimleri verilmiştir.

Tablo 5.1. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör hazırlanmasında kullanılan membran bileşimleri.

Sensör No	İyonfor		Plastikleştirici		Polimer	İyonikleştirici
	İF-SFMH (%) (a/a)	İF-FTAH (%) (a/a)	(o-NPOE) (%) (a/a)	(DOP) (%) (a/a)	(PVC) (%) (a/a)	(KTPClPB) (%) (a/a)
1*	%4	–	%65	–	%31	–
2	%4	–	%64	–	–	%1
3	–	%4	–	%65	%31	–
4	–	%4		%64	%31	%1
5	%3	–	%66	–	%31	–
6	%3	–	%65	–	%31	%1
7	%3	–	–	%66	%31	–
8	%3	–	–	%65	%31	%1
9	–	%3	%66	–	%31	–
10	–	%3	%65	–	%31	%1
11	–	%3	–	%66	%31	–
12	–	%3	–	%65	%31	%1
13	%2	–	%67	–	%31	–
14	%2	–	%66	–	%31	%1
15	%2	–	–	%67	%31	–
16	%2	–	–	%66	%31	%1
17	%1	–	%68	–	%31	–
18	%1	–	%67	–	%31	%1
19	%1	–	–	%68	%31	–
20	%1	–	–	%67	%31	%1
21	–	%2	%67	–	%31	–
22	–	%2	%66	–	%31	%1
23	–	%1	%68	–	%31	–
25	–	%1	%67	–	%31	%1
26	–	%4	%65	–	%31	–
27	–	%4	%64	–	%31	%1
28	–	%4	–	%65	%31	–
29	–	%4	–	%64	%31	%1

5.3. Geliştirilen Potansiyometrik PVC Membran İfosfamid–Seçici Sensörün Potansiyometrik Performans Özellikleri

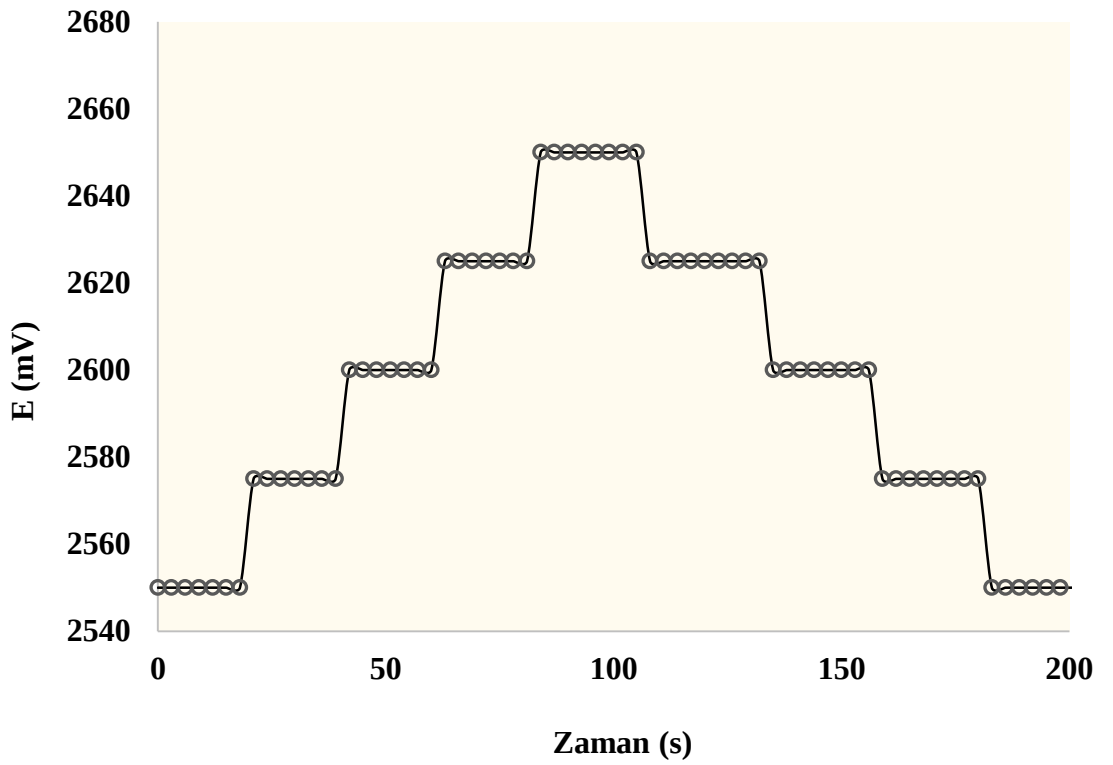
5.3.1. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün kalibrasyon eğrisi, doğrusal çalışma aralığı, eğimi ve tayin sınırı

Geliştirilen PVC membran ifosfamid–seçici sensörün potansiyometrik performans özelliklerini tayin etmek için, deiyonize suda seyreltilmesiyle $1,0 \times 10^{-2}$ – $1,0 \times 10^{-6}$ mol/L seyreltilmiş ifosfamid çözeltileri hazırlandı. Potansiyometrik ölçüm hücresi oluşturmak için, ifosfamid–seçici sensörü ile Ag/AgCl bir referans elektrot kullanıldı ve her ikisi de seyreltilmiş ifosfamid çözeltilerine daldırıldı. Hücrenin potansiyel ölçümleri düşük ifosfamid derişiminden yüksek ifosfamid derişimine doğru yapıldı. Kaydedilen Potansiyel değerleri ifosfamid derişiminin logaritmasına karşı grafiğe geçirildi. Titrasyon grafiklerinden her bir sensörün tayin sınırı, eğimi, doğrusal çalışma aralığı ve R^2 değerleri Tablo 5.2’de gösterilmiştir.

Tablo 5.2. İF–SFMH ve İF–FTAH iyon–çiftleri kullanılarak hazırlanan sensör membranlarının potansiyometrik performans özellikleri

Elektrot No	Eğim, mV/her onkat konsantrasyon değişimi	Tayin Sınırı, M	Doğrusal Aralık, M	R^2
İF–1*	24,25	$2,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,992
İF–2	20,7	$2,0 \times 10^{-6}$	$1,0 \times 10^{-6}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,990
İF–3	22,5	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,991
İF–4	21,2	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,997
İF–5	23,3	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,998
İF–6	34,3	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,987
İF–7	25,1	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,996
İF–8	36,3	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,994
İF–9	35,5	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,999
İF–10	31,6	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,998
İF–11	30,6	$1,0 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-2}$	0,988

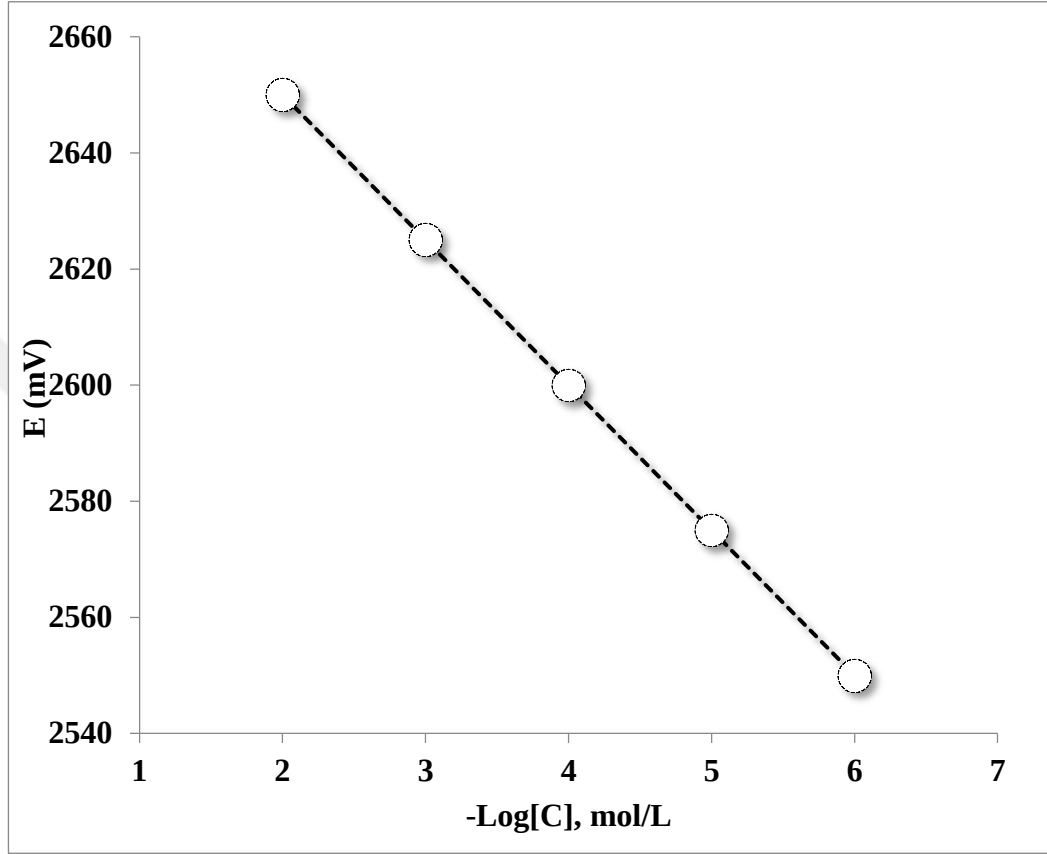
Tablo 5.2 incelendiğinde İF-6, İF-8, İF-9, İF-10 ve İF-11 sensörlerin eğimi en yüksek çıkmasına rağmen doğrusal çalışma aralığının daha dar bir aralıkta olduğu görülmektedir. İF-1 no'lu sensörün eğiminin yüksek olmamasına rağmen, geniş doğrusal çalışma aralığı ve daha düşük tayin sınırı nedeniyle iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu nedenle de çalışmada İF-1 nolu sensör tercih edilmiş çalışmalarda da bu sensör kullanılmıştır. İF-1 sensörü için $1,0 \times 10^{-2}$ – $1,0 \times 10^{-6}$ mol/L standart ifosfamid çözeltilerinin kalibrasyon serisinden elde edilen potansiyometrik davranışı Şekil 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.1. Geliştirilen ifosfamid-seçici sensörün potansiyometrik davranışı

