

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUĞA SAHİP HASTALARDA LİTYUM İYON
SEVİYESİNİN TAKİBİ İÇİN LİTYUM SENSÖR VE ÖLÇÜM
SİSTEMİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

Rıdvan YILDIRIM

DOKTORA TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK

Şubat, 2021

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİPOLAR BOZUKLUĞA SAHİP HASTALARDA LİTYUM İYON
SEVİYESİNİN TAKİBİ İÇİN LİTYUM SENSÖR VE ÖLÇÜM SİSTEMİNİN
GELİŞTİRİLMESİ**

Rıdvan YILDIRIM tarafından hazırlanan tez çalışması 24.02.2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Musa TÜRKER, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Melda ALTIKATOĞLU YAPAÖZ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Cihan TOPCU, Üye
Samsun Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mithat ÇELEBİ, Üye
Yalova Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Bipolar Bozukluğa Sahip Hastalarda Lityum-İyon Seviyesinin Takibi için Lityum Sensör ve Ölçüm Sisteminin Geliştirilmesi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Rıdvan YILDIRIM

İmza

Bu alışma, TÜBİTAK 2211/A-Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı ile desteklenmiştir.

Aileme

TEŞEKKÜR

Doktora aşamasının tüm anında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK'a çok teşekkür ederim. Çalışmalarında bana yardım eden değerli arkadaşlarım Arş. Gör. İsmail AĞIR'a, Arş. Gör. Mustafa NİĞDE'ye ve Dr. Özlem TAVUKÇUOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 2211/A-Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı ile desteklenen doktora tez çalışmam süresince maddi katkılarından dolayı TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım. Son olarak eğitimim ve özellikle tez yazım sürecinde manevi çok yardımlarını gördüğüm tüm aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Rıdvan YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	8
1.3 Hipotez	8
2 KURAMSAL TEMELLER	9
2.1 Lityum.....	9
2.1.1 Lityum Mineralleri ve Kaynakları.....	9
2.1.2 Lityum Bileşiklerinin Üretim Yöntemleri	12
2.1.3 Lityum ve Bileşiklerinin Kullanım Alanları.....	16
2.2 Bipolar Bozukluk.....	16
2.2.1 Bipolar Bozukluğun Tanımı ve Genel Özellikleri	16
2.2.2 Tedavide Kullanılan Duygudurum Düzenleyici İlaçlar.....	20
2.2.3 Bipolar Bozukluk Tedavisinde Lityum	20
2.3 Biyolojik Sıvılarda Lityum İyon Seviyesi Ölçüm Yöntemleri.....	27
2.3.1 Elektrokimyasal Yöntemler	28
2.3.2 Optik Yöntemler	32
2.3.3 Diğer Yöntemler	34
2.4 İyon-Seçici Elektrotlar.....	34
2.4.1 İyon-Seçici Elektrot Tipleri	35
2.4.2 İyon-Seçici Elektrotların Uygulama Alanları.....	37
2.4.3 İyon-Seçici Elektrotların Karakteristik Performans Özellikleri.....	38
3 MATERYAL VE METOT	43
3.1 Kullanılan Kimyasallar	43
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	43
3.3 Elektrotların Hazırlanması.....	44
3.3.1 Katı Kontakların Hazırlanması	44

3.3.2	Membranların Hazırlanması.....	44
3.3.3	Katı Kontakların Membran ile Kaplanması ve Elektrotların Koşullanması.....	44
3.4	Elektrotların Potansiyometrik Özelliklerinin Araştırılması	45
3.4.1	Doğrusal Çalışma Aralığı ve Alt Tayin Limitinin Belirlenmesi	45
3.4.2	Cevap Zamanı ve Tekrarlanabilirlik	45
3.4.3	Seçicilik Çalışmaları	45
3.4.4	Analitik Uygulamalar	46
4	BULGULAR VE TARTIŞMA	47
4.1	Potansiyel Yanıt ve Seçicilik Üzerine İyonoforların Etkisi	47
4.1.1	Lithium İyonofor I.....	47
4.1.2	Lityum İyonofor VI	50
4.1.3	Lityum İyonofor VII.....	52
4.2	Lityum İyonofor VI Tabanlı Elektrotların Seçiciliklerinin Arttırılması Yönelik Diğer Deneysel Çalışmalar	54
4.2.1	Fosfin Oksitlerin Etkisi.....	54
4.2.2	1,10-Fenantrolin Etkisi	56
4.2.3	BTA Etkisi.....	57
4.3	TOPO-Lityum İyonofor VI Tabanlı Elektrotların Potansiyometrik Cevapları	59
4.3.1	Doğrusal Çalışma Aralığı ve Tayin Limiti.....	59
4.3.2	pH Cevap Aralığı.....	60
4.3.3	Seçicilik	61
4.3.4	Analitik Uygulama.....	63
4.4	BTA-Lityum İyonofor VI Tabanlı Elektrotların Potansiyometrik Cevapları	65
4.4.1	Doğrusal Çalışma Aralığı ve Tayin Limiti.....	66
4.4.2	pH Cevap Aralığı.....	68
4.4.3	Seçicilik	68
4.4.4	Cevap Zamanı ve Tekrarlanabilirlik	69
4.4.5	Analitik Uygulama.....	71
5	SONUÇ VE ÖNERİLER	72
	KAYNAKÇA	76
	TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	85

SİMGE LİSTESİ

t_A	A serbestlik derecesinde t -testi değeri
$F_{A,B}$	A ve B serbest dereceli F -testi değeri
akb	Atomik kütle birimi
R^2	Determinasyon katsayısı
z	Elektron yükü
E	Elektrot potansiyeli
N	Eleman (numune) sayısı
F	Faraday sabiti
g	Gram
Hz	Hertz
C_p	Isı kapasitesi
R	İdeal gaz sabiti
a	İyon aktivitesi
J	Joule
K	Kelvin
m	metre
M	Molar
Ω	Ohm
s	Saniye
$^{\circ}C$	Santigrat derece
$K_{A,B}^{pot}$	Seçicilik katsayısı
T	Sıcaklık
E^0	Standart elektrot potansiyeli
V	Volt

KISALTIMA LİSTESİ

BB	Bipolar bozukluk
BTA	4,4,4-Trifloro-1-fenil-1,3-bütandion
eGFR	Tahmini glomerüler süzme hızı
FAAS	Alevli atomik absorpsiyon spektrometresi
FAES	Alevli atomik emisyon spektrometresi
FET	Alan etkili transistör
FIM	Sabit girişim yöntemi
GABA	Gama aminobütirik asit
ICP-MS	İndüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometresi
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İSE	İyon seçici elektrot
KTpCIPB	Potasyum tetrakis(4-klorofenil) borat
MPM	Eş potansiyel yöntemi
<i>o</i> -NPOE	2-Nitrofenil oktil eter
PVC	Polivinil klorür
RE	Referans elektrot
SSM	Ayrı çözelti yöntemi
SSRI	Selektif serotonin gerialım inhibitörleri
TEHP	Tris(2-etilhekzil) fosfat
THF	Tetrahidrofuran
TOPO	Trioktilfosfin oksit
Tris-HCl	Tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
USGS	Amerika Birleşik Devletleri Jeoloji Araştırmaları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1	Tablo 1.1’de belirtilen iyonoforlar	5
Şekil 2.1	Dünya lityum rezervleri	12
Şekil 2.2	Çeşitli minerallerden ve killerden lityum kimyasallarının üretiminin genel akış şeması [22]	13
Şekil 2.3	Lithium Americas firmasının tuzlu sudan lityum karbonat üretim sürecinin şeması [22]	15
Şekil 2.4	Bipolar spektrum bozuklukların sınıflandırılması [25].....	19
Şekil 2.5	Basit bir iyon-seçici elektrot ölçüm sistemi [71].....	30
Şekil 2.6	Temel İSE çeşitleri	36
Şekil 4.1	Li İo 1-1 kodlu İSE’nin çeşitli standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtı	48
Şekil 4.2	Lityum iyonofor I temelli Li İo 1-2 kodlu İSE’nin potansiyometrik yanıtı	49
Şekil 4.3	Li İo 6-1 kodlu İSE’nin çeşitli standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtı	51
Şekil 4.4	Li İo 6-2 kodlu İSE’nin çeşitli standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtı	51
Şekil 4.5	Lityum iyonofor VII temelli İSE’nin potansiyometrik yanıtı.....	53
Şekil 4.6	Li İo 6 PO-1 kodlu difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfin oksit içeren lityum İSE’nin potansiyometrik yanıtı.....	54
Şekil 4.7	Li İo 6 PO-2 kodlu tribütilfosfin oksit içeren lityum İSE’nin potansiyometrik yanıtı	55
Şekil 4.8	Li İo 6 PO-3 kodlu trifenilfosfin oksit içeren lityum İSE’nin potansiyometrik yanıtı	55
Şekil 4.9	1,10-Fenantrolin içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı	57
Şekil 4.10	BTA içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı.....	58
Şekil 4.11	%0,8 TOPO içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı	60
Şekil 4.12	%1,2 TOPO içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı	60
Şekil 4.13	Elektrotların pH değişikliğine verdiği potansiyel yanıt.....	61
Şekil 4.14	Doğrusal aralık ve seçicilik belirleme çalışması potansiyometre yazılım ekranı.....	62
Şekil 4.15	%0,8 TOPO bileşimli elektrotun lityum ve çeşitli iyonlara karşı potansiyometrik yanıtı	62
Şekil 4.16	%1,2 TOPO bileşimli elektrotun lityum ve çeşitli iyonlara karşı potansiyometrik yanıtı	63

Şekil 4.17	Elektrotların önce standart çözelti sonra lityum katılmış sentetik serumda gösterdikleri potansiyel yanıtlar.....	64
Şekil 4.18	BTA içerikli elektrotların potansiyometrik cevapları.....	66
Şekil 4.19	Li İo 6-B4 elektrodunun alt tayin limiti ve çalışma sınırı.....	67
Şekil 4.20	Elektrotların $1,0 \times 10^{-2}$ M lityum konsantrasyonu içeren çözeltilerde pH yanıtları.....	68
Şekil 4.21	%1,5 BTA içeren elektrodun 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M standart lityum çözeltilerindeki dinamik cevabı Cevap zamanı.....	70
Şekil 5.1	Kullan-at tipi sensör kartuşu içeren taşınabilir ölçüm cihazı tasarımı	74
Şekil 5.2	Strip tipte hazırlanan iyon-seçici elektrotlar; baskı-devre hali (solda) ve referans elektrot ile kaplanmış hali (sağda) [113]	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1	Birtakım iyonoforlarla hazırlanmış elektrotların seçicilik katsayıları... 1
Tablo 2.1	Bazı lityum mineralleri 10
Tablo 2.2	Bazı değerli lityum minerallerinin özellikleri [20] 11
Tablo 2.3	İntihar oranları 18
Tablo 2.4	Lityumla beraber kullanıldığında olası yan etki gösteren ilaçlar [25] 23
Tablo 2.5	Lityum sağaltımı alan hastaların klinik izlemi [45] 26
Tablo 2.6	Lityum toksisitesi belirteçleri [25] 27
Tablo 2.7	İyon-seçici elektrotların bazı uygulama alanları [103] 38
Tablo 4.1	Lityum iyonofor I içeren membran bileşimindeki kimyasallar ve ağırlıkça yüzde bileşimleri 47
Tablo 4.2	Lityum iyonofor I temelli İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri 49
Tablo 4.3	Lityum iyonofor VI içeren membran bileşimindeki kimyasallar ve ağırlıkça yüzde bileşimleri 50
Tablo 4.4	Lityum iyonofor VI temelli İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri 52
Tablo 4.5	Lityum iyonofor VII temelli İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri 53
Tablo 4.6	Lityum iyonofor VI temelli çeşitli fosfin oksit molekülü katkılı İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri 56
Tablo 4.7	Lityum iyonofor VI temelli 1,10 fenantrolin içerikli lityum sensörün seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri 57
Tablo 4.8	Lityum iyonofor VI temelli BTA içerikli lityum İSE'nin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri 58
Tablo 4.9	Lityum iyonofor VI temelli TOPO katkılı membran bileşimindeki kimyasallar ve ağırlıkça yüzde bileşimleri 59
Tablo 4.10	%0,8 ve 1,2 TOPO içeren lityum İSE'lerin SSM ile hesaplanmış seçicilik katsayıları 63
Tablo 4.11	Lityum İSE'lerin standart çözelti ve yapay serum potansiyel okumalar ve doğruluk değerleri 64
Tablo 4.12	Farklı oranlarda BTA içeren membran kokteyl bileşimleri ve ağırlıkça yüzdeleri (%w/w) 65
Tablo 4.13	BTA içeren lityum İSE'lerin potansiyometrik özellikleri 67
Tablo 4.14	SSM ve FIM'e göre hesaplanan elektrotların seçicilik katsayıları 69
Tablo 4.15	BTA içeren elektrotların sekiz kez alınan ortalama potansiyel değerleri \pm standart sapma (mV) 70

Tablo 4.16	Potansiyometri ve ICP-MS ile ölçülen serum lityum seviyeleri (ortalama değer \pm standart sapma) ve istatistiksel sonuçlar ($N = 3$, %98 güven aralığı)	71
Tablo 5.1	Tez kapsamında üretilen elektrotların seçicilik katsayı değerleri	72

Bipolar Bozukluğa Sahip Hastalarda Lityum-İyon Seviyesinin Takibi için Lityum Sensör ve Ölçüm Sisteminin Geliştirilmesi

Rıdvan YILDIRIM

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK

Lityum tuzu, bipolar bozukluk hastalarının sağaltımında ilk seçenek olarak tavsiye edilen ilaç etken maddesidir. Buna rağmen son zamanlarda lityum tuzu içeren ilaç kullanımında ve reçete edilmesinde birçok ülkede azalma görülmektedir. Bu ilaçların sağaltım doz aralığı toksik doz aralığına yakın olduğu için hastalarda yanlışlıkla fazla doz alımları ya da lityum iyon seviyesini etkileyen başka ilaçların kullanımı lityum iyon kan seviyesinin artmasına ve toksik etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı lityum iyon kan seviyesi sıklıkla takip edilmesi tavsiye edilmektedir.

Klinik olarak lityum iyon tayini alevli atomik emisyon spektroskopisi, alevli atomik absorpsiyon spektroskopisi ve potansiyometrik iyon-seçici elektrotlarla gerçekleştirilmektedir. Potansiyometrik iyon-seçici elektrotların; hızlı analiz gerçekleştirmesi, ucuz olması, geniş çalışma aralığına ve kolay kullanıma sahip olması birçok analizde yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Fakat bu yöntemin daha da yaygınlaşması için seçiciliklerinin geliştirilmesi, potansiyel kararlılığının artırılması ve kalibrasyon ihtiyacının azaltılması gerekmektedir. Hastaların kullanabileceği bir lityum ölçer için elektrodun potansiyel kararlılıktan ziyade güvenilir sonuç vermesi için yüksek seçiciliğe sahip olması ve kalibrasyon ihtiyacı olmaması beklenir. Kanda sodyum iyonu göreceli olarak fazla olduğu için ve lityum iyonuna yakın özellikler gösterdiği için lityum iyon-seçici elektrotların özellikle sodyum iyonuna karşı yüksek seçici olması arzulanır. Literatürde farklı iyonoforlar ve lipofilik tuzlarla lityum iyon-seçici elektrotların seçiciliği arttırılmaya çalışılmıştır.

Bu doktora çalışmasında farklı iyonoforların ve bu iyonoforlarla daha önce sıvı çözeltilerde lityum ekstraksiyonunda başarılı bir şekilde kullanılmış çeşitli moleküllerin, lityum iyon-seçici membranlarının seçicilikleri üzerine etkileri incelendi ve sentetik ile gerçek insan serum numunelerindeki lityum iyonu seviyesi tayini uygulamaları gerçekleştirildi. Hazırlanan elektrotların doğrusal çalışma aralığının alt sınırı 10^{-4} - 10^{-5} M değerleri arasında bulundu. Alt tayin limitinde ise 10^{-5} M değerinin altında sonuçlar alındı. Sodyum iyonuna karşı seçicilik testlerinde seçicilik katsayısı en yüksek -3,22 değeri elde edildi. Lityum iyon katılmış insan serum çalışmalarında geliştirilen elektrot ile alınan ölçümlerden elde edilen sonuçlar ICP-MS sonuçları ile karşılaştırıldı ve %98 güvenlik seviyesinde sonuçların uyumlu olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Lityum, iyon-seçici elektrot, katı kontak, potansiyometri, bipolar bozukluk.

Development of Lithium Sensor and Measurement System for Tracking of Lithium-Ion Levels in Bipolar Disorder Patients

Rıdvan YILDIRIM

Department of Bioengineering

Doctor of Philosophy Thesis

Advisor: Prof. Dr. İbrahim İŞILDAK

Lithium is a drug recommended as the first choice in the treatment of patients with bipolar disorder, especially in the management phase of the disorder and in people with a high risk of suicide. Although it is recommended by most of the international guidelines, there is a decrease in lithium drug use and prescription in many countries. Since the treatment doses of lithium is close to the toxic dose range, accidental overdose or the use of other drugs that affect the lithium level cause the lithium level to increase above the toxic level. Therefore, the lithium-ion blood level should be monitored frequently.

Lithium-ion determination in biological fluids is performed clinically by flame atomic emission spectroscopy, flame atomic absorption spectroscopy, or potentiometric ion-selective electrodes. Potentiometric ion-selective electrodes are used in many ion analyses because they can quantify quickly, have a wide working range, are easy to use, and cheap. However, ion-selective electrodes have some limitations to overcome, such as limited selectivity, potential stability, and the need for calibration. For a lithium sensor system that can be used by bipolar patients, high selectivity is much favored than long-time potential stability. Lithium-ion selective electrodes are expected to be highly selective, especially against sodium ions, since sodium ions are relatively high in blood and serum and show properties (e.g., ionic radius and charge) close to lithium. Therefore, there are many papers in which researchers tried to increase the selectivity of lithium ion-selective membranes by different ionophores and lipophilic salts.

In this doctoral study, the effects of different ionophores and various molecules used for lithium in solvent extraction were investigated on the selectivity of lithium ion-selective membranes and analytical applications were carried out in the determination of lithium level in synthetic and real human serum samples. The lower side of the linear working range of the prepared electrodes was between 10^{-4} - 10^{-5} M values. While determining the lower limit of detection, values that are below 10^{-5} M were obtained. In sodium interference studies, the highest obtained selectivity coefficient was -3,22. The ICP-MS results were compared with the results obtained by the developed electrodes in lithium-spiked human serum studies and it was found that the results were comparable at a 98% confidence level.

Keywords: Lithium, ion-selective electrode, solid-contact, potentiometry, bipolar disorder.

1.1 Literatür Özeti

Uzun yıllardır lityum tuzları bipolar bozukluk sağaltımında başarıyla kullanılmaktadır. Özellikle sağaltım başlangıcında hastaların kan lityum seviyeleri sıklıkla takip edilmelidir; çünkü lityum serum seviyelerini birçok etken değiştirebilmektedir. Ayrıca lityumun sağaltım aralığı toksik etkilerinin görüldüğü aralığa yakın olduğu için hastaların düzenli bir şekilde lityum seviyelerini takip etmeleri gerekmektedir. Lityum serum seviyesini belirlemede kullanılan yöntemlerden birisi iyon-seçici elektrotların (İSE) kullanıldığı potansiyometri yöntemidir. Lityum iyon-seçici elektrotlarla daha iyi ve güvenilir sonuçlar elde etmek için son yıllarda elektrotların özellikle sodyum iyonuna karşı elektrodun hassasiyetini kaybettirmeden seçiciliğini arttırmaya ve potansiyel kararlılığını geliştirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bunların haricinde tekstil ve kağıt-tabanlı gibi farklı elektrot üretim şekillerinden lityum İSE üretiminde yararlanılmış ve böylece çeşitli uygulamalara yönelik elektrotlar geliştirilmiştir [1].

Lityum iyon-seçici moleküllerin geliştirilmesi daha çok 2000 yılından önceki çalışmalarda görülmektedir. Umezawa ve arkadaşları 2000 yılında IUPAC'ta yayınlanan teknik raporlarında 118 farklı lityum iyonoforu ile hazırlanmış elektrotların seçicilik katsayılarının logaritmik değerleri (bundan sonra sadece seçicilik katsayısı denilecektir) paylaşmışlardır [2]. Bu elektrotlardan sodyuma karşı seçicilik katsayısı ($\log K_{Li^+,B}^{pot}$) -2,5'in altında olanlar Tablo 1.1'de verilmiştir. Tablo 1.1'de belirtilen iyonoforların kimyasal yapıları ise Şekil 1.1'te gösterilmiştir.

Tablo 1.1 Birtakım iyonoforlarla hazırlanmış elektrotların seçicilik katsayıları

İyonofor	Seçicilik katsayısı ($\log K_{Li^+,B}^{pot}$)	Yöntem	Ana iyon derişimi (M)	Girişim yapan iyon derişimi (M)
----------	---	--------	-----------------------	---------------------------------

Tablo 1.1 Birtakım iyonoforlarla hazırlanmış elektrotların seçicilik katsayıları
(devamı)

Li ⁺ -1	Na ⁺ , -2,5	FIM	-	0,14
Li ⁺ -2	Na ⁺ , -3,0; K ⁺ , -3,5; H ⁺ , -0,9; Mg ²⁺ , -5,7; Ca ²⁺ , -4,2	FIM	-	0,1; H ⁺ , 0,001
Li ⁺ -2	Na ⁺ , -2,8	FIM	-	-
Li ⁺ -3	Na ⁺ , -2,9; K ⁺ , -4,3; H ⁺ , +1,1; Mg ²⁺ , -5,3; Ca ²⁺ , -4,3	FIM	-	0,1; H ⁺ , 0,001
Li ⁺ -4	Na ⁺ , -2,7; K ⁺ , -2,9; H ⁺ , -3,1; Mg ²⁺ , -2,6; Ca ²⁺ , -2,7	SSM	1,0 0,1	1,0 0,1
Li ⁺ -5	Na ⁺ , -3,1; K ⁺ , -3,3; H ⁺ , +2,4; Mg ²⁺ , -3,0; Ca ²⁺ , -3,2	SSM	1,0 0,1	1,0 0,1
Li ⁺ -5 ¹	Na ⁺ , -2,6; K ⁺ , -2,9; H ⁺ , +2,4; Mg ²⁺ , -3,0; Ca ²⁺ , -3,2	SSM	0,1	0,1
	Na ⁺ , -3,0; K ⁺ , -3,5	FIM	-	1,0
Li ⁺ -5 ²	Na ⁺ , -2,8; K ⁺ , -3,0; H ⁺ , +2,6; Mg ²⁺ , -3,2; Ca ²⁺ , -3,1	SSM	0,1	0,1
Li ⁺ -6	Na ⁺ , -2,7; K ⁺ , -2,8; H ⁺ , +3,2; Mg ²⁺ , -2,3; Ca ²⁺ , -2,5	SSM	1,0 0,1	1,0 0,1
Li ⁺ -7	Na ⁺ , -2,83; K ⁺ , -4,25; Cs ⁺ , -4,56; NH ₄ ⁺ , -3,23; Mg ²⁺ , -5,78; Ca ²⁺ , -5,46; Ba ²⁺ , -5,53	SSM	-	-
Li ⁺ -7 ¹	Na ⁺ , 2,8; K ⁺ , 4,6; NH ₄ ⁺ , -5,4; Mg ²⁺ , -5,7; Ca ²⁺ , -5,4	MPM		$\Delta_{CB} = 0,1$
Li ⁺ -7 ³	Na ⁺ , -2,6; K ⁺ , -4,8; NH ₄ ⁺ , -5,3; Mg ²⁺ , -5,5; Ca ²⁺ , -5,7	MPM		$\Delta_{CB} = 0,1$
Li ⁺ -7 ⁴	Na ⁺ , -2,6; K ⁺ , -4,6; NH ₄ ⁺ , -4,7; Mg ²⁺ , -5,4; Ca ²⁺ , -5,5	MPM		$\Delta_{CB} = 0,1$

Tablo 1.1 Birtakım iyonoforlarla hazırlanmış elektrotların seçicilik katsayıları
(devamı)

Li ⁺ -7 ⁵	Na ⁺ , -2,5; K ⁺ , -5,7; NH ₄ ⁺ , -3,4; Mg ²⁺ , -2,9; Ca ²⁺ , -4,4	MPM		$\Delta_{CB} = 0,1$
Li ⁺ -8 ⁶	Na ⁺ , -3,3; K ⁺ , -3,7; Cs ⁺ , -3,4; H ⁺ , -3,1; NH ₄ ⁺ , -3,8; Mg ²⁺ , -5,0; Ca ²⁺ , -5,5; Ba ²⁺ , -5,7	FIM	0,1	0,1
Li ⁺ -8 ⁷	Na ⁺ , -3,0; K ⁺ , -3,3; Cs ⁺ , -3,2; NH ₄ ⁺ , -3,9; H ⁺ , -2,7; Mg ²⁺ , -4,5; Ca ²⁺ , -5,0; Ba ²⁺ , -5,5	FIM	0,1	0,1
Li ⁺ -8 ¹	Na ⁺ , -2,8; K ⁺ , -3,5; Cs ⁺ , -3,3; NH ₄ ⁺ , -4,0; H ⁺ , -2,7; Mg ²⁺ , -4,3; Ca ²⁺ , -5,0; Ba ²⁺ , -5,2	FIM	0,1	0,1
Li ⁺ -8 ²	Na ⁺ , -2,9; K ⁺ , -3,5; Cs ⁺ , -3,3; NH ₄ ⁺ , -4,0; H ⁺ , -2,7; Mg ²⁺ , -4,3; Ca ²⁺ , -5,0; Ba ²⁺ , -5,2	FIM	0,1	0,1
Li ⁺ -9	Na ⁺ , -2,92	FIM	-	0,1
Li ⁺ -10	Na ⁺ , -3,25	FIM	-	0,1
Li ⁺ -11	Na ⁺ , -2,93	FIM	-	0,1
Li ⁺ -12	Na ⁺ , -2,6; K ⁺ , -2,9; H ⁺ , +3,4; Mg ²⁺ , -3,4; Ca ²⁺ , -3,2	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -13 ¹	Na ⁺ , -2,5; K ⁺ , -3,1; H ⁺ , +3,4; Mg ²⁺ , -3,0; Ca ²⁺ , -3,2	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -13 ⁸	Na ⁺ , -2,7; K ⁺ , -2,9; H ⁺ , +2,3; Mg ²⁺ , -3,0; Ca ²⁺ , -3,2	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -14 ¹	Na ⁺ , -3,23; K ⁺ , -3,75; H ⁺ , +2,57; Mg ²⁺ , -3,25; Ca ²⁺ , -3,35	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -14 ⁸	Na ⁺ , -2,8; K ⁺ , -3,0; H ⁺ , +3,2; Mg ²⁺ , -3,4; Ca ²⁺ , -3,5	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -15 ¹	Na ⁺ , -3,0; K ⁺ , -3,6; H ⁺ , +2,9; Mg ²⁺ , -3,3; Ca ²⁺ , -3,3	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -15 ²	Na ⁺ , -2,5; K ⁺ , -2,9; H ⁺ , +3,2; Mg ²⁺ , -3,2; Ca ²⁺ , -3,5	SSM	1,0	1,0

Tablo 1.1 Birtakım iyonoforlarla hazırlanmış elektrotların seçicilik katsayıları (devamı)

Li ⁺ -16	Na ⁺ , -3,0; K ⁺ , -3,5; H ⁺ , +3,0; Mg ²⁺ , -3,4; Ca ²⁺ , -3,4	SSM	1,0	1,0
Li ⁺ -17	Na ⁺ , -2,6; K ⁺ , -2,9; Cs ⁺ , -3,0; NH ₄ ⁺ , -3,0; Mg ²⁺ , -5,3; Ca ²⁺ , -4,7; Ba ²⁺ , -5,0	SSM	0,1	0,1
Li ⁺ -18	Na ⁺ , -2,8; K ⁺ , -3,3; Cs ⁺ , -3,6; NH ₄ ⁺ , -3,7; Mg ²⁺ , -6,1; Ca ²⁺ , -5,2; Ba ²⁺ , -5,0	SSM	0,1	0,1
Li ⁺ -19	Na ⁺ , -2,9; K ⁺ , -3,4; Cs ⁺ , -3,7; NH ₄ ⁺ , -3,5; Mg ²⁺ , -5,0; Ca ²⁺ , -5,0; Ba ²⁺ , -5,0	SSM	0,1	0,1
Li ⁺ -20	Na ⁺ , -3,0; K ⁺ , -3,6; Cs ⁺ , -3,5; NH ₄ ⁺ , -3,7; Mg ²⁺ , -5,0; Ca ²⁺ , -4,9; Ba ²⁺ , -5,0	SSM	0,1	0,1
Li ⁺ -21	Na ⁺ , -2,5; K ⁺ , -3,2; Cs ⁺ , -3,5; NH ₄ ⁺ , -3,4; Mg ²⁺ , -4,3; Ca ²⁺ , -4,9; Ba ²⁺ , -5,2	SSM	0,1	0,1
Li ⁺ -22	Na ⁺ , -2,8; K ⁺ , -3,7; Cs ⁺ , -3,3; NH ₄ ⁺ , -3,5; Mg ²⁺ , -5,0; Ca ²⁺ , -4,1; Ba ²⁺ , -4,4	SSM	0,1	0,1

¹ plastikleştirici: 2-nitrofenil oktil eter

² 2-nitrofenil fenil eter

³ dioktil sebakat

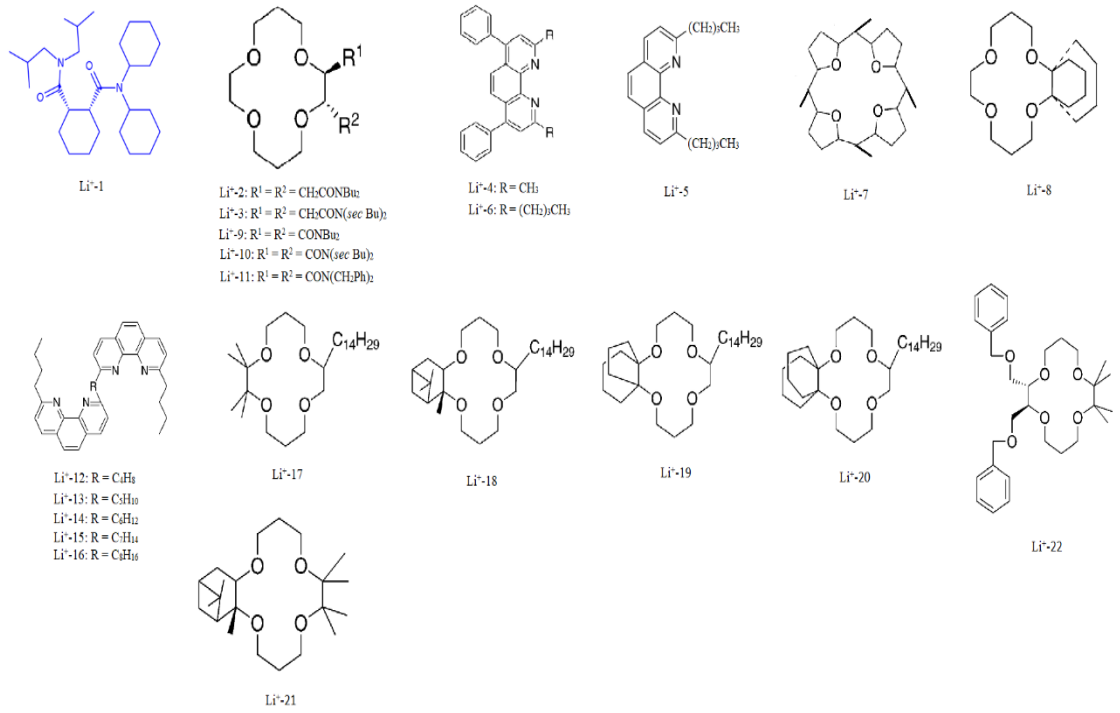
⁴ dibütil ftalat

⁵ tris(2-etilhekzil) fosfat

⁶ bis(1-butilfenil) adipat

⁷ bis(2-etilhekzil) ftalat

⁸ 2-florofenil 2-nitrofenil eter



Şekil 1.1 Tablo 1.1’de belirtilen iyonoforlar

Bu kısımda özellikle 2000 yılından sonraki potansiyometrik lityum İSE geliştirilmesi çalışmaları dikkate alınmaya çalışıldı.

