



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN TAYİNİ AMACIYLA
KATI-FAZ EKSTRAKSİYON ADSORBANI
GELİŞTİRİLMESİ**

BANU AKGÜN

ANALİTİK KİMYA ANA BİLİM DALI

OCAK 2024



**İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN TAYİNİ AMACIYLA KATI-FAZ
EKSTRAKSİYON ADSORBANI GELİŞTİRİLMESİ**

Banu AKGÜN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
ANALİTİK KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Banu AKGÜN

11/01/2024

İLAC ETKEN MADDELERİNİN TAYİNİ AMACIYLA KATI-FAZ EKSTRAKSİYON ADSORBANI GELİŞTİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Banu AKGÜN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2024

ÖZET

Bu tez çalışmasında, karvedilol (CRV)'ün insan serumu ortamında tayini amacıyla yeni bir manyetik katı-faz ekstraksiyon adsorbanı geliştirilmiştir. Manyetik katı-faz ekstraksiyon adsorbanı eldesi için öncelikle manyetik demir oksit (Fe_3O_4) nanopartikülleri sentezlenmiş ardından yüzeyi sırasıyla silika ve (3-aminopropil) trietoksisilan (APTES) ile kaplanmıştır. Sulu ortamda yapılan bağlanma optimizasyon çalışmalarından sonra, optimum adsorpsiyon süresi 180 dakika, optimum ortam pH'ı 6 ve optimum partikül miktarı 35 mg olarak belirlenmiştir. Etanollü ortamda yapılan bırakırma optimizasyon çalışmasında, optimum desorpsiyon süresi 45 dakika olarak bulunmuştur. Spektrofotometrik tayin yöntemi kullanılarak teşhis sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) değerleri sırasıyla 0,2978 ve 0,9927 $\mu\text{g/mL}$ olarak hesaplanmıştır. 1-50 $\mu\text{g/mL}$ çalışma aralığında çizilen kalibrasyon doğrusunun korelasyon katsayısı 0,9998 olarak belirlenmiştir. Gün-içi tekrarlanabilirlik çalışmalarında rölatif standart sapma (RSD) değerleri %1,24-5,08 aralığında, günler-arası tekrarlanabilirlik çalışmalarında ise RSD değerleri %1,37-2,40 aralığında bulunmuştur. Ticari insan serumu içeren ortamda gerçekleştirilen geri kazanım çalışmalarında ise %72,31-73,49 aralığında geri kazanım değerleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, geliştirilen manyetik katı-faz ekstraksiyon spektrofotometrik (MSPE-Spektrofotometrik) yöntemiyle CRV, ticari insan serumu içeren ortamda başarılı bir şekilde tayin edilmiştir.

Bilim Kodu : 10103.09

Anahtar Kelimeler : Manyetik Adsorban, Katı-Faz Ekstraksiyonu, Spektrofotometre,
Karvedilol

Sayfa Adedi : 59

Danışman : Prof. Dr. Hasan BASAN

DEVELOPMENT OF SOLID-PHASE EXTRACTION ADSORBENT FOR THE
DETERMINATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

(Master Thesis)

Banu AKGÜN

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

January 2024

ABSTRACT

In this thesis, a new magnetic solid-phase extraction adsorbent was developed for the determination of carvedilol (CRV) in human serum medium. To obtain the magnetic solid-phase extraction adsorbent, magnetic iron oxide (Fe_3O_4) nanoparticles were firstly synthesized and then their surface was coated with silica and (3-aminopropyl) triethoxysilane (APTES), respectively. After adsorption optimization studies carried out in aqueous medium, an optimum adsorption time, pH of the medium and adsorbent amount were determined as 180 min, 6.0, and 35 mg, respectively. In the desorption optimization study conducted in ethanol environment, the optimum desorption time was found to be 45 minutes. Limit of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) values were calculated as 0.2978 and 0.9927 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The calibration graph was drawn in the concentration range of 1-50 $\mu\text{g/mL}$ and a correlation coefficient was determined as 0.9998. Relative standard deviation (RSD) values for intra-day repeatability were found in the range of 1.24-5.08%, and RSD values for inter-day repeatability were found in the range of 1.37-2.40%. In recovery studies performed in media containing commercial human serum, recovery values in the range of 72.31-73.49% were obtained. As a result, CRV was successfully determined in medium containing commercial human serum by the developed magnetic solid-phase extraction spectrophotometric (MSPE-Spectrophotometric) method.

Science Code : 10103.09

Key Words : Magnetic Adsorbent, Solid-Phase Extraction, Spectrophotometer,
Carvedilol

Page Number : 59

Supervisor : Prof. Dr. Hasan BASAN

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması ve yürütülmesi sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşıp, her konuda desteğini esirgemeyen değerli Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Hasan BASAN'a,

Laboratuvarlarda çalışmamı sağlayan Analitik Kimya bölüm başkanlığına ve değerli öğretim üyelerine,

Manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Zühtü Bener AKGÜN'e ve değerli aileme teşekkürü bir borç biliyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karvedilol.....	3
2.1.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	3
2.1.2. Farmakolojisi	3
2.1.3. Karvedilol analiz yöntemleri.....	4
2.2. Ekstraksiyon Metotları	7
2.2.1. Sıvı-sıvı ekstraksiyonu yöntemi	8
2.2.2. Bulutlanma noktası ekstraksiyonu yöntemi	9
2.2.3. İyon değiştirme yöntemi	9
2.2.4. Uçuculaştırma yöntemi	9
2.2.5. Elektrolitik biriktirme yöntemi	10
2.2.6. Katı-faz ekstraksiyon yöntemi	10
2.3. Manyetik Nanoparçacıklar	15
2.3.1. Manyetik nanoparçacıkların özellikleri	15
2.3.2. Manyetik nanoparçacıkların sentezi.....	15

	Sayfa
2.3.3. Manyetik nanoparçacıkların yüzeylerinin kaplanması	18
2.4. Analitik Metot Validasyonu	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	25
3.3. Çözücülerin ve Çözeltilerin Hazırlanması	25
3.3.1. Stok CRV çözeltisinin hazırlanması	25
3.3.2. Ortam pH ayarı için asit/baz ve tampon çözeltileri hazırlanması	26
3.3.3. Kalibrasyon için standartların hazırlanması	26
3.4. Manyetik Katı-Faz Adsorbanı Sentezi	26
3.4.1. Manyetik demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin sentezi	26
3.4.2. Manyetik demir nanopartiküllerin silika ile kaplanması	28
3.4.3. Yüzeyin APTES'le kaplanması	30
3.4.4. CRV bağlanma çalışması	31
3.5. CRV Adsorpsiyon (Bağlanma) ve Desorpsiyon (Bıraktırma) Parametrelerinin Optimizasyonu	32
3.5.1. Adsorpsiyon süresinin CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi	32
3.5.2. Ortamın pH değerinin CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi	32
3.5.3. Partikül miktarının CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi	32
3.5.4. İlk derişim değerinin CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi	33
3.5.5. Desorpsiyon süresi optimizasyonu	33
3.6. Kalibrasyon çalışmaları	33
3.7. Serum içeren örnekler ile geri kazanım, gün-içi ve günler-arası kesinlik çalışmaları	33
4. BULGULAR	35
4.1. CRV Kalibrasyon Doğrusu	35
4.2. Adsorpsiyon Süresinin CRV Adsorpsiyonuna Etkisi	37

	Sayfa
4.3. Ortamın pH Değerinin CRV Adsorpsiyonuna Etkisi.....	38
4.4. Partikül Miktarının CRV Adsorpsiyonuna Etkisi	38
4.5. İlk Derişim Değerinin CRV Adsorpsiyonuna Etkisi.....	39
4.6. Desorpsiyon Süresinin Desorpsiyon Verimine Etkisi.....	40
4.7. Geliştirilen Yönteme Ait Analitik Parametrelerin Belirlenmesi	40
5. TARTIŞMA	43
5.1. Kalibrasyon Doğrusu Çalışmaları	43
5.2. Adsorpsiyon Süresi Çalışmaları	43
5.3. Ortam pH'ı Çalışmaları.....	43
5.4. Partikül Miktarının Etkisi Çalışmaları	44
5.5. İlk Derişim Değerinin Etkisi Çalışmaları.....	44
5.6. Desorpsiyon Süresinin Etkisi Çalışmaları.....	44
5.7. Geliştirilen Spektrofotometrik Yönteme Ait Analitik Parametreler	45
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	59