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici Sensör her onkatlık ifosfamid iyonu aktivite değişiminde ortalama ($\sim 24,25$)mV potansiyel değişimi sergilemiş ve $1,0 \times 10^{-2}$ – $1,0 \times 10^{-6}$ mol/L ifosfamid iyonu aktivitesi aralığında doğrusal cevap göstermiştir ($R^2 = 0,9986$). Tablo 5.2'de geliştirilen PVC membran ifosfamid-seçici sensörün potansiyometrik karakteristikleri (özellikleri) verilmiştir.

Geliştirilen PVC membran ifosfamid-seçici sensörün tayin sınırı titrasyon eğrisinin iki doğrusal kısmının kesiştirilmesinden $2,0 \times 10^{-6}$ mol/L olarak hesaplandı. Şekil 5.2’de farklı ifosfamid iyonu aktivitelerine sahip standart çözeltilerin ölçümlerinden elde edilen doğrusal çalışma aralığını gösteren kalibrasyon grafiği verilmiştir.



Şekil 5.2. Hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörünün kalibrasyon grafiği.

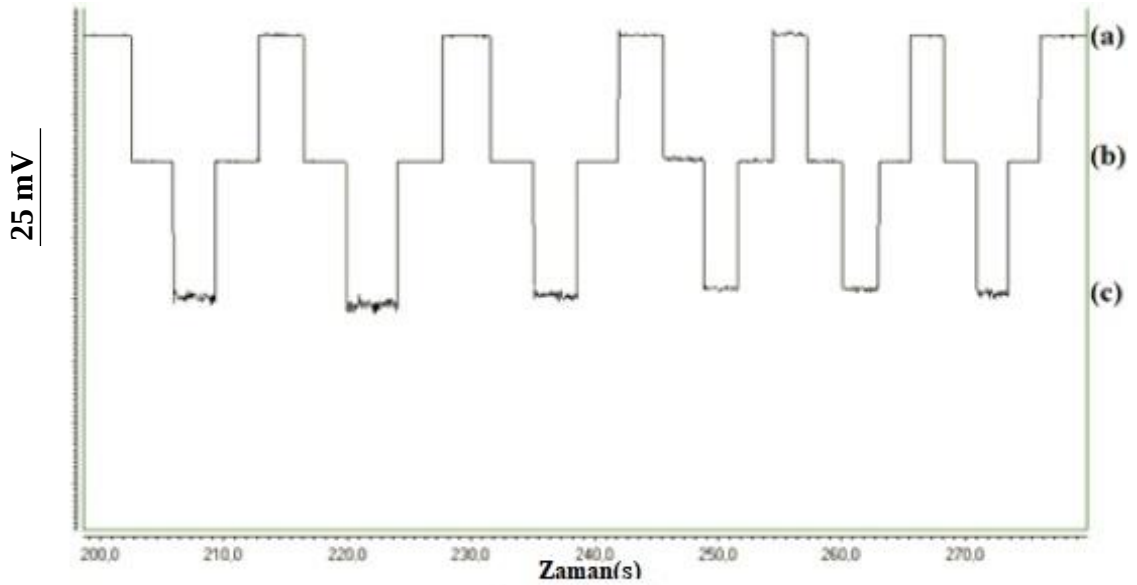
Hazırlanan potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör için elde edilen karakteristik potansiyometrik özellikler Tablo 5.3’te verilmiştir.

Tablo 5.3. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün sergilediği potansiyometrik özellikler

Sensör	Doğrusal çalışma aralığı (mol/L)	Tayin sınırı (mol/L)	Cevap zamanı (s)	R ²
İfosfamid-seçici sensör	$1,0 \times 10^{-2} - 1,0 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-6}$	< 9	0,992

5.3.2. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün tekrarlanabilirliği

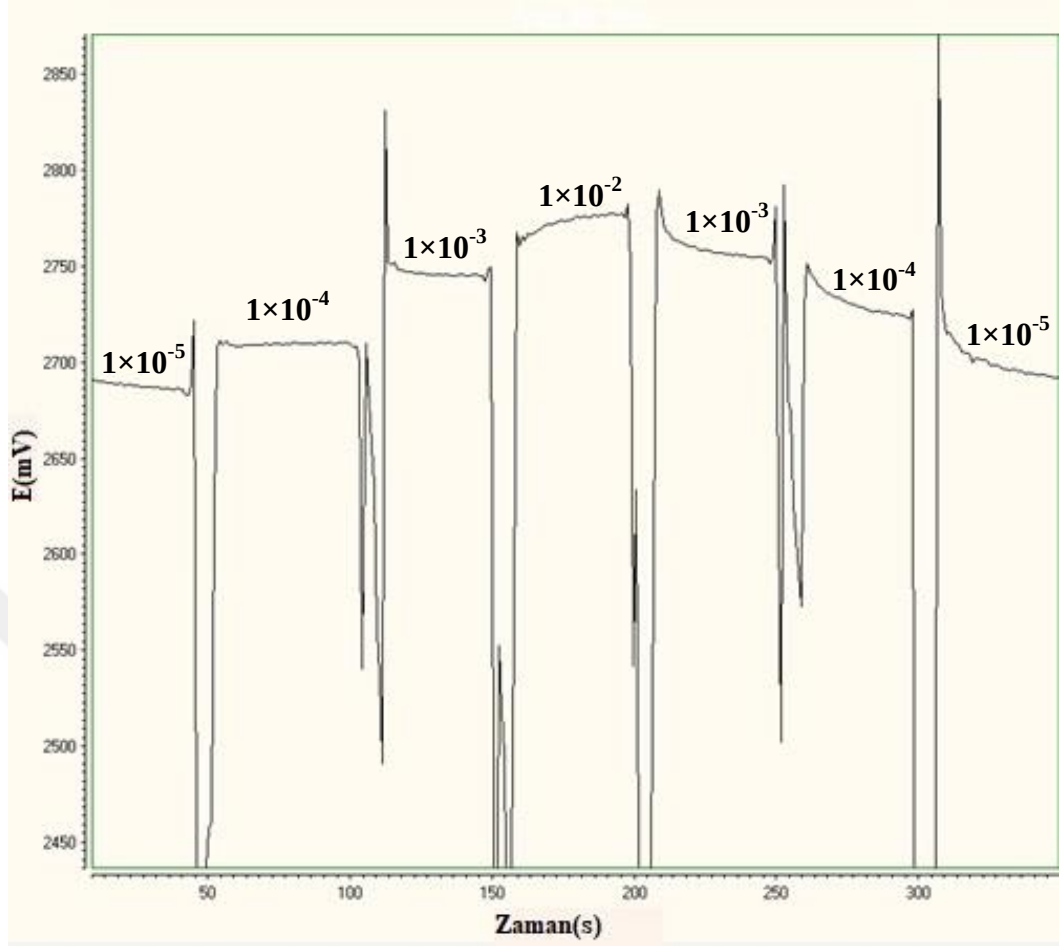
Hazırlanan Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün tekrarlanabilirliğini belirlemek amacıyla; ifosfamid-seçici sensör $1,0 \times 10^{-2}$, $1,0 \times 10^{-3}$ ve $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L konsantrasyonundaki standart ifosfamid çözeltilerine sırasıyla 12 kez daldırıldı. En iyi sonuç aldığımız İF-1 sensörünün 10^{-2} mol/L, 10^{-3} mol/L ve 10^{-4} mol/L konsantrasyonuna sahip çözeltelerde ardarda ölçümleri alındı. Geliştirilen Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün çok sayıda tekrarlanabilir sonuçlar gösterdiği söylenebilir. Şekil 5.3'te tekrarlanabilirlik grafiği gösterilmiştir.