Teixeira ve arkadaşları iyon-seçici eleman olarak spinel tip mangan oksiti kullandıkları bir dizi potansiyometrik ve voltametrik lityum İSE geliştirmişlerdir. Grafit-epoksi katı kontağıyla hazırlanmış spinel tip mangan oksitli lityum İSE’lerin $10^{-6} - 3,3 \times 10^{-2}$ mol L⁻¹ (M) doğrusal çalışma aralığına, her 10 katlı değişimde 58,2 mV hassasiyete ve pH 4 ile 10 arasında pH çalışma aralığına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Fakat bu şekilde hazırlanan elektrodun sodyum ve potasyum iyonlarına karşı seçicilik katsayıları düşük olacak şekilde sırasıyla -1,5 ve -2,0 olarak belirtmişlerdir. Elektrotların cevap zamanı kısa (<30 s) ve ömrü uzun (>6 ay) olmasına rağmen seçiciliğinin düşük olmasından dolayı klinik analizlerde yüksek doğrulukta sonuç elde edilemeyebilir [3]. Aynı grup daha sonra karbon pasta tabanlı spinel tip mangan oksitli lityum İSE geliştirmiş ve akış enjeksiyon analiz sistemlerinde performansını test etmişler. Böylece hazırlanan elektrotun $8,6 \times 10^{-5} - 1,0 \times 10^{-2}$ M doğrusal çalışma aralığında süper Nernst cevap verdiğini ($78,9 \pm 0,3$ mV) gözlemlemişlerdir. Elektrotların daha dar bir pH çalışma aralığına ve biraz daha

düşük sodyum ve potasyuma karşı seçiciliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir [4]. Teixeira ve arkadaşları 2010 yılında ise lityuma karşı seçicilik sağlayan spinel tip mangan oksit malzemeyi alüminyum katkılı olacak şekilde sentezlemişler ve potansiyometrik performanslarını incelemişlerdir. Bu şekilde hazırlanan elektrot daha dar bir doğrusal çalışma aralığına sahip olmasına karşı daha yüksek hassasiyete (100,1 mV) ve biraz daha yüksek sodyum ve potasyuma karşı seçiciliğe (seçicilik katsayısı sodyum için -2,38 ve potasyum için -2,56) sahip olduğu belirtilmiş fakat gerçek ya da sentetik biyolojik numunelerde performansı incelenmemiştir [5]. 2015 yılındaki çalışmalarında ise galyum, galyum-florür ve galyum-sülfür katkılı mangan oksit içerikli lityum İSE hazırlamışlar ve alüminyum katkılı sensör ile benzer seçiciliğe sahip olduklarını gözlemlemişlerdir [6].

Çoldur ve arkadaşları iyon-seçici olarak lityum iyonofor VI'yı kullanarak grafit-epoksi katı kontaklı lityum İSE hazırlamışlar ve potansiyometrik performanslarını incelemişler. Hazırladıkları elektrot geniş aralıkta ($10^{-1} - 6,0 \times 10^{-5}$ M) 53,6 mV hassasiyetle lityum iyon derişimlerine doğrusal bir şekilde yanıt vermiştir [7]. Daha sonra bu elektrot bileşimi ile akış enjeksiyon analiz çalışmaları yürütmüşler. Ayrıca bu çalışmada ayrı çözeltiler yöntemiyle sodyum ve potasyum seçicilik katsayılarını sırasıyla -2,51 ile -2,11 olarak bulmuşlar. Bu değerler akış enjeksiyon analiz yöntemi ile belirlendiğinde daha yüksek (daha az seçici) bulunmuştur [8]. Bu çalışmadan sonra kokteyl bileşimine lityum ekstraksiyonunda da kullanılan trioktilfosfin oksit (TOPO) molekülünü eklemişler ve artan TOPO derişimi ile elektrodun sodyuma karşı seçiciliğinin arttığını gözlemlemişler. Fakat membrandaki TOPO yüzdesini %1,0'den %1,5'e çıkardıkları zaman kalsiyumun girişim etkisi arttığını gözlemledikleri için ideal bileşimde %1,0 oranında TOPO olması gerektiği belirtmişlerdir [9]. Sonraki çalışmalarında ise %1,0 TOPO içeriğine sahip lityum iyon-seçici membranı ile hazırlanmış elektrodun akış enjeksiyon analizinde uygulanabilirliğini göstermişlerdir [10].

Gupta ve arkadaşları karboksilan dendrimer tabanlı polivinil klorür membranlı elektrot hazırlamış ve performans testleri incelemişler. Seçicilik çalışmasında hazırladıkları elektrodun sodyuma karşı seçiciliği olmadığını bulmalarına rağmen

az numune de olsa insan kan örneklerinde lityum tayininde kullanılabileceğini göstermişlerdir [11].

Andrade ve arkadaşları ağırlıkça %1,0 TOPO içeren lityum seçici membran kokteyli kullanarak kandan lityum iyon miktar tayini yapabilen potansiyometrik kağıt tabanlı tek kullanımlık hücre geliştirmişlerdir. Seçici membranı ile katı kontak olarak kullanılan tek duvarlı karbon nanotüp üzerini kaplamışlar. Hazırladıkları sistem, geniş doğrusal çalışma aralığı, Nernst davranışı ve pH 4 ile 12 arasında kararlı çalışma özellikleri göstermiştir. Ayrıca elektrotların seçiciliklerini değerlendirmişler ve ayrı çözeltiler yöntemi ile test edildiğinde sodyum ile potasyuma karşı sırasıyla -3,11 ile -3,34 seçicilik katsayısına sahip olduğunu bulmuşlardır. Sodyum ve potasyuma karşı seçicilik katsayısı değerleri sabit girişim yöntemi ile belirlendiğinde daha yüksek çıkmıştır [12].

Sweilam ve arkadaşları hastalarda lityum iyon seviyesini belirlemeye yönelik fiber iplik tabanlı minyatür, esnek ve giyilebilir sensör geliştirmişlerdir. Membran bileşiminde ağırlıkça %1,5 oranında TOPO kullanarak elektrot hazırlamışlar ve çeşitli potansiyometrik performans özelliklerini incelemişler. Ayrıca lityum eklenmiş serum analizlerinde de analitik uygulama yapmışlar. Beklenildiği üzere seçicilik çalışmasında kalsiyum iyonlarının yüksek girişim etkisi gözlenmiştir. Fakat elektrotlarla başarılı bir şekilde lityum eklenmiş plazmada lityum seviyelerinin belirlenmesinde kullanmışlardır [13]. Daha sonra dokulararası sıvıdan lityum tayinine yönelik tekstil tabanlı lityum ölçüm sistemi geliştirmişlerdir. Dokulararası sıvı ters iyontoforez sistemi ile çıkartıldıktan sonra tekstil tabanlı lityum sensör ile analizde kullanılmıştır. Sonuçlar iyon kromatografisi yöntemi ile karşılaştırılarak uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sensörün biyouyumluluk testleri de yapılmıştır [14].

Criscuolo ve arkadaşları ise lityum İSE'lerin potansiyel kararlılığını arttırmak üzere farklı bir katı-kontak kullanmışlar. Hazırladıkları membran bileşimlerinde TOPO kullanmadıklarından elektrotun seçicilik katsayılarını ayrı çözeltileri yöntemine göre sodyuma ve potasyuma karşı sırasıyla -2,67 ile -2,38 olarak bulmuşlardır [15].

Hanitra ve arkadaşları çok kanallı ve taşınabilir bir ölçer sistem tasarlamışlar ve laktat, parasetamol ve lityum iyon tayininde kullanmışlar. Hazırladıkları lityum

iyon-seçici membrana TOPO bileşeni katmamışlar ve seçicilik analizlerini gerçekleştirmemişlerdir fakat lityumla beraber birkaç analiti aynı anda analiz edebilen kolay bir sistem tasarlanabileceğini göstermişlerdir [16].

1.2 Tezin Amacı

Lityum tuzları bipolar bozukluk hastalığının tedavisinde kullanılması birinci sıradan önerilen en önemli ilaçlardan birisidir. Lityumun tedavi edici doz aralığı dar olması ve toksik etkilerin görülmeye başladığı seviyeye tedavi doz aralığı yakın olması kandaki lityum seviyesinin belirli aralıklarla takibini önemli kılmaktadır.

Hastaların kendilerinin kullanılabileceği bir sistemin kullanımı basit, maliyetinin düşük, doğruluğunun yüksek, yeterli ölçüm hassasiyeti olması ve hızlı cevap vermesi önemlidir. Bu bağlamda bu tür özelliklere sahip olabilecek bir lityum İSE tasarımı ve üretilmesi amaçlandı.

1.3 Hipotez

Kandan ya da serumdan lityum iyon analizi yapabilecek bir İSE'nin özellikle göreceli olarak yüksek miktarda bulunan sodyum iyonlarına karşı yeterince seçici olması gerekmektedir. Ticari olarak satılan iyonoforların kanda veya serumda ölçüm yapılabilmesi için sodyuma karşı seçicilikleri yeterli değildir. Daha seçici elektrotlar hazırlamak için farklı iyonoforlar sentezlenebilir, elektrot membran bileşimi değiştirilebilir, farklı ölçüm yöntemleri kullanılabilir. Bu tez çalışması kapsamında farklı iyonoforları ve lityum ekstraksiyonunda da başarılı bir şekilde kullanılan farklı molekülleri membran bileşiminde deneyerek sodyuma karşı yüksek seçici lityum İSE hazırlamak ve bu elektrotların analitik uygulamalarını gerçekleştirmek hedeflendi.

2.1 Lityum

Lityum, Li sembolü ile gösterilen atom numarası 3, atom kütlesi 6,941 akb olan en hafif alkali metal elementidir. Lityumun iki kararlı izotopu bulunmaktadır. Bunlardan ${}^6\text{Li}$ (6,015 akb) yerküredeki lityum atomlarının %7,5'ini oluştururken ${}^7\text{Li}$ (7,016 akb) %92,5'ini oluşturur [17], [18]. Lityum adı, sadece mineral formda olduğu düşünüldüğünden Latince taş anlamında olan *lithos* kelimesinde türetilmiştir. Lityum, İsveçli mineralog Johan August Arfwedson tarafından 1818 yılında petalit mineralinde keşfedilmiştir. Lityum metali 1855 yılında Alman kimyacılar Robert Wilhelm Bunsen ve Augustus Matthiessen tarafında izole edilmiştir [18]. Lityum, en negatif redoks potansiyeline sahip (-3,04 V vs standart hidrojen elektrodu) elementtir. Bu özelliği sayesinde lityum, azot gazı ile tepkimeye girecek kadar oldukça aktif bir metaldir. Bilinen tüm kimyasallar arasında sıvı fazı (erime sıcaklığı = 180 °C) ile gaz fazı (kaynama sıcaklığı = 1,340 °C) arasındaki sıcaklık farkı en fazla olan kimyasaldır. Elementler arasında hidrojen ve helyumdan sonra en yüksek spesifik ısı kapasitesine sahip ($C_p = 3,6 \text{ J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$) elementtir [19].

2.1.1 Lityum Mineralleri ve Kaynakları

Lityum, yerkabuğunda yaklaşık %0,007 oranında bulunmaktadır [20]. Ocak 2020 tarihi itibarıyla temel bileşen olarak lityum içeren 124 mineral türü bulunduğu bildirilmiştir. Bunlardan 120 tanesi Uluslararası Mineraloji Derneği tarafından onaylanmıştır ve 4 tanesi muhtemel yeni tür olarak kabul edilmiştir. Bu minerallerden yaklaşık %73'ü silikatlar, %19'u fosfatlar ve %8'i karbonat, florür, oksit, hidroksit, borat ve arsenittir. Tablo 2.1'de bazı lityum minerallerine ait bilgiler verilmiştir [21].

Tablo 2.1 Bazı lityum mineralleri

Mineral Adı	Mineral Grubu	Kimyasal Formül
Spodümen	Piroksen	$\text{LiAlSi}_2\text{O}_6$
Elbait	Turmalin	$\text{Na}(\text{Li}_{1,5}\text{Al}_{1,5})\text{Al}_6(\text{Si}_6\text{O}_{18})(\text{BO}_3)_3(\text{OH})_3(\text{OH})$
Trifilit	Trifilit	$\text{LiFe}^{2+}\text{PO}_4$
Ambligonit	Ambligonit	$\text{LiAl}(\text{PO}_4)\text{F}$
Lityoforit		$(\text{Al,Li})\text{MnO}_2(\text{OH})_2$
Montebrasit	Ambligonit	$\text{LiAl}(\text{PO}_4)(\text{OH})$
Kokeyit	Klorit	$(\text{Al}_2\text{Li})\text{Al}_2(\text{AlSi}_3\text{O}_{10})(\text{OH})_8$
Lityofilit	Trifilit	$\text{LiMn}^{2+}(\text{PO}_4)$
Petalit		$\text{LiAl}(\text{Si}_4\text{O}_{10})$
Polilitiyonit	Mika	$\text{KLi}_2\text{Al}(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{F,OH})_2$
Ferrisiklerit	Trifilit	$\text{Li}_{1-x}(\text{Fe}^{3+x}\text{Fe}^{2+1-x})\text{PO}_4$
Siklerit	Trifilit	$\text{Li}_{1-x}(\text{Mn}^{3+x}\text{Mn}^{2+1-x})\text{PO}_4$
Neptünit	Neptünit	$\text{Na}_2\text{KLiFe}^{2+}_2\text{Ti}_2\text{Si}_8\text{O}_{24}$
Holmkuistit	Amfibol	$\text{Li}_2(\text{Mg}_3\text{Al}_2)(\text{Si}_8\text{O}_{22})(\text{OH})_2$
Tainiolit	Mika	$\text{KLiMg}_2(\text{Si}_4\text{O}_{10})\text{F}_2$
Rossmanit	Turmalin	$(\text{LiAl}_2)\text{Al}_6(\text{Si}_6\text{O}_{18})(\text{BO}_3)_3(\text{OH})_3(\text{OH})$
Tavorit	Ambligonit	$\text{LiFe}^{3+}(\text{PO}_4)(\text{OH})$
Hektorit	Smektit	$\text{Na}_{0,3}(\text{Mg,Li})_3(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{F,OH})_2$
Lepidolit	Mika	$\text{K}(\text{Li,Al})_3(\text{Si,Al})_4\text{O}_{10}(\text{F,OH})_2$
Ökriptit	Fenakit	LiAlSiO_4
Zinvaldit	Mika	$\text{KLiFe}^{2+}\text{Al}_2\text{Si}_3\text{O}_{10}\text{F}_{1,5}(\text{OH})_{0,5}$
Jadarit		$\text{LiNaSiB}_3\text{O}_7(\text{OH})$
Kaolinit	Kaolinit-Serpentin	$\text{Al}_2(\text{Si}_2\text{O}_5)(\text{OH})_4$

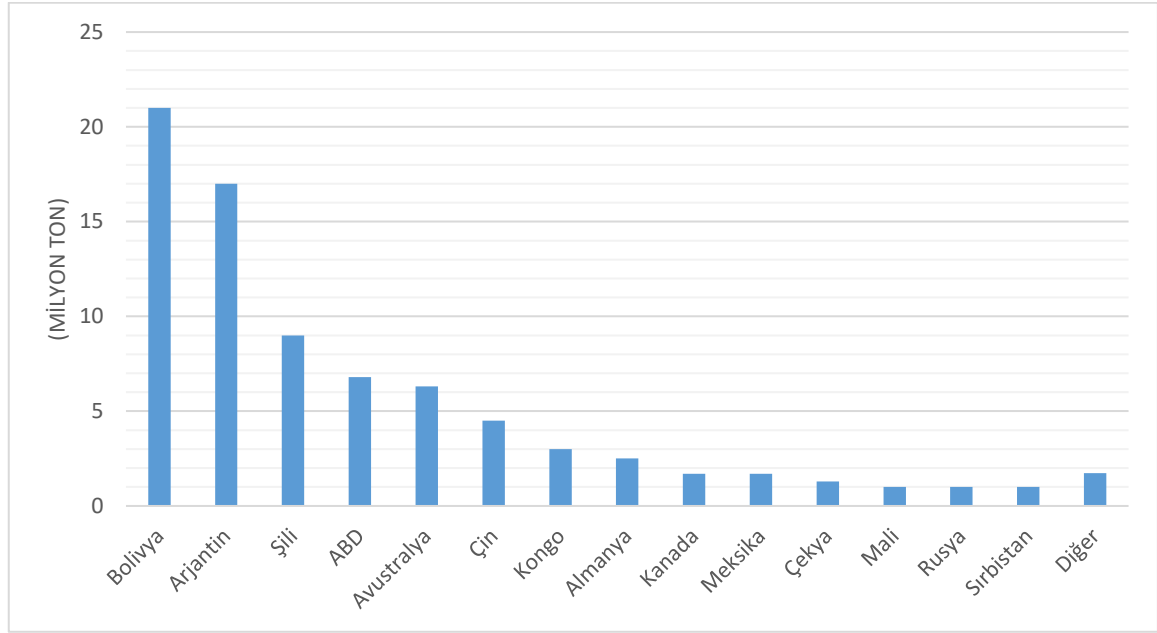
Lityum kaynaklarının yaklaşık %66'sı tuzlu su kaynaklarında ve daha çok kıtasal tipinde, %26'sı pegmatit tipi yataklarda ve %8'i de tortul kayalarda bulunmaktadır. Birçok lityum minerali çeşidi olmasına rağmen ticari olarak öneme sahip lityum mineralleri spodümen, petalit, lepidolit ve ambligonittir. Spodümen, kararlı bir lityum alüminyum silikat mineralidir. Spodümen, endüstriyel ölçekte lityum üretimi için en önemli mineral olup ticari olarak işlenebilme, yaygın dağılım ve yüksek lityum içeriği ile karakterize edilmektedir. Spodümen en çok Avustralya'da, Greenbushes maden ocağında nadir toprak elementlerinin özütlenmesinde yan ürün olarak üretilmektedir. Petalit minerali monoklinik lityum alüminyum silikat mineralidir. Lepidolit, kompleks bir lityum mikası olup cam ve seramik üretiminde doğrudan kullanılmaktadır. Bu değerli lityum minerallerinin bazı özellikleri Tablo 2.2'de verilmiştir. Pegmatitlerden elde edilen bu mineraller haricinde killerde hektorit, jadarit ve kaolinit gibi lityum içeren smektitler bulunmaktadır. Bunlar %0,3-0,6 arasında lityum içeriğine sahiptir [17], [20], [22].

Tablo 2.2 Bazı değerli lityum minerallerinin özellikleri [20]

Mineral	Li içeriği (% ağırlık)	Kristal formu	Sertlik (Mohs skalası)	Yoğunluk (g cm ⁻³)
Spodümen	1,9-3,3	monoklinik	6,5-7,0	3,1-3,2
Lepidolit	1,53-3,6	monoklinik	2,5-3,0	2,8-2,9
Petalit	1,6-2,1	monoklinik	4,0-6,5	2,4-2,5
Ambligonit	3,5-4,2	triklinik	5,5-6,0	3,0-3,1
Ökriptit	2,34	trigonal	6,5	2,6-2,7
Zinvaldit	1,59	monoklinik	3,5-4,0	2,9-3,0

Amerika Birleşik Devletleri Jeoloji Araştırmaları'nın (USGS) 2020 yılı Maden Emtia Özetleri raporuna göre devam eden keşiflerle birlikte dünya çapında tespit edilen lityum kaynakları önemli ölçüde artmış ve toplamda yaklaşık 80 milyon ton rezerv

belirlenmiştir. Lityum rezervlerinin ülkelere göre dağılımı Şekil 2.1’de gösterilmiştir [23].



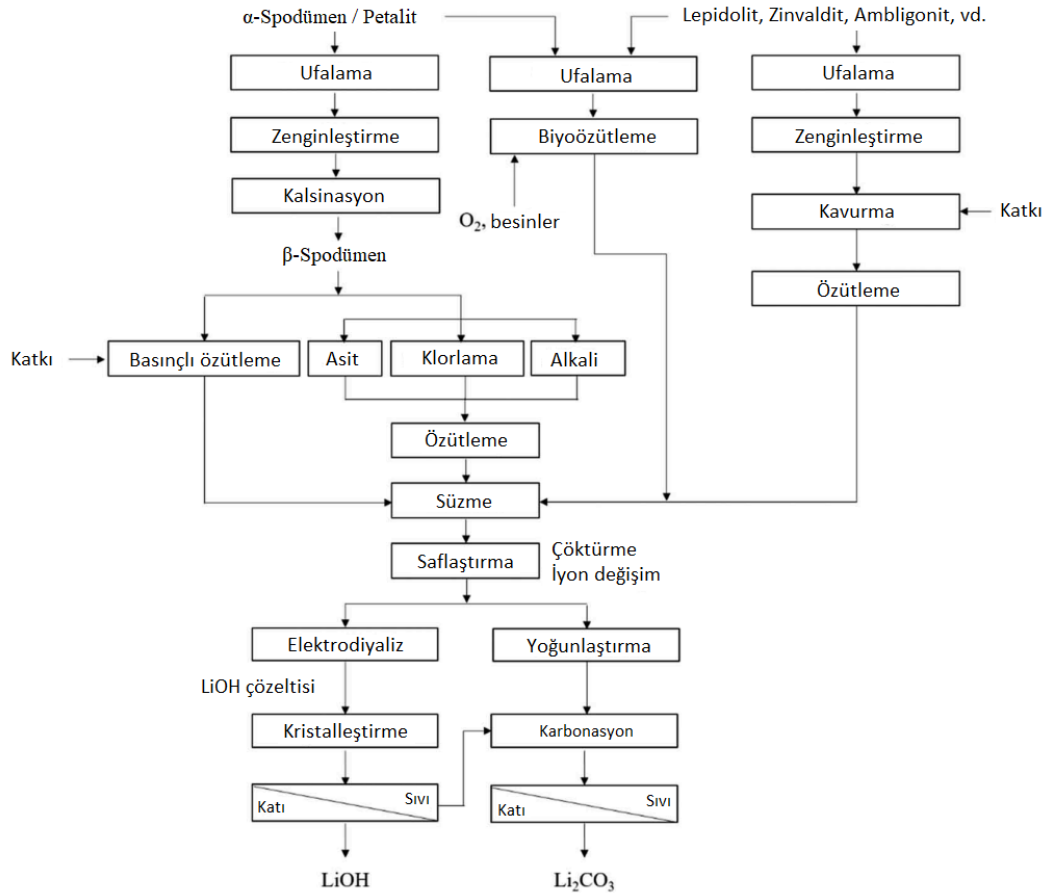
Şekil 2.1 Dünya lityum rezervleri

Diğer: Zimbabve, Brezilya, İspanya, Portekiz, Peru, Finlandiya, Kazakistan ve Namibya

Dünya lityum üretiminin çoğu Avustralya’daki altı maden ocağında, Arjantin ve Şili’deki iki tuzlu su tesisinde, Çin’deki bir tuzlu su ve bir maden tesisinde gerçekleşmektedir. Artan aşırı üretim ve düşen fiyatlardan ötürü bazı ülkelerdeki tesisler lityum üretimini durdurmuş, bazıları kapasite artırma planlarını ertelemiştir [23].

2.1.2 Lityum Bileşiklerinin Üretim Yöntemleri

Minerallerden elde edilen lityumun çoğu spodümen mineralinden elde edilmektedir. Spodümen mineralinden lityum üretiminde 5 farklı yöntem vardır: (1) asit yöntemleri, (2) alkali yöntemleri, (3) sülfat kavurma/otoklavlama yöntemi, (4) karbonat kavurma/otoklavlama yöntemi ve (5) klorlama yöntemi. Çeşitli lityum minerallerinden ve killerinden lityum hidroksit ve lityum karbonat üretiminin genel akış şeması Şekil 2.2’de verilmiştir [20].



Şekil 2.2 Çeşitli minerallerden ve killerden lityum kimyasallarının üretiminin genel akış şeması [22]

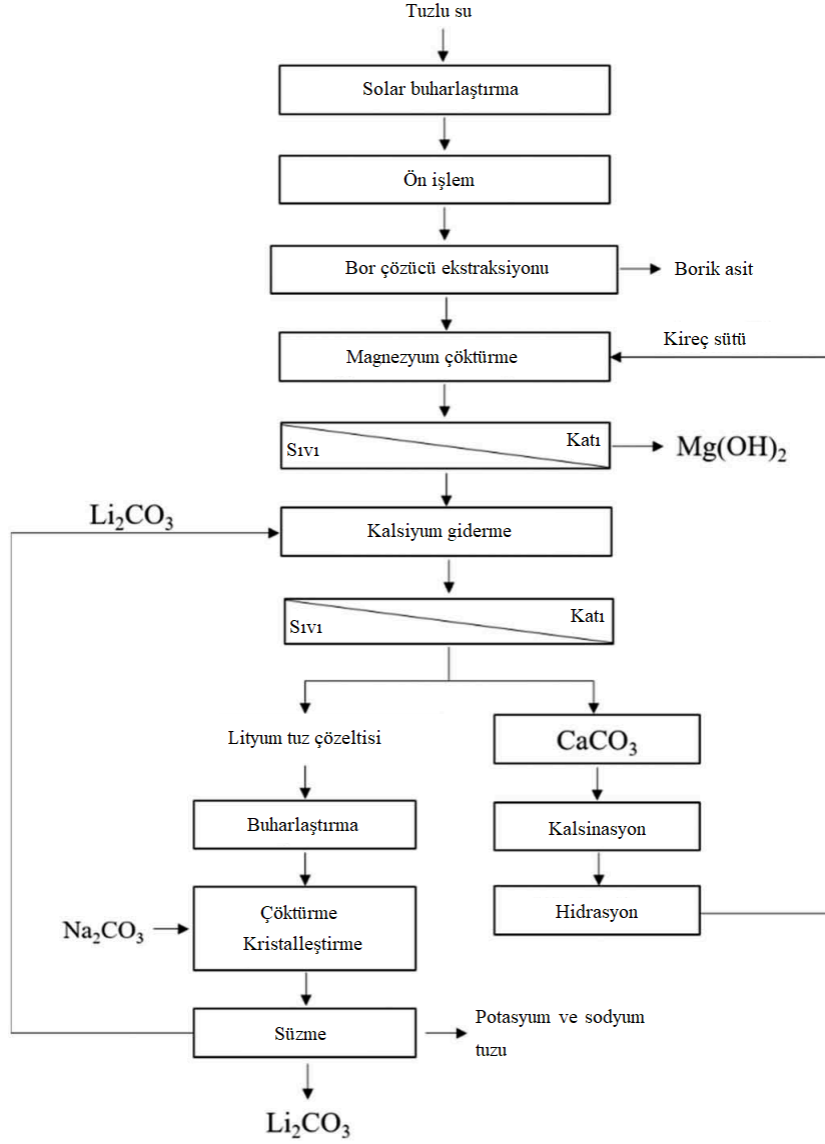
Lepidolit, spodümen'e kıyasla lityum içeriği daha düşük bir mineraldir. Lepidolit, florür içerdiğinden lityum kazanımı süresince tehlikeli ve reaktif hidrojen florür ya da floritler oluşabilmektedir. Lepidolitin yapısında rubidyum ve sezyum gibi nadir metaller barındırdığından ekonomik bir endüstri prosesinde bu metallerin ve ayrıca potasyum ve alüminyum gibi elementlerin de kazanımı hedeflenmelidir. Lepidolit mineralinden lityum eldesinde sülfürik asit, HF ve sülfürik asit-HF'nin beraber kullanıldığı asidik yöntemler, sülfat kavrma yöntemi, süfit kavrma/öğütme yöntemi, karbonat kavrma yöntemi, klorlama yöntemi ve alkalın kavrma yöntemleri araştırılmış ve kullanılmıştır [20].

Lepidolit gibi zinvaldit minerali de mika grubuna aittir fakat lepidolitten daha az lityum içeriğine ve daha fazla demir ve florür içeriğine sahiptir. Bu farklılıklarından dolayı lepidolitten daha farklı kazanım proseslerine ihtiyaç duyulmuştur. Zinvalditten lityum kazanımında hidroklorik asidin kullanıldığı asit yöntemi, sülfat

kavurma yöntemi, karbonat kavurma yöntemi ve doğrudan karbonlaştırma yöntemleri araştırılmış ve önerilmiştir [20].

Killerden lityum kazanımında yaygın yöntemlerden sülfürik asitin kullanıldığı asidik yöntem ve karbonat ya da sülfat kavurma/otoklavlama yöntemleri araştırılmıştır. Killerde lityum miktarı pegmatitlere oranla az olduğu için ve kazanımda fazla miktarda reaktif kullanılması ve yüksek enerji gereksinimi gibi durumlar, killerden lityum kazanımını ekonomik kılmamaktadır. Pegmatit yatakların yaygın dağılımı ve yüksek lityum içeriğinden ötürü yakın gelecekte killerden lityum eldesinin yaygınlaşması tahmin edilmemektedir [20].

Kıtasa tuzlu sulardan lityum kazanımı, pegmatit ve killerden elde edilmesine göre daha ekonomiktir. Tuzlu sulardan lityum kazanımı genel olarak buharlaştırma havuzlarında lityum zenginleştirilmesi, safsızlıkların giderimi ve soda külü/kireç ile çöktürme basamaklarını içermektedir [17], [22]. Dünyadaki tuzlu suların içerikleri birbirinden farklı olduğu için üretim proseslerinde ufak farklılıklar olabilmektedir. Tuzlu su öncelikle derin olmayan havuzlara aktarılır ve 1-2 yıl boyunca suyun buharlaşması beklenir. İçinde yeterince çökeltme olan havuzdaki su diğer bir havuza aktarılır. Su buharlaşması ve tuzların çökmesinden sonra tuzlu sudaki lityum miktarı %6 seviyesine ulaşır. Bundan sonra geri kalan magnezyum, kalsiyum ve bor çözüldükten uzaklaştırılır. Magnezyum kireç eklenmesi ile magnezyum hidroksit olarak kristalleşir. Kalsiyum ise lityum karbonat ya da soda külü ilavesi ile uzaklaştırılır. Bor ise çözücü özütlemesi sürecinde uzaklaştırılır. Nihai lityum çökeltmesi işleminden önce artı kalan safsızlıklar iyon değişim süreci ile uzaklaştırılabilir. Saflaştırılmış lityum çözeltisi sodyum karbonat ile muamele edilerek lityum karbonat edilir. Şekil 2.3'te Lithium Americas firmasının Arjantin'deki tuzlu sudan lityum karbonat üretiminin şeması görülmektedir [22].



Şekil 2.3 Lithium Americas firmasının tuzlu sudan lityum karbonat üretim sürecinin şeması [22]

Bu çökeltme yöntemi haricinde tuzlu sulardan lityum kazanımının araştırıldığı başka çökeltme yöntemleri de vardır. Çökeltme yöntemleri haricinde adsorpsiyon yöntemiyle lityum saflaştırılabilir. Bu teknikte, yüksek lityum seçiciliğe sahip adsorban tarafından lityum iyonu tutulur ve tutulan bu lityum iyonların bazı çözücülerde salınması sağlanır. Bu teknikte önemli olan yüksek lityum seçiciliğe, yüksek adsorpsiyon kapasitesi ve kabul edilebilir bir uygulama kararlılığına sahip adsorbanın belirlenmesidir. Çözücü özütlenme yöntemi de lityum kazanımında kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte lityum iyonunun sıvı ve organik fazlarda farklı

dağılma katsayısına sahip olması özelliğinden yararlanılarak saflaştırma yapılır. Bu teknik düşük maliyete, basitliğe ve yüksek etkinliğe sahip olmasına rağmen çözücünün çözünmesi ve aşındırıcı etkisi gibi problemleri vardır. Bu teknikler haricinde nanofiltrasyon membran tekniği, elektrodializ, ve elektrokimyasal tekniklerinin de kullanıldığı lityum kazanım süreçleri vardır [24].

2.1.3 Lityum ve Bileşiklerinin Kullanım Alanları

USGS'nin raporuna göre tahmini olarak lityumun %65'i pil üretiminde; %18'i cam ve seramik üretiminde; %5'i yağlama gres üretiminde; %3'ü polimer üretiminde; %3'ü sürekli döküm kalıplarında kullanılan döküm tozu üretiminde, %1'ü hava filtrelemede ve %5'i diğer alanlarda kullanılmaktadır [23]. Lityumun negatif redoks potansiyelinin büyük olması ve hafifliğinden ötürü pillerde kullanılması tercih edilmiştir. Elektrikli arabaların yaygınlaşması ile lityuma olan talep artmaktadır. Her bir arabanın 10 kg lityuma ihtiyacı olduğu düşünülürse fosil yakıtlı araçların tamamını lityum pilli araca çevirmek için yaklaşık 10 milyon ton lityuma ihtiyaç vardır. Elektrik araçların yaygınlaşması düşünülerek oluşturulmuş bir tahmine göre 2050 yılında lityum tüketimi 5 milyon tona ulaşacaktır. Lityum ayrıca hızlı yanma hızına ve yüksek enerji yoğunluğuna sahip olması roket yakıtı olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Lityum tabanlı alaşımlar hafif ve mukavemetli olduğundan uzay araçlarında kullanılmaktadır. Lityum metali, hidrojen yakıt hücreleri için yüksek yoğunluklu katı hal hidrojen depolama malzemesi olarak kullanılan lityum hidrür, lityum bor hidrür ve lityum alüminyum hidrür üretiminde kullanılmaktadır. Ayrıca lityum metali yüksek ısı kapasitesine ve sıvı fazının geniş sıcaklık aralığına sahip olması özelliklerinden ötürü termonükleer füzyon reaktörleri için ideal bir soğutucu olabilir [19].

2.2 Bipolar Bozukluk

2.2.1 Bipolar Bozukluğun Tanımı ve Genel Özellikleri

Manik-depresif bozukluk, manik depresyon, iki uçlu duygudurum bozukluğu sözcüklerle de isimlendirilen bipolar bozukluk (BB) yineleyen depresyon ve mani atakları ile ayırt edilmektedir. Majör depresyon dönemi, en az 2 hafta süren depresif bir ruh hali dönemidir. Bu dönemde iştahsızlık, kilo değişiklikleri, yorgunluk, uyku

bozuklukları, değersizlik duyguları, uygunsuz suçluluk, umutsuzluk, odaklanma ve düşünme becerisinde azalma, neredeyse tüm etkinliklere karşı ilgi kaybı, kaygı bozukluğu ve intihar düşüncesi gibi belirtiler gösterirler. Manik dönemler ise çoğu durumda depresyonun tam tersidir. Bu dönemde coşkulu veya gergin ruh hali ile artan enerji, azalan uyku ihtiyacı, benlik saygısında abartılı artış, normalden daha konuşkan olma, dikkat dağınıklığı, fikir uçuşmaları ya da birbiriyle yarışan düşünceler, amaca yönelik etkinlikte artma ve kötü sonuçlar doğurabilecek yüksek riskli aktivitelerde artış gibi belirtilerden bazıları görülür. Bu dönemde belirtiler, en az bir hafta ve hemen hemen her gün görülmektedir. Hipomanik dönemde ise bu belirtilerin şiddeti hastaneye yatırılacak kadar ağır değildir [25], [26].