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Kalibrasyon çalışması.....	41
Çizelge 4.2. Gün-içi çalışmalar.....	41
Çizelge 4.3. Günler-arası çalışmalar.....	41
Çizelge 4.4. Serum örneklerinden CRV geri kazanım çalışması.....	41

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Fe_3O_4 nanopartikül sentezinde kullanılan düzenek	27
Resim 3.2. Sıvı kısım ile partiküllerin mıknatıs yardımıyla birbirinden ayrılması	27
Resim 3.3. Manyetik demir nanopartiküllerin silika ile kaplanması	29
Resim 3.4. Sıvı kısımdan ayrılan silika kaplı nanopartiküller	29
Resim 3.5. Yüzeyin APTES'le kaplanması sırasında kullanılan orbital karıştırıcı	30
Resim 3.6. Vakum etüvde kurutulan APTES kaplı manyetik nanopartiküller	31
Resim 3.7. Mıknatıs yardımıyla manyetik katı-faz adsorbanının sıvı kısımdan ayrılması.....	31

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. CRV'nin açık kimyasal yapısı	3
Şekil 2.2. Manyetik katı-faz ekstraksiyon yönteminin şematik gösterimi.....	12
Şekil 3.1. TEOS kimyasal yapısı	28
Şekil 3.2. APTES kimyasal yapısı	30
Şekil 3.3. Serum içeren örneklerin hazırlanma ve analiz aşamaları	34
Şekil 4.1. 20 µg/mL CRV çözeltisinin absorpsiyon spektrumu	35
Şekil 4.2. 20 µg/mL CRV çözeltisinin absorpsiyon spektrumu	36
Şekil 4.3. Sulu ortamda gerçekleştirilen kalibrasyon çalışması.....	36
Şekil 4.4. Etanollü ortamda gerçekleştirilen kalibrasyon çalışması	37
Şekil 4.5. Adsorpsiyon süresinin CRV adsorpsiyon kapasitesine etkisi.....	37
Şekil 4.6. Ortam pH değerinin CRV adsorpsiyon kapasitesine etkisi	38
Şekil 4.7. Partikül miktarının CRV adsorpsiyon kapasitesine etkisi	39
Şekil 4.8. CRV adsorpsiyon kapasitesine ilk CRV derişiminin etkisi.....	39
Şekil 4.9. Desorpsiyon süresinin desorpsiyon yüzdesine etkisi.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
Ag	Gümüş
Au	Altın
°C	Santigrat Derece
g	Gram
L	Litre
M	Molarite
mg	Miligram
mL	Mililitre
mm	Milimetre
ng	Nanogram
nm	Nanometre
V	Volt
v/v/v	Hacim/hacim/hacim
µg	Mikrogram
µM	Mikromolar
µm	Mikrometre

Kısaltmalar	Açıklamalar
APTES	(3-aminopropil) trietoksisilan
CH₃COOH	Asetik Asit
CH₃COONH₄	Amonyum Asetat
CRV	Karvedilol
Fe₃O₄	Demir Oksit
FeCl₂.4H₂O	Demir (II) Klorür Tetrahidrat
FeCl₃.6H₂O	Demir (III) Klorür Hekzahidrat
GC-MS	Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi

Kısaltmalar	Açıklamalar
HCl	Hidroklorik Asit
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometresi
LOD	Teşhis Sınırı
LOQ	Tayin Sınırı
NaOH	Sodyum Hidroksit
NH₄OH	Amonyak Solüsyonu
PDMS	Polidimetil Siloksan
PZC	Sıfır Yük Noktası
Q	Adsorpsiyon Kapasitesi
r	Korelasyon Katsayısı
RSD	Rölatif Standart Sapma
SD	Standart Sapma
SiO₂	Silika
TEOS	Tetraetil Ortosilikat
UV-GÖR	Ultraviyole-Görünür Bölge
X_{ort}	Geri Kazanım Değerlerinin Ortalaması

1. GİRİŞ

Beta bloker grubu ilaçlardan biri olan karvedilol (CRV), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirdiği ve hipertansif hastalarda kalp yetmezliğinden kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (Dominguez ve diğerleri, 2019). CRV, ağızdan alımın ardından hızla emilmekte ve büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilmektedir. Bu madde, norepinefrinin beta-1, beta-2 ve alfa-1 adrenerjik reseptörlere bağlanmasını bloke etmektedir. Bu sayede, kalp debisini koruyarak ve toplam beta-adrenoreseptör vazokonstriktör tonusunu azaltarak arteriyel kan basıncında düşüş sağlamaktadır (Leonetti ve Egan, 2012). Piyasada CRV'nin, oral tablet ve uzatılmış salınlı (24 saat) oral kapsül formları bulunmaktadır (Wikipedia, 2023). CRV, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış bir etken maddedir (Fisher ve Moyé, 1999).

Kaynaklarda farmasötik preparatlarda veya biyolojik materyallerde CRV tayininde ultraviyole-görünür bölge (UV-GÖR) spektrofotometri (Manohar, Sridhar ve Mallikarjuna 2013), spektrofotometri (Yılmaz, 2022), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (Islam, Sultan, Islam, Simol ve Salam, 2023), sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) (Joubert ve diğerleri, 2022), gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS) (Yılmaz ve Arslan, 2011) ve kapiler elektroforez (CE) (Hamidi, Soltani ve Jouyban, 2015) temelli yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. Katı-faz ekstraksiyon yöntemi, klasik ekstraksiyon yöntemlerine göre daha az çözücü kullanımıyla ve daha kısa sürede eser miktardaki hedef analitlerin ön-zenginleştirme veya ayrılmasını sağlamaktadır. Katı-faz ekstraksiyon yönteminde en yaygın kullanılan sorbentler; silika, aktif karbon, selüloz ve şelatlayıcı reçinelerdir (Khezeli ve Daneshfar, 2017). Manyetik katı-faz ekstraksiyonu ise hedef analitleri adsorbe etmek için sulu örneğe manyetik sorbentin eklendiği bir dispersif katı-faz ekstraksiyon tekniğidir. Günümüzde, geliştirilmiş kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip sorbentler sentezlenmekte ve manyetik katı-faz ekstraksiyonunda kullanılmaktadır (Manousi, Rosenberg, Deliyanni, Zachariadis ve Samanidou, 2020).

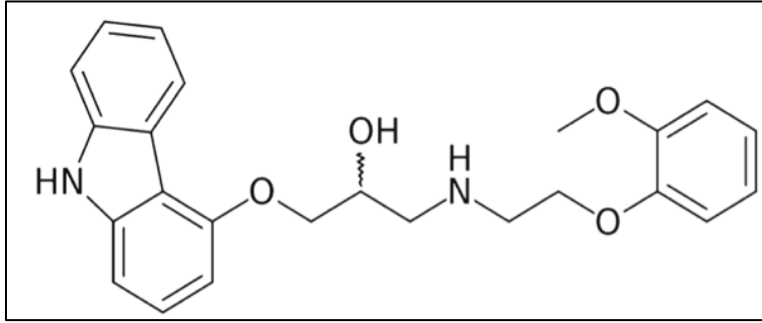
Bu çalışmada, öncelikle manyetik sorbent sentezlenmiş ve ardından CRV'nin sulu ortamlardan ve serum numunelerinden seçici olarak uzaklaştırılması ve tayini amacıyla manyetik katı-faz ekstraksiyonu ve UV-GÖR spektrofotometresinin beraber kullanıldığı bir yöntem manyetik katı-faz ekstraksiyon spektrofotometrik (MSPE-Spektrofotometrik) geliştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karvedilol

2.1.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal adı 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]-2-propanol olan CRV, $C_{24}H_{26}N_2O_4$ kapalı formülüne ve 406,5 molar ağırlığa sahiptir (PubChem, 2023). CRV'nin kimyasal yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. CRV'nin açık kimyasal yapısı (Hamed ve diğerleri, 2016)

Kristal katı formda olan CRV; etanol, dimetil sülfoksit ve dimetilformamid gibi organik çözücülerde çözünmektedir. CRV'nin etanoldeki çözünürlüğü yaklaşık olarak 5 mg/mL'iken dimetil sülfoksit ve dimetilformamidde çözünürlüğü 30 mg/mL'dir. Sulu tamponlarda ise çok az çözünmektedir (Cayman Chemical, 2022). CRV'nin pKa değeri 7,8 ve erime noktası ise 114-115°C olarak belirtilmiştir (Beattie, Phadke ve Novakovic, 2013).