Şekil 5.3. İF-1 ifosfamid-seçici sensörün (a) $1,0 \times 10^{-2}$, (b) $1,0 \times 10^{-3}$ ve (c) $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L özeltilerinde tekrarlanabilirliği.

5.3.3. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid- seçici sensörün cevap zamanı

Geliştirilen ifosfamid-seçici ensörün cevap süresini belirlenmesi amacıyla hazırlanan titrasyon çözeltilerinin her birine düşük derişimden yüksek derişime ve yüksek derişimden düşük derişime doğru olmak üzere sensör daldırıldı. Standart ifosfamid çözeltileri için 10^{-5} – 10^{-2} mol/L konsantrasyonundeki denge potansiyellerine geçiş süreleri (t_{95}) kaydedildi. PVC membran ifosfamid-seçici sensörün cevap zamanı yaklaşık olarak 9s hesaplandı. Şekil 5.4'de 10^{-5} mol/L, 10^{-4} mol/L, 10^{-3} mol/L ve 10^{-2} mol/L ifosfamid çözeltilerinde sensörün dengeye gelme süresi görülmektedir.



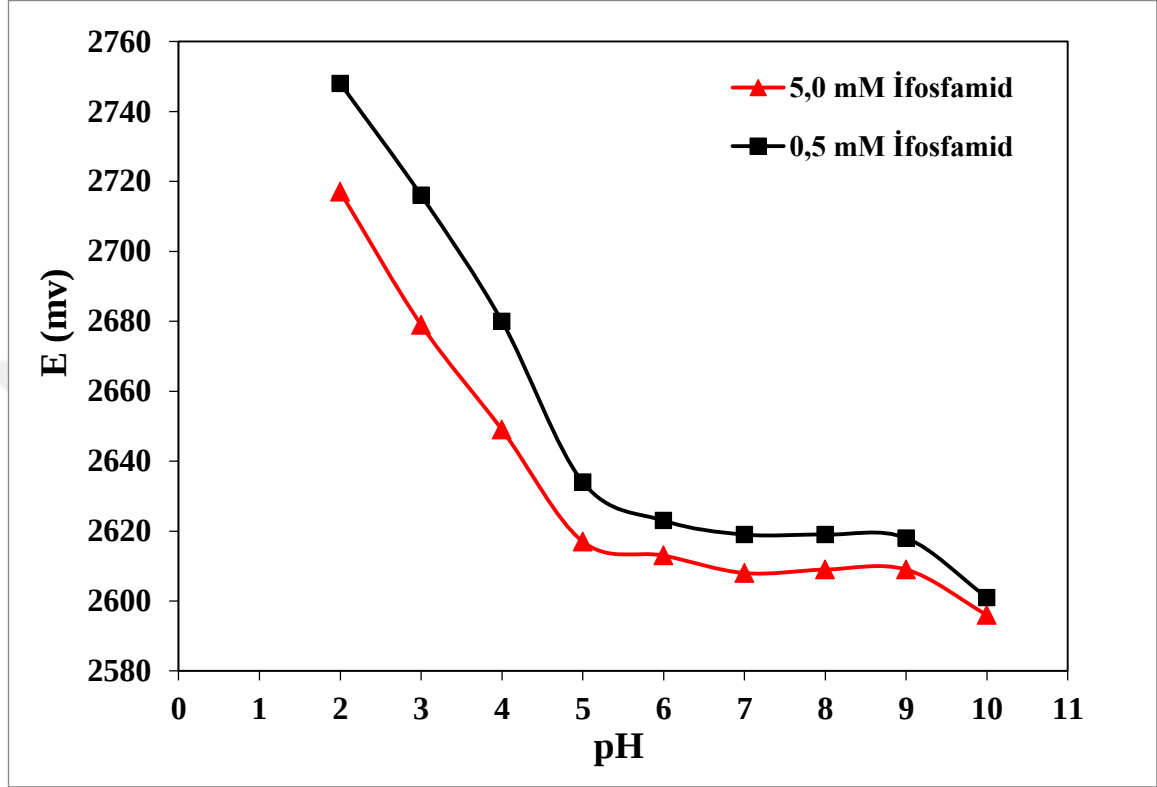
Şekil 5.4. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün cevap zaman grafiği

5.3.4. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün pH çalışma aralığı

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün potansiyometrik özelliklerinden biri olan pH çalışma aralığı 60'şar mL 0,5 ve 5,0 mM'lık standart ifosfamid çözeltileri ile belirlendi. Bu standart çözeltiler hazırlandıktan sonra bir beher içerisine alınarak çözeltiler manyetik karıştırıcı düzeneğine konularak belirli bir hızda karıştırıldı. Eş zamanlı olarak ölçüm alınabilmesi için bu çözeltiler içerisine geliştirilen PVC membran ifosfamid-seçici sensör ile Ag/AgCl referans elektrot ve pH metre yerleştirildi.

Hazırlanan ifosfamid çözeltisinin üzerine H_3PO_4 ve Na_3PO_4 seyreltik çözeltilerinden damla damla eklenerek çözeltinin pH'ı değiştirildi istenilen pH'lara ayarlandı. Herbir

ifosfamid konsantrasyonu için pH metreden gözlenen pH değerine karşılık, ölçüm hücresinden gözlenen potansiyel değerlerinin grafiği elde edildi. Elde edilen pH – potansiyel değişim grafiği Şekil 5.5’de verilmiştir.



Şekil 5.5. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün pH çalışma aralığı

Grafikten de görüleceği üzere geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün her iki standart ifosfamid konsantrasyon değerleri (0,5 mM ve 5,0 mM ifosfamid) için pH 7,0 – 9,0 aralığında potansiyelde bir değişme gözlenmemektedir. Bu durum bu aralıkta geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün H_3O^+ iyonları aktivitesinden etkilenmediğini göstermektedir ve pH çalışma aralığının pH 7,0–9,0 aralığında olduğunu göstermektedir. Yine pH çalışma aralığına gösteren grafik incelendiğinde yükselen pH değerlerinde ($> pH 9,0$) ve azalan pH değerlerinde ($< pH 7,0$) geliştirilen ifosfamid-seçici sensörün potansiyelinin hızla azalmaya başladığı görülmektedir. Bu durum bu pH aralıklarında ($> pH 9,0$ ve $< pH 7,0$) geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün eklenen H_3PO_4 ilavesiyle ortamdaki H_3O^+ iyonu konsantrasyonunun arttığını ve ifosfamid-seçici sensörün H_3O^+ iyonuna cevap sergilediği görülmektedir.

5.3.5. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün seçiciliği

Bazı yaygın alkali metallerin, alkali toprak metallerin, ağır metallerin ve bazı organik moleküllerin potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensör tepkisi üzerindeki etkilerini belirlemek için, bu türler için seçicilik katsayıları ayrı çözelti yöntemi kullanılarak hesaplandı (Umezawa vd., 2000). Seçicilik katsayıları hesaplanırken, bir kalibrasyon eğrisi kullanılarak 10^{-2} mol/L örtüşen iyon çözeltilerinde okunan potansiyel değerlere karşılık gelen ifosfamid konsantrasyonları tespit edildi.