BB'nin başlangıç yaşı 20'li yaşlar civarındadır [27]. Bununla birlikte hastaların neredeyse yarısında başlangıç yaşı 20'nin altında olduğu bildirilmiştir [28]. BB'nin ilk atağı genelde depresiftir ve tip 1 veya tip 2 BB'si olan çoğu kişi için depresif dönemler hastalık boyunca manik veya hipomanik dönemlerden önemli derecede daha uzun sürer. Bu sebepten ötürü BB sıklıkla majör depresif bozukluk olarak yanlış sınıflandırılır [27]. Hastaların yarısından fazlasının ilk doktor başvurusunda yanlış tanı aldığı ve bu hastaların BB tanısı alana kadar ortalama 10 yıl geçtiği belirtilmiştir [28]. Tek kutuplu (unipolar) depresyonla benzer belirtilere sahip olmasının, gözden kaçmış bir hipomani öyküsünün, BB hakkında yetersiz bilginin (genel tıpta), ve hastaların doktora erişiminin önündeki sosyal ve ekonomik engellerin gecikmiş teşhise neden olduğu düşünülmektedir [25].

2011 yılındaki bir çalışmada dünyada toplam yaşam boyu yaygınlık tip 1 BB için %0,6, tip 2 BB için %0,4, ve bipolar spektrum için %2,4 olarak belirlenmiştir [29]. Yeni veriler doğrultusunda yaşam boyu yaygınlığın %5,0-6,4 değerlerine kadar arttığı belirtilmiştir [28], [30].

BB, tüm psikiyatrik durumlar içinde en yüksek intihar oranına sahiptir ve genel popülasyonun 20-30 katıdır. BB'ye sahip hastaların %33-50'si hayatlarında en az bir kez intihar etmeye kalkışmış ve %15-20'si intihar sonucu ölmüştür. Genel popülasyon, majör depresif bozukluk ve BB tip 1 intihar oranları Tablo 2.3'de verilmiştir [30].

Tablo 2.3 İntihar oranları

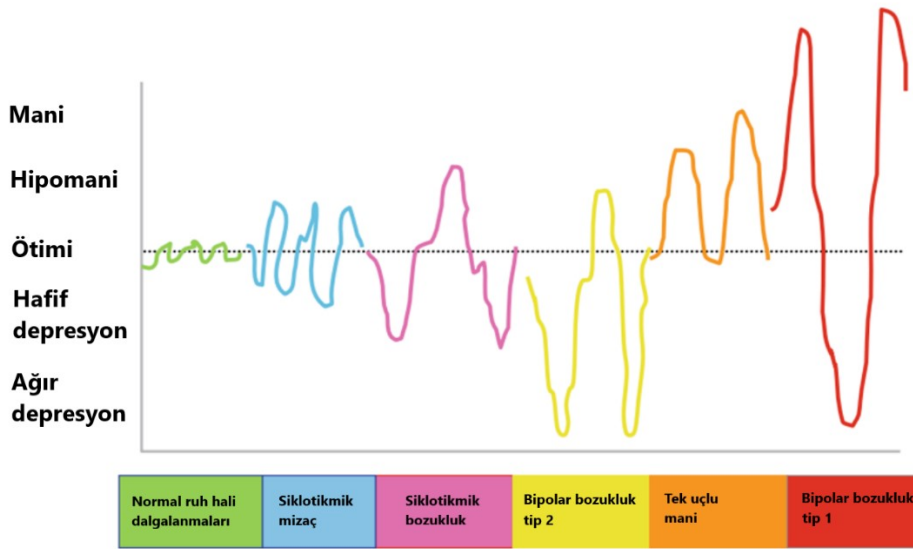
Bozukluk	İntihar Girişimi	İntihar Sonucu Ölüm
Dünya popülasyonu	%0,7 - 5 / yıl	%0,0036 - 0,0037 / yıl
	%0,8 - 2,7 yaşam boyu yaygınlık	Yaşam boyu yaygınlığı bilinmiyor
Majör depresif bozukluk	%8 / yıl	%0,04 / yıl
	%31 yaşam boyu yaygınlık	%10 - 15 yaşam boyu yaygınlık
BB tip 1	%15 / yıl	%0,4 - 0,9 / yıl
	%33,9 yaşam boyu yaygınlık	%15 - 20 yaşam boyu yaygınlık

BB’de intihar risk etmenleri sosyodemografik etmenler, klinik geçmiş, psikiyatrik komorbidite, genetik etmenler ve diğerleri olmak üzere 5 farklı kategoride listelenmiştir [30].

BB epizodik depresif ve mani örüntülerine bağlı olarak 5 farklı şekilde sınıflandırılabilir. BB tip 1, ağır depresyon evresinden bağımsız olarak en az 1 hafta süresince en az 1 kez mani geçiren hastalar sınıfıdır. BB tip 2 ise psikozu olmayan en az 1 ağır depresyonun eşlik ettiği hipomani evreleri ile ayırt edilmektedir. Siklotimi, ağır depresyon ölçütlerini karşılamayan 1 veya daha fazla hipomanik ve depresif belirtilerin döngüsel dönemlerini içerir. Hızlı döngülü BB, hastaların depresyon ya da mani ataklarının yılda 4 veya daha fazla olduğu bir durumu tanımlar. Karışık dönem tipi BB’de ise hastalar mani ve depresyon belirteçlerini eşzamanlı yaşarlar. Mani döneminde ayrıca haz yitimi, suçluluk, yorgunluk, depresif ruh hali, kaygı ve intihar düşüncesi belirtilerinden en az 2’sine yaşarlar [31].

BB’nin sınıflandırmasında farklı yaklaşımlar vardır. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı’nın (5. Baskı, Amerikan Psikiyatrik Birliği, 2013) “Bipolar ve Alakalı Bozukluklar” bölümünde [32] BB’nin yedi farklı alt kategorisi belirtilmiştir: Bipolar tip 1 bozukluk, bipolar tip 2 bozukluk, siklotimik bozukluk, madde/ilaç uyarımlı bipolar ve ilgili bozukluk, başka bir tıbbi duruma bağlı bipolar ve ilgili bozukluk, özelliklerde çocuklarda bipolar benzeri olaylar tecrübe edilmesine

rağmen bipolar tip 1, bipolar tip 2 ya da siklotimik bozukluk kriterlerine uymayan kişilerin sınıflandırıldığı diğer tanımlanmış bipolar ve ilgili bozukluklar kategorisi, ve herhangi bir kritere uymayıp hızla değişen bipolar özelliklere sahip kişilerin sınıflandırıldığı tanımlanmamış bipolar ve ilgili bozukluk [25]. Bipolar ve ilgili bozukluklar Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 11. revizyona göre ise bipolar tip 1 bozukluk, bipolar tip 2 bozukluk ve siklotimik bozukluk üç ana kategori; ve diğer tanımlanmış bipolar ve ilgili bozukluklar ve tanımlanmamış bipolar ve ilgili bozukluk olarak iki ek kategoride sınıflandırılmıştır [33].



Şekil 2.4 Bipolar spektrum bozukluklarının sınıflandırılması [25]

BB her ne kadar mani ile ayırt edilse ve teşhis edilse dahi hastalar genelde depresyon da geçirmektedirler. Bu yüzden ağır depresyon geçmişi olan hastaların mani ya da hipomani geçmişi de sorgulanması tavsiye edilmektedir.

BB kalıtsal hastalıklardandır fakat genetik temeli henüz anlaşılamamıştır. Birçok çalışmada bu hastalıkla ilgili olabilecek üç gen öne çıkmaktadır. Bunlar: Sinir sistemi içerisinde aksonal başlangıç segmentinde ve ranvier boğumlarında üretilen ankrin G proteinin kodlayan *ANK3* geni, nöronal gelişim ve sinaptik sinyal iletiminde görev alan L tipi voltaj kapılı kalsiyum iyon kanalının alfa 1C alt ünitesini kodlayan *CACNA1C* geni, ve birçok dokuda fazlaca ifade edilen ve kan-beyin bariyerinin bakımında görev aldığı düşünülen büyük bir proteini kodlayan *TRANK1* genidir [34], [35]. Özellikle ergen topluluğunda *ANK3* geninin aşırı ifade edilmesinin şizofreni ve

BB ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Özellikle BB tip 1’de bu genin az ifade edildiği ya da işlev kaybıyla sonuçlanan bir mutasyona uğradığı bireyler BB ya da şizofreniden korunmuştur [31].

Genetik etmenler haricinde erken çocukluk çağı istismarı ve ihmali, çocukluk travmaları ve diğer psikiyatrik rahatsızlıklar gibi çevresel ve biyolojik başka etmenler de BB’ye etki edebilir [31].

2.2.2 Tedavide Kullanılan Duygudurum Düzenleyici İlaçlar

BB’nin ilaç tedavisinde hastalığın aşamasına göre farklı ilaçlar ve kombinasyonlar çeşitli ulusal ve uluslararası kurumlar tarafından önerilmiştir [36]. Genel olarak ilaç tedavisi hastalığın akut döneminde akut tedavi, akut dönemin peşi sıra olan dönemde idame tedavisi ve uzun dönemde koruyucu tedavi olmak üzere üç farklı başlık altında sınıflandırılmaktadır [28]. Tedavide kullanılan ilaçlar aripiprazol, asenapin, kariprazin, lurasidon, olanzapin, ketiapin, risperidon gibi atipik antipsikotikler; ziprasidon, haloperidol ve klorpromazin gibi tipik antipsikotikler; lityum, valproat, karbamazepin ve lamotrijin gibi duygudurum düzenleyiciler; ve antidepresanlar olmak üzere sınıflandırılabilir [37], [38]. Duygudurum ve Anksiyete Sağaltımları için Kanada Ağı kılavuzuna göre akut mani döneminde birinci basamak olarak tavsiye edilen ilaçlar lityum, valproat, ve birçok atipik antipsikotiklerdir. Bipolar depresyon sağaltımında lityum, lamotrijin, ketiapin monoterapilerinin yanı sıra olanzapin ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), ve lityum ya da valproatla birlikte SSRI ya da bupropiyon tavsiye edilmektedir. Koruyucu sağaltımda lityum, lamotrijin, valproat, olanzapin, aripiprazol, ketiapin, risperidon (uzun etkili enjeksiyonu) ve yardımcı olarak ziprasidon ilaçları tavsiye edilmektedir [39]. Ülkemizde ilk olarak 2003 yılında daha sonra 2010 yılında Türkiye Psikiyatri Derneği tarafından sağaltım kılavuzu hazırlanmıştır [40]. Ülkemizde bu kılavuz haricinde çeşitli makalelerde sağaltımda kullanılan ilaçlar hakkında geniş bilgiler verilmiştir [41]-[43].

2.2.3 Bipolar Bozukluk Tedavisinde Lityum

Lityum; karbonat, sitrat, klorür ve sülfat olmak üzere birçok tuz formunda bulunmaktadır. Lityum karbonat BB tedavisinde kullanılabilirliği daha önceden

keşfedilmesine rağmen Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1970 yılında tedavide kullanımı onaylanmıştır. Lityum sitrat çözelti halinde ve lityum karbonat tablet ya da kapsül halinde kullanılması Amerika tarafından onaylanmıştır [31]. Ülkemizde reçete edilen hastalar lityum karbonat içeren ilaçlar kullanmaktadırlar.

Lityum, BB haricinde yineleyici ve dirençli unipolar depresyonda antidepresanlarla, şizoaffektif ve şizofrenide antipsikotiklerle, intihar davranışının engellenmesi amacıyla, nötropeni hastalarında kemik iliğinde granülosit üretimini uyarması amacıyla ve başka birçok alanda kullanımı bildirilmiştir [44].

Klorür ve sülfat tuz formları karbonat formlarından daha çok suda çözünürdür; dolayısıyla maksimum plazma konsantrasyonuna ilaç alındıktan sonra 1 saat içinde ulaşmaktadır. Bu değer karbonat tuzu için 4 saattir. Tüm ilaç biçimlerinin biyoyararlanımı %80-100 değerleri arasında iyi bir değer sahiptir [45].

Lityum iyonları vücutta hücre dışı ve hücre içi sıvılarda çözülmüş halde bulunmaktadır. Fakat organik ilaçlara nazaran hücre dışı sıvıdan hücre içine difüzyonu düşük pasif difüzyon geçirgenliğe sahip olduğundan yavaştır. Lityum organlardaki dağılımı da farklıdır: böbrek, kemik ve tiroit bezlerinde serum derişiminin iki katına kadar lityum derişimi bulunur [45].

Lityum glomerülden filtre olduktan sonra proksimal tübüllerde %75-80 oranında geri emilimi gerçekleşirken az bir miktarı da henle kulbunda ve sodyum azlığında distal tübülün proksimal kısmında epitelyal sodyum kanalı aracılığıyla geri emilir [44], [45]. Böbrek problemi olmayan hastalarda plazmadaki lityumun terminal yarılanma ömrü 16 ile 30 saat arasındadır. Lityum eliminasyon yarılanma ömrü uzun süreli kullanan kişilerde ya da böbrek işlev bozukluğuna sahip kişilerde 50 saate kadar uzayabilir. Böbrekten lityum atılımı 10 ile 40 mL dk⁻¹ arasında kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Bu değer; yaşla, düşük sodyum alınımıyla, böbrek hastalığıyla, kalp yetmezliğiyle, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar gibi glomerüler filtrasyonu etkileyen ilaçların kullanımı ve diüretik kullanımıyla düşerken kiloyla ve hamilelik durumunda artmaktadır [45].

Lityum sağlatımına başlarken hastanın lityuma vereceği cevabı değerlendirmek gerekir. Bunun için hastanın varsa geçmiş lityum kullandığında durumuna, lityumun

yan etkilerine, hasta tercihine bakılmalı ve ayrıca tahmini yaklaşım yapılmalıdır. Ailede epizodik BB'ye sahip hasta olması, hastanın manik-depresyon evrelerinin ayrık-epizodik olması, hastalık türünün tip 1 olması ve eşlik eden başka hastalığın olmaması lityuma iyi yanıt verebileceğinin göstergeleridir [36]. Günümüzde lityum için en iyi hasta adayları, başka bir ilacın kullanımına gerek duyulmadığı hipomani hastalarıdır [46].

BB'nin farklı evrelerinde farklı lityum sağaltım dozları önerilmiştir. Genel olarak en yüksek dozun 1,0 – 1,2 mM olması gerektiği tavsiye edilmiştir [47]. Koruyucu sağaltım dozu olarak 0,6 – 0,8 mM, mani döneminde 0,6 – 1,0 mM ve depresyon döneminde 0,4 – 0,8 mM seviyeleri önerilmiştir [48]. 70 yaşının üstündeki hastalarda lityum plazma seviyeleri 0,4 mM ya da daha aşağı bir değerde olmalıdır. Bu hastalarda plazma lityum seviyeleri 0,6 mM seviyesini geçmemelidir [49], [50]. Hamilelikte lityum kullanımının azaltılması genel olarak tavsiye edilmektedir. Uluslararası kılavuzlarda hamilelikte lityum kullanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Genel olarak hasta bilgilendirilmeli ve eğer hasta lityum kullanmaya devam etmek istiyorsa lityum seviyesinin iki ile dört haftada bir, son üç aylık dönemde haftalık takip edilmesi gerektiği, ayrıca başka ek analizlerin de yapılması tavsiye edilmektedir [36], [51]. Hamileliğin ilk üç aylık döneminde lityum dozunun azaltılması, ikinci üç aylık dönemde bir miktar artırılması ve beklenen doğum tarihinden bir ya da iki gün önce lityum alımının azaltılması ya da durdurulması tavsiye edilmektedir [46]. Doğum sonrası hipomanik belirtilerde artış olabilmektedir [39]. Bundan dolayı lityum sağaltımına devam edilmelidir [52], [53]; fakat lityum anne sütüne geçmektedir. Lityum sağaltımı alan anneler fayda-zarar dengesini de gözeterek emzirmeyi değerlendirmelidirler. Eğer anne emzirmeye devam edecekse bebek sıkı bir şekilde toksik belirtilere karşı gözlem altında tutulmalıdır [52]. Birçok kılavuzda lityum sağaltımı süresince emzirmenin negatif fayda-risk oranına sahip olduğu belirtilmiştir [51].

Başka ilaçlar plazma lityum seviyesinde değişikliklere yol açabilir. Lityum seviyesine etki eden bu ilaçların kullanımı durumunda lityum ve kullanılan ilacın seviyeleri kontrol edilmeli ve düzenlenmelidir. Bu ilaçlar ve potansiyel zararlı etkileri Tablo 2.4'te sunulmuştur.

Tablo 2.4 Lityumla beraber kullanıldığında olası yan etki gösteren ilaçlar [25]

İlaç etken maddesi-grubu	Olası yan etkiler
Aspirin, diklofenak, ibuprofen gibi (steroidal olmayan antiinflamatuvar) ağrı kesiciler	Lityum atılımında düşüş Artan toksisite riski Daha güvenli alternatif: Parasetamol
Anjiyotensin II antagonistler (losartan vb.) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (enalapril vb.)	Lityum atılımında düşüş Lityum plazma derişiminde artış ve buna bağlı artan toksisite
İdrar söktürücüler (tiazid, loop ve potasyum tutucular)	Lityum atılımında düşüş Lityum plazma derişiminde artış ve buna bağlı artan toksisite Loop diüretikler, tiazidlerden daha güvenli
Metildopa	Lityum plazma seviyesi değişmeksizin gelişen nörotoksosite riski
Sertindol	Ventriküler aritmi riskinde artış

Lityum klinik olarak uzun yıllardır kullanılmasına rağmen etki mekanizması tamamen anlaşılamamıştır. Lityum, glikojen sentaz kinaz 3 betanın doğrudan inhibisyonu aracılı nörokoruyucu yollarla; fosfoinositid döngüsü, protein kinaz C, hücre içi kalsiyum iyonları, adenil siklaz ve siklik adenzin monofosfat sistemlerini içeren ikinci haberci sistemler aracılığıyla; glutamat ve *N*-metil d-alanin reseptörleri, dopamin ve G protein kenetli reseptörler, gama aminobütirik asit (GABA) ve reseptörleri, asetilkolin ve glisin içeren nörotransmitter ve reseptörler aracılığıyla; sirkadiyen ritim ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen aracılığıyla etkisini göstermektedir [54], [55].

Lityumun yan etkilerini etki sürelerine ya da şiddetlerine göre sınıflandırabiliriz. Lityumun akut yan etkisi olarak titreme, halsizlik, ishal, susuzluk, poliüri, bulantı, baş ağrısı ve kusma görülebilmektedir. Bu etkiler genellikle geçicidir ve genelde birkaç günden fazla sürmez. Fakat bazı hastalarda bu etkiler haftalar boyu sürebilir. Bu etkilerin asıl sebebi lityum plazma derişiminin hızlıca artmasıdır [52]. Bulantı lityumu yemeklerden sonra almakla, günlük dozu birkaç seferde almakla ya da

kontrollü salım yapan ilaçlarla azaltılabilir. Kusma yan etkisi uzun süreli görülmez; çünkü böyle bir durum lityum toksisitesiyle alakalıdır ve ataksiyle titreme eşlik eder. Aynı şekilde ishal durumu da başka yan etkiler eşliğinde lityum toksisitesiyle alakalandırılmaktadır [56]. Bulantı, kusma ve ishal durumlarında lityum dozu düşürülebilir ya da lityum sitrat bileşimine geçilebilir [49]. Poliüri ve susuzluk en yaygın yan etkilerdendir. Poliüri yan etkisi görüldüğünde lityum doz miktarını mümkün olduğunca azaltmak ve günlük tez doz şeklinde sağaltım yapılmak tavsiye edilmiştir. Ayrıca diüretikler lityum uyarımlı poliüride ilaç olarak kullanılabilir. Bu bölümde daha önce diüretik kullanımıyla lityum plazma seviyesinde düşüş olacağını söylemiştik; fakat tiazid kullanımı durumunda lityum seviyesinde artış görülmektedir. Bu durumlarda lityum seviyesi takip edilmeli ve günlük doz miktarı ayarlanmalıdır. El titremesi de yaygın görülen yan etkilerdendir. Titremeyi azaltmak için kafeini azaltmak gibi diğer etkileyen etmenleri azaltılabilir, lityum seviyesini düşük-orta seviyesiyeye çekilebilir veya propranolol gibi bir beta blokör kullanılabilir. Beta blokörlerin etkisiz olduğu ya da iyi tolere edilemediği durumlarda primidon, benzodiazepinler ve B6 vitamini kullanılabilir [56]. Ağız kuruluğu yan etkileri görüldüğü durumda gliserin-tabanlı ağız nemlendirici kullanılabilir [49]. Bilişsel ve affektif donukluk, bilişsel bozukluk yan etkileri durumunda lityum dozu düşürülmeli, çoklu küçük dozlar şeklinde alınmalı ve yüksek dozu yatarken almamak gerekir. İkinci adım olarak eğer kullanılıyorsa diğer psikotropik ilaçların etkileri değerlendirilmelidir. Son olarak modafinil ve armodafinil gibi uyarıcılar düşünülebilir [56]. Bununla birlikte bilişsel bozuklukların BB hastalarında farklı ruh hallerinde görülebildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir çalışmaya göre lityum, bozulmuş bilişsel işleve sahip BB hastalarında olumsuz bir etkiye sahip olmayabileceği gösterilmiştir [46]. Lityumun cinsel işlev üzerine yan etkisi çok araştırılmamıştır fakat cinsel bozukluk üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Lityum kaynaklı cinsel bozukluk sağaltımı için aspirin kullanımı ve fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin kullanımı değerlendirilebilir. Lityumun dermatolojik yan etkileri de yeterince araştırılmamıştır; fakat akne ve sedefe yol açabileceği düşünülmektedir. Bu durum daha çok erkeklerde görülmüştür. Lityum kaynaklı akne tedavisinde öncelikle lityum doz miktarını azaltmak değerlendirilmelidir. Orta şiddetli akne

durumlarında dermatolojik ilaçlar kullanılabilir. Fakat deri lezyonları şiddetli ve geleneksel ilaçlara yanıt gözlemlenmiyorsa lityum başka bir duygudurum dengeleyici ile değiştirilmelidir [56]. Lityumun paratiroid hormonu mekanizması üzerine etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte hormonun kan seviyesini arttırdığı bilinmektedir. Böylece hastaların kan kalsiyum seviyelerini artırarak hiperkalsemiye yol açmaktadır. Bu yan etkiler daha az görülmekle birlikte potansiyel olarak ciddi sonuçlar doğurabileceğinden kan kalsiyum seviyesi takip edilmelidir. Yüksek seviyelerde lityum yerine başka bir duygudurum dengeleyici ilaca geçilebilir ve bir kalsimimetik olan sinakalset sağaltımı ya da subtotal paratiroidektomi düşünülebilir [44], [56].

Lityumun uzun süreli kullanımında birkaç organda yan etkiler görülebilir. Bu uzun dönem lityum yan etkilerinden özellikle tiroit ve paratiroid bezleri ile böbrekler etkilenmektedir. Lityumun tiroit bezi üzerindeki etkileri sağaltımın erken aşamasında görülebilir fakat genelde yıllar sonra [49], özellikle kadınlarda ve yaşlılarda ilk iki yıl içinde meydana çıkmaktadır [52]. Bununla birlikte sağaltımdan bağımsız bir şekilde BB hastalarında tiroit anormallikleri yaygındır. Hastalarda görülen en yaygın tiroit bezi bozukluğu ise hipotiroittir. Hipotiroit depresyon ve hızlı döngü olasılığını arttırdığından erken teşhisi ve sağaltımı önemlidir [52]. Lityum bu etkilerini tiroit bezinde birikerek tiroit hormonlarının üretimini ve salınımını birkaç yolla engelleyerek gerçekleştirir. Hipotiroidin sağaltımı için öncelikle lityumun sağaltımının kesilmesi tavsiye edilmez; kan tiroit uyarıcı hormon miktarına göre tiroksin sağaltımı tavsiye edilir [44]. Lityum kullanımı ile tahmini glomerüler süzme hızında (eGFR) yaşa bağımlı düşüşten %30 civarında daha fazla azalmaya sebep olması lityumun böbrek işlevlerinde tedrici bir azalışa neden olabileceği ile ilişkilendirilmiştir. Bu böbrek işlevindeki düşüş geri dönüşümsüz olabilir ve böbrek kaybına sebep olabilir. Daha fazlası, eGFR'deki azalış lityumun yeterince atlamayıp vücutta birikmesiyle lityum toksisitesi riskini arttırabilir [57]. Uzun dönem lityum kullanımıyla hastaların %0,53'ünde (genel popülasyonda %0,2) son dönem böbrek yetmezliği görülmüştür. Bununla birlikte BB hastalarında yaşla birlikte benzer glomerüler işlev kaybı olduğu [52], ketiapin, valproat ya da olanzapin nazaran daha fazla olduğu [56] bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliğinin son otuz yılda ortalama lityum sağaltım seviyelerinde

düşüşle birlikte azaldığı bildirilmiştir [56]. Böbrek hasarı riskini en aza indirmek için plazma lityum takibi yapılarak lityumun toksik atakları önlenmesi, lityumun mümkün olan en aşağı dozda kullanılması, günlük tek doz şeklinde kullanılması tavsiye edilmiştir [44], [56]. Bu organlar üzerine olan yan etkiler haricinde lityum uzun kullanımda obeziteye neden olabileceği fakat diğer psikotropik ilaçlara nazaran daha ılımlı olduğu bildirilmiştir [44], [52].

Lityumun klinik kullanımı, sağaltıcı doz aralığının dar olmasından dolayı biraz zordur; çünkü sağaltıcı etkinin görüldüğü derişim değerleri, toksik etkilerinin görüldüğü derişim değerlerine yakındır. Ayrıca lityum serum derişimlerinde ufak bir artış ciddi yan etkilere sebep olabilirken ideal derişimden düşüşler psikiyatrik sendromları engellemeyebilirler. Bundan ötürü klinik izlemlerde lityum serum derişimlerini takip etmek gereklidir. BB uzmanları lityum serum ya da plazma derişimini, son akşam ilaç alımından 12 saat sonra ölçülmesi gerektiği konusunda hemfikirdirler. Serum ya da plazma lityum seviyesi doğrudan ya da seyrelterek çeşitli tekniklerle yapılmaktadır [45]. Lityum haricinde sağaltım süresince başka testlerin de yapılması gereklidir. Örnek bir klinik izlem tablosu Tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5 Lityum sağaltımı alan hastaların klinik izlemi [45]

Başlangıç testleri	Uzun dönem izlem (maksimum zaman aralıkları)
Lityum seviyesi	3 ay
Böbrek işlevi (eGFR)	6 ay
Tiroid işlevi	6 ay
Tiroid otoantikoları	Tiroid işlevlerinde bozulma varsa
Kalsiyum seviyesi	12 ay
Kilo ve beden kitle indeksi	6 ay
Elektrokardiyografi	Kardiyak belirtiler ya da toksisite görüldüğünde
Teratojenik risk danışma	Üreme çağındaki kadınlara her yıl

Lityum plazma seviyesi 1,0-1,2 mM üstünde olduğu durumlarda akut toksisite riski artmaktadır. Plazma seviyesi 2,0 mM üstünde olduğu durumlarda ölümcül olabilmektedir [58]. Lityum toksisitesi belirteçler Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6 Lityum toksisitesi belirteçleri [25]

Hafif toksisite	Orta derecede toksisite	Şiddetli toksisite
Uyuklama, duyumsamazlık	Artmış uyuklama (letarji)	Aşırı uyku
Güçsüzlük	Sersemlik, kafa karışıklığı	Şiddetli denge kaybı
Bulantı	Kusma	İdrar tutamama
Dikkat dağınıklığı	Geveleyerek konuşma	Kas seğirmesi
El titremesinin artması	Kas seğirmesi	Koma
İshal	Aşırı ataksi	Aşırı zihin karışıklığı

Lityum dikkatli kullanıldığında yan etkiler azaltılabilir ve uzun vadede verimlilik elde edilebilir. Lityum, intiharı ve hastalığın tekrarlanmasını önlemede etkili bir ilaç olmasının yanı sıra nöroprotektif etkileri, kanser riskini düşürmesi, kemik mineral yoğunluğunu artırması gibi başka olumlu etkileri de vardır. Bununla birlikte lityumun etki mekanizması aydınlatılmalı ve prelinik, klinik çalışmalar gerçekleştirilmelidir [46], [52], [59].

2.3 Biyolojik Sıvılarda Lityum İyon Seviyesi Ölçüm Yöntemleri

Lityumun serum ya da plazmadaki seviyesini belirlemek için son dozdan 12 saat sonra kan numunesi alınır ve santrifüj ile plazma kırmızı kan hücrelerinden ayrılır. Daha sonra doğrudan ya da seyrelterek farklı tekniklerle analiz edilir. Kandan plazma ya da serum eldesi hızlıca (tercihen bir saat içerisinde) yapılmalıdır; çünkü lityum hızlıca eritrositlerin içine girer. Plazma ya da serumdan lityum analizinde kullanılacak tekniğin artan hematokrit değerlerine, karbamazepin, kinidin, prokainamid, lidokain ve valproat gibi çeşitli ilaçlara, serumda önemli miktarda bulunan iyonlara karşı seçici olmalıdır [45]. Lityum serum sağıltım değerleri toksik değerlerine yakın olduğu için kullanılacak yöntemin 0,1 mM'dan küçük değişimlere karşı yüksek hassasiyeti olması beklenmektedir [60].

Günümüze kadar farklı biyolojik örneklerde lityum iyon ölçümü yapan birçok analitik yöntem geliştirilmiştir. Klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılanları ise alevli atomik absorpsiyon spektrometresi (FAAS), alevli atomik emisyon spektrometresi (FAES) ve İSE teknikleridir [61].

2.3.1 Elektrokimyasal Yöntemler

Elektrokimyasal yöntemler ve cihazlar analitik kimyanın hemen hemen tüm alanlarında kullanılır. Son derece düşük algılama sınırına ve yüksek hassasiyetlere sahip olmaları, birçok durumda kolay uygulanabilirliği, cihazlara ve veri alma ve işleme sistemlerine kolayca bağlanabilirliği ve mobil uygulamalar için uygun taşınabilir boyutta tasarlanabilmeleri dikkat çekici özelliklerindedir. Bu yöntemleri net bir şekilde sınıflandırmak zor olmakla birlikte akımın olmadığı potansiyometri tekniği, iletkenlik ve voltametrik gibi akım içeren ve az elektrokimyasal dönüşümün olduğu teknikler, kulometri ve elektrogravimetri gibi akım içeren ve tam bir elektrokimyasal dönüşüm olduğu teknikler olmak üzere sınıflandırma yapılabilir [62].

2.3.1.1 Voltametri

Voltametri tekniği çalışma elektrodunun polarize olduğu koşullarda uygulanan potansiyel değişimlerine karşı akımın ölçülmesi temelli bir elektrokimyasal yöntemdir. Elektrokimyasal hücre çalışma, referans ve karşıt elektrotlardan oluşmaktadır [63]. Voltametri tekniğinde çalışma elektroduna farklı uyarma sinyalleri uygulanarak karakteristik akım cevabı elde edilir. Voltametrizde en çok kullanılan uyarma sinyallerinden doğrusal taramalı uyarma sinyali polarografi ve doğrusal taramalı voltametrizde, kare dalga ve diferansiyel puls kendi adlarıyla isimlendirilen voltametrilerde ve üçgen uyarma sinyali dönüşümlü voltametri tekniğinde kullanılır [64].

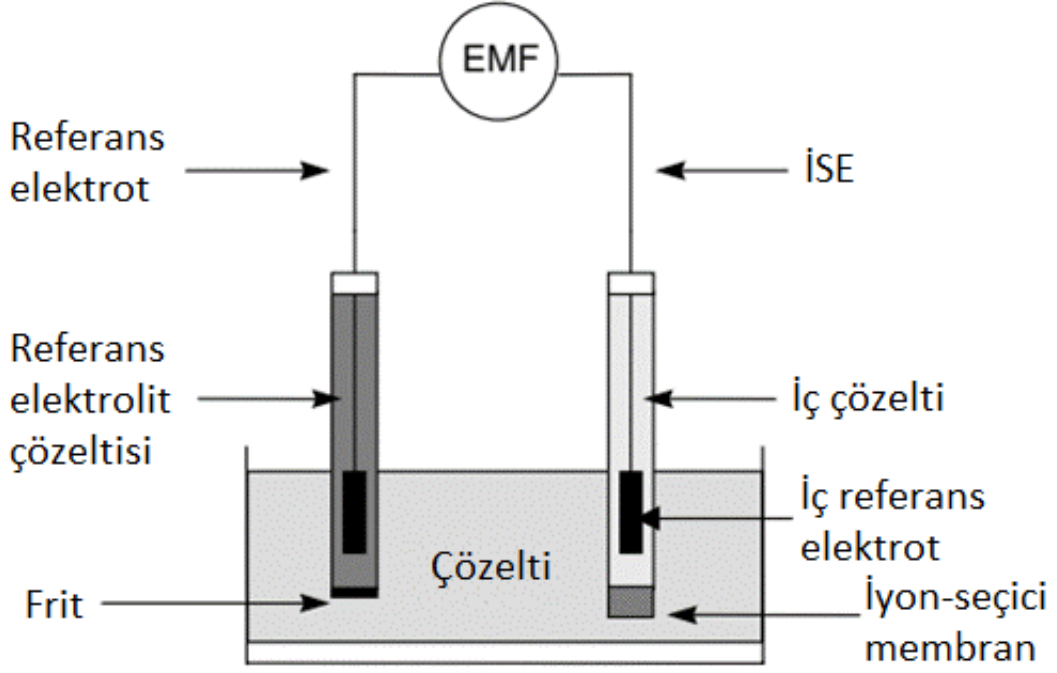
Dönüşümlü voltametri tekniğinde spinel tip mangan oksit katkılı karbon pasta elektrotlar hazırlanmış ve -0,4 ile +1,0 V arasında 5 mV s^{-1} tarama hızında 0,1 M borat tampon çözeltisi (pH=9) kullanılarak sulara lityum iyonunun tayini gerçekleştirilmiştir [65]. Aynı çalışma grubu tarafından benzer teknikle hazırlanmış elektrotların diferansiyel puls anodik sıyırma tekniği kullanıldığı çalışma yapılmıştır

[66]. Aynı teknik kullanılarak 30 saniye boyunca 0,30 V birikim potansiyeli uygulanarak 0,40 ile 1,20 V arasında 5 mV s^{-1} tarama hızı ve 50 mV puls potansiyeli genliği kullanılarak voltamogramlar alınarak doğal sularda lityum tayini yapılmaya çalışılmıştır [67]. Ayrıca benzer bir yaklaşımla doğrusal sıyırma voltametri yöntemi kullanılarak spinel tip lityum mangan oksit katkılı camı karbon elektrotlarda 1,0 V'da 10 dakika boyunca biriktirme yapıldıktan sonra 0 V değerine $5,0 \text{ mV s}^{-1}$ tarama hızında sıyırma yapılarak insan tükürüklerinde lityum tayinine yönelik araştırma yapılmıştır [68]. 2020 yılında yapılan bir çalışmada potansiyometrik İSE'lerde de sıklıkla iyonofor olarak kullanılan 6,6'-dibenzil-14-taç-4 eter iyonoforu kullanılarak altın disk elektrot tabanlı ve ekran baskılı altın elektrot tabanlı sensörler hazırlanmış ve bir redoks prob varlığında dönüşümlü voltamogram ve diferansiyel puls voltamogramları alınarak serumda lityum iyon seviyesinin tayini yapılmıştır [69].