2.1.2. Farmakolojisi

CRV, çoklu aktiviteye sahip üçüncü nesil bir nörohormonal antagonisttir. Bu madde, beta-1 ve beta-2 adrenerjik reseptörleri bloke eder, alfa-1 adrenerjik reseptörlerin blokajı yoluyla damar genişlemesini artırır ve yüksek konsantrasyonlarda iyon kanalı bloke edici aktivitelere sahiptir. Bunlara ek olarak, CRV antioksidan, anti-inflamatuar ve antiapoptotik özellikler gibi bir dizi yardımcı aktivitelere sahiptir (Dulin ve Abraham, 2004). CRV, hipertansiyon ve kalp yetmezliği hastalıklarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Benkel ve diğerleri, 2022).

CRV'nin etkinliği sadece kalp yetmezliği hastalıklarında değil aynı zamanda böbrek yetersizliği, diabetes mellitus (şeker hastalığı), inme, atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalıklarında da kanıtlanmıştır. CRV, diğer beta-antagonistlerden farklı olarak artmış sempatik aktiviteyi neredeyse tamamen bloke etmektedir. CRV'nin farmakokinetik özellikleri incelendiğinde ağız yoluyla alımının ardından hızla emildiği ve kısa süre (1-2 saat) içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaştığı bilinmektedir. CRV, yiyeceklerle birlikte alındığında emilim hızı daha yavaştır. CRV, önemli oranda metabolize edilmektedir, bu nedenle idrarda %2'sinden daha azı saptanabilmektedir. CRV'nin neredeyse tamamı karaciğer tarafından metabolize edilmektedir ve bu metabolitlerin %60'ı safraya salındıktan sonra feçesle atılmaktadır (Özdemir Ongun ve Ertaş, 2005). CRV'nin farmakodinamik özelliklerine bakıldığında, asimetrik bir karbon atomuna sahip olan ve 2 enantiyomerin rasemik bir karışımı olarak bulunan bir aril etanolamindir. Klinikte kullanılan rasemattır. Rasemik karışım, 0,9 nmol/L'lik ayrışma sabiti ile β 1-adrenoseptörlerin rekabetçi bir antagonistidir. CRV bazik, lipofilik bir bileşiktir ve tipik terapötik plazma konsantrasyonlarında plazma albüminine geniş ölçüde (%95) bağlanmaktadır. Böylece emildikten sonra ekstrasvasküler boşluğa dağılmaktadır (Morgan, 1994).

Terapötik pencere, bir ilacın plazmadaki minimum etkin seviyesi ile minimum toksik seviyesi arasındaki doz aralığıdır. Bu aralıkta etken madde, hastada rahatlıkla kullanılabilmektedir (Aşcı ve Özkula, 2016). CRV'nin plazmadaki terapötik konsantrasyon aralığı 50-500 ng/mL'dir (Heidari ve Limouei-Khosrowshahi, 2019). CRV ile ilişkili en yaygın yan etki, vazodilatör özelliklerine bağlı olarak istenmeyen aşırı hipotansiyondur. Diğer yan etkiler; baş dönmesi, yorgunluk ve baş ağrısıdır. Ayrıca, nefes darlığı, bronkospazm, bradikardi, halsizlik ve asteni gibi yan etkilerde görülebilmektedir (Singh ve Preuss, 2023).

2.1.3. Karvedilol analiz yöntemleri

Spektroskopik yöntemler

Bir çalışmada, atenolol'ün ve CRV'nin floresans şiddeti üzerinde farklı parametrelerin etkisi incelenmiş ve bu parametrelerin yanıt yüzey metodolojisi ile optimizasyonu yapılmıştır. Floresans şiddetini etkileyen çeşitli parametreler (sodyum dodesil sülfat konsantrasyonu, pH ve çözücülerin hacim oranı) optimize edilmiştir. Optimize edilen parametreler, farmasötik

preparatlarda beta-blokerlerin florimetrik tayini için yöntemin validasyonunda kullanılmıştır. CRV için yöntemin doğrusal aralığının 0,37-4,0 ng/mL olduğu, teşhis sınırı (LOD) ve tayin sınırı (LOQ) değerlerinin sırasıyla 0,11 ng/mL ve 0,37 ng/mL olduğu raporlanmıştır. Farmasötik preparatlarda, atenolol ve CRV tayini için doğru, hassas ve güvenilir bir spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir (Tabrizi ve Yousefzadeh, 2019).

Yılmaz (2022), farmasötik preparatlarda CRV analizi için spektrofotometrik bir yöntem geliştirmiş ve bu yöntemi formülasyonlara uygulamıştır. Yöntemin kalibrasyon aralığı 25-500 ng/mL'dir. LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 2,196 ng/mL ve 6,654 ng/mL olarak belirlenmiştir. Ayrıca, geliştirilen yöntem farmasötik preparatlarda CRV tespiti için kullanılmış ve %98,4'ün üzerinde geri kazanım değeri elde edilmiştir.

Ware ve Pekamwar (2021), tablet formülasyonunda CRV miktarının belirlenebilmesi için spektrofotometrik yöntem geliştirip validasyon yapmıştır. 289 nm'de okuma yapılmış ve metodun doğrusal aralığının 5-30 µg/mL olduğu belirlenmiştir. Kabul edilebilir doğruluk (%99,68) ve kesinlik (%98-102) değerleri elde edilmiştir.

Gadapea ve Parikh (2011), farmasötik tablet formülasyonunda CRV'yi tespit etmek için hızlı, spesifik ve doğru bir proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi geliştirmiştir. İlacın miktar tayini için sırasıyla CRV analit protonuna ve maleik asit iç standardına karşılık gelen 8,20 µg/mL ve 6,00 µg/mL'deki sinyaller kullanılmıştır. Yöntemin validasyonu, bazı parametreler (özgüllük, kesinlik, doğrusalılık, LOD, LOQ, doğruluk ve sağlamlık gibi) değerlendirilerek yapılmış ve kabul edilebilir sonuçlar elde edilmiştir.

Bir tez çalışmasında, CRV ve telmisartan'ın farmasötik tabletlerde tespiti için oda sıcaklığında fosforimetrik tayin yöntemleri geliştirilmiştir. Oksijen giderici olarak sodyum sülfid ve ağır atom olarak potasyum iyodür kullanılmıştır. CRV için uyarma ve emisyon dalga boylarının sırasıyla 323 nm ve 440 nm olduğu gözlenmiştir. Bağlı fosforesans şiddeti ve derişim arasındaki doğrusal ilişki hem CRV hem de telmisartan için 0,05-5,0 mg/L aralığında bulunmuştur. LOD ve LOQ değerleri CRV için sırasıyla 0,013 ve 0,044 mg/L olarak hesaplanmıştır (Üncüoğlu, 2009).