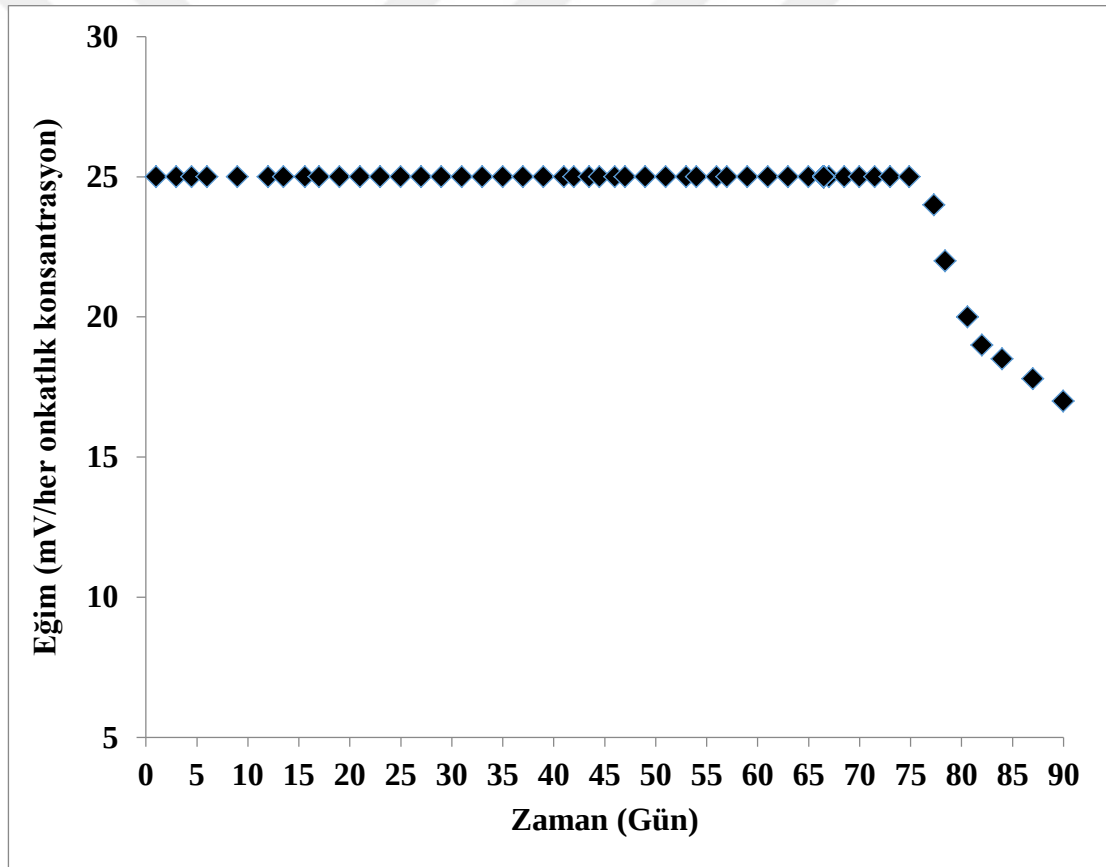
Seçicilik katsayıları hesaplanırken, bir kalibrasyon eğrisi kullanılarak 10^{-2} mol/L örtüşen iyon çözeltilerinde okunan potansiyel değerlere karşılık gelen ifosfamid konsantrasyonları tespit edildi. Bozucu iyonun 1×10^{-2} mol/L derişimi için elde edilen potansiyel değerinin ifosfamid için elde edilen kalibrasyon eğrisinde karşılık gelen derişim değeri seçicilik katsayısı hesaplama denkleminde yerine konularak herbir organik molekül ve bozucu katyon için sensörün seçicilik katsayısı belirlendi. Hesaplanan seçicilik katsayısı Tablo 5.4’te verilmiştir. Seçicilik katsayıları değerlendirildiğinde sensörün, ölçülen türlere karşı oldukça seçici olduğu görülmektedir.

Tablo 5.4. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün bazı yaygın katyonik türlere karşı potansiyometrik seçicilik katsayıları

No.	Girişim Yapan Türler	$\text{Log } K_{A,B}^{pot}$
1	NH_4^+	–0,91
2	K^+	–1,05
3	Na^+	–2,64
4	Ba^{2+}	–3,82
5	Ni^{2+}	–3,74
6	Mg^{2+}	–3,88
7	Ca^{2+}	–3,98
8	Fruktoz	–4,04
9	Maltoz	–4,06
10	Alanin	–4,92

5.3.6. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün kullanım ömrü

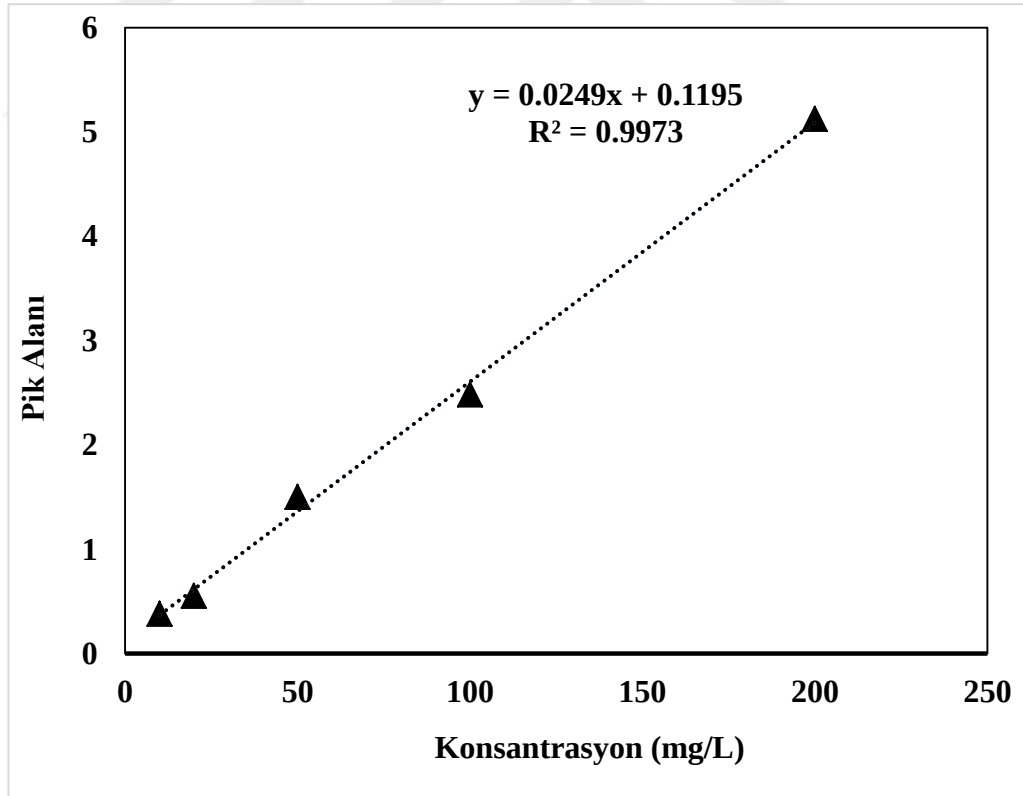
Geliştirilen potansiyometrik PVC membran İF–seçici sensörün kullanım ömrünü belirlemek amacıyla $1,0 \times 10^{-2}$ ile $1,0 \times 10^{-6}$ mol/L derişim aralığındaki standart ifosfamid çözeltileri kullanıldı. Bu standart çözeltiler ile belirli günlerde potansiyometrik ölçümler alındı ve kalibrasyon eğrilerinden eğim değeri belirlendi. Zamana (gün) karşı elde edilen eğimlerin (mV/her onkatlık konsantrasyon) değişimini gösteren grafik Şekil 5.6.’da verilmiştir. Grafikte görüleceği üzere özellikle 75. günden sonraki elde edilen eğim değeriindeki önemli sapmalar, sensör kararlılığının bozulduğunu göstermektedir. Bu nedenle de sensörün kullanım ömrünün yaklaşık 10 hafta (~2,5 ay) olduğu söylenebilir.