2.3.1.2 Potansiyometrik

Potansiyometri, bir indikatör elektrot ve bir referans elektrot arasındaki sıfır (ya da ihmal edilebilir) akım altındaki potansiyeli ölçen sistemdir. Bu potansiyel, iyon aktivitesine bağlı olarak belli aralıkta doğrusal olarak değişmektedir [70]. Potansiyometri tekniği taşınabilirlik, hassas ve geniş aralıkta ölçüm alınabilme, oturmuş teknoloji, düşük reaktant gereksinimi, kolay kullanım, birçok analiti aynı anda teşhis edebilme ve sürekli ölçüm yapılabilme gibi önemli avantajlara sahiptir [71].

Potansiyometrik sistem; iyon-seçici elektrot, referans elektrot ve yüksek giriş empedanslı potansiyel ölçüm cihazından oluşmaktadır. İyon-seçici elektrot belirli bir iyonun aktivitesini seçici bir şekilde ölçebilen ve buna bağlı potansiyeli değişen bir indikatör elektrotur. Referans elektrot ise çözelti bileşiminden bağımsız bir şekilde uzun süre sabit potansiyel veren elektrotur [72]. Basit bir potansiyometri sistemi Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



Şekil 2.5 Basit bir iyon-seçici elektrot ölçüm sistemi [71]

İdeal bir iyon-seçici membranda ilgili tek bir iyonun aktivitesine bağlı olarak gelişen potansiyelin büyüklüğü Nernst denklemi (denklem (2.1)) ile açıklanır.

$$E = E^0 \pm \frac{RT}{zF} \ln a_A \quad (2.1)$$

Burada E^0 hücre sabiti, E hücre potansiyeli, a_A çözeltideki A iyonunun aktivitesidir, z iyonun yükü, F faraday sabiti, R ideal gaz sabiti, T ise sıcaklıktır. İdeal bir membranda tek yüklü katyon için 25 °C'de on katlık değişimde 59,16 mV potansiyel değişimi görülür. Gerçekte tüm elektrot tek bir iyonla özgü değil seçicidir. Ana iyon haricinde başka iyonlar da girişim yaparak potansiyele katkı verirler. Girişim yapan iyonları da kapsayan basit denklem Nickolskii - Eisenmann denklemi olarak adlandırılmıştır (denklem (2.2)).

$$E = E^0 \pm \frac{RT}{zF} \ln a_A + \sum K_{A,B}^{pot} a_B^{(z_A/z_B)} \quad (2.2)$$

Burada a_B girişimde bulunan herhangi bir iyonun aktivitesi, Z_A ve Z_B sırasıyla ilgili ve girişimde bulunan iyonların yükleri, $K_{A,B}^{pot}$ ise elektrodun girişimde bulunan B iyonuna karşı gösterdiği seçicilik katsayısıdır [71].

Potansiyometrik lityum sensörleri mikro boyutlarda [7], [13], kağıt-tabanlı [12] ve tekstil bazlı giyilebilir sensör [14] biçimlerinde üretilmiştir. Bir İSE'de en önemli bileşen seçiciliği sağlayan membrandır. Lityuma yönelik çeşitli membranlara sahip elektrotlar üretilmiştir. Bunlarla ilgili bilgi Literatür Özeti kısmında detaylıca verilmiştir.

2.3.1.3 İmpedimetrik

Lityum iyonunun impedans spektroskopisi kullanılarak nicel analizi üzerine çok çalışma yapılmamıştır. Bir çalışmada iki elektrotlu yerine elektrot-elektrolit arayüz empedansı üzerine daha hassas sonuçlar veren tetrapolar tekniği kullanılmıştır. Empedanslar, 30 ile 300 kHz frekansları arasında ölçülmüştür. Biyolojik numune analiz sonuçları referans bir yöntemle karşılaştırılmış ve sonuçların birbirleriyle uyumlu olduğu bulunmuştur [60]. Aynı çalışma grubu daha sonra bu tekniği spektrofotometrik yöntemle birleştirerek bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Spektroskopik lityum tayini için kinizarin belirtecini kullanarak 450 ile 700 nm arasında absorbans ölçümü alıp Matlab programı kullanılarak verilere kısmi en küçük kareler ve çoklu doğrusal regresyon yöntemleri uygulanmıştır. Veri yumuşatma ve ikinci türevi almada Whittaker filtresi ve Savistky-Golay algoritması kullanılmıştır. Lityum derişimini tahmin eden absorbans bantları olarak 560 ve 605 nm dalgalarında belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar empedans sonuçları ile bütünleşik olarak değerlendirildiğinde daha iyi kalibrasyon ve tahmin sonucu gözlenmiştir [73].

2.3.1.4 İletkenlik

İletkenlik ölçümleri çok daha az kimyasal seçiciliğe sahip yöntemdir. Bu teknik iyon kromatografisinde ve kapiler elektroforez tekniklerinde birbirlerinden ayrılmış iyonların nicel tayininde dedektör olarak kullanılmaktadır. İyonların farklı elektromobilitelerine sahip olmasından faydalanarak kapiler elektroforez ile birbirlerinden ayrılan iyonlar ince platin filmlerinden oluşan iletkenlik ölçerden

geçerek tayinleri yapılmıştır [74], [75]. Kandan lityum tayinini gerçekleştiren bu sistem daha sonra Medimate Minilab markası altında ticarileştirilmiştir [76].

2.3.2 Optik Yöntemler

Biyolojik numunelerde lityum tayininde kullanılabilen çeşitli optik yöntemler bulunmaktadır. Bunlardan FAES ve FAAS daha yaygın olmakla birlikte kolorimetrik yöntemler de klinik analizlerde kullanılmaktadır [77]. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Standartlar Bürosu'nun 1980 yılında yayınlanmış 260-69 numaralı özel yayında belirtildiği üzere serumda lityum düzeyinin belirlenmesi için standart yöntem olan izotop seyreltme termal iyonizasyon kütle spektrometresi kullanılarak FAAS yönteminin klinik standartlarda kullanılabileceği gösterilmiştir [78]. Aynı kurumun 2006 yılında yayınladığı 260-162 numaralı özel yayında serumda lityum tayininde kullanılan standart yöntem olarak izotop seyreltme indüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) kullanılmıştır [79].

FAAS tekniğinde numune seyreltilir, hava/asetilen alevine püskürtülür ve lityum oyuk katot lambasından 670,8 nm dalga boyunda yayınlan ışık ile temas ederek absorbanı (soğurganlık) ölçülür [80]. FAAS tekniği haricinde elektrotermal ya da grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektroskopisi tekniği ile de kanda ve plazmada lityum iyon seviyesi tayini yapılmıştır [81], [82]. Bu teknikte numune grafit tüpün içine belirli bir hacimde sıvı numune konulduktan sonra kurutma, piroliz, atomizasyon, temizleme ve soğutma adımlarını içeren kademeli olarak sıcaklıkların değiştiği bir programa alınır. Kurutma sırasında numuneden çözücülerin buharlaşması için düşük sıcaklıkta ısıtma uygulanır. Piroliz aşamasının amacı analit kaybı olmaksızın mümkün olan en yüksek sıcaklığa çıkılarak atomizasyondan önce matrisi parçalamak ya da buharlaştırmaktır. Atomizasyon aşamasında ise analit atomlarının serbest gaz haline dönüştürülmesi amaçlanır. Bu aşamada numune oyuk katot lambasından yayılan ışıkla muamele edilerek absorban ölçümü yapılır [83].

FAES tekniğinde seyreltilmiş numune hava/asetilen alevine püskürtülerek atomlaştırılır ve ısıyla birlikte uyarılmış hale geçen lityum atomları temel hale geçerken yaydıkları ışık şiddeti (670,8 nm dalga boyunda) ölçülür [84]-[86].

Lityumun atomizasyonu ve uyarılmasında alev haricinde indüktif olarak eşleştirilmiş plazma [87], [88] ve kapasitif olarak eşleştirilmiş plazma [89] kaynakları da kullanılmıştır.

Kolorimetrik (spektrofotometrik) yöntemle lityum iyon seviyesi tayininde birçok belirtecin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bunlardan kinizarin (1,4-dihidroksiantrakinon) belirteci hem kolorimetrik hem de florometrik lityum tayininde kullanılan bir ajandır. Kinizarin belirteci kullanıldığında ortamdaki diğer bileşiklerinin girişimi gözlemlenmiş ve bu etkiyi azaltmak için farklı teknikler ve ajanlar kullanılmıştır. Kinizarin belirteci ile kolorimetrik lityum tayininde 590 nm dalga boyunda absorban ölçümü gerçekleştirilmiştir [90]. Bir başka çalışmada ise 604 ve 555 nm dalgaboylarındaki absorbanlarının ölçüldüğü ve üçüncü bir bant olarak 522 nm'deki bandın eklenebileceği gösterilmiştir [91]. Florometrik lityum tayininde 590 nm dalgaboyunda uyarım yapılmış, 620 ya da 670 nm'de floresans ölçülmüştür [77], [92].

Klinik laboratuvarlarda serumda lityum iyon analizinde kullanılan substitüe edilmiş porfirin bileşiğinin kullanımına dayalı kolorimetrik yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemde serum ile ilgili reaktifler alkali tepkime koşulları altında karıştırılıp 505 ve 480 nm dalgaboylarında absorban ölçümleri yapılmaktadır [93]. Bu tayin kiti ticari olarak Metallogenic (Chiba, Japan) (Patent no: US9689794B2) ve Thermo Fischer (Virginia, USA) (Patent no: US7241623B2) firmaları tarafından üretilmektedir.

Bir başka ticarileşmiş kolorimetrik yöntem ise Diazyme Laboratuvarları firması tarafından üretilen enzim tabanlı serumda lityum iyon tayinine yöneliktir. Bu yöntemde lityum iyonunun inhibe ettiği 3',5'-bifosfat nükleotidaz enziminin dahil olduğu bir seri tepkime sonucu adenozin 3',5'-bifosfatın ürik asit ve hidrojen peroksite dönüşümü gerçekleşir. Daha sonra hidrojen peroksit *N*-etil-*N*-(2-hidroksi-3-sülfopropil)-3-*m*-toluidin ve 4-aminoantipirin ile tepkimeye girer ve oluşan bileşiğin 556 nm'de absorbanı ölçülür [94].

Bu yöntemler haricinde rutenyum tabanlı metal-taç komplekslerinin kullanıldığı floresans tabanlı [95], makrosiklik mononükleer samaryum(III) kompleksinin kullanıldığı kolorimetrik tabanlı [96], 14-taç-4 türevlerinin kullanıldığı kolorimetrik

[97] ve florometrik [98] tabanlı, aza-12-taç-4 eter - sübstitüe naftalin diimid tabanlı [99] ve çeşitli ta eterli spiropiranların kullanıldığı florometrik tabanlı [100] yöntemler üzerine araştırmalar yapılmıştır.

2.3.3 Diğer Yöntemler

ICP-MS teknikleriyle biyolojik sıvılarda birçok elementin eş zamanlı tayini yapılmaktadır. Tam kandan eş zamanlı tayini yapılan element sayısı 29'a kadar çıkmaktadır. Ayrıca ICP sıralı MS tekniğiyle de serumda birçok iyonla birlikte lityumun iyonunun da miktar tayini rapor edilmiştir [101], [102].

Serumda lityum tayinine yönelik araştırılan tekniklerden birisi de termal iyonizasyon iyon hareketlilik spektroskopisidir. Bu teknikte numunenin organik içeriği sıcak bir filament üzerinde yakılarak hızlıca uzaklaştırıldıktan sonra oluşan külde kalan alkali iyonlar yayılır. İyon hareketlilik spektroskopisinde birçok farklı iyon kaynakları araştırılmıştır. Bunlardan birisi olan termal iyonizasyonda numunelerin iyonlaşması pozitif ya da negatif potansiyele sahip bir sıcak iletken yüzey üzerinde gerçekleşir. İyonlaşan alkali metaller elektrik alan altında atmosferik basınçta g ettirilerek ayırım sağlanır. İyonlar bir kutuptan diğer kutba elektrik alanda g ederken tersi yönde gaz akımı geçirilir. İyonların analizinde dedektör olarak elektrometre ya da Faraday elektron toplayıcı kullanılır [61].

2.4 İyon-Seçici Elektrotlar

İyon-seçici elektrotlar (İSE), sinyalleri çözeltideki iyonların aktivitelere bağlı olan ve belirli iyonik türler için belirli bir derecede seçicilik sergileyen elektroanalitik sensörlerdir. Klasik İSE'lerin çalışması, tek bir membran potansiyelinin sıfır akım altında doğrudan llmesine dayanır. Günümüzde bazı İSE'ler ayrıca iki veya daha fazla membran içerir ve oldukça seçici biyokimyasal sistemlere sahiptir. Bu sayede algılanan kimyasal türlerin aralığı çeşitli iyonik olmayan bileşikleri ve bazı gazları içerecek şekilde büyük ölçüde genişlemiştir.

En eski ve hala en iyi ve en yaygın kullanılan İSE, 1906'da Cremer tarafından ve 1909'da Haber ve Klemensiewicz tarafından icat edilen cam pH elektrotudur. 1930'larda pH elektrotun ticari olarak üretimi başlamış ve standart bir laboratuvar cihazı haline gelmiştir.

İlk zamanlarda hidronyum iyonu dışındaki iyonlara duyarlı cam elektrotlar ve cam haricindeki malzemelerle hazırlanan membran elektrotlar çok başarılı olmamıştır. Fakat bazı antibiyotiklerin bazı katyonlara karşı seçici olarak bağlanabilmesinin keşfiyle beraber İSE'lerin geliştirilmesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Buna benzer özellik gösteren başka bileşiklerin (kaliksaren, taç eter vb.) keşfinden sonra bu bileşiklere iyonofor adı verilmiştir. Valinomisin içeren ve potasyum iyonları için seçici olan bir membrana sahip bu tipteki ilk İSE, 1966'da Stefanac ve Simon tarafından tanımlanmıştır.

Bazı moleküller iyon olmadıklarından doğrudan İSE tarafından algılanmazlar. Bunlar bir (biyo)kimyasal süreçten geçerken ortamdaki bazı iyonları kullanabilir ya da harcayabilirler. Bu iyonların ölçümü ile dolaylı bir şekilde analizi yapılabilir. Bu sayede birçok bileşiğin İSE ile tayini yapılabilmektedir.

Membran, metal geçidin çıkarıldığı bir alan etkili transistörün (FET) yüzeyine sabitlenmişse, membran potansiyelleri dolaylı olarak da ölçülebilir. Bu tipteki ilk sensör (iyon-seçici FET veya kimyasal olarak duyarlı FET), 1970 yılında Bergveld tarafından tanımlanmıştır [83].

2.4.1 İyon-Seçici Elektrot Tipleri

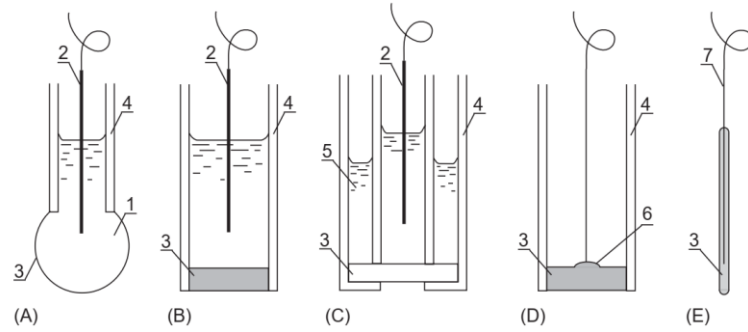
İSE'ler normalde membran malzemesine göre sınıflandırılır, ancak üretim yöntemi veya diğer özelliklere göre de gruplandırılabilirler. En eski İSE grubu cam membranlı olanlardır. Bunlar çoğunlukla silikat camlar ve pH ölçümleri için elektrotlardır.

Kristalin elektrotlar, polikristalin ve monokristal membranlı olanlar olmak üzere alt gruplara ayrılabilir. Monokristal membranlılara temsil olarak EuF_2 ile katılanmış LaF_3 monokristalinden yapılmış zara sahip F^- seçici elektrot verilebilir. Diğer kristal elektrotlar, $\text{Ag}_2\text{S} + \text{AgX}$ ($\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{SCN}^-, \text{CN}^-$) gibi düşük çözünür gümüş tuzlarının karışımlarını içeren polikristalin membranlara sahiptir. Polikristalin membran grubu elektrotlar ise düşük çözünürlüğe sahip metal sülfidlerle Ag_2S karışımlarını içerir: $\text{Ag}_2\text{S} + \text{MeS}$ ($\text{Me}^{2+} = \text{Pb}^{2+}, \text{Cd}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$ ve Hg^{2+}).

İyonofor içeren polimerik membranlara sahip İSE'ler en çok sayıdaki elektrot grubunu oluşturur. İyonoforlar, iyonları seçici olarak bağlayan nötr veya yüklü

türlerdir. İyonofor bazlı membranlarda kullanılan polimerler arasında, diğer bazı polimerler giderek daha popüler hale gelmesine rağmen, polivinil klorür (PVC) en yaygın kullanılanıdır [103].

İSE'lerin elektrot üretim süreçlerindeki farklılıkları yansıtacak şekilde cam, katı hal ve sıvı elektrotlar olarak da sınıflandırılabilir. Katı hal elektrotlar kendi içinde iç referans çözeltisi içeren ve içermeyen şekilde ikiye ayrılabilir. Bu ikinci türe tamamen katı hal elektrot adı da verilir [83].



Şekil 2.6 Temel İSE çeşitleri

(A) cam elektrot; (B) katı homojen ya da heterojen membranlı elektrot; (C) klasik sıvı membran elektrot; (D) iç çözelti içermeyen elektrot (tamamen katı hal elektrot); (E) kaplama tel elektrot. İç standart çözelti (1), iç referans elektrot (Ag/AgCl), membran (3), cam ya da plastik gövde (4), elektroaktif bileşen çözeltisi deposu (5), katı hal kontak (6) ve metal tel (7).

2.4.1.1 Tamamen Katı Hal Elektrotlar

Tamamen katı hal İSE'lerinde membranın sıvı ile teması yerine elektron ileten bir yapı arasında iyon-elektron dönüştürücü görevi gören bir katı kontak oluşturulur. Tamamen katı hal elektrotlar, tarihsel olarak katı hal olarak adlandırılan içinde elektrolit çözeltisi içeren LaF_3 ya da Ag_2S elektrotlarıyla karıştırılmamalıdır. Geleneksel İSE'ler sıvı kontak içerdiklerinden dolayı bazı dezavantajlara sahiptir. Mesela numune sıcaklığı ve basıncına bağlı olarak bu sıvı buharlaşabilir, bileşimi değişebilir. Ayrıca osmotik basınç farklılığından dolayı iç çözeltiye doğru ya da iç çözeltiden su moleküllerinin taşınımı gerçekleşir. Bu da iç çözelti bileşiminin derişimde değişikliklere ve membranın yüzeyden kopmasına sebep verebilir. Bu tür elektrotları, çözelti içerdiklerinden dolayı minyatür hale getirmek zordur. Her ne kadar bu tür elektrotların minyatür üretimi üzerine çalışmalar yapılmış olsa da üretim sürecinin zor olması ve elektrodun kırılabilir olması yaygınlaşması önünde

engellerdir. Tamamen katı hal İSE'ler çözelti içermediklerinden bu olumsuzluklar görülmez fakat kararlı ve güvenilir yanıt alabilmek için bu elektrotların tersinir iyonik-elektronik iletim geçişlerine, yüksek değişim akım yoğunluklu arayüze ve hiç ya da çok az yan tepkimeye sahip olması gerekmektedir [104].

İlk tamamen katı hal İSE 1971 yılında iletken bir metal substrat üzerine membranın doğrudan kaplanmasıyla elde edilmiştir ve bu tip elektrotlara kaplanmış tel elektrotlar olarak adlandırılmıştır [105]. Tasarım basit olsa da iyonik olarak iletken membran ile elektronik olarak iletken metal substrat arasında yüksek yük transfer direnci ve düşük çift tabaka kapasitans değerinden ötürü iyi tanımlanmış bir arayüzeyin olmamasından ve aralarında ince bir su tabakasının oluşmasından dolayı potansiyel kararsızlık görülür [106]. Tamamen katı hal İSE'lerin potansiyel kararlılıklarını arttırmak için iyonik-elektronik iletkenliğe sahip katı kontak olarak adlandırılan çeşitli malzemeler membran ile metal iletken substrat arasına eklenmiştir [107]. Katı kontak olarak iletken polimerlerin, karbon-tabanlı nanomalzemelerin ve metal tabanlı nanomalzemelerin kullanımı araştırılmıştır [108]. İdeal bir katı kontak; arayüzeyler arasında iyi tanımlanmış bir faz-sınır potansiyeline, iyonik-elektronik iletimi sağlaması için yüksek redoks kapasitesine, membran ile katı-kontak arasında sulu tabaka oluşumunu azaltacak yeterli hidrofobikliğe, kararlı kimyasal bileşime ve kolay üretilebilirliğe sahip olması gerekmektedir [109].

2.4.2 İyon-Seçici Elektrotların Uygulama Alanları

Normalde, İSE'lerle yapılan analizler numunenin ön işlemden geçirilmesini gerektirmez, hatta üretim hattı üzerinde ve *in vivo* ortamlarda ölçüm alabilme klinik, endüstriyel ve çevresel uygulamalarda sürekli takip için büyük fırsatlar sunar. Diğer analitik tekniklerin aksine, İSE'lerle yapılan ölçümler, analitin aktivitesi hakkında veriler sağlar. Pek çok durumda, bu önemli bir avantajdır çünkü Gibbs serbest enerjisi (ve diğer termodinamik potansiyeller) konsantrasyondan çok aktivite ile karakterize edilir. Bu nedenle, analitin aktivitesi, ilgili kimyasal işlemin kendiliğinden meydana gelip gelmeyeceği ile ilgili verileri sağlar. Hem İSE'lerin kendisi hem de potansiyometrik sinyali ölçmek için kullanılan cihaz, yüksek vasıflı kullanıcı gerektirmez, ucuzdur ve kullanımı kolaydır. Ölçümler için güç tüketimi

düşüktür. Bu avantajlarından ötürü İSE'ler farklı alanlarda birçok uygulamalarda yaygın olarak kullanılır. Tablo 2.7'de İSE'lerin uygulamalarının bazı örneklerini sunmaktadır.

Tablo 2.7 İyon-seçici elektrotların bazı uygulama alanları [103]

Uygulama alanı	Örnekler	Analitler
Klinik analiz	Kan, serum, plazma, tükürük, idrar	pH, K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ , Li ⁺ , Cl ⁻ , Mg ²⁺ , HCO ₃ ⁻
Tarım endüstrisi	Toprak, bitki, meyve, süt, et	pH, K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ , NH ₄ ⁺ , Cl ⁻ , NO ₃ ⁻
Endüstriyel üretim	Metal kaplama çözeltileri, kağıt ağartma çözeltileri, gübreler	pH, Cu ²⁺ , Ag, Au, NO ₃ ⁻ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Na ⁺ , NH ₄ ⁺
Çevre izleme	Doğal, endüstriyel ve atık sular, toprak, bitkiler	pH, Pb ²⁺ , Hg ²⁺ , Cu ²⁺ , NO ₃ ⁻ , iyonik ve noniyonik yüzey aktif maddeler
İlaç endüstrisi	Medikal ilaçlar, merhemler, karışımlar	Biyolojik aktif aminler, alkaloitler, asitler
Gıda endüstrisi	Meyve suları, içecekler, şarap, hamur	pH, Ca ²⁺ , NO ₃ ⁻ , CH ₃ COO ⁻
Elektrik santrali	Soğutma suyu	pH, Na ⁺
Hava kontrolü	Kimyasal tesislerdeki hava	NH ₃ , NO ₂ , "asidik" gazlar
Enzimatik aktivite kontrolü	Medikal ve biyolojik sıvılar ve dokular, toprak, bitki	Enzimler, substratlar, pestisitler, enzim inhibitörleri

2.4.3 İyon-Seçici Elektrotların Karakteristik Performans Özellikleri

2.4.3.1 Doğrusal Çalışma Aralığı

IUPAC'a göre ölçüm aralığı alt ve üst tayin limitleri arasında kalan alandır. Tayin sınırına yönelik IUPAC tanımına bakıldığında alt ve üst tayin sınır sapsması tek değerlikli iyonlar için yaklaşık 18 mV, çift değerlikli iyonlar için 9 mV'dur [72]. Doğrusal çalışma aralığı ise ölçüm aralığına nispeten daha dardır. Doğrusal çalışma aralığı, kalibrasyon eğrisinin doğrusallıktan 2 mV'dan daha fazla sapsmadığı aralık olarak tanımlanabilir [110].

2.4.3.2 Tayin Limiti

İSE'lerin alt ya da üst tayin limiti, kalibrasyon eğrisinden oluşturulmuş iki doğrunun uzatılarak kesiştikleri noktadaki aktivite değerine göre hesaplanır [111].

2.4.3.3 Seçicilik

İSE'ler tek bir iyonla spesifik değildir; farklı iyonlara da belli oranda potansiyel yanıt oluştururlar. Girişim yapan bu iyonları da kapsayan basit eşitlik denklem (2.2)'de verilmiştir. Denklemdeki $K_{A,B}^{pot}$ terimi seçicilik katsayısıdır ve birtakım yöntemlerle bu değer belirlenebilir. Nicolsky-Eisenman denklemi, yalnızca ana iyon için değil, aynı zamanda girişim yapan iyon için de bir Nernst tepkisini varsayar ve seçicilik katsayısını sabit kabul eder. Potansiyometrik seçicilik katsayılarının belirlenmesi için çeşitli deneysel yöntemler bu denkleme dayanmaktadır. Fakat Nicolsky-Eisenman denklemi, ana iyon ve farklı yüke sahip girişimde bulunan iyonun potansiyelle önemli derecede etki ettiği aktivite aralığında cevabı doğru şekilde tanımlayamaz. Bu tür karışık iyon cevaplarını tanımlamak için daha karmaşık denklemler kullanılmalıdır. Dört karışık çözelti yöntemi arasında, eş potansiyel yöntemi ne Nicolsky-Eisenman denklemine ne de herhangi bir modifikasyonuna bağlı olmadığı için benzersizdir [2].

A. Ayrı çözelti yöntemleri

Bu yöntemlerden birinde, a_A aktivitesinde A iyonunu içeren (fakat B iyonu içermeyen) ile A iyonu ile aynı aktiviteye sahip sadece B iyonu içeren ($a_A = a_B$) (A iyonu yok) ayrı çözeltilerde potansiyel ölçümü yapılır. Ölçülen değerler sırasıyla E_A ve E_B ile gösterilirse seçicilik katsayısı şu denklemle hesaplanır:

$$\log K_{A,B}^{pot} = \frac{(E_B - E_A)z_A F}{R T \ln 10} + (1 - z_A/z_B) \log a_A \quad (2.3)$$

$$K_{A,B}^{pot} = a_A^{(1 - z_A/z_B)} e^{(E_B - E_A)z_A F/R T} \quad (2.4)$$

Bir diğer ayrı çözelti yönteminde ana ve girişim yapan iyonların $\log a - E$ ölçümleri ayrı ayrı alınır. Sonra aynı potansiyel değerine karşılık gelen aktiviteler seçicilik katsayısı hesaplanmasında kullanılır.

$$K_{A,B}^{pot} = a_A/a_B^{z_A/z_B} \quad (2.5)$$

B. Karışık çözelti yöntemleri

Karışık çözelti yöntemleri sabit girişim, sabit ana iyon, iki çözelti ve eş potansiyel yöntemleri olmak üzere dört grupta incelenebilir.

i. Sabit girişim yöntemi

Bu yöntemde girişimde bulunan iyonun aktivitesinin (a_B) aynı ana iyon aktivitesinin farklı olduğu çözeltiler yardımıyla gerçekleştirilir. Ölçülen potansiyel değerler ana iyon aktivitesinin logaritmasına karşı grafiğe geçirilir ve alt tayin limitinin belirlendiği yöntem kullanılarak o noktadaki ana iyon aktivitesi belirlenir. Bu değer aşağıdaki denklemde kullanılarak seçicilik sabiti hesaplanır.

$$K_{A,B}^{pot} = a_A/a_B^{z_A/z_B} \quad (2.6)$$

ii. Sabit ana iyon yöntemi

Bu yöntemde ise ana iyon aktivitesi aynı olan farklı aktivitelere sahip girişim yapan iyon içeren çözeltiler kullanılarak potansiyel ölçümü yapılır. Ölçülen potansiyel değerleri girişim yapan iyon aktivitesinin logaritmasına karşı grafiğe geçirilir ve alt tayin limiti hesaplanır. Hesaplanan bu değerle yukarıdaki denklemden seçicilik sabiti hesaplanır.

iii. İki çözelti yöntemi

Bu yöntemde sadece ana iyon içeren çözeltilerin potansiyelleri (E_A) ve ana ile girişim yapan iyonları içeren karışık çözeltilerin potansiyelleri (E_{A+B}) ölçülür. Seçicilik katsayısı, bu iki ölçüm yöntemi ile elde edilen potansiyellerdeki fark verileri ($\Delta E = E_{A+B} - E_A$) kullanılarak aşağıdaki denklem aracıyla hesaplanır.

$$K_{A,B}^{pot} = a_A(e^{\Delta E z_A F / (RT)} - 1) / a_B^{z_A/z_B} \quad (2.7)$$

iv. Eş potansiyel yöntemi (MPM)

Bu yöntemde seçicilik katsayısı, aynı koşullar altında aynı potansiyel değişikliği veren ana ve girişim yapan iyonların aktivite oranı olarak tanımlanır. Öncelikle ana iyon çözeltisinin bilinen bir aktivitesi (a_A') ana iyonun sabit bir aktivitesini (a_A) içeren bir referans çözeltiliye eklenir ve karşılık gelen potansiyel değişiklik (ΔE) kaydedilir. Daha sonra, aynı potansiyel değişim (ΔE) kaydedilene kadar referans çözeltiliye bir girişim yapan iyon çözeltisi eklenir.

$$K_{A,B}^{pot} = (a_A' - a_A)/a_B \quad (2.8)$$

2.4.3.4 Cevap Zamanı

İSE'lerin cevap zamanı, bir çözeltiliden bir başka çözeltiliye daldırıldığında sabit potansiyel değeri verene kadar geçen süre olarak tanımlanır. IUPAC'a göre cevap zamanı sabit potansiyel değerinin %95'ine ulaştığı süre olarak belirlenir ve t_{95} olarak gösterilir. Cevap zamanı; membranın eşdeğer elektriksel direncine, membran kalınlığına, membran/çözelti arayüzeyinde iyon taşınım hızına, iyonun membrandaki difüzyonuna, membran bileşimlerinin çözeltiliye akmasına ve membran bileşiminin ya da yüzeyinin çözeltideki diğer kimyasallarla kirlenmesine bağlı olarak değişir [72]. Cevap zamanını azaltmak için etkili karıştırma yapılabilir, membran yüzeyinden kirlilikleri uzaklaştırılabilir, küçük membran yüzeyli elektrotlar kullanılabilir veya ölçümler düşük derişimden yüksek derişime göre alınabilir [110].

2.4.3.5 Tekrarlanabilirlik

ISE'lerin tekrarlanabilirliği, analitik uygulamalarda güvenilir sonuç alınabildiğini göstermek için araştırılan özelliklerinden birisidir. Bu testte, elektrotlar farklı standart çözeltilere daldırılarak bir seri ölçüm alınır ve standart sapmalar hesaplanır [110].

2.4.3.6 Kullanım Ömrü

Elektrotların kullanım ömrü hassasiyetlerindeki ve doğrusal çalışma aralığındaki değişimlerle belirlenir. Elektrot ömrü belirlenirken belirli aralıklarla standart çözeltiler kullanılarak hassasiyeti (eğimi) ölçülür. Bu değerdeki değişimin %70'e ulaştığı süre elektrot ömrü olarak belirlenir [72].