Kromatografik yöntemler

Bir çalışmada, insan plazmasında CRV ve 4/-hidroksifenil CRV tespiti yapabilmek için basit, hızlı ve düşük maliyetli bir LC-MS/MS yöntemi geliştirilip validasyon yapılmıştır. Bu çalışmada analitler, sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile plazmadan ayrılmıştır. Yöntemin, CRV için 0,050-50,049 ng/mL ve 4/-hidroksifenil CRV için 0,050-10,017 ng/mL aralığında doğrusal olduğu saptanmıştır. Validasyon çalışmasında, kabul edilebilir seçicilik, doğruluk ve kesinlik değerleri elde edilmiştir (Eiamart ve diğerleri, 2022).

CRV ve metabolitinin insan plazmasında tayini için hızlı, hassas ve seçici bir yöntem LC-MS/MS kullanılarak geliştirilmiştir. CRV, metaboliti olan 4-OH CRV ve abakavir (iç standart), katı-faz ekstraksiyon tekniği ile insan plazmasından ekstrakte edilmiştir. C8 kolon (50x4,6 mm, 5 µm) ve asetronitril-%0,1 formik asitli su (70:30, v/v) karışımı mobil faz kullanılmıştır. Doğrusal aralık, CRV ve 4-OH CRV için sırasıyla 0,5-100 ng/mL ve 0,3-40 ng/mL olarak bulunmuştur ($r=0,9998$). LOQ değeri, CRV ve 4-OH CRV için sırasıyla 0,5 ng/mL ve 0,3 ng/mL olarak belirlenmiştir (Janjanam ve Kumar Bimireddy, 2017).

Al-Adl, Abdel-Aziz ve Mohamed (2017), CRV'nin, kandesartan sileksetil'in ve hidroklorotiyazid'in saf ve tablet formunda hızlı ve eş zamanlı olarak ayrılması ve tayini için izokratik ters faz HPLC yöntemi geliştirmiştir. Bileşiklerin ayırma işlemi, Hypersil gold C18 kolon (100x4,6 mm, 15 µm) kullanılarak 215 nm'de yapılmıştır. Metanol, asetronitril ve %0,1 orto-fosforik asitten (35:50:15, v/v/v) oluşan bir mobil faz 0,8 mL/dakika'lık akış hızı ile kullanılmıştır. Üç ilaç etken maddesi için doğrusallık 1-90 µg/mL aralığında gözlenmiştir. CRV için LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0,29905 ve 0,99682 µg/mL olarak hesaplanmıştır.

CRV ve metabolitlerinin insan idrarında GC-MS ile belirlenmesi için hassas ve etkili bir yöntem geliştirilmiştir. İnsan idrar numuneleri β -glukuronidaz/arilsülfataz ile hidrolize edilmiş ve sıvı-sıvı ekstraksiyonu kullanılmıştır. Doğrusal aralık, CRV ve o-desmetil CRV için 0,75-75 ng/mL, 4-hidroksifenil CRV ve 5-hidroksifenil CRV için 3,0-75 ng/mL olarak bulunmuştur. Kör çözelti olarak kullanılan insan idrar örneğine eklenen CRV ve metabolitlerinin geri kazanımı değerleri %80,1-97,8 aralığında hesaplanmıştır. İdrar örneğinde LOD ve LOQ değerlerinin CRV ve o-desmetil CRV için sırasıyla 0,30 ng/mL ve 0,75 ng/mL olduğu saptanmıştır. Gün-içi ve günler-arası tekrar üretilebilirlik değerleri sırasıyla %1,86-11,5 ve %0,70-1,71 aralığında bulunmuştur (Myung ve Jo, 2005).

Voltametrik yöntemler

Bu çalışmada, farmasötik preparatlarda CRV tayini için basit ve hızlı kare dalga ve diferansiyel puls voltametri yöntemleri geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Önerilen yöntemler, CRV'nin 0,1 M lityum perklorat içeren asetonitril solüsyonunda platin elektrotta elektrokimyasal oksidasyonla yapılmıştır. İyi tanımlanmış oksidasyon piki 1,24 V'ta gözlenmiş ve kalibrasyon eğrilerinin her iki yöntemde 5-35 µg/mL konsantrasyon aralığında doğrusal olduğu saptanmıştır. CRV için gün-içi ve günler-arası kesinlik değerlerinin %3,57'den düşük olduğu belirlenmiştir (Yılmaz ve Kaban, 2014).

İlaç örneklerinde CRV tayini için yeni bir kare dalga anodik adsorptif sıyırma voltametrisi yöntemi geliştirilmiştir. Yöntemin doğrusal konsantrasyon aralığı ve LOD sırasıyla 0,07-2,61 µM ve 0,09 µM olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntemin doğruluğunu test etmek için farmasötik numunede CRV geri kazanım çalışmaları yapılmıştır. Geliştirilen yöntem ile farmasötik numunelerde CRV tayininde güvenilirliği, tekrarlanabilirliği, doğruluğu ve kesinliği için uygun sonuçlar elde edilmiştir (Guven ve Ozturk, 2023).

CRV'nin elektrokimyasal oksidasyonu, camısı karbon elektrotta 2,0-11,0 pH aralığında siklik ve diferansiyel puls voltammetrisi ile incelenmiştir. Farklı destekleyici elektrolit ortamlarında iki oksidasyon işlemi (tek yönlü ve difüzyon kontrollü) üretilmiştir. CRV analizi için ilk oksidasyon prosesi seçilmiştir. Diferansiyel puls modu kullanılarak pH 8,0'de Britton-Robinson tamponu destek elektrolit olarak kullanılmış ve ayrımı kolay polarogram elde edilmiştir. Doğrusal aralık ve LOD değeri sırasıyla 0,25-10,0 µg/mL ve 0,10 µg/mL olarak bulunmuştur. Geliştirilen yöntem tablet formundaki ilaçlarda CRV tayini için kullanılmıştır (Radi ve Elmogy, 2005).

2.2. Ekstraksiyon Metotları

Analitik iş akışı içinde, numune hazırlama adımı genel olarak hedef bileşenler bir numune matrisinden ekstrakte edilmektedir. Bu prosedür, kullanılan yaklaşım ve koşullara bağlı olarak seçicilik, hız ve uygunluk derecesinde değişiklik gösterebilmektedir. Bu prosedürün optimizasyonu genel analitik performansı artırmaktadır. Ekstraksiyon araçlarının ve prosedürlerinin uygun tasarımı; hızlı ve uygun bir şekilde ayırım ve miktar tayini yapmayı sağlamaktadır. Kompleks numuneler için analitik prosedür birkaç adımdan

oluşmaktadır; bunlar tipik olarak numune alma, numune hazırlama, ayırma, kantifikasyon, istatistiksel değerlendirme ve karar vermeyi içermektedir. Doğru sonuç elde etmek için her adım kritik öneme sahiptir (Poole, Mester, Miró, Pedersen-Bjergaard ve Pawliszyn, 2016).

Eser maddeler, mg/L (ppm) veya µg/L (ppb) derişiminde olan bileşenlerdir. Bu düşük derişim düzeyleri her aletli yöntemle tespit edilemez. Ayrıca, bu derişim düzeylerine duyarlı aletler ile eser miktarda element tayini yapabilmek için diğer matriks bileşenlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bu nedenle, ekstraksiyon yöntemi kullanılarak istenmeyen matriks bileşenleri ortamdan uzaklaştırılıp hedef analit derişimi artırılmaktadır. Eser bileşen ekstraksiyonu amacıyla sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi, katı-faz ekstraksiyon yöntemi, uçuculaştırma yöntemi, iyon değıştirme yöntemi, elektrolitik biriktirme yöntemi vb. kullanılmaktadır (Armağan, 2023).

2.2.1. Sıvı-sıvı ekstraksiyonu yöntemi

Sıvı-sıvı ekstraksiyonu, sulu gıda örneklerinden analitlerin ekstraksiyonu için en yaygın kullanılan yöntemdir. Sıvı-sıvı ekstraksiyonunda numune, analitin farklı çözünürlüklere sahip olduğu karışmayan iki çözücü arasında dağıtılmaktadır. Analiti içeren çözelti, analiti ekstrakte etmek için kullanılan çözücü ile karışmamalıdır. Bu yöntemin öne çıkan avantajları, çözücülerin yaygın olarak bulunabilmesi ve kullanılan aparatların düşük maliyetli olmasıdır. Öte yandan, düşük geri kazanım, sınırlı seçicilik ve zaman alıcı prosedürler sıvı-sıvı ekstraksiyonunun eksik yönleridir (Qiu ve Raynie, 2017).