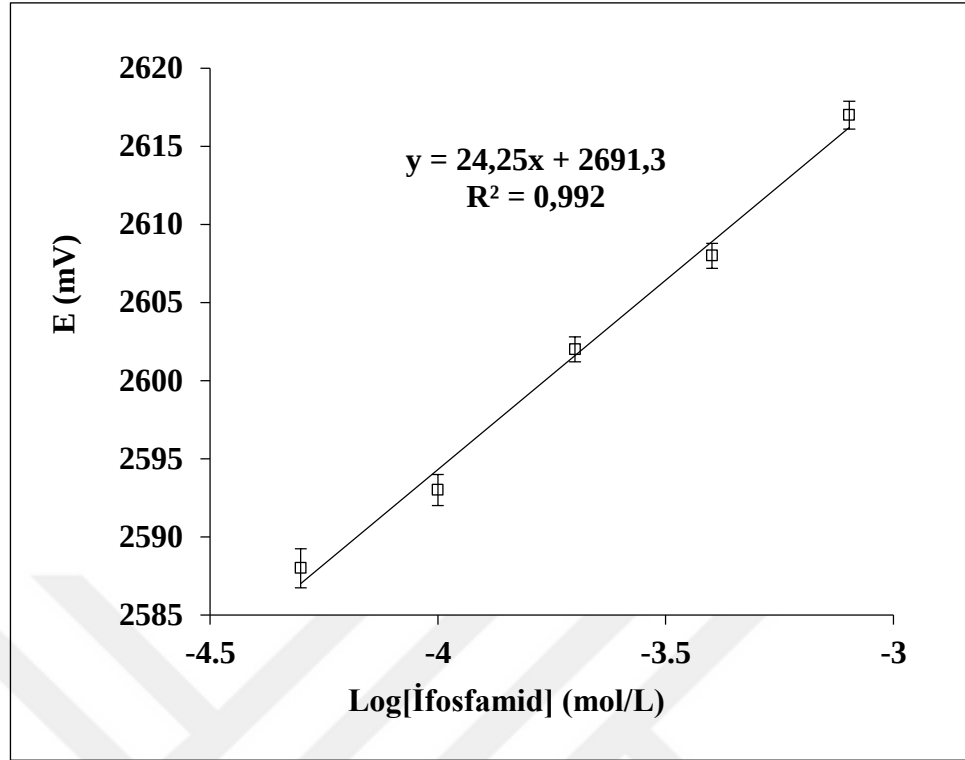
Şekil 5.6. Potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün kullanım ömrü.

5.4. Potansiyometrik PVC Membran İfosfamid–Seçici Sensörün Analitik Uygulaması

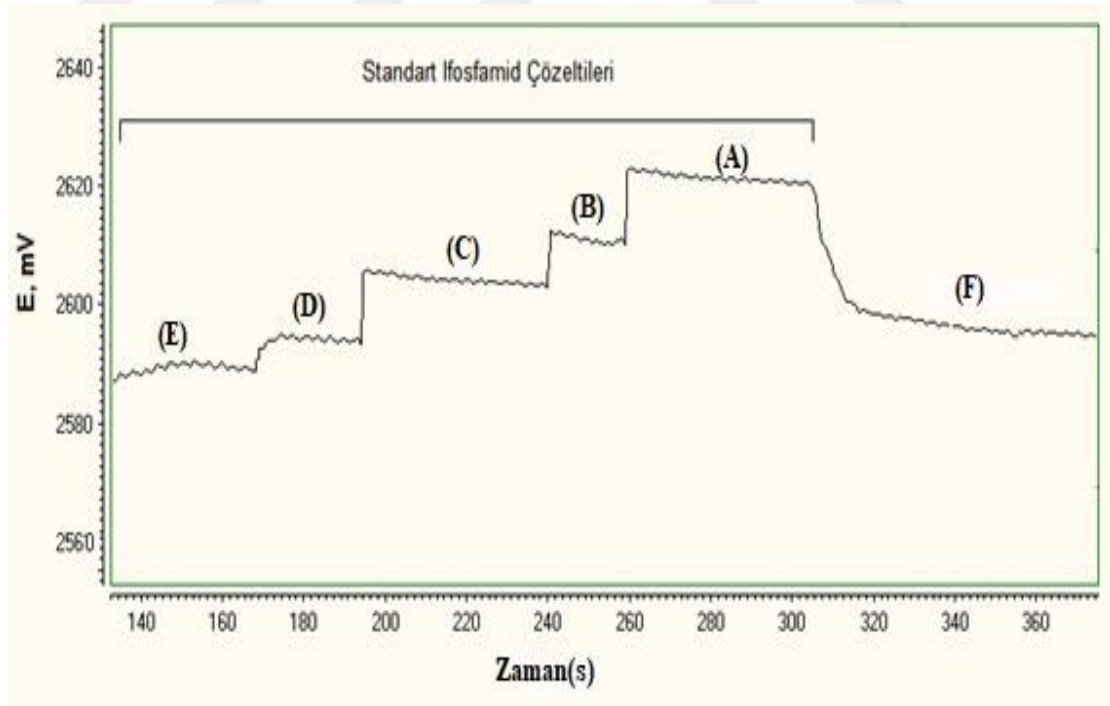
Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid–seçici sensörün potansiyometrik performans özellikleri incelendikten sonra, sensörün analitik uygulaması olarak ifosfamid ilaç etken maddesini içeren ticari adı Holoxan® (1g ifosfamid içermekte) olan farmasötikin (ilaç numunesinin) içeriği belirlenerek gerçekleştirildi. Uygulamada potansiyometrik doğrudan ölçüm yöntemi kullanılarak tayini yapıldı. Daha sonra ise karşılaştırma amacı ile HPLC yöntemiyle aynı ilaç numunesindeki ifosfamid içeriği belirlendi. Sonuçları karşılaştırmak için ifosfamid içeren aynı numune ve aynı standart çözeltiler kullanılarak HPLC ve potansiyometri yöntemi ile analiz yapılmış ve ifosfamid miktarı mg olarak hesaplanmıştır. Elde edilen kalibrasyon grafikleri ve potansiyel–zaman değişim grafiği sırasıyla Şekil 5.7–8. ve Şekil 5.9’da verilmiştir. Her iki yöntemle elde edilen sonuçların % verim ve bağıl hata değerleri ise hesaplanarak ve Tablo 5.5’te sunulmuştur.



Şekil 5.7. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi ile ifosfamid çözeltilerinden elde edilen kalibrasyon grafiği



Şekil 5.8. $5,0 \times 10^{-4}$, $1,0 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $4,0 \times 10^{-4}$, $8,0 \times 10^{-4}$ mol/L ilaç numunesinin standart çözeltilerinin kalibrasyon grafiği



Şekil 5.9. (A) $1,0 \times 10^{-2}$ mol/L, (B) $1,0 \times 10^{-3}$ mol/L, (C) $1,0 \times 10^{-4}$ mol/L, (D) $1,0 \times 10^{-5}$ mol/L, (E) 1×10^{-6} mol/L ifosfamid konsantrasyonları ve (F) ilaç numunesine karşı elde edilen potansiyel-zaman değişimleri.

Tablo 5.5. Ticari ilaç numunesinde farklı yöntemlerle belirlenen ifosfamid miktarları

Yöntem	Farmasötik (Alınan İlaç numunesi)	Etiket değeri (mg)	Bulunan değer* (mg)	Geri kazanım (%)	Bağlı hata Er (%)
Geliştirilen potansiyometrik sensör (mg)	Holoxan®	50	51,9 ± 3,4	103,8	3,8
HPLC (mg)	Holoxan®	50	50,85 ± 1,4	101,7	1,7

*N=4 verinin ortalama değeri ± standart sapması ile birlikte verilmiştir.

Tablo 5.5'ten de görüleceği üzere geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör ile elde edilen geri kazanım ve bağlı hata değerlerinin (%103,8 geri kazanım ve %3,8 bağlı hata) hem etiketli değerlerle hem de bilinen bir yöntem olan HPLC yöntemiyle elde edilen sonuçlar ile tatmin edici bir uyum içinde olduğu belirlendi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İfosfamidin tayini için iyon-çifti oluşturma işlemi başarıyla gerçekleştirildi. Hazırlanan ifosfamid-tungstik asit iyon çifti iyonofor madde olarak PVC-membran yapısında kullanılarak potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör geliştirildi.

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensörün tayin limiti, doğrusal çalışma aralığı, cevap zamanı, sıcaklık çalışması, pH çalışma aralığı gibi bazı potansiyometrik performans özellikleri belirlendi. Geliştirilen sensör ile ticari ilaç numunesindeki ifosfamid miktarı başarıyla tayin edildi ve HPLC yöntemi ile de ticari ilaç numunesindeki ifosfamid miktarı belirlenerek istatistiksel olarak her iki yöntemle elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı ve sonuçların birbiriyle uyum içinde olduğu belirlendi. Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör literatürdeki ifosfamid-seçici sensörler ile bazı potansiyometrik özellikleri bakımından karşılaştırılmış ve sonuç olarak geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör, ilacın ifosfamid miktarının belirlenmesi çalışmalarında başarıyla uygulanabileceğini sonucuna varılmıştır.

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör için hazırlanan sözlü sunum “A NOVEL PVC-MEMBRANE POTENTIOMETRIC IFOSFAMIDE-SELECTIVE SENSOR” başlığı ile uluslararası “INTERNATIONAL IĞDIR CONFERENCE ON APPLIED SCIENCE” kongresinde 14-15 Nisan, 2021/Iğdır, Turkey’de sunulmuş ve özeti kongre kitabında “IĞDIR INTERNATIONAL APPLIED SCIENCES CONGRESS-Abstract Book (ISBN 978-605-74616-7-4) yayımlanmıştır.