2.4.3.7 pH Çalışma Aralığı

İSE'lerin pH aralığı, ana iyonun sabit derişimde olduğu farklı pH değerlerine sahip tampon çözeltilerde İSE'lerin potansiyel yanıtlarına bakılarak belirlenir. pH çalışma aralığı genelde pH 2,0 ile 12,0 değerleri arasında araştırılır. pH değerlerine karşılık ölçülen potansiyel değerde önemli bir değişmenin oluşmadığı aralık pH çalışma aralığı olarak belirlenir [110].

3.1 Kullanılan Kimyasallar

İyon-seçici membranların üretiminde kullanılan yüksek molekül ağırlıklı polivinil klorür (PVC), 2-nitrofenil oktil eter (*o*-NPOE), potasyum tetrakis(4-klorofenil)borat (KTPCIPB), 6,6-dibenzil-1,4,8,11-tetraoksasiklotetradekan (lityum iyonofor VI), 2,2'-[(2,2-dimetil-1,3-propandiil)bis(oksi)]bis(N-heptil-N-metilasetamid) (lityum iyonofor I) ve 2-(6-dodesil-1,4,8,11-tetraoksasiklotetradekan-6-il)etil dietil fosfat (lityum iyonofor VII) İSE'ler için üretilmiş (selektöfor) kalitede; 4,4,4-Trifloro-1-fenil-1,3-bütandion (BTA), trioktilfosfin oksit (TOPO), tributilfosfin oksit, trifenilfosfin oksit, difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfin oksit ve 1,10-fenantrolin analitik saflıkta Merck firmasından satın alındılar. Membran kimyasallarının çözücüsü olarak kullanılan tetrahidrofuran (THF) (maksimum %0,005 su) Acros ve Merck firmalarından alındı. Katı kontak hazırlanmasında kullanılan grafit (<45 µm) Sigma firmasından, epoksi Henkel firmasından (Macroplast Su 2227) ve sertleştirici Bayer firmasından (Desmodur RFE) satın alındı. Steril filtrelenmiş insan serumu Pan Biotech firmasından satın alındı. Standart çözelti hazırlarken kullanılan lityum klorür ve lityum nitrat tuzları Carlo Erba firmasından; diğer katyonların klorür ya da nitrat tuzları ise Merck firmasından analitik kalitede satın alındı. pH çalışmalarında kullanılan sodyum fosfat dibazik heptahidrat, sodyum dihidrojen fosfat monohidrat, potasyum hidroksit ve %37'lik hidroklorik asit Merck firmasından analitik kalitede satın alındı. Yapay serum hazırlamada kullanılan glikoz, üre ve tris(hidroksimetil)aminometan hidroklorür (tris-HCl) Sigma-Aldrich firmasından analitik saflıkta alındı. Sulu çözeltiler hazırlanırken Elga ultrasaf su sisteminden (Purelab Flex 4) edinilen ultrasaf su (18,2 MΩ cm⁻¹) kullanıldı.

3.2 Kullanılan Cihazlar

Elektrotların potansiyel ölçümlerinde kullanılan yüksek impedanslı çok kanallı potansiyometre Medisen Medikal Ar-Ge firmasından alındı. Ölçümlerde referans

elektrot olarak çift temaslı/bariyerli gümüş/gümüş klorür referans elektrotu (Ag/AgCl RE) kullanıldı (HI5315, Hanna). Çözeltilerin pH değerleri ayarlanırken benç tipi pH ölçerle (inoLab pH 7110, WTW) kombine pH elektrot (SenTix 41, WTW) kullanıldı. ICP-MS ölçümleri (7700, Agilent) Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda yaptırıldı.

3.3 Elektrotların Hazırlanması

3.3.1 Katı Kontakların Hazırlanması

Ağırlıkça %50 grafit, %35 epoksi ve %15 sertleştirici olacak şekilde tartılan ilgili kimyasallar saat camı üzerine alınarak çekerocak altında üzerine her 200 mg karışıma yaklaşık 1 mL olacak şekilde THF eklendi ve homojen bir karışım elde edilinceye kadar karıştırıldı. Homojen karışım yaklaşık 5 mm çaplı ince bir plastik boruya dolduruldu. Borunun her iki ucu tıpalarla kapatılarak bir hafta süresince kurumaya bırakıldı. Kuruma süresince boru iki uçtan mengene aracılığıyla gün aşırı sıkıştırılarak katı kontakın sıkı bir yapıda olması sağlandı.

3.3.2 Membranların Hazırlanması

Toplam 200 mg olacak şekilde Tablo 4.1, 4.3, 4.9 ve 4.12'de verilen oranlarda membran bileşenleri amber renkli vialler içinde tartılıp üzerine yaklaşık 4 mL THF eklenerek homojen bir karışım elde edilinceye kadar ultrasonik banyoda karıştırıldı. Karışım daha konsantre olması için çekerocak altında bir süre THF uçurulmaya bırakıldı. Bu şekilde hazırlanan membran kokteylleri kullanılmadığı zaman -20 °C'de saklandı. Kokteyller tekrar kullanılmadan önce tekrar karıştırıldı.

3.3.3 Katı Kontakların Membran ile Kaplanması ve Elektrotların Koşullanması

Tamamen kurumuş katı kontak içeren ince borunun bir tarafından iletken tel tutturuldu. İletken tel ile plastik boru çift bileşenli yapıştırıcı ile iyice birbirine yapıştırıldı. Borunun diğer ucundaki katı kontak, membran kokteyllerine 5-6 kez daldırılarak membran ile kaplanması sağlandı. Katı kontak üzerine kaplanan membranların kuruması için elektrotlar bir gece karanlık ortamda kurumaya bırakıldı. Ertesi gün elektrotların potansiyel ölçümlerini test etmeden önce en az 12 saat 10^{-2} M lityum iyon çözeltisinde koşullanmaya bırakıldı. Elektrotlar

kullanılmadıkları zaman oda sıcaklığında laboratuvarında saklandı. Elektrotlar kullanmadan önce 10^{-2} M lityum iyon çözeltisinde en az 10 dakika boyunca tekrar koşullanmaya bırakıldı.

3.4 Elektrotların Potansiyometrik Özelliklerinin Araştırılması

3.4.1 Doğrusal Çalışma Aralığı ve Alt Tayin Limitinin Belirlenmesi

Üretilen elektrotların doğrusal çalışma aralığını ve alt tayin limitini belirlemek için 10^{-1} ile 10^{-9} M arasında standart lityum iyon çözeltileri hazırlandı. Öncelikle stok olarak 10^{-1} M standart lityum çözeltisi lityum klorür ya da nitrat tuzu kullanılarak hazırlandı. Diğer çözeltiler bu stok çözeltilerden seyreltilerek ya da bir önce seyreltilmiş standart çözeltilerden seyreltilerek hazırlandı. Hazırlanmış birden fazla elektrot bir ticari referans elektrodu ile potansiyometri cihazına bağlandı. Düşük derişimden yükseğe sonra tekrar düşüğe doğru birkaç sefer ölçüm alındı. Sonuçlar Excel ve Anaconda programında analiz edilerek doğrusal çalışma aralığı, alt tayin limit, doğrunun denklemi ve R^2 değeri bulundu.

3.4.2 Cevap Zamanı ve Tekrarlanabilirlik

Lityum İSE'lerin cevap zamanları belirlenirken IUPAC'ın önerdiği yöntem kullanılarak t_{95} hesaplandı. Cevap zamanları hesaplanırken 10^{-1} ile 10^{-5} M arasındaki standart çözeltiler kullanıldı.

Tekrarlanabilirlik testinde lityum İSE'lerin 10^{-2} , 10^{-3} ve 10^{-4} M standart lityum iyon çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtları en az sekizer kere alınarak gerçekleştirildi. Sonuçlar, her bir standart çözelti için ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi.

3.4.3 Seçicilik Çalışmaları

Doktora çalışma süresince sabit girişim ve ayrı çözeltiler ($a_A=a_B$) yöntemleri kullanıldı. Literatürde bu yöntemlerle yapılan seçicilik çalışmaları yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Hazırlanan lityum İSE'lerin seçicilikleri alkali ve toprak alkali iyonlarının girişimini araştırmak üzere gerçekleştirildi. Ayrı çözeltiler yönteminde girişim yapan iyonların 10^{-1} ile 10^{-5} M arasındaki çözeltilere karşı lityum İSE'lerin cevapları ölçüldü. Her bir elektrot için 10^{-1} M derişimindeki potansiyel değeri

dikkate alınarak ve denklem (2.4) kullanılarak seçicilik katsayısı hesaplandı. Sabit girişim yönteminde ise girişim yapan iyonun derişimi 10^{-2} M değerinde sabit tutuldu. 10^{-1} ile 10^{-6} M arasında değişen derişimlerde ana iyon çözeltileri kullanılarak lityum İSE'lerin yanıtları ölçüldü. Daha sonra alt limit tayini yöntemi kullanılarak ana iyonun o noktadaki derişimi bulundu. Denklem (2.6) kullanılarak seçicilik katsayısı hesaplandı.

3.4.4 Analitik Uygulamalar

Seçilen bazı lityum İSE'lerin sentetik ve gerçek numunelerdeki performansları araştırılmak üzere analitik uygulanabilirliği araştırıldı. Bu testlerde lityum katkılı yapay serum ve insan serumu kullanıldı. Yapay serum; 140,0 mM sodyum klorür, 4,5 mM potasyum klorür, 2,5 mM kalsiyum klorür, 0,8 mM magnezyum klorür, 2,5 mM üre, 4,7 mM glikoz ve 10 mM tris-HCl içerecek şekilde hazırlandı. Yapay serumun pH değeri 7,3 olacak şekilde seyreltik asit-baz kullanılarak ayarlandı. Bu şekilde hazırlanan yapay seruma 100 mM ile 0,1 mM aralığında lityum ilavesi yapıldı.

İnsan serumunda analizlerde ise öncelikle 5 mL serum ile farklı miktarlarda 5 mL lityum çözeltisi karıştırıldı. Lityum çözeltileri son derişimleri hasta serum seviyelerine yakın olacak şekilde (1,2, 1,6, 2,0 ve 2,4 mM) 10 mM tris-HCl (pH=7,3) tamponunda hazırlandı. Serum ölçümlerinden önce lityum İSE'lerin kalibrasyonu farklı lityum konsantrasyonları içeren ve 70 mM sodyum klorür ihtiva eden 5 mM tris-HCl (pH 7,3) tampon çözeltileri ile gerçekleştirildi. Lityum İSE'lerin insan serumda lityum tayini sonuçları ICP-MS sonuçları ile karşılaştırılarak iki uçlu *t*-testi, *F*-testi ve hata yüzdesi hesaplamaları yapıldı.

4.1 Potansiyel Yanıt ve Seçicilik Üzerine İyonoforların Etkisi

4.1.1 Lithium İyonofor I

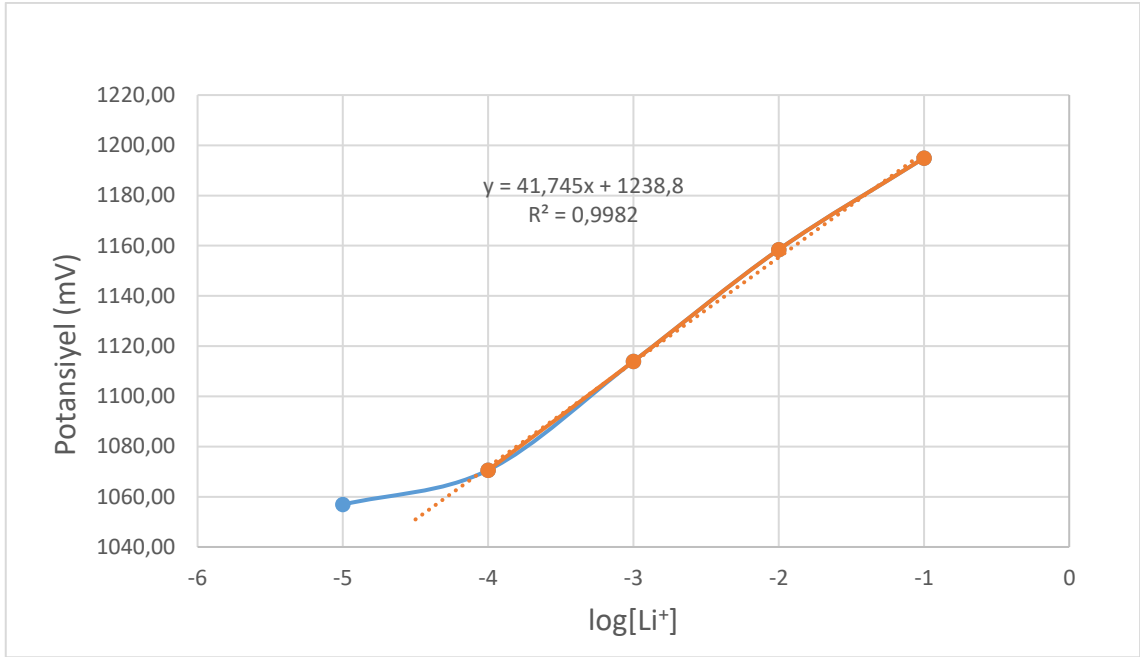
Daha önceki çalışmalarda farklı lityum iyonoforlarla hazırlanan lityum-iyon seçici elektrotların potansiyometrik performansları araştırılmıştı [7]-[10]. Bu doktora çalışmasında ise farklı iyonoforlar ile TOPO ve BTA katkılı membran elektrotlar hazırlanarak kendi aralarında kıyaslamaları amaçlandı. IUPAC adlandırmasına göre *N*-heptil-2-[3-[2-[heptil(metil)amino]-2-oksoetoksi]-2,2-dimetilpropoksi]-*N*-metilasetamit olarak adlandırılan ETH 149 ve lityum iyonofor I olarak da bilinen iyonofor kullanılarak ağırlıkça %1,0 TOPO içeren membran kokteylleri Tablo 4.1’de belirtilen kimyasalları içerecek şekilde hazırlandı. Membran kokteylleri hazırlanırken nötral yüklü iyonoforlar için elektrotların potansiyometrik cevaplarını geliştirmek üzere çeşitli lipofilik tuzlar eklendi. Bu tür moleküller iyon dışlayıcı ve membranın iyon mobilitiesini arttırıcı olarak davranmaktadır. Bunlar arasında elektrot hazırlamada en çok kullanılanlardan biri KTpCIPB’dir [72]. Bu çalışmada KTpCIPB kullanarak membranın seçiciliğini daha da arttırmak hedeflendi.

Tablo 4.1 Lityum iyonofor I içeren membran bileşimindeki kimyasallar ve ağırlıkça yüzde bileşimleri

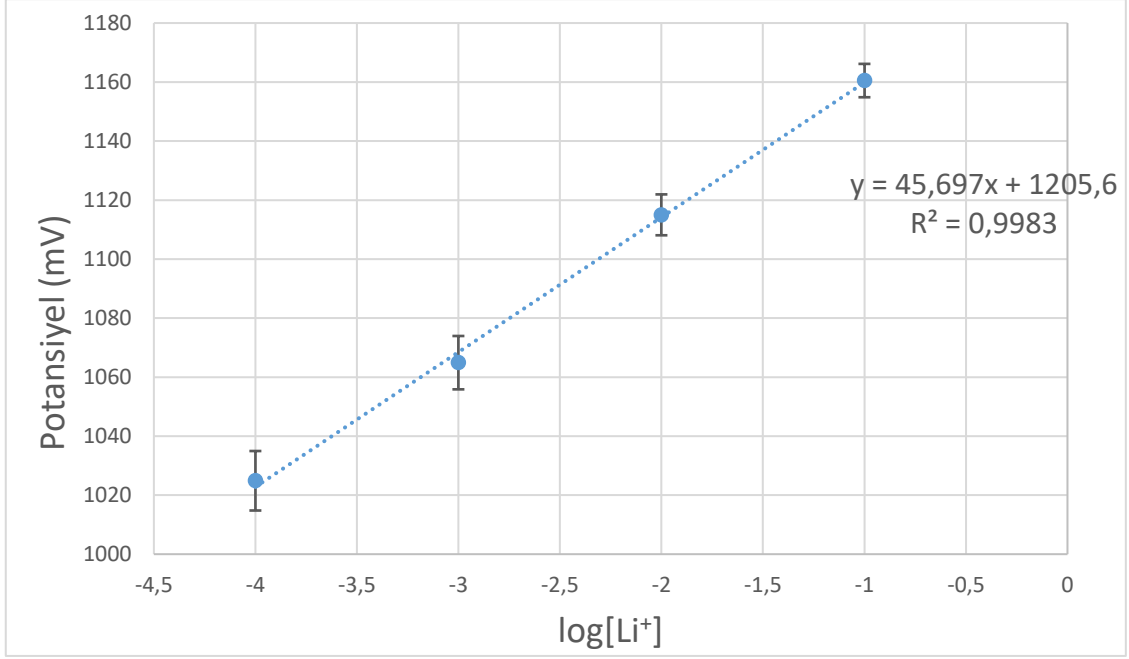
Kokteyl no	PVC	TEHP	İyonofor I	TOPO	KTpCIPB
Li Io 1-1	32,5	65,0	1,5	1,0	-
Li Io 1-2	32,5	64,5	1,5	1,0	0,5

Her iki şekilde hazırlanan elektrotlar ile doğrusal çalışma aralığı tespitinde 10^{-1} ile 10^{-5} M standart lityum iyon çözeltilerinde potansiyel ölçümleri alındı. Elektrotlar 10^{-1} ile 10^{-4} M arasında doğrusal yanıt sergiledi. Sonrasında eğimde ciddi düşüş gösterdi (Şekil 4.1 ve 4.2). Alt tayin limitleri net olarak belirlenemedi fakat elde

edilen sonuçlardan 10^{-4} ile 10^{-5} M arasında bir değerde olduğu tahmin edilmektedir. Lipofilik tuz eklenmeden önce alınan ölçümlerin standart sapması düşük çıktığı için Şekil 4.1’de hata çubukları gösterilemedi. Lipofilik tuz eklendiğinde ise standart sapma özellikle düşük derişimlerde yüksek çıktı. Standart sapmanın yüksek çıkmasının birçok nedeni var olabileceğı düşünölmektedir. Bunlar, membran bileşimi ve şartlama süresi gibi potansiyel kararlılığa etki eden etmenler olabilir.



Şekil 4.1 Li İo 1-1 kodlu İSE'nin çeşitli standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtı



Şekil 4.2 Lityum iyonofor I temelli Li İo 1-2 kodlu İSE'nin potansiyometrik yanıtı

Lipofilik tuzun ilavesi ile elektrodun hassasiyetinde artış gözlemlendi; fakat bu hassasiyet değeri ideal Nernst davranışından uzaktaydı. Ayrıca ayrı çözeltiler yöntemi ile yapılan seçicilik çalışmalarında da lipofilik tuz ilavesi ile membran seçiciliklerinde artış gözlemlendi. Sodyuma karşı seçicilik katsayısı -1,61 iken KTpCIPB ilavesi ile bu değer -1,75'e yükseldi (Tablo 4.2). Her ne kadar seçicilik artmış olsa da elde edilen bu seçicilik değerleri düşük bulundu. Dolayısıyla biyolojik numunelerde lityum analizinde yüksek hataya sebebiyet verebilecek özellikte bulundu. Bu nedenle daha ileri performans araştırması yapılmadı.

Tablo 4.2 Lityum iyonofor I temelli İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri

Elektrot No	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$			Hassasiyet (mV)	R ²
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺		
Li İo 1-1	-1,61	-1,88	-0,93	41,75	0,9982
Li İo 1-2	-1,75	-1,91	-1,02	45,70	0,9983

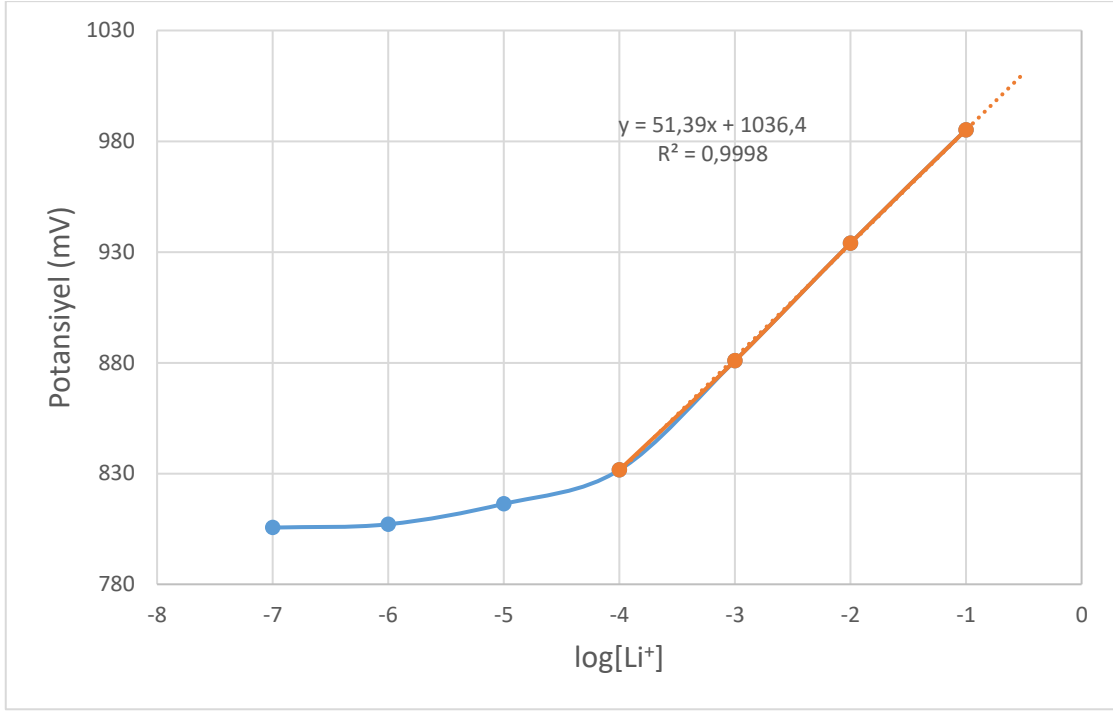
4.1.2 Lityum İyonofor VI

2000 yılından sonra yapılan çalışmalar bakıldığında lityum iyonofor VI'nın çok kullanıldığı görülmektedir. Doktora çalışmalarımızda hazırlanan elektrotlar arasında en yüksek seçicilik sergileyen sonuçlar, bu nötral iyonofor kullanılarak hazırlanan lityum-seçici elektrotlardan elde edildi. Bu çalışmada araştırılan iyon-seçici membran bileşimleri Tablo 4.3'te görülmektedir. TOPO ilavesinin etkisini tekrar gözlemek için ilk olarak polimer, plastikleştirici, lipofilik tuz ve iyonofor içeren kokteyller kullanılarak hazırlanan elektrotların potansiyometrik cevapları incelendi. Daha sonra TOPO içeren kokteyl ile hazırlanan elektrotların testlerinden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldı.

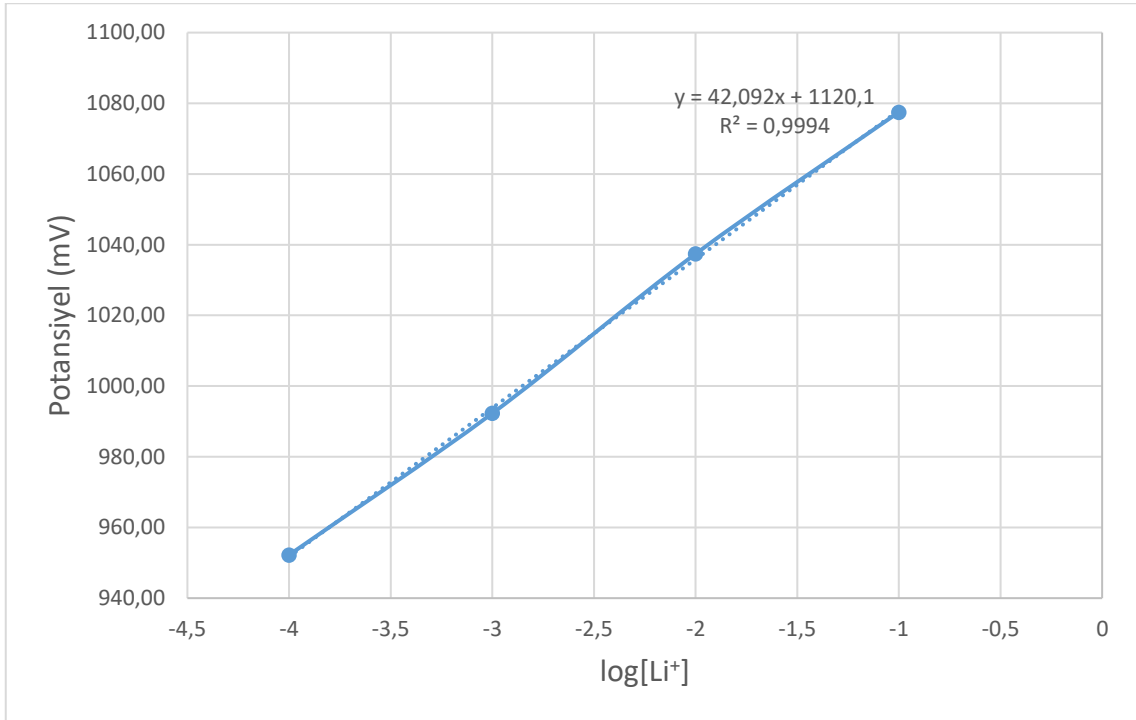
Tablo 4.3 Lityum iyonofor VI içeren membran bileşimindeki kimyasallar ve ağırlıkça yüzde bileşimleri

Kokteyl no	PVC	<i>o</i> -NPOE	İyonofor VI	TOPO	KTpCIPB
Li Io 6-1	30,0	68,0	1,5	-	0,5
Li Io 6-2	30,0	67,0	1,5	1,0	0,5

Standart çözeltiler ile alınan potansiyometrik yanıtlar grafiğe geçilip hassasiyet ve R^2 değerleri hesaplandı (Şekil 4.3 ve 4.4). Doğrusal çalışma aralığı tespitinde elektrotların benzer aralıklarda doğrusal yanıtlar sergilediği gözlemlendi. Fakat TOPO ilavesi ile hassasiyette düşme görüldü. Her iki elektrotun alt tayin limitleri lityum iyonofor I temelli elektrotlar ile benzer şekildeydi. 10^{-4} ile 10^{-5} M arasında bir değerde olduğu Şekil 4.3'den verilen potansiyometrik sonuçlardan gözlenebilmektedir.



Şekil 4.3 Li İö 6-1 kodlu İSE'nin çeşitli standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtı



Şekil 4.4 Li İö 6-2 kodlu İSE'nin çeşitli standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtı

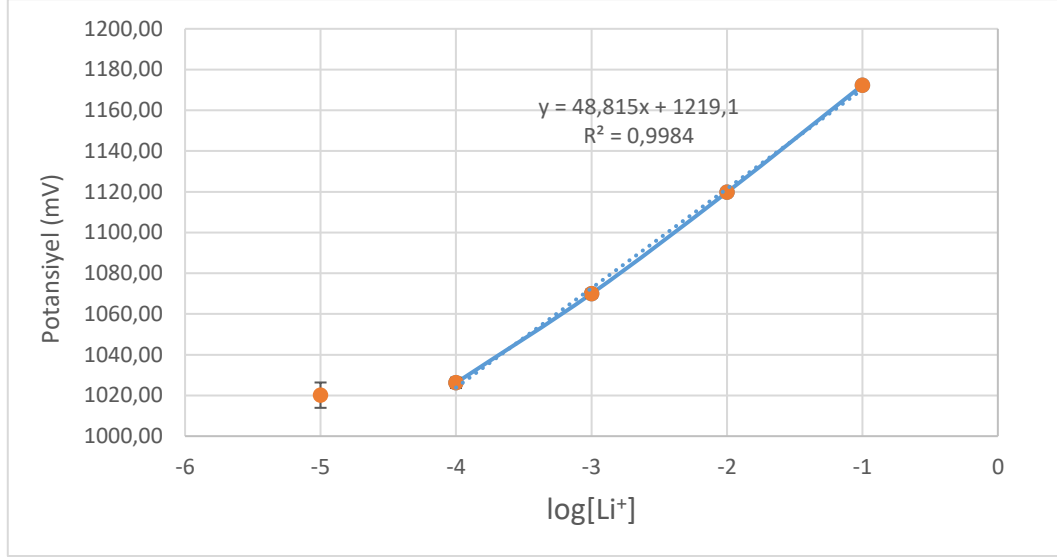
Elektrotların seçicilikleri çeşitli katyonlara karşı hem SSM'ye göre hem de FIM'a göre yapılarak hesaplandı. TOPO ilavesi ile sodyum, potasyum ve magnezyum iyonlarına karşı seçicilikte bir artış gözlemlenirken kalsiyum ve amonyum iyonlarına karşı seçicilikte düşüş gözlemlendi.

Tablo 4.4 Lityum iyonofor VI temelli İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri

Elektrot No (Seçicilik yöntemi)	$-\log K_{Li^+,B}^{pot}$							Hassasiyet (mV)	R ²
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Ba ²⁺	Sr ²⁺		
Li İo 6-1 (SSM)	2,38	1,95	2,67	3,89	4,12	3,61	3,96	51,39	0,9998
Li İo 6-1 (FIM)	1,97	1,72	2,33	3,47	3,81	3,26	3,53		
Li İo 6-2 (SSM)	2,72	2,59	2,27	2,37	4,29	-	-	42,09	0,9994

4.1.3 Lityum İyonofor VII

Doktora çalışmamızda potansiyometrik cevaplarını incelediğimiz bir başka iyonofor ise lityum iyonofor VII olarak adlandırılan 2-(6-dodesil-1,4,8,11-tetraoksasiklotetrades-6il)etil dietil fosfat molekülüdür. Membran kokteyli ağırlıkça %1,5 iyonofor, %30,0 PVC, %1,0 TOPO ve %67,5 *o*-NPOE içerecek şekilde hazırlandı. TOPO içermeyen kokteyl hazırlanmayıp bu şekilde hazırlanan elektrotun seçicilik katsayıları verileri için literatüre bakıldı [112].



Şekil 4.5 Lityum iyonofor VII temelli İSE'nin potansiyometrik yanıtı

Lityum iyonofor VII temelli TOPO katkılı İSE'nin çeşitli standart çözeltilere karşı potansiyometrik yanıtı Şekil 4.5 gösterildi. Buna göre elektrot 10^{-1} ile 10^{-4} M değerler arasında doğrusal yanıt sergiledi.

Literatürde sodyum ve potasyum iyonlarına karşı seçicilik katsayısı sırasıyla -2,26 ve -2,46 olarak verilmektedir [112]. TOPO ilavesi ile seçicilikte sınırlı bir değişim gözlemlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Lityum iyonofor VII temelli İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri

Elektrot No	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$					Hassasiyet (mV)	R^2
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺		
Li İo 8	-2,20	-2,53	-2,36	-1,72	-2,45	48,82	0,9984

Lityum İSE'lerde iyonoforların etkisine genel olarak bakıldığında lityum iyonofor VI temelli İSE'ler hem hassasiyet hem de seçicilik bağlamında daha olumlu sonuçlar verdiği gözlemlendi. Bu çalışmalardan sonra TOPO oranında küçük değişimlerin etkisi incelendi. Ayrıca birkaç diğer fosfin oksit molekülü içeren lityum İSE'ler hazırlandı ve sonuçlar TOPO ile karşılaştırıldı. Son olarak lityum ekstraksiyonunda da

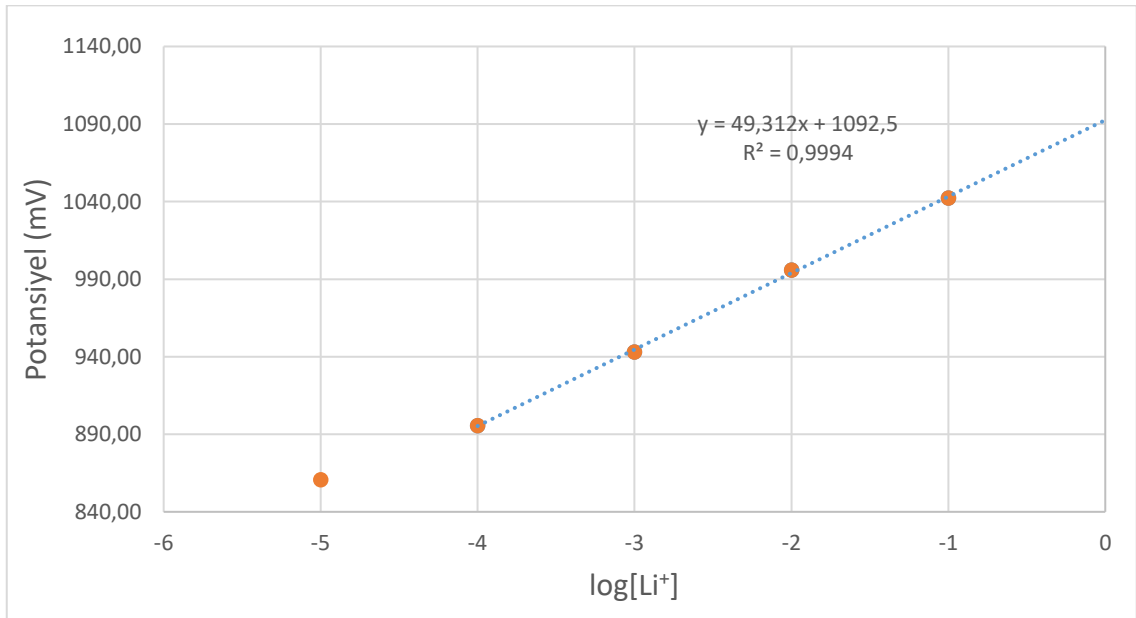
kullanılan bir başka molekül olan BTA'nın etkileri incelendi. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda ayrı başlıklar altında ele alındı.