Sıvı-sıvı ekstraksiyonu, kan, serum ve idrar gibi matrislere de uygulanmaktadır. Sıvı-sıvı ekstraksiyonunda, analitler ekstraksiyon solventinde çözünebilir olmalı ve çözücüde yüksek dağılma katsayıları sergilemelidir. Yaygın olarak kullanılan ekstraksiyon çözücülerinde diklorometan, kloroform, 1-klorobütan (n-butil klorür), toluen ve hekzan bulunmaktadır. Bazı protokollerde, sulu fazda sodyum klorür çözülerek analitlerin organik faza geçmesi desteklenmektedir. Fosfolipidler ve kolesterol esterleri gibi maddelerin ekstrakte edilmemesi için sulu matrisin asidik veya bazik bir pH'a ayarlanması önerilmektedir. Ekstraksiyon işlemi sırasında, iki sıvı fazın birbiriyle yeterli miktarda temas etmesini sağlamak için matris-çözücü karışımı birkaç dakika boyunca arada ters çevrilerek çalkalanmalıdır (Kyle, 2017).

2.2.2. Bulutlanma noktası ekstraksiyonu yöntemi

Bulutlanma noktası ekstraksiyonu, kritik sıcaklığa veya üstünde bir sıcaklığa ısıtıldığında, organik/inorganik bileşiklerin kimyasal veya biyolojik sistemlerden bulutlar oluşturarak ekstrakte edildiği bir tekniktir. Bu yöntem, misel ekstraksiyonu, misel aracılı ekstraksiyon veya sıvı konsantrasyon tekniği olarak da bilinmektedir. Yüzey aktif maddeler genellikle polar başın sulu kısma ve hidrofobik kuyruğun lipofilik tabakaya yöneldiği fazlar arasındaki kısımda absorbe edilmektedir. Gıda biyoaktif vitaminleri, polifenoller, tokoferoller, antioksidan bileşikler vb. gibi termal olarak hassas bileşiklere yüksek sıcaklık uygulanamayacağından, genelde düşük sıcaklıkta gerçekleştirilen ve zararlı kimyasallar kullanılmayan bulutlanma noktası ekstraksiyonu yaygın olarak tercih edilmektedir. Bulutlanma noktası ekstraksiyonunun, çözücü (solvent) ekstraksiyonuna göre daha az toksik, daha hızlı, daha ekonomik ve daha çevreci olduğu görülmüştür (Arya, Kaimal, Chib, Sonawane ve Show, 2019).

2.2.3. İyon değiştirme yöntemi

İyon değiştirme yöntemi, bir veya birden fazla hedeflenen kimyasal tür içeren sulu bir çözeltinin, belirli iyonları seçici olarak adsorbe eden bir adsorpsiyon ortamı içeren bir kolona verildiği bir ayırma tekniğidir. Adsorpsiyon işleminde, sıvı ortamdan katı ortama spesifik çözünen madde aktarılmaktadır. Adsorpsiyon mekanizması elektrostattır ve çözünen madde ile iyon değiştirici üzerinde zıt yükler bulunmaktadır. Seçici olarak adsorbe edilen çözünen madde daha sonra istenen ayrımı sağlamak için desorbe edilmektedir. Farklı fonksiyonel gruplara sahip olan katı formdaki iyon değiştirici reçineler bu işlemde kullanılabilir (Lopez, 1999).

2.2.4. Uçuculaştırma yöntemi

Uçuculaştırma yönteminde analitler matriks ortamından buhar fazına geçirilerek ayrılmaktadır. Daha sonra buhar fazdaki analitler, kolorimetrik, kromatografik veya diğer uygun yöntemlerle analiz edilmektedir. Uçuculaştırma yönteminin en önemli avantajı numune hazırlama prosedürlerine genellikle ihtiyaç duyulmamasıdır. Yöntemin dezavantajı ise yalnızca buharlaştırılabilen analitlere uygulanabilmesidir (Lappas ve Lappas, 2016). Bu yöntemde, eser elementin uçuculuğunun ve bu element ile matriks arasındaki uçuculuk

farkının yüksek olması gerekmektedir. Matriks, eser bileşenden uçurulabilir ya da eser bileşen matriksten uçurularak ayrılabilir. Daha fazla uçucu olanın uçurulması tercih edilmektedir (Hasercan Şahinbaş, 2011).

2.2.5. Elektrolitik biriktirme yöntemi

Elektrolitik kaplama, sulu bir ortamdaki metalik türün elektroliz yoluyla negatif yüklü bir elektrot (katot) üzerine biriktirilmesidir. Bu yöntem, bir elektrik akımının iletken bir ortamdan geçirilmesiyle elde edilen kimyasal bir değişiklik olarak düşünülebilir. İki elektrot (anot ve katot) boyunca bir voltaj uygulandığında, pozitif iyonlar elektronları kabul ettikleri katoda gider ve elektrot yüzeyinde nötr atomlar olarak birikirler (Kerr, Barker ve Walsh, 2002). Metallerin elektrokimyasal olarak biriktirilmesi birçok modern teknolojiye kullanılmaktadır. Uygun bir elektrik potansiyeli veya akımı uygulanınca, elektrolit içindeki hedef metal iyonları çalışan elektrot üzerinde biriktirilecektir (Wang, Ge, Zhuo, Guo ve Zhang, 2019).

2.2.6. Katı-faz ekstraksiyon yöntemi

Katı-faz ekstraksiyon tekniği, birçok farklı alanda uygulanan ve sıvı-sıvı ekstraksiyonuna alternatif olan bir yöntemdir. Bu ekstraksiyon tekniği, uzun işlem süresi, fazla miktarda organik çözücü kullanılması ve yüksek maliyetler gibi çeşitli dezavantajları ortadan kaldırmaktadır. Ticari katı-faz kartuşları tek kullanımlıktır ancak günümüzde moleküler baskılanmış polimerler gibi yeni geliştirilen malzemeler kullanılarak yeniden kullanılabilir kartuşlar üretilmektedir. Katı-faz ekstraksiyon tekniklerinin farklı çeşitleri bulunmaktadır; katı-faz mikroekstraksiyon, tüp içi katı-faz mikroekstraksiyon ve manyetik katı-faz ekstraksiyon bunlardan bazılarıdır (Badawy, El-Nouby, Kimani, Lim ve Rabea, 2022).

Dispersif katı-faz ekstraksiyonu, sorbentin numune matrisine (veya bunun ekstraktına) dağıldığı geleneksel katı-faz ekstraksiyonuna alternatif bir tekniktir. Örneğin, QuEChERS (hızlı, kolay, ucuz, etkili, sağlam ve güvenli) gıdalardaki pestisit kalıntılarının analizinde yaygın olarak kullanılan bir dispersif katı-faz ekstraksiyon yöntemidir. Şartlandırılmamış sorbent; numuneyi şeker, pigment, yağ asitleri veya diğer potansiyel girişim yapıcı bileşenlerden temizlemek için numune ekstraktına ilave edilmektedir (Chisvert, Cárdenas ve Lucena 2019).

Katı-faz ekstraksiyonunda, çalkalama veya kolon tekniği kullanılmaktadır. Çalkalama tekniğinde; katı-faz maddesi hedef analitin bulunduğu çözeltiye eklenmekte mekanik veya ultrasonik olarak çalkalama yapılmaktadır. Tutunma dengesi elde edildikten sonra katı-faz çözeltiden süzme veya dekantasyon yoluyla ayrılmaktadır. Ardından, uygun çözücü kullanılarak hedeflenen elementler desorbe edilip ölçülmektedir. Çalkalama tekniğinden daha yaygın olarak kullanılan kolon tekniğinde mini kolonlar kullanılmaktadır. Eser bileşenleri tutacak olan adsorban kolona doldurulmakta ve işlem öncesi uygun çözücünün kolondan geçirilmesiyle şartlandırma yapılmaktadır. Şartlandırılan kolondan örnek çözeltisi geçirildiğinde eser bileşenler bu kolondaki katı fazda tutunmaktadır. Katı-fazda adsorplanan analitler uygun yıkama elüsyonunun geçirilmesiyle toplanmakta ve derişimi tayin edilmektedir (Hasercan Şahinbaş, 2011).