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör ile düşük ölü hacme sahip akış hücrelerinin tasarımının yapılarak akış enjeksiyon analiz (AEA) sistemi gibi hareketli ortamlarda dedektörler olarak kullanımı ve numunelerde ifosfamid tayininin yapılabilirliği düşünülmektedir.

Geliştirilen potansiyometrik PVC membran ifosfamid-seçici sensör için yayın hazırlık işlemleri devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Altunöz Erdoğan, D., 2011. *Bazı Antidepresan İlaç Etken Maddelerinin Tayini için Elektrokimyasal Yöntemler Geliştirilmesi ve Bunların Analitik Uygulamaları* (doktora tezi, basılmamış). AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Amemiya, S., Bühlmann, P., and Umezawa, Y. (1998) “A phase boundary potential model for apparently “twice–nernstian” responses of liquid membrane ion–selective electrodes”, *Analytical chemistry*, 70(3), 445–454.
- Anfält, T., and Jagner, D. (1969) “Interpretation of titration curves by means of the computer program Haltafall”, *Analytica Chimica Acta*, 47(1), 57–69.
- Anılanmert, B., Sertler, S., Cavus, F., an Cengiz, S. (2015) “Validated method for occupational cyclophosphamide monitoring using LC–MS/MS and a Poroshell 120 column”, *Chemical Papers*, 69(11), 1395–1401.
- Ashraf, M. S., Brady, J., Breatnach, F., Deasy, P. F., and O'meara, A. (1994) “Ifosfamide nephrotoxicity in paediatric cancer patients”, *European journal of pediatrics*, 153(2), 90–94.
- Aydın, R., 2012. *Aminlerin Sıvı Kromatografisinde Potansiyometrik Tayini* (doktora tezi, basılmamış). OMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Baker, W. J., Fisel, S. J., Jones, R. V., and Weiss, R. B. (1990) “Interstitial pneumonitis associated with ifosfamide therapy”, *Cancer*, 65(10), 2217–2221.
- Bakker, E., and Telting–Diaz, M. (2002) “Electrochemical sensors”, *Analytical chemistry*, 74(12), 2781–2800.
- Bakker, E., Bühlmann, P., and Pretsch, E. (1997) “Carrier-based ion-selective electrodes and bulk optodes. 1. General characteristics”, *Chemical reviews*, 97(8), 3083–3132.
- Bates, R. G. (1964) “Determination of pH: theory and practice”, *Determination of pH: theory and practice*.
- Baumann, E. W. (1968) “Determination of lithium by potentiometric titration with fluoride”, *Analytical Chemistry*, 40(11), 1731–1732.
- Baumann, E. W. (1968) “Trace fluoride determination with specific ion electrode”, *Analytica Chimica Acta*, 42, 127–132.
- B'Hymer, C., and Cheever, K. L. (2010). Evaluation of a procedure for the simultaneous quantification of 4–ketocyclophosphamide, cyclophosphamide, and Ifosfamide in human urine. *Journal of chromatographic science*, 48(5), 328–333. Goto, S., Levec, J. and Smith, J., M. (1975) “Mass transfer in packed ebbs with two–phase flow”, *Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development*, 14(2), 473–485.

- Boddy, A. V., and Yule, S. M. (2000) "Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines", *Clinical pharmacokinetics*, 38(4), 291–304.
- Boz, H., "Potansiyometrik İzoniazid–Seçici Elektrot Geliştirilmesi Ve Farmasotik Numunelerinde Uygulamaları" , Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzincan, (2015).
- Bramwell, V. H., Mouridsen, H. T., Santoro, A., Blackledge, G., Somers, R., Verwey, J., and Van Oosterom, A. (1987) "Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas", *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 23(3), 311–321.
- Brock N and Hohorst HJ (1963) "Über die Aktivierung von cyclophosphamid in vivo und in vitro", *Arzneim Forsch* 13: 1021–1031
- Brock, N., Stekar, J., Pohl, J., Niemeyer, U., and Scheffler, G. (1979) "Acrolein, the causative factor of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide", *Arzneimittel-forschung*, 29(4), 659–661.
- Brüggemann, S. K., Radike, K., Braasch, K., Hinrichs, J., Kisro, J., Hagenah, W., and Wagner, T. (2006) "Chloroacetaldehyde: mode of antitumor action of the ifosfamide metabolite", *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 57(3), 349–356.
- Buck, R. P., and Lindner, E. (1994) "Recommendations for nomenclature of ionselective electrodes (IUPAC Recommendations 1994)", *Pure and Applied Chemistry*, 66(12), 2527–2536.
- Buda, A., Dell'Anna, T., Signorelli, M., and Mangioni, C. (2003) "Role of ifosfamide in cervical cancer: an overview", *Oncology*, 65(Suppl. 2), 63–66.
- Burton, L. C., and James, C. A. (1988) "Rapid method for the determination of ifosfamide and cyclophosphamide in plasma by high-performance liquid chromatography with solid-phase extraction", *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 431, 450–454.
- Carli, M., Passone, E., Perilongo, G., and Bisogno, G. (2003) "Ifosfamide in pediatric solid tumors", *Oncology*, 65(Suppl. 2), 99–104.
- Cavus, I., and Kanberoglu, G. S. (2019) "Development of a potentiometric maprotiline-selective electrode and its application in pharmaceutical samples", *Microchemical Journal*, 148, 57–65.
- Chang, A. Y. (1995) "Ifosfamide: let's not end the honeymoon too soon", *Journal of Clinical Oncology*, 13(7), 1824–1826.
- Cobben, P. L., Egberink, R. J., Bomer, J. G., Bergveld, P., and Reinhoudt, D. N. (1994) "Chemically modified field effect transistors: the effect of ion-pair association on the membrane potentials", *Journal of electroanalytical chemistry*, 368(1–2), 193–208.

- Code, E. L., Crespi, C. L., Penman, B. W., Gonzalez, F. J., Chang, T. K., and Waxman, D. J. (1997) "Human cytochrome P4502B6: interindividual hepatic expression, substrate specificity, and role in procarcinogen activation", ***Drug Metabolism and Disposition***, 25(8), 985–993.
- Colvin, O. M. (1999) "An overview of cyclophosphamide development and clinical applications", ***Current pharmaceutical design***, 5, 555–560.
- Coşofre, V. V., and Buck, R. P. (1993) "Recent advances in pharmaceutical analysis with potentiometric membrane sensors", ***Critical Reviews in Analytical Chemistry***, 24(1), 1–58.
- Çoldur, F., Hakan, B. O. Z., and ÖNDER, A. (2015) "Bütünüyle Katı Hal PVC Membran İzoniazid–Seçici Potansiyometrik Sensör", ***Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi***, 9(1), 29–39.
- Çoldur, F., Hakan, B. O. Z., and ÖNDER, A. (2015) "Bütünüyle Katı Hal PVC Membran İzoniazid–Seçici Potansiyometrik Sensör", ***Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi***, 9(1), 29–39.
- De Brouckère, L. (1928) "Sur le dosage potentiométrique de électrolytes", ***Bulletin de la Société chimique de Belgique***, 37, 103–110.
- Di Cataldo, A., Palumbo, M., Pittalà, D., Renis, M., Schilirò, G., Russo, A., ...and Volti, S. L. (1999) "Deletions in the mitochondrial DNA and decrease in the oxidative phosphorylation activity of children with Fanconi syndrome secondary to antineoplastic therapy", ***American journal of kidney diseases***, 34(1), 98–106.
- Dohner, V. A., Ward, H. P., and Standord, R. E. (1972) "Alveolitis during procarbazine, vincristine and cyclophosphamide therapy", ***Chest***, 62(5), 636–639.
- Durst, R. A. (1968) "Fluoride microanalysis by linear null-point potentiometry", ***Analytical Chemistry***, 40(6), 931–935.
- Durst, R. A. (1969) "Determination of fluoride by analate additions potentiometry", ***Microchimica Acta***, 57(3), 611–614.
- Durst, R. A., and Ross, J. W. (1968) "Electrochemical generation of fluoride ion by solid-state transference", ***Analytical Chemistry***, 40(8), 1343–1344.
- Durst, R. A., May, E. L., and Taylor, J. K. (1968) "Improved technique for the microdetermination of silver by linear null-point potentiometry", ***Analytical Chemistry***, 40(6), 977–978.
- Eren, H., 2006. ***Bütünüyle Katı hal PVC Membran ve Kompozit NO₃– Seçici Potansiyometrik Sensör ve Uygulamaları*** (yüksek lisans tezi, basılmamış). OMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