4.2 Lityum İyonofor VI Tabanlı Elektrotların Seçiciliklerinin Arttırılması Yönelik Diğer Deneysel Çalışmalar

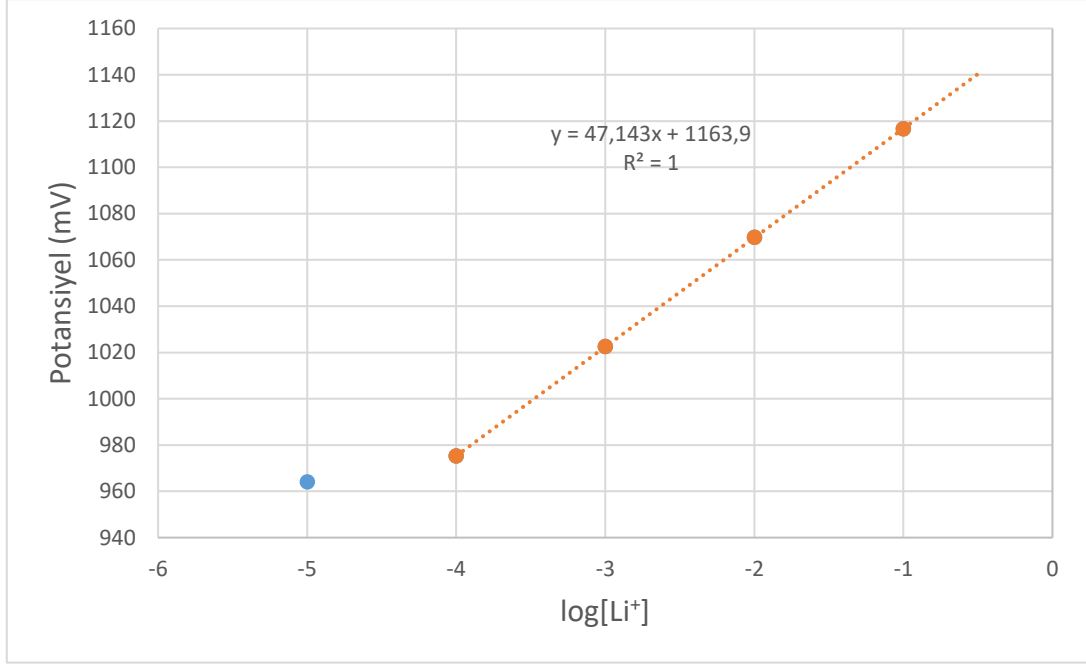
4.2.1 Fosfin Oksitlerin Etkisi

Literatürde lityum İSE üretiminde iyonoforlar ve lipofilik tuzlar dışında seçiciliği arttırmak üzere en çok kullanılan fosfin oksit molekülü TOPO'dur. Bu çalışmada farklı fosfin oksit moleküllerinin lityum İSE'ler üzerine nasıl etki oluşturduğu incelendi. Etkisi incelenen fosfin oksitler; difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfin oksit, tribütilfosfin oksit ve trifenilfosfin oksit molekülleridir. Membran bileşimleri TOPO ile aynı olacak şekilde ağırlıkça %1,5 lityum iyonofor VI, %30,0 PVC, %67,5 *o*-NPOE ve %1,0 ilgili fosfin oksit olacak şekilde hazırlandı.

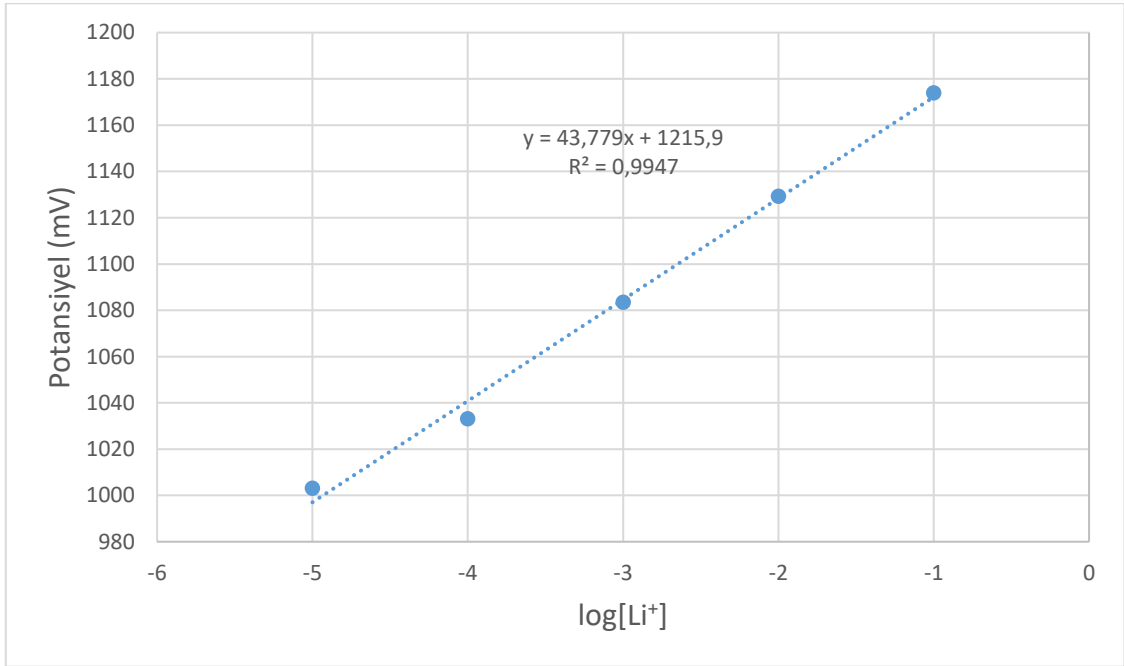
Hazırlanan lityum İSE'lerin farklı standart lityum çözeltilerine karşı potansiyometrik cevapları alınarak doğrusal çalışma aralıkları incelenerek hassasiyetleri hesaplandı (Şekil 4.6, 4.7 ve 4.8).



Şekil 4.6 Li İo 6 PO-1 kodlu difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfin oksit içeren lityum İSE'nin potansiyometrik yanıtı



Şekil 4.7 Li İo 6 PO-2 kodlu tribütilfosfin oksit içeren lityum İSE'nin potansiyometrik yanıtı



Şekil 4.8 Li İo 6 PO-3 kodlu trifenilfosfin oksit içeren lityum İSE'nin potansiyometrik yanıtı

Difenil(2,4,6-trimetilbenzoil)fosfin oksit ve trifenilfosfin oksit molekülleri ile hazırlanmış lityum İSE'lerin doğrusal çalışma aralığı tribütilfosfin oksitle hazırlanmış İSE'den daha geniş olduğu bulundu. Ayrıca difenil(2,4,6-

trimetilbenzoi)fosfin oksitle hazırlanan İSE'nin hassasiyetinin diğer fosfin oksitlere nazaran daha yüksek olduğu görüldü.

Seçicilik çalışması SSM'ye göre yapıldı. Sodyuma karşı en seçici elektrot tribütilfosfin oksitle elde edildi. Trifenilfosfin oksit ve tribütilfosfin oksitli lityum İSE'lerin potasyuma seçicilikleri daha yüksek çıktı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.6'da verildi.

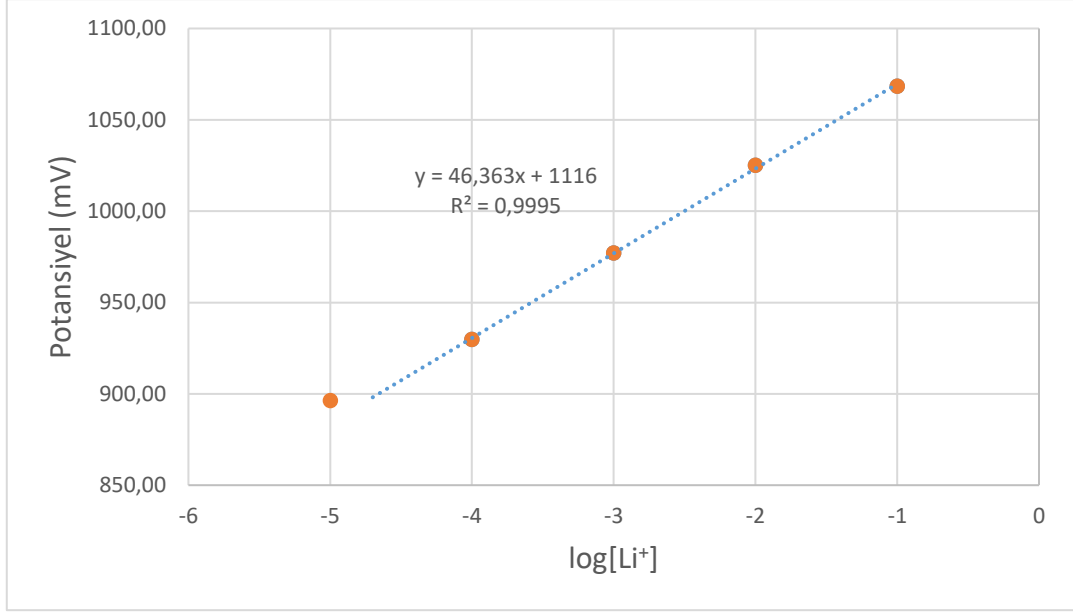
Tablo 4.6 Lityum iyonofor VI temelli çeşitli fosfin oksit molekülü katkılı İSE'lerin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri

Elektrot No	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$			Hassasiyet (mV)	R ²
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺		
Li İo 6 PO-1	-2,44	-1,79	-1,74	49,31	0,9994
Li İo 6 PO-2	-2,97	-2,41	-2,34	47,14	0,9999
Li İo 6 PO-3	-2,31	-2,42	-	43,78	0,9947

Elde edilen bu sonuçlara göre tribütilfosfin oksit molekülü TOPO'ya alternatif olarak kullanılabilir. Fakat doğrusal çalışma aralığı arttırmak üzere başka çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.

4.2.2 1,10-Fenantrolin Etkisi

Çözeltilerden lityum ekstraksiyonunda kullanımı araştırılan bir başka molekül 1,10-fenantrolindir. TOPO ile elde edilen sonuçları karşılaştırmak için aynı membran bileşimine (%1,5 lityum iyonofor VI, %30,0 PVC, %67,5 *o*-NPOE ve %1,0 1,10-fenantrolin) sahip elektrotlar hazırlanarak seçicilikleri ve potansiyometrik davranışları incelendi.



Şekil 4.9 1,10-Fenantrolin içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı

1,10-Fenantrolin ile hazırlanmış lityum-seçici elektrot, TOPO ile hazırlanana benzer şekilde doğrusal çalışma aralığına sahiptir. Excel programı ile hesaplanan hassasiyet değeri ise $46,36 \text{ mV} \cdot \log[\text{Li}^+]^{-1}$ olarak bulundu. Seçicilik çalışması SSM'ye göre yapıldı. Elektrotun sodyuma karşı $-2,68$, potasyuma karşı ise $-2,63$ seçicilik katsayısına sahip olduğu bulundu (Tablo 4.7). Membran kokteyline 1,10-fenantrolin ilavesi ile sodyuma karşı seçicilikte artış görüldü. TOPO ilavesi ile görülen amonyuma karşı seçicilikte düşüş bu elektrotta artış olarak gözlemlendi.

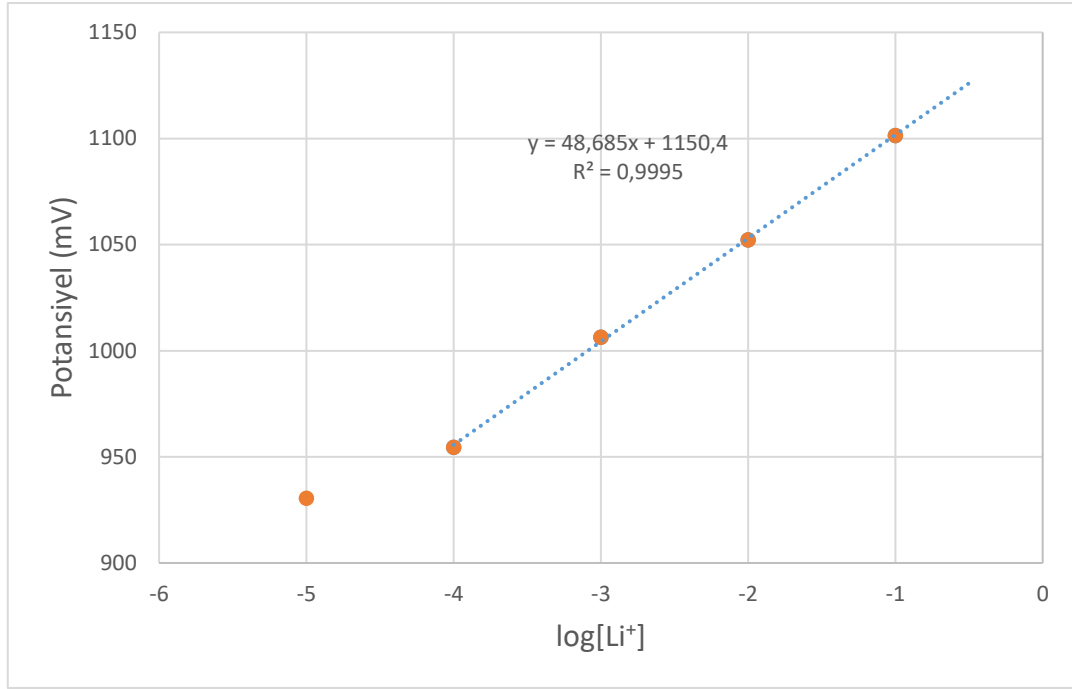
Tablo 4.7 Lityum iyonofor VI temelli 1,10 fenantrolin içerikli lityum sensörün seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri

Elektrot No	$\log K_{\text{Li}^+,B}^{\text{pot}}$			Hassasiyet (mV)	R ²
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺		
Li İo Phe	-2,68	-2,63	-2,85	46,36	0,9995

4.2.3 BTA Etkisi

Fosfin oksitler ve 1,10-fenantrolin dışında 4,4,4-Trifloro-1-fenil-1,3-bütandion (BTA) molekülünün de lityum-seçici elektrotun seçiciliği üzerine etkisi araştırıldı. BTA içeren lityum sensörlerin doğrusal çalışma aralığı fosfin oksitlerden daha dar

diğer elektrotlarla benzer olduğu, standart çözeltilerde alınan potansiyel ölçümleri sonucunda görüldü. Bu şekilde hazırlanan elektrotun hassasiyeti 48,69 mV hesaplandı (Şekil 4.10).



Şekil 4.10 BTA içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı

BTA içeren lityum sensörünün seçicilik çalışması SSM'ye göre yapıldı. TOPO ile alınan sonuçlara kıyasla elektrotun benzer sodyum ve potasyum seçiciliğe ve daha yüksek amonyum seçiciliğe sahip olduğu görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Lityum iyonofor VI temelli BTA içelikli lityum İSE'nin seçicilik katsayıları ve bazı potansiyometrik özellikleri

Elektrot No	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$			Hassasiyet (mV)	R ²
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺		
Li İo 6-B	-2,75	-2,62	-3,05	48,69	0,9984

4.3 TOPO-Lityum İyonofor VI Tabanlı Elektrotların Potansiyometrik Cevapları

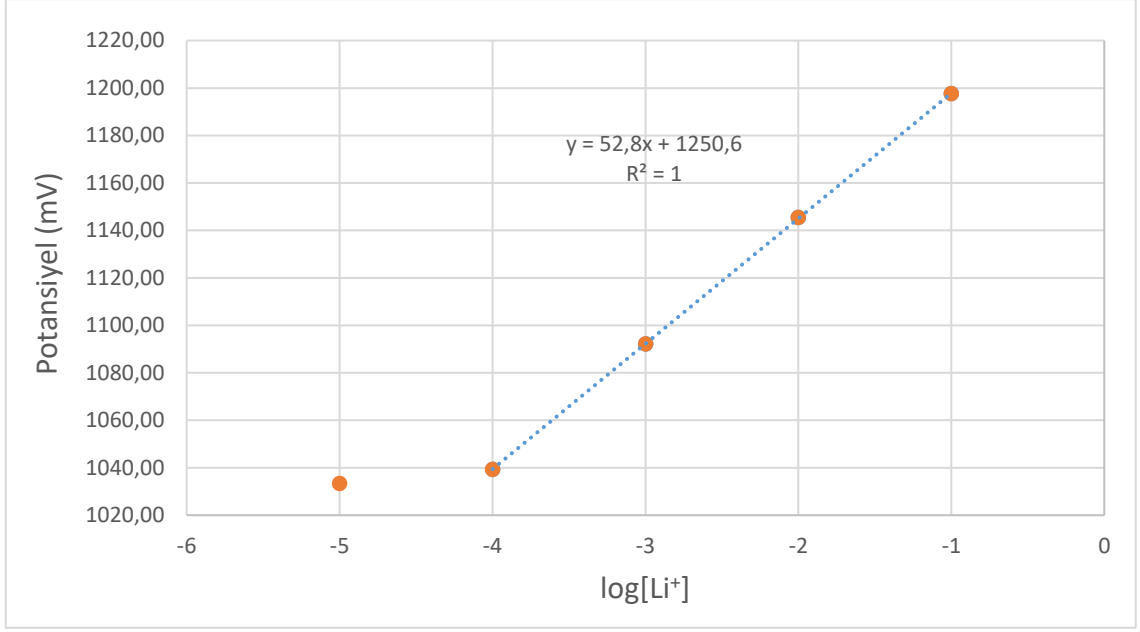
Daha önceki çalışmaların bütünde TOPO miktarı %1,0 tutulmuştu. TOPO miktarında küçük değişikliklerin etkisini incelemek üzere çalışmalar yapıldı. Membran içeriği diğer bileşenler açısından sabit tutuldu. Ancak ağırlıkça %0,8 ve %1,2 TOPO bileşimlerinde kokteyller hazırlandı. Daha sonra bu kokteyller katı-kontaklar üzerine daldırma yöntemi ile kaplanarak potansiyometrik performans ölçümleri yapıldı.

Tablo 4.9 Lityum iyonofor VI temelli TOPO katkılı membran bileşimindeki kimyasallar ve ağırlıkça yüzde bileşimleri

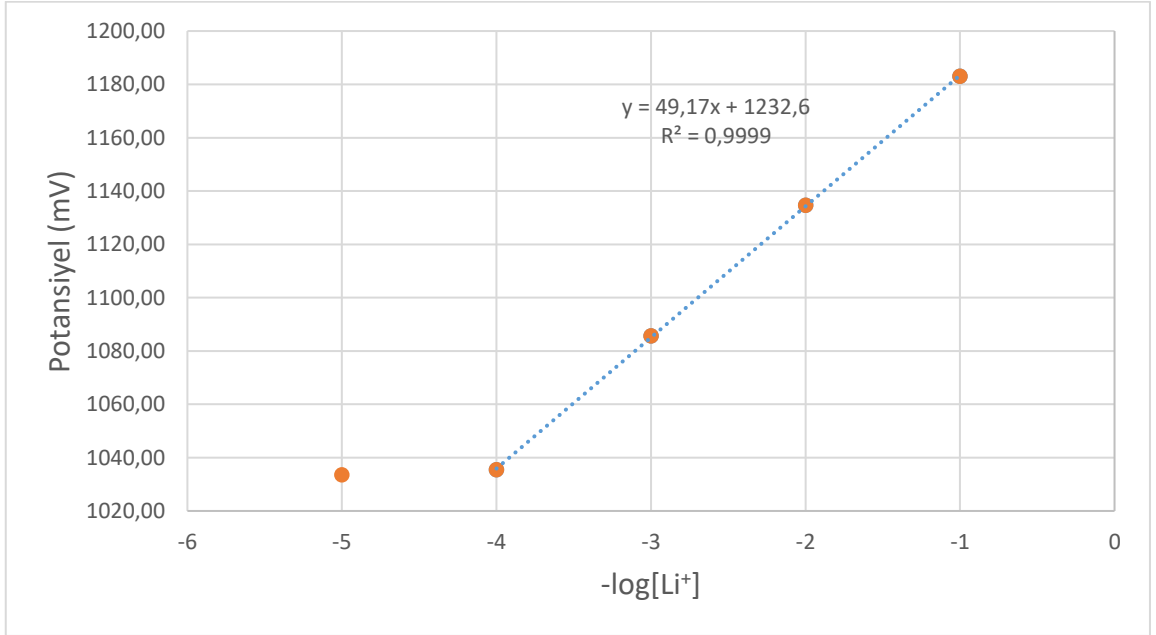
Kokteyl no	PVC	<i>o</i> -NPOE	İyonofor VI	TOPO	KTpCIPB
Li Io T6-1	%30,0	%67,2	%1,5	%0,8	%0,5
Li Io T6-2	%30,0	%66,8	%1,5	%1,2	%0,5

4.3.1 Doğrusal Çalışma Aralığı ve Tayin Limiti

Standard lityum çözeltileri ile doğrusal çalışma aralığı belirleme testinde elektrotlar diğerlerine benzer yanıt gösterdiler. Fakat hassasiyet değerleri daha yüksek bulundu (Şekil 4.11 ve 4.12). %0,8 TOPO içeriğine sahip elektrodun hassasiyeti %1,2 TOPO içeren elektrodun hassasiyetinden daha yüksek çıktı. Literatürde artan TOPO ile birlikte hassasiyette azalma olduğu bildirilmiştir [9]. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür ile uyumludur.



Şekil 4.11 %0,8 TOPO içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı

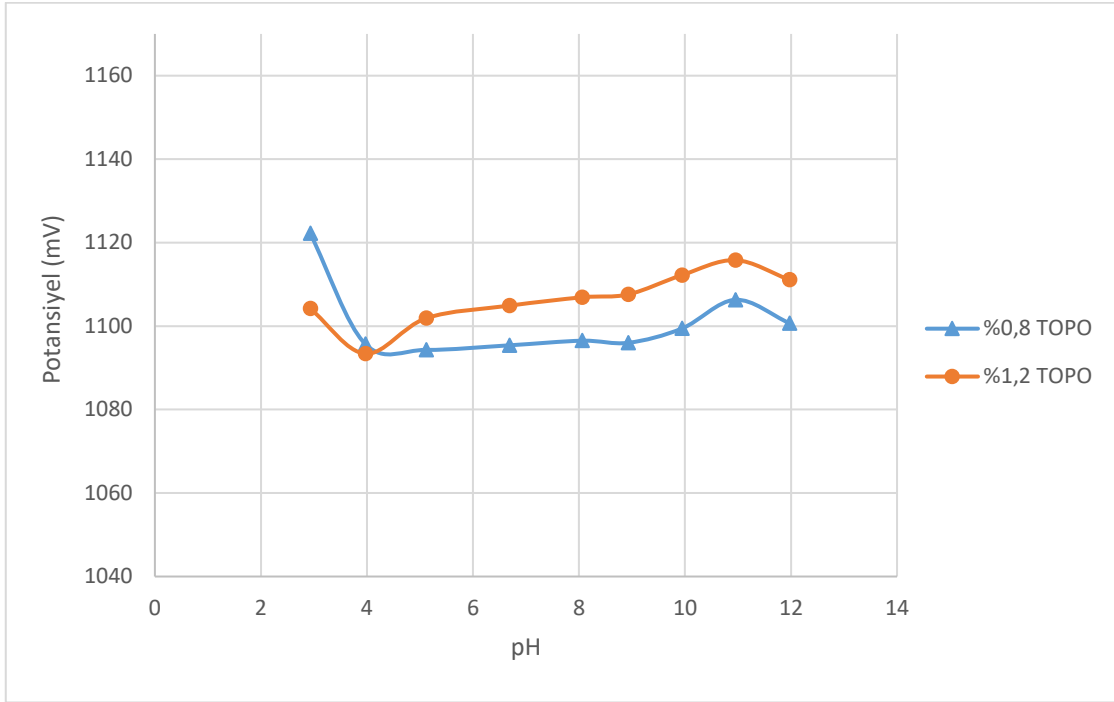


Şekil 4.12 %1,2 TOPO içeren lityum sensörün potansiyometrik yanıtı

4.3.2 pH Cevap Aralığı

Elektrotların pH cevap aralığı testinde 10^{-3} M standart lityum iyon çözeltisi içeren çözeltilerin pH değerleri seyreltik potasyum hidroksit ve hidrojen klorür ilavesi ile değiştirilerek potansiyel okumaları gerçekleştirildi. %0,8 TOPO içeren elektrodun

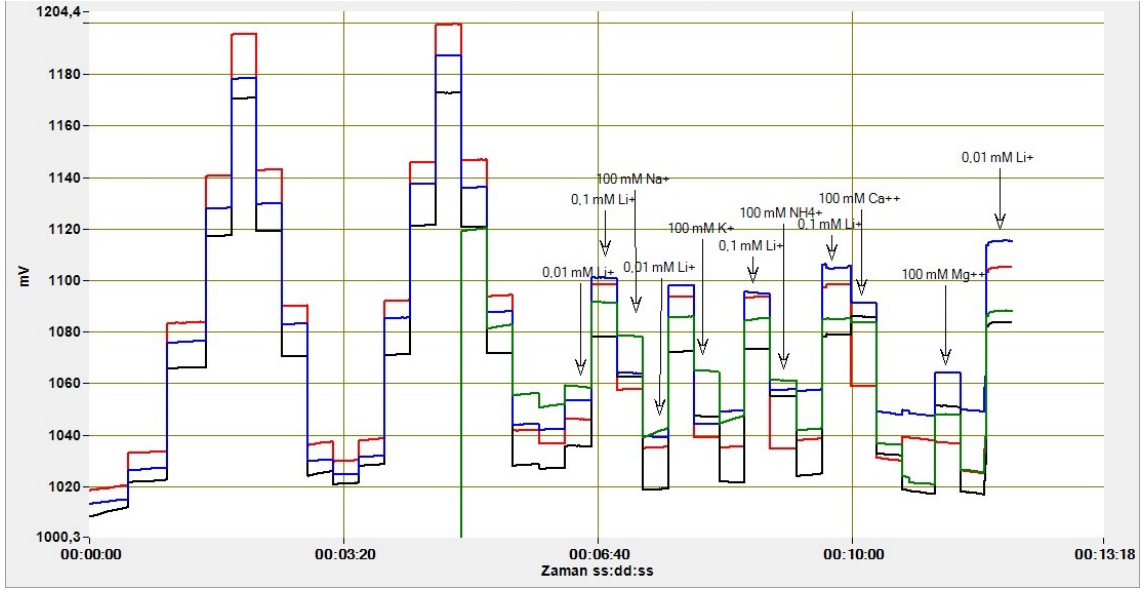
pH çalışma aralığı 3,93 ile 8,93 olarak belirlenirken %1,2 TOPO içeren elektrodun pH çalışma aralığı 5,10 ile 8,93 olarak belirlendi.



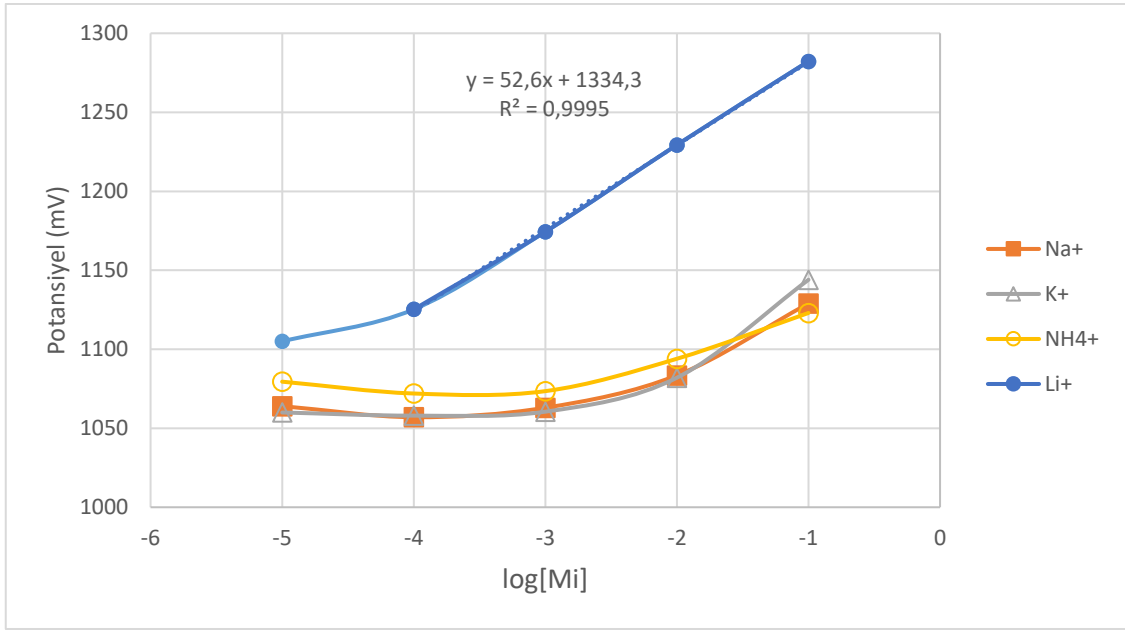
Şekil 4.13 Elektrotların pH değişikliğine verdiği potansiyel yanıt

4.3.3 Seçicilik

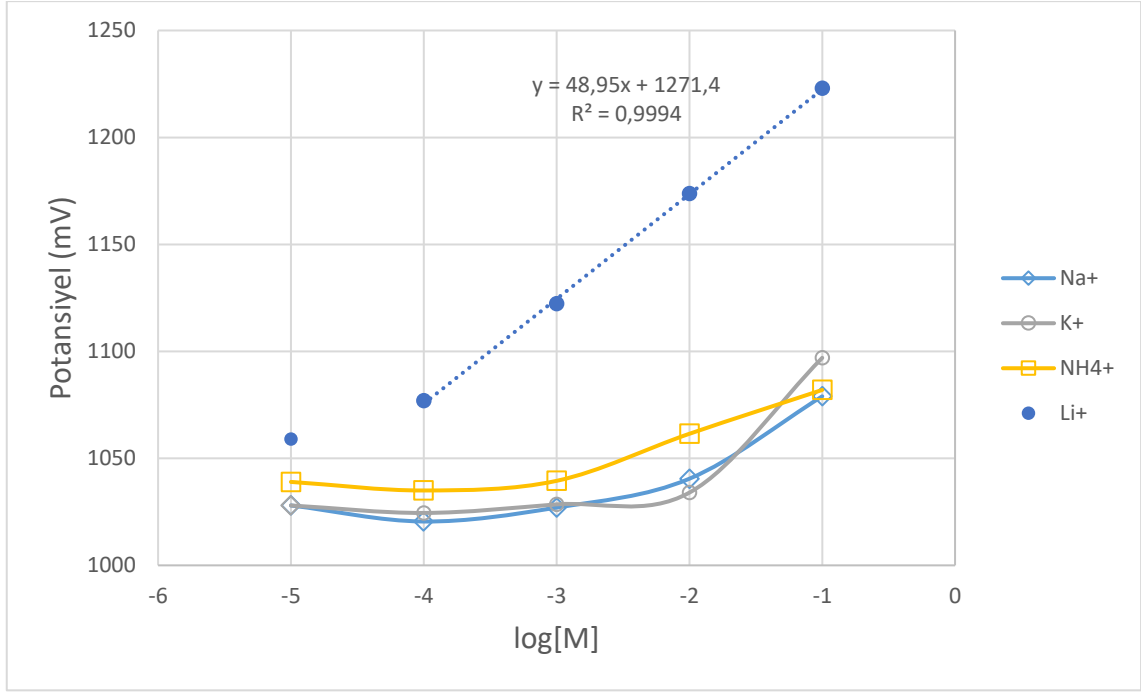
Seçicilik çalışmasında elektrotların seçicilik katsayıları SSM'ye göre hesaplandı. Elektrotların farklı iyonlara verdiği potansiyometrik yanıt Şekil 4.15 ve 4.16 verilmiştir. Seçicilik çalışmasında elektrotların potansiyel yanıtlarının kaydedildiği ve daha sonra verilerin hesaplamalar yapılmak üzere alındığı yazılım ekranı Şekil 4.14 gösterilmiştir.



Şekil 4.14 Doğrusal aralık ve seçicilik belirleme çalışması potansiyometre yazılım ekranı



Şekil 4.15 %0,8 TOPO bileşimli elektrotun lityum ve çeşitli iyonlara karşı potansiyometrik yanıtı



Şekil 4.16 %1,2 TOPO bileşimli elektrotun lityum ve çeşitli iyonlara karşı potansiyometrik yanıtı

Seçicilik sonuçlarına göre %0,8 TOPO miktarı ile sodyuma karşı seçicilikte artış gözlemlendi. Ayrıca ilk çalışmalarda görülen düşük amonyum seçiciliği bu çalışmada görülmedi. Elde edilen bu sonuçlara göre %0,8 TOPO bileşimi lityum sensör yapımında kullanılabilir olduğu belirlendi.