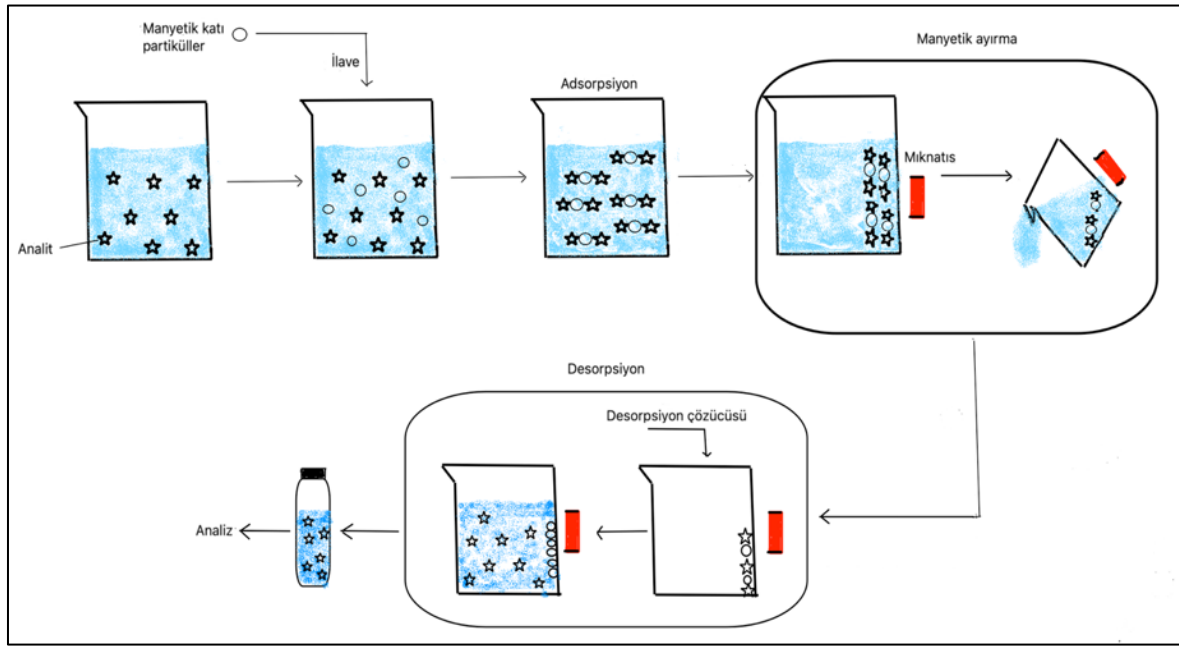
Katı-faz mikro ekstraksiyon yöntemi

Katı-faz mikro ekstraksiyon yöntemi, sıvı numunelerde veya tepe boşluğunda toplanan uçucu veya uçucu olmayan bileşenleri ekstrakte etmek için kullanılan etkili bir adsorpsiyon ve desorpsiyon tekniğidir. Bu ekstraksiyon yöntemi kullanılarak gaz kromatografisi ve sıvı kromatografisi ile analit tespiti yapılabilmektedir. Fiber üzerindeki kaplamanın polaritesini ve kalınlığını kontrol ederek ve diğer ekstraksiyon parametrelerini ayarlayarak düşük konsantrasyondaki analitler ile ölçülebilir sonuçlar elde edilebilmektedir (de Fatima Alpendurada, 2000).

Katı-faz mikro ekstraksiyonunda, fiber öncelikle şırınganın iğne kısmına çekilmekte ve ardından pistonla basılarak vial (septumlu kapakla kapatılmış) indirilmektedir. Bu yöntemde ekstraksiyon iki yolla gerçekleştirilmektedir: (1) fiberin sıvı, katı veya gaz fazdaki bir numune üzerinde kaldığı tepe boşluğu tekniği; (2) fiberin doğrudan sıvı numunelere daldırıldığı doğrudan daldırma tekniği. 100 µm polidimetil siloksan, 65 µm divinilbenzen/polidimetil siloksan, 75 µm karboksil/polidimetil siloksan ve 85 µm poliakrilat en yaygın kullanılan fiber kaplama materyalleridir (Balasubramanian ve Panigrahi, 2011).

Manyetik katı-faz ekstraksiyon yöntemi

Manyetik katı-faz ekstraksiyonu, hedef analitleri adsorbe etmek için sulu bir numuneye manyetik sorbentin eklendiği bir dispersif katı-faz ekstraksiyonu tekniğidir. Manyetik sorbent, harici bir manyetik alan uygulanarak kolayca ayrılmaktadır. Daha sonra analitler uygun bir çözücü ile desorbe edilmekte ve analiz edilecek olan sıvı fazı toplamak için tekrar manyetik ayırma gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.2). Geleneksel katı-faz ekstraksiyonu prosedürü ile karşılaştırıldığında, manyetik sorbentleri katı-faz ekstraksiyon kartuşlarına doldurmaya gerek yoktur. Bu sayede, katı-faz ekstraksiyonunda yaygın olarak gözlemlenen kolon tıkanması ve yüksek basınç sorunları en aza indirilmektedir. Ayrıca, harici bir manyetik alanla faz ayrımı, santrifüjleme ve filtrasyon adımlarına kıyasla daha basit ve hızlı bir işlemdir. Bu teknikte numune ve çözücü kullanım miktarı, sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemlerine göre daha azdır (Manousi ve diğerleri, 2020).



Şekil 2.2. Manyetik katı-faz ekstraksiyon yönteminin şematik gösterimi (Araslı, 2020)

Manyetik katı-faz ekstraksiyonunun verimini etkileyen faktörler

pH

pH değeri, analitin iyonlaşma derecesini ve adsorban malzemenin yüzey özelliklerini etkilediğinden analitin adsorbanlar tarafından adsorplanmasını doğrudan etkileyen önemli değişkenlerinden biridir (Mamman ve diğerleri, 2023). Analit ve adsorban yüzeyindeki

fonksiyonel gruplar, pH değerine göre protonasyona veya deprotonasyona uğramaktadır. Dolayısıyla, katı-faz ekstraksiyon çalışmalarında sulu çözeltinin pH değeri analitlerin geri kazanımlarını etkilemektedir (Çaylak, 2019).

Adsorban yüzeyinin nötr olduğu pH, sıfır yük noktası (PZC) olarak adlandırılmaktadır (Canpolat ve Altunkaynak, 2022). Çözeltinin pH'ı PZC'den düşük olduğunda adsorbanın yüzeyi pozitif yüklü hale gelmekte ve bu durum adsorbanın aktif bölgeleri ile katyonik maddeler arasında rekabet yaratmaktadır (Azalok, 2017). Kuvvetli asidik çözeltiler, adsorban yüzey protonasyonuna yani aktif bölgelerin hedef iyonlar yerine protonlar tarafından işgal edilmesine neden olmaktadır. Bu durum, ekstraksiyon verimliliğini azaltmaktadır. Ayrıca, yüksek pH değerlerinde adsorban yüzeyinde deprotonasyon olması ve hedef iyonların hidroksit türlerinin oluşması bir başka ekstraksiyon verimliliğinde azalma nedenidir (Sevgin, 2023).