- Faridbod, F., Ganjali, M. R., Dinarvand, R., and Norouzi, P. (2007) "The fabrication of potentiometric membrane sensors and their applications", *African Journal of Biotechnology*, 6(25).
- Frant, M., and Ross, J. W. (1968) "Use of a total ionic strength adjustment buffer for electrode determination of fluoride in water supplies", *Analytical Chemistry*, 40(7), 1169–1171.
- Galster, H., and pH-Messung, V. C. H. (1990) "Verlagsgesellschaft".
- Ganjali, M. R., Aghili, S., Larijani, B., and Ghasemi, M. H. (2015) "Potentiometric determination of betahistine in pharmaceutical formulations by drug selective sensors", *International Journal of Electrochemical Science*, 10, 1893–1903.
- Goldin, A. (1982, December) "Ifosfamide in experimental tumor systems", *In Seminars in oncology* (Vol. 9, No. 4 Suppl 1, pp. 14–23).
- Guilbault, G. G., Durst, R. A., Frant, M. S., Freiser, H., Hansen, E. H., Light, T. S., and Thomas, J. D. R. (1976) "Recommendations for nomenclature of ion-selective electrodes", *Pure Appl. Chem*, 48(1), 127–132.
- Hagemeister, F. B. (1999) "The role of ifosfamide in the treatment of lymphomas", *Leukemia & lymphoma*, 34(5–6), 433–441.
- Hassan, S. S., Amer, M. M., Abd El-Fatah, S. A., and El-Kosasy, A. M. (1998) "Microcoated wire sensors for the determination of anticancer drugs cyclophosphamide and ifosfamide in the presence of their degradates", *Talanta*, 46(6), 1395–1403.
- Hatamluyi, B., Lorestani, F., and Es'haghi, Z. (2018) "Au/Pd@ rGO nanocomposite decorated with poly (L-Cysteine) as a probe for simultaneous sensitive electrochemical determination of anticancer drugs, Ifosfamide and Etoposide", *Biosensors and Bioelectronics*, 120, 22–29.
- Hilton, J. (1984) "Deoxyribonucleic acid crosslinking by 4-hydroperoxycyclophosphamide in cyclophosphamide-sensitive and-resistant L1210 cells", *Biochemical pharmacology*, 33(12), 1867–1872.
- Ho, P. T., Zimmerman, K., Wexler, L. H., Blaney, S., Jarosinski, P., Weaver-McClure, L., ... and Balis, F. M. (1995) "A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults", *Cancer*, 76(12), 2557–2564.
- Hulanicki, A., and Augustowska, Z. (1975) "Selectivity coefficient changes for liquid-membrane electrodes", *Analytica Chimica Acta*, 78(2), 261–270.
- Hulanicki, A., and Augustowska, Z. (1975) "Selectivity coefficient changes for liquid-membrane electrodes", *Analytica Chimica Acta*, 78(2), 261–270.
- Iupac, R. (2000) "Analytical chemistry division, commission on analytical nomenclature", *Pure Appl. Chem*, 72, 1851–2082.

- Ives, D. J., Janz, G. J., and King, C. V. (1961) "Reference electrodes: theory and practice", *Journal of The Electrochemical Society*, 108(11), 246C.
- Jovanovic, V. M., Markicevic, L., Stankovic, S., Stankovic, R., and Jovanovic, M. S. (1995) "The behavior of polypyrrole doped with different anions as an ion-selective electrode", *Electroanalysis*, 7(6), 574–578.
- K Gupta, V., Nayak, A., Agarwal, S., and Singhal, B. (2011) "Recent advances on potentiometric membrane sensors for pharmaceutical analysis", *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 14(4), 284–302.
- Kaijser, G. P., Korst, A., Beijnen, J. H., Bult, A., and Underberg, W. J. (1993) "The analysis of ifosfamide and its metabolites", *Anticancer research*, 13(5A), 1311–1324.
- Kanberoglu, G. S., Coldur, F., Topcu, C., and Cubuk, O. (2015) "PVC-membrane potentiometric sensor for the determination of tamoxifen in pharmaceutical formulations", *IEEE Sensors Journal*, 15(11), 6199–6207.
- Kanberoglu, G.S., and Ozarslan, O. (2020) "Development of potentiometric sensor for determination of isoprenaline in pharmaceutical drug", *El-Cezerî Journal of Science and Engineering*, 7(1), 211–222.
- Kanberoğlu, G. S. (2019) "Developing a Potentiometric Ractopamine-Selective Electrode and Its Application", *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (16), 776–784.
- Kılıç, E. T. D., and Dalkıran, B. Y. (2009) "Lariat crown bileşiğinin iyonofor olarak kullanıldığı cıva (II) iyon-seçici elektrot geliştirilmesi", (*Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı*).
- Kim, W., Chung, S., Park, S. B., Lee, S. C., and Kim, C. (1997) "Sol-gel method for the matrix of chloride-selective membranes doped with tridodecylmethylammonium chloride", *Analytical Chemistry*, 69(1), 95–98.
- Kissinger, P., and Heineman, W. R. (Eds.). (2018) "Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry, revised and expanded", *CRC press*.
- Klastersky, J. (2003) "Side effects of ifosfamide", *Oncology*, 65(Suppl. 2), 7–10.
- Klein, H. O., Wickramanayake, P. D., Christian, E., and Coerper, C. (1984) "Therapeutic effects of single-push or fractionated injections or continuous infusion of oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide, Asta Z 7557", *Cancer*, 54(S1), 1193–1203.
- Kubáň, P., and Hauser, P. C. (2009) "Fundamentals of electrochemical detection techniques for CE and MCE", *Electrophoresis*, 30(19), 3305–3314.

- Läuger, P. (1970) “N. Lakshminarayanaiah: Transport Phenomena in Membranes”, *Academic Press, New York 1969*. 517 Seiten.
- Lewis, L. D. (1996) “A study of 5 day fractionated ifosfamide pharmacokinetics in consecutive treatment cycles”, *British journal of clinical pharmacology*, 42(2), 179–186.
- Llewellyn, N., Lloyd, P., Jürgens, M. D., and Johnson, A. C. (2011) “Determination of cyclophosphamide and ifosfamide in sewage effluent by stable isotope–dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry”, *Journal of Chromatography A*, 1218(47), 8519–8528.
- Llewellyn, N., Lloyd, P., Jürgens, M. D., and Johnson, A. C. (2011) “Determination of cyclophosphamide and ifosfamide in sewage effluent by stable isotope–dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry”, *Journal of Chromatography A*, 1218(47), 8519–8528.
- Loebstein, R., and Koren, G. (1998) “Ifosfamide–induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors”, *Pediatrics*, 101(6), e8–e8.
- Loebstein, R., Atanackovic, G., Bishai, R., Wolpin, J., Khattak, S., Hashemi, G., and Koren, G. (1999) “Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children”, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 39(5), 454–461.
- Lvov, S. N., Gao, H., and Macdonald, D. D. (1998) “Advanced flow–through external pressure–balanced reference electrode for potentiometric and pH studies in high temperature aqueous solutions”, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 443(2), 186–194.
- Malmstadt, H. V., and Winefordner, J. D. (1959) “Precision null–point potentiometry: A simple, rapid and accurate method for low concentration chloride determinations”, *Analytica Chimica Acta*, 20, 283–291.
- Malmstadt, H. V., and Winefordner, J. D. (1961) “Precision null–point potentiometry direct microdetermination of iodide in solutions with high chloride concentrations”, *Analytica Chimica Acta*, 24, 91–96.
- Malmstadt, H. V., Hadjiioannou, T. P., and Pardue, H. L. (1960) “Microdetermination of Silver and Copper in Silver–Copper Alloys Using Precision Null–Point Potentiometry”, *Analytical Chemistry*, 32(8), 1039–1041.
- Marina, N. M., Poquette, C. A., Cain, A. M., Jones, D., Pratt, C. B., and Meyer, W. H. (2000) “Comparative renal tubular toxicity of chemotherapy regimens including ifosfamide in patients with newly diagnosed sarcomas”, *Journal of pediatric hematology/oncology*, 22(2), 112–118.
- Martins, I., Souza, J. O., Sanson, A. L., Vieira, E. P., and Giusti–Paiva, A. (2009) “Simultaneous determination of cyclophosphamide and Ifosfamide in plasma using SPE–HPLC–UV method”, *Lat. Am. J. Pharm*, 28(1), 41–6.