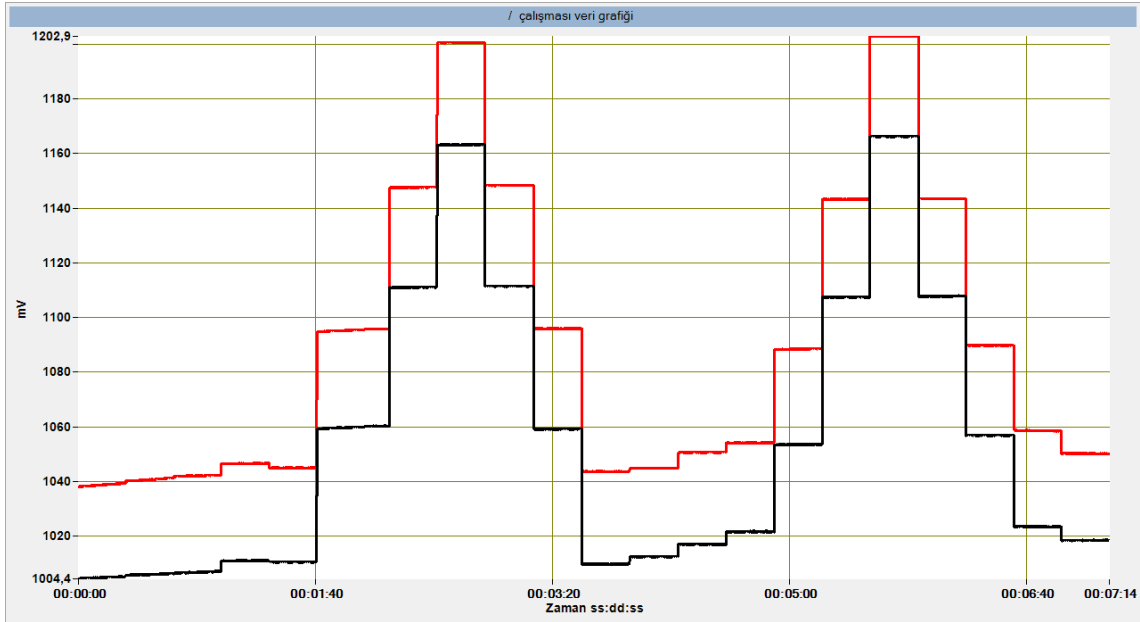
Tablo 4.10 %0,8 ve 1,2 TOPO içeren lityum İSE'lerin SSM ile hesaplanmış seçicilik katsayıları

Elektrot Adı	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$		
	Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺
Li İo T6-1	-3,18	-2,85	-3,31
Li İo T6-2	-3,22	-2,79	-3,15

4.3.4 Analitik Uygulama

Hazırlanan elektrotların sentetik koşullarda lityum iyon ölçüm performansını değerlendirmek üzere sentetik insan serumu hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltilere geniş aralıkta lityum eklendi. Daha sonra standart lityum çözeltileri ile elektrotların potansiyometrik yanıtları alındı. Standart lityum ilave yapılmış sentetik serum

çözeltilerinde ölçümler alındı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.11 ve Şekil 4.17'de verilmiştir.



Şekil 4.17 Elektrotların önce standart çözelti sonra lityum katılmış sentetik serumda gösterdikleri potansiyel yanıtları

Aşağıdaki tabloda standart çözelti ve yapay serum potansiyeline karşılık gelen konsantrasyonun eksi logaritma değerleri verildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yapay serumdaki lityum içeriklerinin %90'ın üstünde doğrulukla belirlenebileceği görülmüştür.

Tablo 4.11 Lityum İSE'lerin standart çözelti ve yapay serum potansiyel okumaları ve doğruluk değerleri

Elektrot	Standart Çözelti ($-\log[\text{Li}^+]$)	Yapay Serum ($-\log[\text{M}]$)	Doğruluk (% $-\log[\text{M}]/-\log[\text{Li}^+]$)
Li İo T6-1	4	3,76	94,16%
	3	3,13	95,80%
	2	2,09	95,44%
	1	0,95	95,27%

Tablo4 4.11 Lityum İSE'lerin standart çözelti ve yapay serum potansiyel okumalar ve doğruluk değerleri (devamı)

Li İo T6-2	4	3,74	93,53%
	3	3,10	96,72%
	2	2,07	96,30%
	1	0,94	93,09%

Daha güvenilir sonuçlar almak için elektrotun 140 mM sodyum iyonu içeren standart lityum çözeltilerinde kalibrasyonunun yapılması önerilmektedir. Nitekim gerçek serum analizlerinde bu yaklaşım kullanılarak daha güvenilir sonuçlar elde edildi.

4.4 BTA-Lityum İyonofor VI Tabanlı Elektrotların Potansiyometrik Cevapları

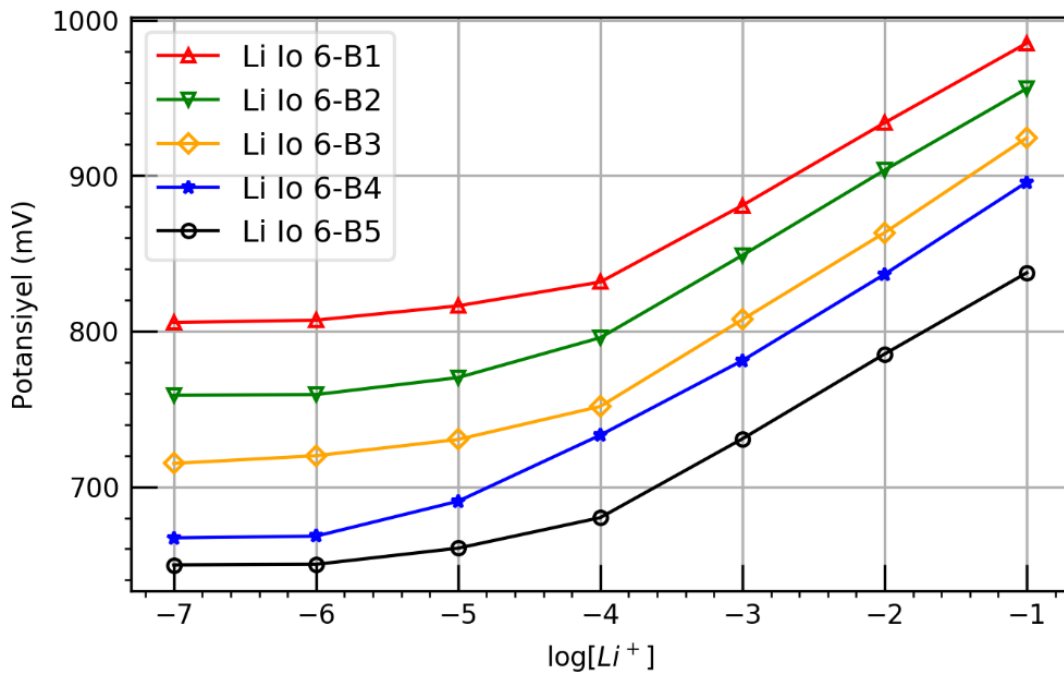
Önceki çalışmamızda TOPO ile BTA'yı karşılaştırıp BTA molekülünün de TOPO yerine kullanılabilceğini gösterilmişti. Bu çalışmada ise farklı BTA derişimlerinin elektrodun potansiyometrik yanıtları üzerine etkisi incelendi. Daha sonra insan serum örneklerinde lityum tayininde kullanıldı. Değerlendirilen membran kokteyllerinin bileşimleri Tablo 4.12'de görülmektedir.

Tablo 4.12 Farklı oranlarda BTA içeren membran kokteyl bileşimleri ve ağırlıkça yüzdeleri (%w/w)

Elektrot no	PVC	<i>o</i> -NPOE	KTpCIPB	İyonofor	BTA
Li İo 6-B1	29,0	69,0	0,5	1,5	0,0
Li İo 6-B2	29,0	68,5	0,5	1,5	0,5
Li İo 6-B3	29,0	68,0	0,5	1,5	1,0
Li İo 6-B4	29,0	67,5	0,5	1,5	1,5
Li İo 6-B5	29,0	67,0	0,5	1,5	2,0

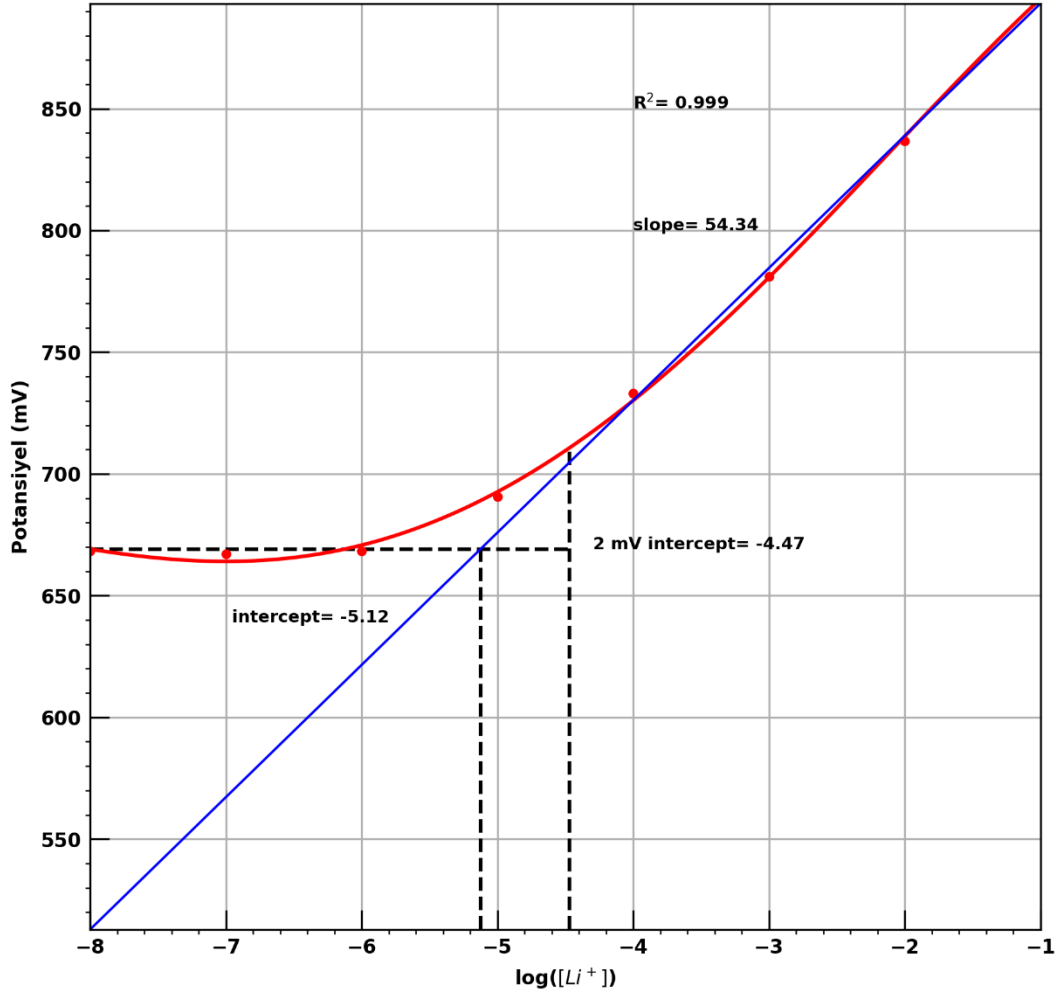
4.4.1 Doğrusal Çalışma Aralığı ve Tayin Limiti

Hazırlanan lityum sensörlerin doğrusal çalışma aralığını ve alt tayin limitini bulmak için sensörlerin 10^{-1} ile 10^{-7} M arasında hazırlanan standart lityum çözeltilerindeki potansiyometrik yanıtları ölçüldü. Konsantrasyonun logaritma değerine karşı potansiyel değişim grafiği Şekil 4.18'de görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre %1,5 BTA içerikli elektrot daha geniş aralıkta doğrusal çalışma aralığı sergilemiştir. Diğer elektrotlar ise hazırlanan çoğu elektrot ile benzer (10^{-4} ile 10^{-5} M arası) sonuçlar vermiştir.



Şekil 4.18 BTA içerikli elektrotların potansiyometrik cevapları

%1,5 BTA içerikli lityum sensörün alt tayin limiti ve doğrusal çalışma aralığının alt noktası Şekil 4.18'de görülmektedir. Alt tayin limiti iki lineer doğrunun kesiştiği nokta olarak, doğrusal çalışma aralığının alt noktası ise doğrusallıktan 2 mV sapma görüldüğü nokta olarak belirlendi. Hesaplanan alt tayin limiti değeri $7,6 \times 10^{-6}$ M olarak bulundu. Doğrusal çalışma aralığı ise $1,0 \times 10^{-1}$ – $3,4 \times 10^{-5}$ M olarak hesaplandı. Diğer elektrotlarla alınan veriler Tablo 4.13'te verildi.



Şekil 4.19 Li Io 6-B4 elektrodunun alt tayin limiti ve çalışma sınırı

BTA içeriğinin %1,5'e kadar artmasıyla doğrusal çalışma aralığı ve alt tayin limiti değerlerinde artış gözlemlendi. Fakat en yüksek hassasiyet değerine %1,0 BTA içerikli elektrot ile ulaşıldı.

Tablo 4.13 BTA içeren lityum İSE'lerin potansiyometrik özellikleri

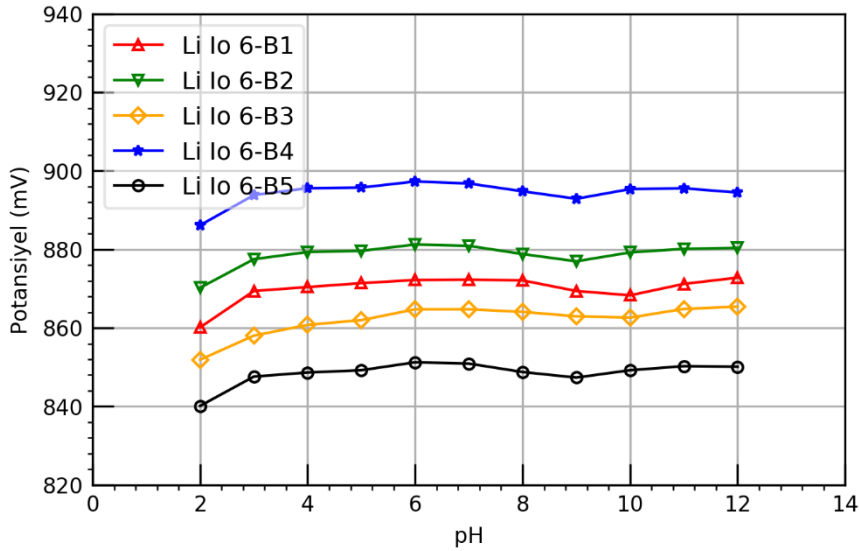
	Li Io 6-B1	Li Io 6-B2	Li Io 6-B3	Li Io 6-B4	Li Io 6-B5
Hassasiyet (mV)	51,4	53,6	57,4	54,3	52,7
R^2	0,9998	0,9999	0,9995	0,9998	0,9998
LDL (M)	$3,3 \times 10^{-5}$	$2,1 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-5}$	$7,6 \times 10^{-6}$	$2,8 \times 10^{-5}$
Doğrusal aralık (M)	$1,0 \times 10^{-1}$ – $1,6 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-1}$ – $1,0 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-1}$ – $1,4 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-1}$ – $3,4 \times 10^{-5}$	$1,0 \times 10^{-1}$ – $1,3 \times 10^{-4}$

Tablo 4.13 BTA içeren lityum İSE'lerin potansiyometrik özellikleri (devamı)

pH cevabı	3-12	3-12	3-12	3-12	3-12
Cevap zamanı (s)	10-20	<10	<10	<10	<10

4.4.2 pH Cevap Aralığı

Elektrotların potansiyel yanıtları üzerine pH etkisi araştırılmak üzere 10^{-2} M fosfat tamponu kullanarak çeşitli pH çözeltileri hazırlandı. pH çözeltilerin son pH değerleri seyreltik KOH ve HCl çözeltileri kullanarak ayarlandı. Bu çözeltilerin lityum iyon içerikleri ise 10^{-2} M değerinde sabit tutuldu. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.20'de verildi. Buna göre hazırlanan elektrotların pH 3 ile 12 değerleri arasındaki potansiyel yanıtlarının pH'dan ve BTA derişiminden bağımsız olduğu görüldü.



Şekil 4.20 Elektrotların $1,0 \times 10^{-2}$ M lityum konsantrasyonu içeren çözeltilerde pH yanıtları

Elektrotlarda görülen yüksek pH değerlerindeki küçük potansiyel yükselmesinin nedeninin çözeltilerin pH değerlerini ayarlarken kullanılan KOH'den gelen potasyum iyonları olabileceği düşünülmektedir.

4.4.3 Seçicilik

Elektrotların çeşitli monovalent ve divalent katyonlara karşı seçicilikleri SSM ve FIM'e göre hesaplandı. FIM çalışmasında girişim yapan iyonun derişimi 10^{-2} M

değerinde sabit tutuldu. Her bir elektrot için hesaplanan seçicilik katsayısı Tablo 4.14'te görülmektedir.

Tablo 4.14 SSM ve FIM'e göre hesaplanan elektrotların seçicilik katsayıları

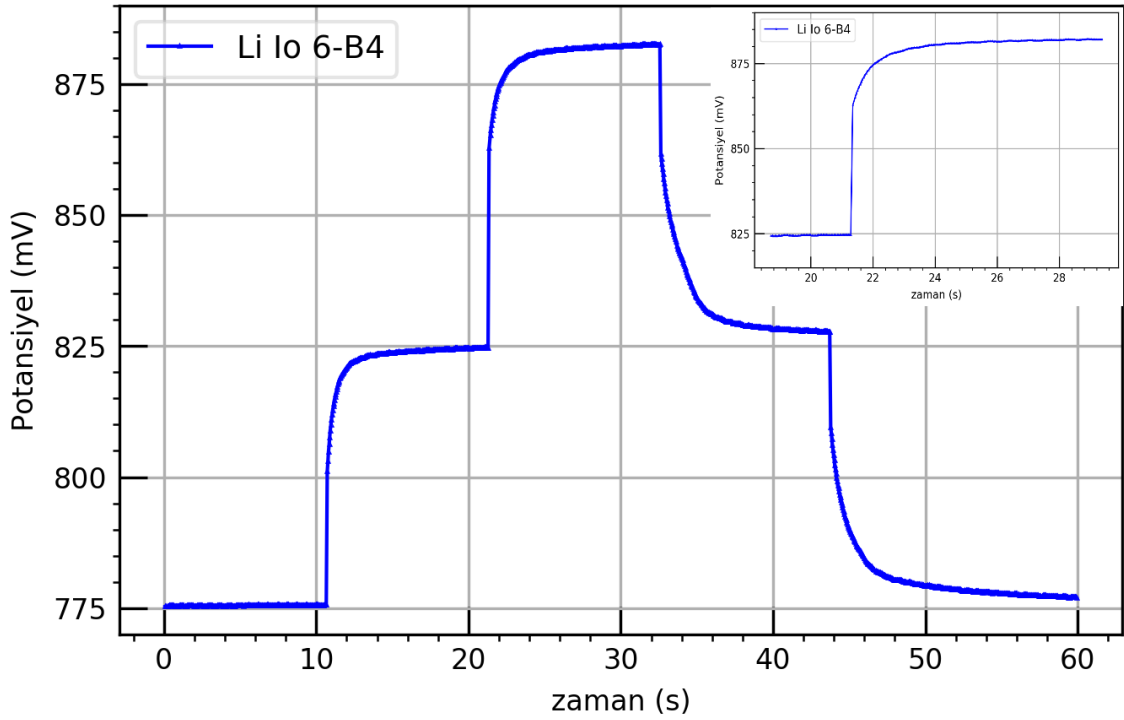
Elektrot No	Yöntem	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$						
		Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Ba ²⁺	Sr ²⁺
Li Io 6-B1	SSM	-2,38	-1,95	-2,67	-3,89	-4,12	-3,61	-3,96
	FIM	-1,97	-1,72	-2,33	-3,47	-3,81	-3,26	-3,53
Li Io 6-B2	SSM	-2,76	-2,43	-2,97	-3,82	-4,25	-3,89	-3,65
	FIM	-1,84	-1,96	-2,41	-3,42	-3,74	-3,44	-3,21
Li Io 6-B3	SSM	-2,48	-2,24	-2,71	-3,14	-3,76	-3,78	-3,83
	FIM	-1,96	-1,88	-2,36	-2,87	-3,34	-3,36	-3,49
Li Io 6-B4	SSM	-2,71	-2,34	-2,99	-4,00	-4,34	-3,89	-4,06
	FIM	-2,09	-1,82	-2,43	-3,64	-4,00	-3,42	-3,68
Li Io 6-B5	SSM	-2,44	-2,37	-2,78	-3,25	-3,97	-3,75	-3,71
	FIM	-1,95	-1,83	-2,41	-2,92	-3,58	-3,34	-3,30

Ayrı çözeltiler yöntemiyle yapılan seçicilik testlerinde en yüksek sodyum seçiciliğine %0,5 ve 1,5 BTA'lı elektrotlarla ulaşıldı. Sodyum seçiciliğine sabit girişim yöntemiyle bakıldığında ise %1,5 BTA içerikli elektrotun seçiciliğinin en yüksek olduğu görüldü. BTA içeriğinin değişmesi ile seçiciliklerde değişim arasındaki ilişki net bir şekilde görülemedi fakat BTA ilavesinin seçicilikte artışa yol açtığı görüldü. Genel olarak değerlendirildiğinde %1,5 BTA içerikli elektrot daha geniş doğrusal çalışma aralığına sahip olduğu için ve seçicilik değerleri de yüksek olduğu için analitik çalışmalarda kullanılabilecek elektrot olarak belirlendi.

4.4.4 Cevap Zamanı ve Tekrarlanabilirlik

Elektrotların cevap zamanı 10 katlık derişim farkına sahip standart çözeltiler arasındaki geçiş sonrasında sabit potansiyelin %95'ine geldiği değer olarak

belirlendi. Cevap zamanı ölçülürken 10^{-2} , 10^{-3} ve 10^{-4} M standart lityum iyon çözeltileri kullanıldı (Şekil 4.21).



Şekil 4.21 %1,5 BTA içeren elektrodun 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M standart lityum çözeltilerindeki dinamik cevabı

Elektrotların cevap zamanları 10^{-3} M'dan 10^{-4} M geçişte daha fazla olmakla birlikte ortalama 10 saniyenin altında olduğu ölçüldü. Tekrarlanabilirlik çalışmasında ise 10^{-4} , 10^{-3} ve 10^{-2} M standart lityum çözeltilerindeki tekrarlı ölçümler alındı. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.15'te verildi. Hazırlanan tüm elektrotların yüksek doğrulukta tekrarlanabilir potansiyel yanıtlar verdiği görüldü (maksimum standart sapma = 1,9).

Tablo 4.15 BTA içeren elektrotların sekiz kez alınan ortalama potansiyel değerleri \pm standart sapma (mV)

Elektrot no	Lityum standart çözelti derişimleri (M)		
	$1,0 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$
Li Io 6-B1	882,3 \pm 1,0	831,1 \pm 1,6	779,8 \pm 1,9
Li Io 6-B2	864,0 \pm 1,0	808,5 \pm 1,7	760,1 \pm 0,9

Tablo 4.15 BTA içeren elektrotların sekiz kez alınan ortalama potansiyel değerleri \pm standart sapma (mV) (devamı)

Li Io 6-B3	873,7 \pm 1,2	815,8 \pm 0,9	766,3 \pm 1,7
Li Io 6-B4	890,6 \pm 1,1	834,1 \pm 1,1	788,7 \pm 0,9
Li Io 6-B5	785,3 \pm 1,1	730,9 \pm 1,3	680,1 \pm 1,5

4.4.5 Analitik Uygulama

%1,5 BTA içerikli lityum İSE, insan serum numunelerinde lityum içeriğini belirlemek üzere kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ICP-MS sonuçları ile karşılaştırıldı (Tablo 4.16). Biyolojik numunelerde ölçüm yapmadan önce elektrotların kalibrasyonu sabit 70 mM sodyum iyonu içeriğinde farklı lityum derişimine sahip 5 mM tris-HCl tampon (pH 7,3) içeren çözeltilerle gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar ve istatistiksel verilere göre; potansiyometrik ve ICP-MS yöntemleriyle elde edilen sonuçlar arasında %98 güven aralığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 4.16 Potansiyometri ve ICP-MS ile ölçülen serum lityum seviyeleri (ortalama değer \pm standart sapma) ve istatistiksel sonuçlar ($N = 3$, %98 güven aralığı)

Örnek No	Potansiyometrik sonuçlar ¹ (mM)	ICP-MS sonuçları ¹ (mM)	$ t_4 $ değeri ²	$F_{2,2}$ değeri ³	Bağlı hata % ⁴
1	0,60 \pm 0,02	0,55 \pm 0,03	4,31	2,25	9,3
2	0,80 \pm 0,01	0,90 \pm 0,04	6,36	16,00	11,4
3	0,99 \pm 0,01	1,05 \pm 0,05	3,60	25,00	6,3
4	1,17 \pm 0,01	1,17 \pm 0,06	0,22	36,00	0,4

¹ Üç ölçüm ortalaması

² Çift yönlü $|t_4| = 6,96$

³ Çift yönlü $F_{2,2} = 99,00$

⁴ ICP-MS'e karşı İSE

5

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında çeşitli iyonoforların ve kimyasalların lityum iyon-seçici membranların seçicilikleri üzerine etkileri incelendi. Bunlardan BTA veya TOPO ilavesi yapılan lityum iyonofor VI kullanılarak üretilen iyon-seçici elektrotların seçiciliklerinin yüksek olduğu bulundu. Tez çalışması süresince üretilen elektrotların seçicilik katsayıları Tablo 5.1’de verilmiştir. Hazırlanan elektrotlardan %1,2 TOPO içeriğine sahip olan elektrot sodyuma karşı en iyi sergilediği gözlenmiştir.

Tablo 5.1 Tez kapsamında üretilen elektrotların seçicilik katsayı değerleri

Elektrot No	Yöntem	$\log K_{Li^+,B}^{pot}$						
		Na ⁺	K ⁺	NH ₄ ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Ba ²⁺	Sr ²⁺
Li İo 1-1	SSM	-1,61	-1,88	-0,93	-	-	-	-
Li İo 1-2	SSM	-1,75	-1,91	-1,02	-	-	-	-
Li İo 6-1	SSM	-2,38	-1,95	-2,67	-3,89	-4,12	-3,61	-3,96
	FIM	-1,97	-1,72	-2,33	-3,47	-3,81	-3,26	-3,53
Li İo 6-2	SSM	-2,72	-2,59	-2,27	-2,37	-4,29	-	-
Li İo 8	SSM	-2,20	-2,53	-2,36	-1,72	-2,45	-	-
Li İo 6 PO-1	SSM	-2,44	-1,79	-1,74	-	-	-	-
Li İo 6 PO-2	SSM	-2,97	-2,41	-2,34	-	-	-	-
Li İo 6 PO-3	SSM	-2,31	-2,42	-	-	-	-	-
Li İo Phe	SSM	-2,68	-2,63	-2,85	-	-	-	-
Li İo T6-1	SSM	-3,18	-2,85	-3,31	-	-	-	-
Li İo T6-2	SSM	-3,22	-2,79	-3,15	-	-	-	-

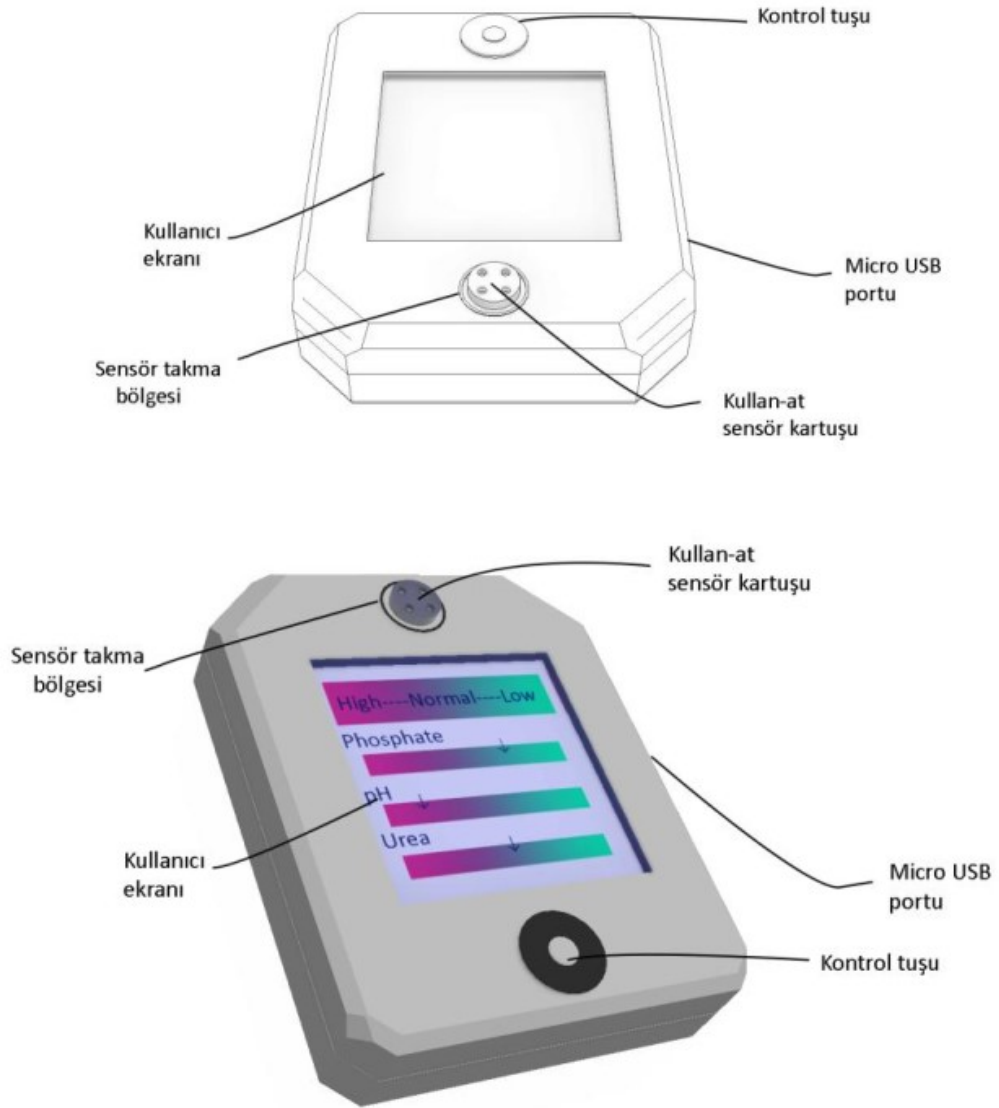
Tablo 5.1 Tez kapsamında üretilen elektrotların seçicilik katsayı değerleri
(devamı)

Li Io 6-B1	SSM	-2,38	-1,95	-2,67	-3,89	-4,12	-3,61	-3,96
	FIM	-1,97	-1,72	-2,33	-3,47	-3,81	-3,26	-3,53
Li Io 6-B2	SSM	-2,76	-2,43	-2,97	-3,82	-4,25	-3,89	-3,65
	FIM	-1,84	-1,96	-2,41	-3,42	-3,74	-3,44	-3,21
Li Io 6-B3	SSM	-2,48	-2,24	-2,71	-3,14	-3,76	-3,78	-3,83
	FIM	-1,96	-1,88	-2,36	-2,87	-3,34	-3,36	-3,49
Li Io 6-B4	SSM	-2,71	-2,34	-2,99	-4,00	-4,34	-3,89	-4,06
	FIM	-2,09	-1,82	-2,43	-3,64	-4,00	-3,42	-3,68
Li Io 6-B5	SSM	-2,44	-2,37	-2,78	-3,25	-3,97	-3,75	-3,71
	FIM	-1,95	-1,83	-2,41	-2,92	-3,58	-3,34	-3,30

Hassasiyet değerlerine göre değerlendirildiğinde ise BTA'lı elektrotların yüksek değerlere sahip olduğu görüldü. TOPO ilavesi ile hassasiyet değerlerinde düşüş görüldü.

BTA ve TOPO kullanarak hazırlanan lityum sensörler, sentetik ve gerçek serum numunelerinde lityum iyon tayininde başarılı bir şekilde kullanıldı. Serumda sodyum iyon seviyesi göreceli olarak yüksek olduğu için hazırlanan elektrotların özellikle sodyuma yüksek seçici olması hedeflendi. Hazırlanan elektrotlarla insan serum numunelerinde ölçülen lityum içerikleri referans yöntemle bulunan sonuçlara benzer olduğu görüldü. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için daha seçici elektrotların hazırlanması gerekmektedir. Ayrıca hastanın kullanabileceği şekilde doğrudan kandan ölçüm yapabilen tasarımların yapılması gerekmektedir. Literatürde %1,5 TOPO içerikli membranlarla doğrudan kandan güvenilir sonuçlar elde edilmiştir [12]. Ayrıca benzer bileşimle dokulararası sıvıdan lityum seviyesinin tayini yapılmıştır [14]. Doktora çalışması süresince hastanın doğrudan kandan ölçüm alabilmesine olanak sağlayan, internete bağlanarak sonuçları bilgisayara ve hastanın istediği kişiye gönderebilen bir sistem üzerine çalışma grubuyla birlikte araştırmalar yapıldı. İlgili sonuçlar çeşitli bilimsel toplantılarda sunuldu. Ayrıca

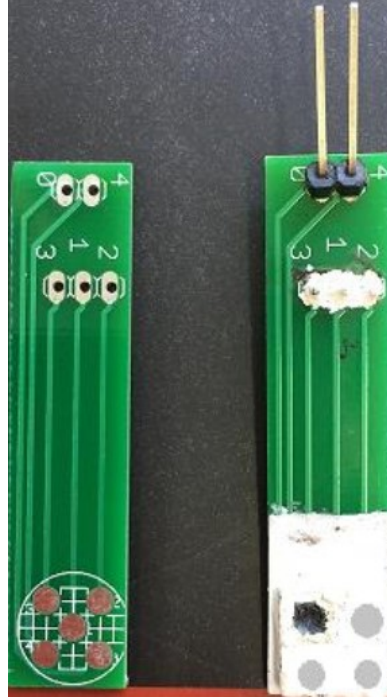
araştırmacı olarak dahil olduğum “Fosfatemi ve Üremi Takip Cihazının Son Tasarımı, Mass Üretim Yönteminin Geliştirilmesi, Standart ve Gerçek Örneklerde Kalibrasyonu ve Validasyonu Testleri” adlı TÜBİTAK 1511 projesi kapsamında doğrudan biyolojik numuneden analit ölçebilen sistem tasarlanmıştır (şekil 5.1 ve 5.2). Bu sistemde kullanılmak üzere referans, pH, üre ve fosfat elektrotlar hazırlanarak üre, fosfat ve pH tayininde kullanıldı. Bu sistemi lityum ölçer sisteme dönüştürmek için sadece yazılımda ve hücre tasarımına ihtiyaç vardır.