Adsorban miktarı

Adsorban miktarı, adsorbatın belirli bir konsantrasyonu için adsorbanın tutma kapasitesini gösteren bir parametredir. Yapılan bir çalışmada, atık sudan 10 mg/L derişiminde 2,4-diklorofenölü uzaklaştırmak için en optimum adsorban miktarı belirlenmiştir. 5-80 mg adsorban miktarı aralığında çalışma yapılmış ve elde edilen sonuçlar 2,4-diklorofenölün ortamdaki uzaklaşma yüzdesinin 20 mg'a kadar arttığını ve ardından sabit kaldığını göstermiştir. Adsorban miktarının artırılması, hedef analitlerin adsorpsiyonu için daha fazla yüzey alanı ve aktif sorpsiyon bölgeleri sağlamaktadır. Ancak belirli bir noktada adsorpsiyon yüzeyi doymuş hale gelmektedir (Badu Latip ve diğerleri, 2021).

Adsorpsiyon süresi

Birçok çalışmada, denge ve maksimum adsorpsiyon kapasitesine yaklaşık 60 dakika adsorpsiyon süresinden sonra ulaşıldığı görülmüştür. Öte yandan, 12-24 saatte yapılan çalışmalarda bulunmaktadır (Sevgin, 2023). Mamman ve diğerleri (2023), hedef analitlerin (bisfenol A, 2,4-dinitrofenol ve 2,4-diklorofenol) manyetik adsorban kullanarak ortamdaki uzaklaştırılması için farklı kontak sürelerinde (0-120 dakika) deneme yapmışlardır ve 60 dakika adsorpsiyon süresinin en ideal olduğunu bulmuşlardır.

Yabancı iyonlar

Sulu ortamda iyonların birlikte bulunması denge adsorpsiyon kapasitesini etkilemektedir, fakat bu etkilerin arkasındaki mekanizma tam olarak net değildir. Bazı çalışmalar, etkileşen iyonların varlığının adsorpsiyon kapasitesini arttırdığını gösterirken bazıları adsorpsiyon kapasitesini azalttığını raporlamıştır (Azalok, 2017). Çalışmalardan birinde, Ag(I) ve Au(III) iyonlarının ekstraksiyon verimliliğini alkali metal iyonların (sodyum ve potasyum) etkilemediği, fakat toprak alkali metallerin (magnezyum veya kalsiyum) hedeflenen iyonların ekstraksiyon verimliliğini biraz azalttığı bulunmuştur (Jainae, Sanuwong, Nuangjamnong, Sukpirom ve Unob, 2010).

Elüent tipi ve hacmi

Sorbent kullanılarak yapılan ekstraksiyon işlemlerinde desorpsiyonda kullanılacak elüentin seçimi önemli bir parametredir. Bir çalışmada, adsorbe edilmiş disprozyum (III) iyonlarını sorbent (modifiye edilmiş nano gözenekli silika) yüzeyinden desorbe etmeye uygun bir elüent seçmek amacıyla bazı deneyler yapılmıştır. En uygun elüentin 1,0 M'lik nitrik asit olduğu ve nitrik asit hacminin yüksek bir ön-konsantrasyon faktörü elde edilmesi için 1,0 mL olması gerektiği belirlenmiştir (Berijani, Ganjali, Sereshti ve Norouzi, 2012).

Desorpsiyon süresi

Desorpsiyon süresi, analitlerin sorbentten geri kazanılmasında önemli rol oynamaktadır. Bir çalışmada, su numunelerinde benzen, toluen, etilbenzen ve ksilenleri belirlemek amacıyla manyetik katı-faz ekstraksiyon tekniği kullanılmıştır. 0,5-5 dakika aralığında yapılan optimizasyon çalışmasında, sorbentten (oktahedral yapılı $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{polidimetilsiloksan}$ manyetik nanopartiküller) geri kazanımın 1 dakikalık desorpsiyon süresinde en fazla olduğu ve daha uzun olan sürelerde geri kazanımın önemli miktarda değişmediği raporlanmıştır (Zhang, Huang, Huang, Zhong ve Chen, 2017). Başka bir çalışmada, 2,4-diklorofenoksiasetik asidin moleküler baskılanmış polimerden elüsyonu için en uygun desorpsiyon süresin 15 dakika olduğu bulunmuştur (Omid, Behbahani, Sadeghi Abandansari, Sedighi ve Shahtaheri, 2014).

2.3. Manyetik Nanoparçacıklar

2.3.1. Manyetik nanoparçacıkların özellikleri

Manyetik nanoparçacıklar, süperparamanyetik, ferrimanyetik ve ferromanyetik özellikleri nedeniyle harici bir manyetik alan boyunca yönlendirilebilen nano ölçekli (1-100 nm) parçacıklardır. Manyetik nanoparçacıklar, harici bir manyetik alan altında güçlü manyetik etkileşimler sergilemektedir. Manyetik nanopartiküller, genellikle iki ana bölümden (çekirdek ve kabuk) oluşmaktadırlar. Baskın bir kuantum etkisi sunan çekirdek, genellikle demir, nikel veya kobalt gibi manyetik elementleri ve bunlara karşılık gelen oksitleri içermektedir. Kabuk, çekirdeği ortamın kimyasal etkilerinden korumaktan sorumludur (Flores-Rojas, López-Saucedo, Vera-Graziano, Mendizabal ve Bucio, 2022). Son yıllarda, nanoteknoloji alanında yeni malzemelere olan ilgi artmıştır. Nanoteknoloji temelli materyallerden biri olan manyetik nanoparçacıklar; analitik kimya, biyolojik materyallerin manyetik olarak ayrımı, ilaç salımı sistemlerinde manyetik nanotaşıyıcılar ve radyo frekansı kontrollü manyetik nanoparçacıklar olarak kullanılmaktadır (Kudr ve diğerleri, 2017).

2.3.2. Manyetik nanoparçacıkların sentezi

Kaynaklara göre ortak çöktürme, mikroemülsiyon, termal ayrışma, solvotermal sentez, sonokimyasal reaksiyonlar, kimyasal indirgeme, mikrodalga destekli sentez yöntemi, lazer piroliz ve yanma sentezi gibi metotlar manyetik nanoparçacık sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Caner, 2021).

Ortak çöktürme yöntemi

Nanopartiküllerin sentezi için kullanılan en eski tekniklerden biri maddenin çözeltilerden çöktürülmesidir. Çöktürme reaksiyonlarında, metal öncüleri olan maddeler su gibi bir çözücü içinde çözülmekte ve çözünmeyen bir katı oluşturmak için çökeltici bir madde eklenmektedir. Fazla miktarda ve aynı boyutlu partikül elde edilmesi çöktürme reaksiyonlarının öne çıkan avantajlarıdır (Majidi, Zeinali Sehrig, Farkhani, Soleymani Goloujeh ve Akbarzadeh, 2016). Bu yöntemde sentezlenen nanoparçacıkların boyutu,

$\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ oranı, pH, karıştırma hızı, sıcaklık ve baz tipi gibi değişkenlerden etkilenmektedir (Sakallıoğlu, 2013).

Geleneksel olarak en fazla kullanılan teknik olan ortak çöktürme yönteminde; manyetit nanopartiküller oda veya daha yüksek sıcaklıkta güçlü bir bazik çözelti (amonyak solüsyonu gibi) ile farklı $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ oranlarındaki su ortamında ferrik ve ferröz tuzların birlikte çöktürülmesiyle elde edilmektedir. Demir tuzları çözeltisi ile çökeltici ajan arasındaki reaksiyon ekzotermiktir (Dudchenko, Pawar, Perelshtein ve Fixler, 2022). Manyetit oluşum mekanizması için aşağıda verilen genel reaksiyon önerilmektedir (Aprilia, Nandiyanto ve Ragadhita, 2023).