- Minoia, C., Turci, R., Sottani, C., Schiavi, A., Perbellini, L., Angeleri, S., and Apostoli, P. (1998) "Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide", ***Rapid communications in mass spectrometry***, 12(20), 1485–1493.
- Mohamed, G. G., El-Shahat, M. F., Al-Sabagh, A. M., Migahed, M. A., and Ali, T. A. (2011) "Septonex–tetraphenylborate screen–printed ion selective electrode for the potentiometric determination of Septonex in pharmaceutical preparations", ***Analyst***, 136(7), 1488–1495.
- Mohamed, Z. H., Amer, S. M., and El-Kousasy, A. M. (1994) "Colorimetric determination of cyclophosphamide and ifosfamide", ***Journal of pharmaceutical and biomedical analysis***, 12(9), 1131–1136.
- Mohrmann, M., Ansorge, S., Schmich, U., Schönfeld, B., and Brandis, M. (1994) "Toxicity of ifosfamide, cyclophosphamide and their metabolites in renal tubular cells in culture", ***Pediatric Nephrology***, 8(2), 157–163.
- Mohrmann, M., Pauli, A., Walkenhorst, H., Schönfeld, B., and Brandis, M. (1993) "Effect of ifosfamide metabolites on sodium–dependent phosphate transport in a model of proximal tubular cells (LLC–PK1) in culture", ***Kidney and Blood Pressure Research***, 16(6), 285–298.
- Moore, E. W., and Wilson, D. W. (1963) "The determination of sodium in body fluids by the glass electrode", ***The Journal of clinical investigation***, 42(3), 293–304.
- Morgan, L. R., Harrison, E. F., Hawke, J. E., Hunter, H. L., Costanzi, J. J., Plotkin, D., and Worrall, P. M. (1982, December) "Toxicity of single–vs. fractionated–dose ifosfamide in non–small cell lung cancer: a multi–center study", ***In Seminars in oncology*** (Vol. 9, No. 4 Suppl 1, pp. 66–70).
- Mroz, A. (1998) "Disposable reference electrode", ***Analyst***, 123(6), 1373–1376.
- Nichols, C. R. (1995, June) "The role of ifosfamide in germ cell tumors and small cell lung cancer". ***In Seminars in oncology*** (Vol. 22, No. 3 Suppl 7, pp. 13–17).
- Nicolisky, B. P. (1937) "Theory of the glass electrode", ***I. Zh Fis Khim***, 10, 495.
- O'Connell, T. X., and Berenbaum, M. C. (1974) "Cardiac and pulmonary effects of high doses of cyclophosphamide and isophosphamide", ***Cancer research***, 34(7), 1586–1591.
- Oliveira, R. V., Onorato, J. M., Siluk, D., Walko, C. M., Lindley, C., and Wainer, I. W. (2007) "Enantioselective liquid chromatography–mass spectrometry assay for the determination of ifosfamide and identification of the N–dechloroethylated metabolites of ifosfamide in human plasma", ***Journal of pharmaceutical and biomedical analysis***, 45(2), 295–303.

- P. Szepesváry and L. Naszódi “Design and evaluation of experiments for determination of the selectivity factor of ion-selective electrodes”, *in ref.* [19].
- Peters, G. (1997) “A reference electrode with free-diffusion liquid junction for electrochemical measurements under changing pressure conditions”, *Analytical chemistry*, 69(13), 2362–2366.
- Rodriguez, V., Bodey, G. P., Freireich, E. J., McCredie, K. B., McKelvey, E. M., and Tashima, C. K. (1976) “Reduction of ifosfamide toxicity using dose fractionation”, *Cancer research*, 36(8), 2945–2948.
- Rossi, R., Gödde, A., Kleinebrand, A., Rath, B., and Jürgens, H. (1995) “Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction”, *Renal failure*, 17(5), 551–557.
- Schoenike, S. E., and Dana, W. J. (1990) “Ifosfamide and mesna”, *Clinical pharmacy*, 9(3), 179–191.
- Shao, Y., Mirkin, M. V., Fish, G., Kokotov, S., Palanker, D., and Lewis, A. (1997) “Nanometer-sized electrochemical sensors”, *Analytical Chemistry*, 69(8), 1627–1634.
- Shoukry, A. F. (1995) “Use of plastic membrane ion-selective electrodes for the analysis of drug substances”, *Scientific papers of the University of Pardubice. Series A, Faculty of Chemical technology. 1* (1995).
- Skinner, R., Cotterill, S. J., and Stevens, M. C. G. (2000) “Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study”, *British journal of cancer*, 82(10), 1636–1645.
- Skinner, R., Pearson, A. D., Price, L., Coulthard, M. G., and Craft, A. W. (1990) “Nephrotoxicity after ifosfamide”, *Archives of Disease in Childhood*, 65(7), 732–738.
- Skinner, R., Sharkey, I. M., Pearson, A. D., and Craft, A. W. (1993) “Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children”, *Journal of Clinical Oncology*, 11(1), 173–190.
- Skoog, D.A., Holler, F.J. and Nieman, T.A. (1998) “Enstrümantal Analiz İlkeleri, V. Baskı, Bilim Yayıncılık, 849 s., Ankara.
- Sottani, C., Tranfo, G., Faranda, P., and Minoia, C. (2005) “Highly sensitive high-performance liquid chromatography/selective reaction monitoring mass spectrometry method for the determination of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of health care workers exposed to antineoplastic agents”, *Rapid Communications in Mass Spectrometry: An International Journal Devoted to the Rapid Dissemination of Up-to-the-Minute Research in Mass Spectrometry*, 19(19), 2794–2800.

- Stefan, R. I., Baiulescu, G. E., and Aboul-enien, H. Y. (1997) "Ion-selective membrane electrodes in pharmaceutical analysis", **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, 27(4), 307–321.
- Stresser, D. M., and Kupfer, D. (1999) "Monospecific antipeptide antibody to cytochrome P-450 2B6", **Drug Metabolism and Disposition**, 27(4), 517–525.
- 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(1), 97.
- Tokuc, G., Yalciner, A., Kebudi, R., Dogan, S., Görgün, O., and Ayan, I. (1997) "Renal dysfunctions secondary to ifosfamide treatment in children", **Journal of experimental & clinical cancer research: CR**, 16(2), 227–230.
- Topcu, C., "Yeni sentezlenen Schiff Bazlarının Kimyasal Sensörlerde Aktif Bileşenler Olarak Kullanımının Araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Samsun, (2009).
- Tumur, M., Kanberoglu, G. S., and Coldur, F. (2020) "A novel potentiometric PVC-membrane cysteamine-selective electrode based on cysteamine-phosphomolybdate ion-pair", **Current Pharmaceutical Analysis**, 16(2), 168–175.
- Umezawa, Y., Bühlmann, P., Umezawa, K., Tohda, K., and Amemiya, S. (2000) "Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes. Part I. Inorganic cations (technical report)", **Pure and Applied Chemistry**, 72(10), 1851–2082.
- Wagner, T. (1994) "Ifosfamide clinical pharmacokinetics", **Clinical pharmacokinetics**, 26(6), 439–456.
- Wang, J. (1988) "Electroanalytical techniques in clinical chemistry and laboratory medicine", **John Wiley and Sons**.
- Weber, G. F., and Waxman, D. J. (1993) "Activation of the anti-cancer drug ifosfamide by rat liver microsomal P450 enzymes", **Biochemical pharmacology**, 45(8), 1685–1694.
- Xiao, K. P., Bühlmann, P., Nishizawa, S., Amemiya, S., and Umezawa, Y. (1997) "A chloride ion-selective solvent polymeric membrane electrode based on a hydrogen bond forming ionophore", **Analytical Chemistry**, 69(6), 1038–1044.
- Yolcu, M., "Yeni aza crown eter nötral iyonoforları ile katyon seçici elektrotlar ve potansiyometrik performans karakteristikleri", Yüksek Lisans Tezi, **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Samsun (2001).
- Yolcu, M., and ARSLAN, B. A. (2019) "Antikanser İlaç Etken Madde Busulfana Seçici Katı-Hal PVC Membran Potansiyometrik Mikrosensör", **Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi**, 12(1), 469–478.

- Yolcu, M., and ÇELİK, N. Y. (2019) “Antihipertansif İlaç Atenolole Seçici Potansiyometrik Mikrosensör”, *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(3), 1528–1538.
- Yoosefian, M., Sabaei, S., and Etminan, N. (2019) “Encapsulation efficiency of single-walled carbon nanotube for Ifosfamide anti-cancer drug”, *Computers in biology and medicine*, 114, 103433.
- Zhang, J., Tian, Q., Yung Chan, S., Chuen Li, S., Zhou, S., Duan, W., and Zhu, Y. Z. (2005) “Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications”, *Drug metabolism reviews*, 37(4), 611–703.