şekil 5.1 Kullan-at tipi sensör kartuşu içeren taşınabilir ölçüm cihazı tasarımı

Ayrıca taşınabilir potansiyometrelerde kullanılmak üzere strip tipli elektrotlar hazırlanarak çeşitli ölçümler gerçekleştirildi. Bu alışmalar hem ilgili Tübitak

projesi kapsamında hem de bir doktora çalışması [113] kapsamında gerçekleştirildi. Strip tipli lityum ölçer sistem için striplerin üzerine lityum iyon-seçici membran kaplandı. Strip hazırlanmasına yönelik detaylı bilgi ilgili doktora tezinde verilmiştir.



Şekil 5.2 Strip tipte hazırlanan iyon-seçici elektrotlar; baskı-devre hali (solda) ve referans elektrot ile kaplanmış hali (sağda) [113]

Sonuç olarak; Ticari lityum iyonoforlarla elde edilen seçicilikler çok fazla yüksek değildir. Farklı iyonoforlar sentezleyerek ya da daha önceden yüksek seçiciliğe sahip olduğu bulunan iyonoforlarla TOPO ve BTA gibi moleküller kullanarak daha yüksek seçiciliğe sahip elektrotların üretilbileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada geliştirilen lityum İSE'lerin hastanelerde otomatik analizörlerde kullanılması mümkündür. Ancak elektrotların cevap zamanları, kullanım ömrü ve akış enjeksiyon analiz testleri yapılmalıdır. Buna yönelik farklı katı kontaklarla uzun süre kararlı potansiyometrik yanıt veren elektrotlar geliştirilebilir. Bu ölçer sistemler haricinde ters iyonoforez ile deri yüzeyine çıkartılan dokulararası sıvıdan lityum iyonunun seviyesini belirleyebilen tekstil tabanlı ölçer sistemlerin geliştirilmesi sağlanabilir. Son olarak çeşitli validasyon testleri ile bu geliştirilen lityum iyon-seçici elektrotların güvenilirliklerinin kanıtlanması ve ticarileşebilir son ürün haline getirilerek endüstrinin ve hastaların kullanımına sunulması sağlanabilir.

- [1] M. Kamenica, R. Kothur, A. Willows, B. Patel, and P. Cragg, "Lithium Ion Sensors," *Sensors*, vol. 17, no. 10, p. 2430, Oct. 2017, doi: 10.3390/s17102430.
- [2] Y. Umezawa, P. Bühlmann, K. Umezawa, K. Tohda, and S. Amemiya, "Potentiometric selectivity coefficients of ion-selective electrodes part I. Inorganic cations (technical report)," *Pure Appl. Chem.*, vol. 72, no. 10, pp. 1851–2082, 2000, doi: 10.1351/pac200072101851.
- [3] M. F. D. S. Teixeira, O. Fatibello-Filho, L. C. Ferracin, R. C. Rocha-Filho, and N. Bocchi, "A λ -MnO₂-based graphite–epoxy electrode as lithium ion sensor," *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 67, no. 1–2, pp. 96–100, Aug. 2000, doi: 10.1016/S0925-4005(00)00389-0.
- [4] M. F. S. Teixeira, É. T. G. Cavalheiro, M. F. Bergamini, F. C. Moraes, and N. Bocchi, "Use of a carbon paste electrode modified with spinel-type manganese oxide as a potentiometric sensor for lithium ions in flow injection analysis," *Electroanalysis*, vol. 16, no. 8, pp. 633–639, 2004, doi: 10.1002/elan.200302850.
- [5] B. H. Freitas, F. A. Amaral, N. Bocchi, and M. F. S. Teixeira, "Study of the potentiometric response of the doped spinel Li_{1.05}Al_{0.02}Mn_{1.98}O₄ for the optimization of a selective lithium ion sensor," *Electrochim. Acta*, vol. 55, no. 20, pp. 5659–5664, 2010, doi: 10.1016/j.electacta.2010.04.104.
- [6] D. N. David-Parra, N. Bocchi, and M. F. S. Teixeira, "Study of the potentiometric properties of spinel-type manganese oxide doped with gallium and anions Ga_{0.02}Mn_{1.98}O_{3.98}X_{0.02} (X = S²⁻ and F⁻) as selective sensor for lithium ion," *Electrochim. Acta*, vol. 174, pp. 640–646, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.electacta.2015.05.177.
- [7] F. Coldur, M. Andac, I. Isildak, and T. Saka, "A micro-sized PVC membrane Li⁺-selective electrode without internal filling solution and its medical applications," *J. Electroanal. Chem.*, vol. 626, no. 1–2, pp. 30–35, 2009, doi: 10.1016/j.jelechem.2008.10.029.
- [8] F. Coldur, M. Andac, and I. Isildak, "Flow-injection potentiometric applications of solid state Li⁺ selective electrode in biological and pharmaceutical samples," *J. Solid State Electrochem.*, vol. 14, no. 12, pp. 2241–2249, 2010, doi: 10.1007/s10008-010-1070-4.
- [9] F. Coldur and M. Andac, "All-solid-state polyvinyl chloride membrane lithium-selective electrode with improved selectivity and its application in serum lithium assay," *Sens. Lett.*, vol. 9, no. 5, pp. 1738–1744, 2011, doi: 10.1166/sl.2011.1717.
- [10] F. Coldur and M. Andac, "A Flow-Injection Potentiometric System for Selective and Sensitive Determination of Serum Lithium Level," *Electroanalysis*, vol. 25, no. 3, pp. 732–740, 2013, doi: 10.1002/elan.201200466.

- [11] V. K. Gupta, S. Chandra, S. Agarwal, and H. Lang, "Lithium-selective potentiometric sensor based on a second generation carbosiloxane dendrimer," *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 107, no. 2, pp. 762–767, 2005, doi: 10.1016/j.snb.2004.12.015.
- [12] M. Novell, T. Guinovart, P. Blondeau, F. X. Rius, and F. J. Andrade, "A paper-based potentiometric cell for decentralized monitoring of Li levels in whole blood," *Lab Chip*, vol. 14, no. 7, pp. 1308–1314, 2014, doi: 10.1039/c3lc51098k.
- [13] M. N. Sweilam, J. R. Varcoe, and C. Crean, "Fabrication and Optimization of Fiber-Based Lithium Sensor: A Step toward Wearable Sensors for Lithium Drug Monitoring in Interstitial Fluid," *ACS Sensors*, vol. 3, no. 9, pp. 1802–1810, Sep. 2018, doi: 10.1021/acssensors.8b00528.
- [14] M. N. Sweilam *et al.*, "Textile-based non-invasive lithium drug monitoring: A proof-of-concept study for wearable sensing," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 150, no. August 2019, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.bios.2019.111897.
- [15] F. Criscuolo, I. Taurino, F. Stradolini, S. Carrara, and G. De Micheli, "Highly-stable Li⁺ ion-selective electrodes based on noble metal nanostructured layers as solid-contacts," *Anal. Chim. Acta*, vol. 1027, pp. 22–32, 2018, doi: 10.1016/j.aca.2018.04.062.
- [16] I. N. Hanitra, F. Criscuolo, N. Pankratova, S. Carrara, and G. De Micheli, "Multichannel Front-End for Electrochemical Sensing of Metabolites, Drugs, and Electrolytes," *IEEE Sens. J.*, vol. 20, no. 7, pp. 3636–3645, Apr. 2020, doi: 10.1109/JSEN.2019.2959885.
- [17] Y. Z. Akgök and M. Şahiner, "Dünyada ve Türkiye'de Lityum" Ankara, 2017.
- [18] J. R. De Laeter *et al.*, "Atomic Weights of the Elements: Review 2000 (IUPAC Technical Report)," 2003.
- [19] X. Zhang, A. Han, and Y. Yang, "Review on the production of high-purity lithium metal," *J. Mater. Chem. A*, vol. 8, no. 43, pp. 22455–22466, 2020, doi: 10.1039/d0ta07611b.
- [20] H. Li, J. Eksteen, and G. Kuang, "Recovery of lithium from mineral resources: State-of-the-art and perspectives – A review," *Hydrometallurgy*, vol. 189, p. 105129, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.hydromet.2019.105129.
- [21] E. S. Grew, "The Minerals of Lithium," *Elements*, vol. 16, no. 4, pp. 235–240, Aug. 2020, doi: 10.2138/gselements.16.4.235.
- [22] F. Meng, J. McNeice, S. S. Zadeh, and A. Ghahreman, "Review of Lithium Production and Recovery from Minerals, Brines, and Lithium-Ion Batteries," *Miner. Process. Extr. Metall. Rev.*, vol. 42, no. 2, pp. 123–141, Feb. 2021, doi: 10.1080/08827508.2019.1668387.
- [23] U.S. Geological Survey, "Mineral Commodity Summaries," Reston, VA, 2020. doi: 10.3133/mcs2020.
- [24] P. Xu *et al.*, "Materials for lithium recovery from salt lake brine," *J. Mater. Sci.*, vol. 56, no. 1, pp. 16–63, Jan. 2021, doi: 10.1007/s10853-020-05019-1.

- [25] M. Bauer and M. Gitlin, *The Essential Guide to Lithium Treatment*, 1st ed. Springer International Publishing, 2016.
- [26] M. Bozkurt, "Bipolar Bozukluk ve Şizofreni Tanılı Hastalarda Tiyol-Disülfit Homeostazisi ve Serum Bakır, Çinko, Alüminyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi," Süleyman Demirel Üniversitesi, 2020.
- [27] A. F. Carvalho, J. Firth, and E. Vieta, "Bipolar Disorder," *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no. 1, pp. 58–66, Jul. 2020, doi: 10.1056/NEJMra1906193.
- [28] Ç. H. Yeloğlu and Ç. Hocaoğlu, "Önemli Bir Ruh Sağlığı Sorunu: Bipolar Bozukluk," *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg.*, vol. 8, no. 30, pp. 41–54, Jun. 2017, doi: 10.17944/mkutfd.323344.
- [29] K. R. Merikangas *et al.*, "Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative," *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 68, no. 3, pp. 241–251, Mar. 2011, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
- [30] J. N. Miller and D. W. Black, "Bipolar Disorder and Suicide: a Review," *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 22, no. 2, p. 6, Feb. 2020, doi: 10.1007/s11920-020-1130-0.
- [31] B. Luu and G. Rodway, "Lithium Therapy for Bipolar Disorder," *J. Nurse Pract.*, vol. 14, no. 2, pp. 93–99, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.nurpra.2017.09.025.
- [32] American Psychiatric Association, "Bipolar and Related Disorders," in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*, American Psychiatric Association, 2013.
- [33] "ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics." <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F613065957> (accessed Dec. 27, 2020).
- [34] M. B. Baytunca, R. Aydın, and S. Erermiş, "Bipolar Bozukluğun Genetik Altyapısı," *J. Pediatr. Res.*, vol. 1, no. 2, pp. 49–53, Jun. 2014, doi: 10.4274/jpr.02886.
- [35] F. J. A. Gordovez and F. J. McMahon, "The genetics of bipolar disorder," *Mol. Psychiatry*, vol. 25, no. 3, pp. 544–559, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41380-019-0634-7.
- [36] G. S. Malhi, D. Gessler, and T. Outhred, "The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines," *J. Affect. Disord.*, vol. 217, pp. 266–280, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.jad.2017.03.052.
- [37] Y. S. Woo *et al.*, "Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder 2018 (KMAP-BP 2018): Fourth Revision," *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, vol. 16, no. 4, pp. 434–448, Nov. 2018, doi: 10.9758/cpn.2018.16.4.434.
- [38] D. I. Jon *et al.*, "The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP): Changes in preferred treatment strategies and medications over 16 years and five editions," *Bipolar Disord.*, vol. 22, no. 5, pp. 461–471, 2020,

doi: 10.1111/bdi.12902.

- [39] L. N. Yatham *et al.*, “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013,” *Bipolar Disord.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–44, 2013, doi: 10.1111/bdi.12025.
- [40] Ö. Aydemir, A. Uluşahin, and F. Akdeniz, Eds., *İki Uçlu Bozukluk Sağaltım Kılavuzu*, 1st ed. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2010.
- [41] E. Timuçin, “Duygudurum Düzenleyicileri,” *Klin. Psikofarmakol. Bülteni*, vol. 9, no. 1, pp. 14–20, 1999.
- [42] B. Gultekin, S. Kesebir, and L. Tamam, “Türkiye’de Bipolar Bozukluk,” *Psikiyatr. Guncel Yaklasimler - Curr. Approaches Psychiatry*, vol. 6, no. 2, pp. 199–209, 2014, doi: 10.5455/cap.20130920014550.
- [43] M. Zengin Eroğlu and N. Özpoçraz, “Bipolar Bozuklukta Koruyucu Tedavi,” *Psikiyatr. Guncel Yaklasimler - Curr. Approaches Psychiatry*, vol. 2, no. 2, pp. 206–236, 2010, Accessed: Dec. 30, 2020. [Online]. Available: www.cappsy.org/archives/vol2/no2/.
- [44] Ö. D. Eker and M. Ç. Eker, “Lityumun Metabolik Yan Etkileri,” *Psikiyatr. Guncel Yaklasimler - Curr. Approaches Psychiatry*, vol. 2, no. 1, pp. 26–51, Nov. 2014, doi: 10.18863/pgy.133449.
- [45] G. S. Malhi, M. Masson, and F. Bellivier, Eds., *The Science and Practice of Lithium Therapy*. Springer International Publishing, 2017.
- [46] J. K. Rybakowski, “Lithium – past, present, future,” *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, vol. 24, no. 4, pp. 330–340, Oct. 2020, doi: 10.1080/13651501.2020.1775855.
- [47] W. A. Nolen *et al.*, “What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium,” *Bipolar Disord.*, vol. 21, no. 5, pp. 394–409, Aug. 2019, doi: 10.1111/bdi.12805.
- [48] G. S. Malhi, S. Gershon, and T. Outhred, “Lithiumeter: Version 2.0,” *Bipolar Disord.*, vol. 18, no. 8, pp. 631–641, 2016, doi: 10.1111/bdi.12455.
- [49] S. A. Barroilhet and S. N. Ghaemi, “When and how to use lithium,” *Acta Psychiatr. Scand.*, vol. 142, no. 3, pp. 161–172, Sep. 2020, doi: 10.1111/acps.13202.
- [50] A. Dols and A. Beekman, “Older Age Bipolar Disorder,” *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 36, no. 2, pp. 281–296, May 2020, doi: 10.1016/j.cger.2019.11.008.
- [51] C. Volkman, T. Bschor, and S. Köhler, “Lithium Treatment Over the Lifespan in Bipolar Disorders,” *Front. Psychiatry*, vol. 11, p. 377, May 2020, doi: 10.3389/fpsy.2020.00377.
- [52] G. S. Malhi, M. Tanious, P. Das, and M. Berk, “The science and practice of lithium therapy,” *Aust. New Zeal. J. Psychiatry*, vol. 46, no. 3, pp. 192–211, Mar. 2012, doi: 10.1177/0004867412437346.

- [53] P. Girardi, R. Brugnoli, G. Manfredi, and G. Sani, "Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations," *Drugs R. D.*, vol. 16, no. 4, pp. 293–302, Dec. 2016, doi: 10.1007/s40268-016-0139-7.
- [54] G. S. Malhi and T. Outhred, "Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding," *CNS Drugs*, vol. 30, no. 10, pp. 931–949, 2016, doi: 10.1007/s40263-016-0380-1.
- [55] H. Tomar Bozkurt, V. Erbasan, Ü. Eğilmez, B. Şen, M. Aydın, and K. Altınbaş, "Lityuma Tedavi Yanıtının Klinik, Biyolojik ve Genetik Yordayıcıları," *Psikiyatr. Guncel Yaklasimler - Curr. Approaches Psychiatry*, vol. 10, no. 4, pp. 405–426, Dec. 2018, doi: 10.18863/pgy.347570.
- [56] M. Gitlin, "Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies," *Int. J. Bipolar Disord.*, vol. 4, no. 1, p. 27, Dec. 2016, doi: 10.1186/s40345-016-0068-y.
- [57] M. Nederlof *et al.*, "Monitoring of patients treated with lithium for bipolar disorder: an international survey," *Int. J. Bipolar Disord.*, vol. 6, p. 12, Dec. 2018, doi: 10.1186/s40345-018-0120-1.
- [58] E. Won and Y.-K. Kim, "An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 12, p. 2679, Dec. 2017, doi: 10.3390/ijms18122679.
- [59] B. Medić *et al.*, "Lithium - Pharmacological and Toxicological Aspects: The Current State of the Art," *Curr. Med. Chem.*, vol. 27, no. 3, pp. 337–351, Feb. 2020, doi: 10.2174/0929867325666180904124733.
- [60] L. Constantinou, I. F. Triantis, M. Hickey, and P. A. Kyriacou, "On the Merits of Tetrapolar Impedance Spectroscopy for Monitoring Lithium Concentration Variations in Human Blood Plasma," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 64, no. 3, pp. 601–609, 2017, doi: 10.1109/TBME.2016.2570125.
- [61] R. Parchami, M. Tabrizchi, H. Shahraki, and A. Moaddeli, "Rapid analysis of lithium in serum samples by thermal ionization ion mobility spectrometry," *Int. J. Ion Mobil. Spectrom.*, vol. 23, no. 2, pp. 117–125, Oct. 2020, doi: 10.1007/s12127-020-00264-1.
- [62] R. Holze, *Experimental Electrochemistry - A Laboratory Textbook*, 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2019.
- [63] S. Kırlangıç Ataşen, "Fonksiyonel Ferrosenil Naftakinon ve Çinko Ftalosiyanın Bileşiklerine Dayalı Voltametrik Be²⁺ İyon Sensörlerinin Geliştirilmesi," İstanbul Teknik Üniversitesi, 2019.
- [64] D. A. Skoog, J. Hanlan, and D. M. West, *Principles of Instrumental Analysis*, 7th ed. Cengage Learning, 2016.
- [65] M. F. S. Teixeira, F. C. Moraes, O. Fatibello-Filho, and N. Bocchi, "Voltammetric determination of lithium ions in pharmaceutical formulation using a λ -MnO₂-modified carbon-paste electrode," *Anal. Chim. Acta*, vol. 443, no. 2, pp. 249–255, Sep. 2001, doi: 10.1016/S0003-2670(01)01213-2.
- [66] M. F. S. Teixeira, F. C. Moraes, É. T. G. Cavalheiro, and N. Bocchi, "Differential

- pulse anodic voltammetric determination of lithium ions in pharmaceutical formulations using a carbon paste electrode modified with spinel-type manganese oxide," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 31, no. 3, pp. 537–543, Mar. 2003, doi: 10.1016/S0731-7085(02)00726-4.
- [67] M. F. S. Teixeira, M. F. Bergamini, and N. Bocchi, "Lithium ions determination by selective pre-concentration and differential pulse anodic stripping voltammetry using a carbon paste electrode modified with a spinel-type manganese oxide," *Talanta*, vol. 62, no. 3, pp. 603–609, 2004, doi: 10.1016/j.talanta.2003.09.004.
- [68] A. L. Suherman *et al.*, "Electrochemical Detection and Quantification of Lithium Ions in Authentic Human Saliva Using LiMn₂O₄-Modified Electrodes," *ACS Sensors*, vol. 4, no. 9, pp. 2497–2506, Sep. 2019, doi: 10.1021/acssensors.9b01176.
- [69] U. Singh and S. Kumbhat, "Ready to Use Electrochemical Sensor Strip for Point-of-Care Monitoring of Serum Lithium," *Electroanalysis*, p. elan.202060393, Sep. 2020, doi: 10.1002/elan.202060393.
- [70] Y. Lyu *et al.*, "Solid-contact ion-selective electrodes: Response mechanisms, transducer materials and wearable sensors," *Membranes (Basel)*, vol. 10, no. 6, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3390/membranes10060128.
- [71] R. A. Meyers, Ed., *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. Wiley, 2006.
- [72] T. Özer, "Fe(II) Ve Fe(III)- Seçici Potansiyometrik Sensörlerin Geliştirilmesi ve Uygulamaları" Yıldız Teknik Üniversitesi, 2018.
- [73] M. Qassem, L. Constantinou, I. F. Triantis, M. Hickey, E. Palazidou, and P. A. Kyriacou, "A Method for Rapid, Reliable, and Low-Volume Measurement of Lithium in Blood for Use in Bipolar Disorder Treatment Management," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 66, no. 1, pp. 130–137, 2019, doi: 10.1109/TBME.2018.2836148.
- [74] E. X. Vrouwe, R. Luttge, W. Olthuis, and A. van den Berg, "Microchip analysis of lithium in blood using moving boundary electrophoresis and zone electrophoresis," *Electrophoresis*, vol. 26, no. 15, pp. 3032–3042, Aug. 2005, doi: 10.1002/elps.200500012.
- [75] E. X. Vrouwe, R. Luttge, I. Vermes, and A. van den Berg, "Microchip Capillary Electrophoresis for Point-of-Care Analysis of Lithium," *Clin. Chem.*, vol. 53, no. 1, pp. 117–123, Jan. 2007, doi: 10.1373/clinchem.2007.073726.
- [76] "Medimate Minilab | Check your lithium level." <https://www.medimate.com/website/en/lithium/selftest> (accessed Jan. 11, 2021).
- [77] J. H. Kim, D. Diamond, and K. T. Lau, "Optical Device for Non-invasive Monitoring of Lithium in Bipolar Disorder Patients," in *5th European IFMBE Conference*, 2011, vol. 37, pp. 979–982, doi: 10.1007/978-3-642-23508-5_255.
- [78] R. Velapoldi *et al.*, "Standard Reference Materials : A Reference Method For

- The Determination of Lithium in Serum," ABD Devlet Baskı Dairesi, Washington, 1980.
- [79] S. E. Long and K. E. Murphy, "Compilation of NIST Higher-Order Methods for the Determination of Electrolytes in Clinical Materials," Washington, 2006.
- [80] B. Blijenberg and B. Leijnse, "The Determination of Lithium in Serum by Atomic Absorption Spectroscopy and Flame Emission Spectroscopy," *Clin. Chim. Acta*, vol. 19, no. 1, pp. 97–99, Dec. 1968, doi: 10.1038/1781325b0.
- [81] I. D. Manfro *et al.*, "Determination of lithium in dried blood spots and dried plasma spots by graphite furnace atomic absorption spectrometry: Method development, validation and clinical application," *Talanta*, vol. 216, p. 120907, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.talanta.2020.120907.
- [82] L. Shen, S. Xiao-quan, and N. Zhe-ming, "Determination of lithium in serum and whole blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry," *J. Anal. At. Spectrom.*, vol. 3, no. 7, pp. 989–995, 1988, doi: 10.1039/ja9880300989.
- [83] P. Worsfold, A. Townshend, and C. Poole, Eds., *Encyclopedia of Analytical Science*, 2nd ed. Elsevier, 2005.
- [84] Y. Özdemir, A. E. Karagözler, and Ş. Güçer, "Interferences in the determination of lithium by flame atomic emission spectrometry with platinum-loop atomizer," *J. Anal. At. Spectrom.*, vol. 9, no. 7, pp. 797–800, 1994, doi: 10.1039/JA9940900797.
- [85] I. Dol, M. Knochen, and E. Vieras, "Determination of lithium at ultratrace levels in biological fluids by flame atomic emission spectrometry. Use of first-derivative spectrometry," *Analyst*, vol. 117, no. 8, pp. 1373–1376, 1992, doi: 10.1039/an9921701373.
- [86] J. Zhao, "Interference of Sodium Chloride in the Determination of Lithium by Atomic Spectrometry," *Asian J. Chem.*, vol. 26, no. 13, pp. 3790–3794, 2014, doi: 10.14233/ajchem.2014.15939.
- [87] F. Bianchi, M. Maffini, A. Mangia, E. Marengo, and C. Mucchino, "Experimental design optimization for the ICP-AES determination of Li, Na, K, Al, Fe, Mn and Zn in human serum," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 43, no. 2, pp. 659–665, 2007, doi: 10.1016/j.jpba.2006.07.054.
- [88] R. Rahil-Khazen, H. Henriksen, B. J. Bolann, and R. J. Ulvik, "Validation of inductively coupled plasma atomic emission spectrometry technique (ICP-AES) for multi-element analysis of trace elements in human serum," *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 60, no. 8, pp. 677–686, 2000, doi: 10.1080/00365510050216402.
- [89] A. R. Zsigmond, T. Frentiu, M. Ponta, M. Frentiu, and D. Petreus, "Simple and robust method for lithium traces determination in drinking water by atomic emission using low-power capacitively coupled plasma microtorch and microspectrometer," *Food Chem.*, vol. 141, no. 4, pp. 3621–3626, 2013, doi: 10.1016/j.foodchem.2013.06.021.
- [90] C. Silva, V. Almeida, and R. Cassella, "Determination of lithium in

- pharmaceutical formulations used in the treatment of bipolar disorder by flow injection analysis with spectrophotometric detection," *Talanta*, vol. 73, no. 4, pp. 613–620, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.talanta.2007.04.019.
- [91] M. Qassem, I. Triantis, M. Hickey, E. Palazidou, and P. Kyriacou, "Methodology for rapid assessment of blood lithium levels in ultramicro volumes of blood plasma for applications in personal monitoring of patients with bipolar mood disorder," *J. Biomed. Opt.*, vol. 23, no. 10, p. 107004, 2018, doi: 10.1117/1.jbo.23.10.107004.
- [92] L. C. Rodríguez, C. J. Linares, and M. R. Ceba, "Selective spectrofluorometric determination of lithium(I) with quinizarin by extraction into tributyl phosphate," *Fresenius. J. Anal. Chem.*, vol. 356, no. 5, pp. 320–325, 1996, doi: 10.1007/s0021663560320.
- [93] B. Rumbelow and M. Peake, "Performance of a novel spectrophotometric lithium assay on a routine biochemistry analyser," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 38, no. 6, pp. 684–686, Nov. 2001, doi: 10.1258/0004563011900894.
- [94] C. Dou, O. Aleshin, A. Datta, and C. Yuan, "Automated Enzymatic Assay for Measurement of Lithium Ions in Human Serum," *Clin. Chem.*, vol. 51, no. 10, pp. 1989–1991, Oct. 2005, doi: 10.1373/clinchem.2005.053439.
- [95] S. Rochat, Z. Grote, and K. Severin, "Ruthenium-based metallacrown complexes for the selective detection of lithium ions in water and in serum by fluorescence spectroscopy," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 7, no. 6, pp. 1147–1153, 2009, doi: 10.1039/b820592b.
- [96] K. Zhang *et al.*, "The selective colorimetric probe based on a macrocyclic Sm(III) complex for detecting lithium ion and its performance in the psychiatric drug," *Dye. Pigment.*, vol. 174, p. 108027, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.dyepig.2019.108027.
- [97] E. Hirayama, T. Sugiyama, H. Hisamoto, and K. Suzuki, "Visual and colorimetric lithium ion sensing based on digital color analysis," *Anal. Chem.*, vol. 72, no. 3, pp. 465–474, 2000, doi: 10.1021/ac990588w.
- [98] K. Suzuki, E. Hirayama, T. Sugiyama, K. Yasuda, H. Okabe, and D. Citterio, "Ionophore-based lithium ion film optode realizing multiple color variations utilizing digital color analysis," *Anal. Chem.*, vol. 74, no. 22, pp. 5766–5773, 2002, doi: 10.1021/ac0259414.
- [99] R. V. Hangarge, D. D. La, M. Boguslavsky, L. A. Jones, Y. S. Kim, and S. V. Bhosale, "An Aza-12-crown-4 Ether-Substituted Naphthalene Diimide Chemosensor for the Detection of Lithium Ion," *ChemistrySelect*, vol. 2, no. 35, pp. 11487–11491, 2017, doi: 10.1002/slct.201702085.
- [100] D. B. Stubing, S. Heng, and A. D. Abell, "Crowned spiropyran fluoroionophores with a carboxyl moiety for the selective detection of lithium ions," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 14, no. 15, pp. 3752–3757, 2016, doi: 10.1039/c6ob00468g.
- [101] P. Heitland and H. D. Köster, "Human biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine," *J. Trace Elem. Med. Biol.*, vol. 64, p. 126706, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126706.

- [102] A. Mohammed Nawwi, S.-F. Chin, and R. Jamal, "Simultaneous analysis of 25 trace elements in micro volume of human serum by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)," *Pract. Lab. Med.*, vol. 18, p. e00142, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.plabm.2019.e00142.
- [103] K. N. Mikhelson, *Ion-Selective Electrodes*, vol. 81. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [104] J. Hu, A. Stein, and P. Bühlmann, "Rational design of all-solid-state ion-selective electrodes and reference electrodes," *TrAC - Trends Anal. Chem.*, vol. 76, pp. 102–114, 2016, doi: 10.1016/j.trac.2015.11.004.
- [105] X. Zeng and W. Qin, "A solid-contact Ca²⁺-selective electrode based on an inorganic redox buffer of Ag@AgCl/1-tetradecyl-3-methylimidazolium chloride as ion-to-electron transducer," *Talanta*, vol. 209, no. November 2019, p. 120570, 2020, doi: 10.1016/j.talanta.2019.120570.
- [106] J. Li, T. Yin, and W. Qin, "An all-solid-state polymeric membrane Pb²⁺-selective electrode with bimodal pore C60 as solid contact," *Anal. Chim. Acta*, vol. 876, pp. 49–54, May 2015, doi: 10.1016/j.aca.2015.03.038.
- [107] J. Li and W. Qin, "A freestanding all-solid-state polymeric membrane Cu²⁺-selective electrode based on three-dimensional graphene sponge," *Anal. Chim. Acta*, vol. 1068, pp. 11–17, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.aca.2019.04.003.
- [108] T. Yin, X. Jiang, and W. Qin, "A magnetic field-directed self-assembly solid contact for construction of an all-solid-state polymeric membrane Ca²⁺-selective electrode," *Anal. Chim. Acta*, vol. 989, pp. 15–20, 2017, doi: 10.1016/j.aca.2017.08.015.
- [109] Q. Sun, W. Li, and B. Su, "Highly hydrophobic solid contact based on graphene-hybrid nanocomposites for all solid state potentiometric sensors with well-formulated phase boundary potentials," *J. Electroanal. Chem.*, vol. 740, pp. 21–27, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.jelechem.2014.12.038.
- [110] C. Topcu, "Bor Seçici Elektrot Geliştirilmesi, Toprak ve Su Numunelerinde Bor Ölçümü için Uygulanması," Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2013.
- [111] R. Yildirim, I. Agir, M. Nigde, and I. Isildak, "Influence of 4,4,4-Trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione on Selectivity of All-Solid-State Lithium Ion Electrode Prepared by Using 6,6-Dibenzyl-1,4,8-11-tetraoxacyclotetradecane as Ionophore and Its Application in Human Serum Analysis," *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol. 15, no. 11, pp. 11468–11478, 2020, doi: 10.20964/2020.11.30.
- [112] K. Kimura, H. Yano, S. Kitazawa, and T. Shono, "Synthesis and selectivity for lithium of lipophilic 14-crown-4 derivatives bearing bulky substituents or an additional binding site in the side arm," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, vol. 4, no. 12, pp. 1945–1951, 1986, doi: 10.1039/p29860001945.
- [113] O. Tavukcuoglu, "Taşınabilir Üremi ve Fosfatemi Tanı ve Takip Cihazının Geliştirilmesi," Yıldız Teknik Üniversitesi, 2017.

Konferans Bildirileri

1. R. Yildirim, M. Nigde, İ. Agir, O. Tavukcuoglu, and I. Isildak, "Preparation of a Novel Micro-Sized Lithium Selective Sensor and Its Application in Biological Samples", in *2nd Int. Turkic World Conf. on Chemical Sciences and Technologies*, Skopje, , 2016, pp. 227.
2. İ. Agir, R. Yildirim, M. Nigde, and I. Isildak, "A Disposable Strip Type Li-Selective Selective Electrode and Portable Proactive Healthcare Device Implementing Internet Of Things", in *6th Int. Molecular Biology and Biotechnology Congr.*, Afyon, 2017, pp. 85.
3. İ. Agir, R. Yildirim, M. Nigde, and I. Isildak, "A portable proactive healthcare device employing disposable strip type Li-selective selective electrode and implementing internet of things", in *1st Int. Conf. on Innovations in Natural Science and Engineering*, Fagamusta, 2018, pp. 137.

Makaleler

1. R. Yildirim, I. Agir, M. Nigde, and I. Isildak, "Influence of 4,4,4-Trifluoro-1-phenyl-1,3-butanedione on Selectivity of All-Solid-State Lithium Ion Electrode Prepared by Using 6,6-Dibenzyl-1,4,8-11-tetraoxacyclotetradecane as Ionophore and Its Application in Human Serum Analysis," *Int. J. Electrochem. Sci.*, vol. 15, pp. 11468–11478, 2020, doi: 10.20964/2020.11.30.