Mikroemülsiyon

Mikroemülsiyonlar, makro ölçekte homojen ve sıvılardan birinin veya her ikisinin nanoboyutlu alanlarında oluşan iki karışmayan sıvının nano ölçekli dispersiyonunda mikroheterojendir. Normal emülsiyon ve mikroemülsiyon arasındaki temel fark, partikül boyutu ve kararlılığıdır. Mikroemülsiyonlar termodinamik olarak kararlıdır, optik olarak izotropiktir ve genellikle kendiliğinden oluşmaktadır. Mikroemülsiyonlar, düşük arayüzey gerilimine, geniş arayüzey alanına ve hem suda hem de yağda çözünen bileşikleri çözme kapasitesine sahiptir. Yağ içinde su mikroemülsiyonunda metalik nanoparçacıkların hazırlanma prosedürü genelde metal tuzu ve bir indirgeyici madde içeren iki mikroemülsiyonun karıştırılmasından oluşmaktadır. İki mikroemülsiyonun karıştırılmasından sonra miseller arasındaki reaktan değişimi, Brownian hareketi, van der Waals kuvvetleri ve ters miseller arasındaki itici ozmotik ve elastik kuvvetlerin sonucu olarak su damlacıklarının çarpışması sırasında gerçekleşmektedir. Çarpışmalar, reaktanların birleşmesini, kaynaşmasını ve verimli bir şekilde karışmasını sağlamaktadır (Zielińska-Jurek, Reszeczyńska, Grabowska ve Zaleska, 2012).

Yağ içinde su mikroemülsiyonu aynı boyutta manyetik nanopartikül sentezi yapmak için sık kullanılan bir tekniktir. Öncelikle istenen reaktanları içeren mikroemülsiyonlar karıştırılmakta ardından mikrodamlacıklar çarpışmakta, birleşmekte ve tekrar kırılmaktadır.

Misellerin içinde oluşan çökelti uygun çözücünün eklenmesiyle süzülmekte ya da filtre edilmektedir (Bellikan, 2013).

Termal ayrışma

Geçiş metal oksitlerinden nanoparçacıklar çeşitli tekniklerle sentezlenebilmektedir. Yaygın olarak kullanılan termal ayrışma yönteminde metal-oleat öncüleri kullanılmaktadır. Metal-oleat öncülleri 1-oktadesen gibi yüksek kaynama noktalı çözücülerde termal olarak ayrıştırılmaktadır. Bu yöntemin dezavantajı elde edilen nanopartiküllerin küçük boyutlu olmasıdır. Bu yöntemle büyük boyutlu nanopartikül elde etmek zordur. Çoğu durumda, parçacıkların boyutu 10 ile 20 nm arasında değişmektedir (Ullrich, Rahman, Azhar, Kühn ve Albrecht, 2022).

Solvothermal sentez

Solvothermal sentez yöntemiyle nanoparçacık sentezinde yüksek sıcaklık (genellikle 100-1000°C) ve basınçtaki (1-10.000 atm) bir çözücü kullanılmaktadır. İşlem tipik olarak, otoklav gibi kapalı bir kaptaki gerçekleştirilmektedir (Choudhury, Paul, Goswami ve Deb, 2022).

Sonokimyasal reaksiyonlar

Sonokimyasal sentez yöntemi olarak da bilinen ultrasonik sentez yöntemi, nanopartiküllerin hazırlanmasında kullanılan en eski tekniklerden biridir. Kimyasal reaksiyonları artırmak için ultrasonu kullanan hızlı ve basit bir yöntemdir. Sıvılar ultrasonik ışınlama altında olduğunda ultrasonik kaviteasyon oluşacaktır. Bu kaviteasyonlar, kimyasal reaksiyonlar açısından bir dizi fiziksel ve kimyasal etkiye neden olmaktadır. Yüksek sıcaklık (5000°C'ye kadar), yüksek basınç (1000 atm'ye kadar) ve yüksek soğutma hızı gibi koşullar, bu sentez yönteminin avantajlarını (hızlı, süreç kolaylığı ve üretilen nanopartiküllerin kontrol edilebilir morfolojileri) oluşturmaktadır (Wang, Fuh, Dheen ve Senthil Kumar, 2021).

Mikroalga destekli sentez yöntemi

Mikroalga destekli sentez yöntemlerinde, süreci hızlandırmak ve daha iyi kalitede nanoparçacıklar üretmek için çökeltme sırasında mikroalga ışınımı uygulanmaktadır.

Mikrodalga destekli sentez yöntemleri ile metalik, inorganik ve polimerik nanopartiküller üretilmektedir. Mikrodalga destekli sentez yöntemleri kullanışlı ve ekonomiktir. Mikrodalga ıslak çökeltme sentez yöntemi, mikrodalga hidrotermal ve solvotermal sentez yöntemi, mikrodalga katı hal sentez yöntemi ve ultrasonik destekli mikrodalga sentez yöntemi mikrodalga destekli sentez yöntemlerinden bazılarıdır (Wang, Fuh, Dheen ve Senthil Kumar, 2021).

2.3.3. Manyetik nanoparçacıkların yüzeylerinin kaplanması

Manyetik nanoparçacıkların sentez yöntemlerini geliştirmek için çeşitli teknikler önerilmektedir. Sentezlenen bu nanoparçacıkların topaklanma ve kümeleşmeye karşı uzun süre kararlı olmaları önemlidir. Manyetik nanopartiküller, geniş yüzey alanları dolayısıyla kimyasal olarak reaktif olmalarının yanı sıra oksidasyondan ve topaklanmadan kolayca etkilenmektedirler. Normal sıcaklık ve basınçta, nanoparçacıkların yüzeyi hızla oksitlenmekte ve bu durum maddenin özelliklerini büyük ölçüde değiştiren ince bir oksit tabakası oluşmasına neden olmaktadır (Ansari, Kadhim, Hussein, Lafta ve Kianfar, 2022). Karbon, silika, değerli metaller, metal oksitler, organik polimerler ve yüzey aktif maddeler nanoparçacıkların kaplanmasında başarıyla uygulanmaktadır. Elektrostatik ve sterik itme olan iki itici kuvvetin biri veya ikisi üzerinde oynanarak manyetik parçacıkların kararlı hale gelmesi sağlanabilmektedir (Caner, 2021).

Organik kaplamalar

Organik kaplama, doğal (bitkisel, hayvansal) veya sentetik maddeden türetilen karbon bazlı polimerik zincirlerin oluşturduğu bir kaplama türüdür (Zanella ve Fedel, 2022). Doğal ve çevre dostu olan organik kaplama materyalleri, elektrostatik itmeyi ve hidrofobikliği artırarak nanoparçacıkların kümelenmesine karşı direnç oluşturmaktadır (Cartwright, Jackson, Morgan, Anderson ve Britt, 2020). Manyetik nanopartiküller, organik ajanlarla sentez sırasında veya sonrasında kaplanabilmektedirler (Caner, 2021).

Polimerler

Genellikle uzun zincirlere sahip düz veya dallı moleküller olan polimerler farklı fonksiyonel gruplar içermektedirler. Polimerler, kendine özgü yapıları nedeniyle nanoparçacıkların

kaplanmasında kullanılmaktadır. Bir parçacığın yüzeyine yerleştirildiklerinde onlara belirli özellikler ve işlevler katmaktadırlar. Polietilen glikol, polikaprolakton, polisorbit, polilaktik asit, dekstran ve kitosan gibi polimerler bu amaçla kullanılmaktadır. Polimerlerin çözünürlüğünün yüksek olması ve toksik olmaması bu kaplama materyallerinin pozitif yönleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Pinelli, Perale ve Rossi, 2020).

Yüzey aktif maddeler (sümfaktanlar)

Sümfaktan, yüzeyde birikme ve yüzeyin özelliklerini değıştirme eğiliminde olan yüzey aktif madde anlamına gelmektedir. Sıvı/sıvı, katı/sıvı veya sıvı/gaz arasındaki arayüzlerde aktiftirler. Nano-yüzey aktif madde, nanoparçacık ve yüzey aktif maddenin bir kombinasyonudur. Nanoparçacıklar, 100 nm'den küçük parçacık boyutuna sahiptirler. Bir yüzey aktif madde hem hidrofilik hem de hidrofobik kısımlardan oluşan amfifilik bir moleküldür. Nano yüzey aktif maddeler hem nanoparçacık hem de yüzey aktif maddenin özelliklerini göstermektedirler (Gupta, Yadav ve Sharma, 2021). Bir çalışmada manyetik kobalt nanoparçacıkların sentezinde farklı yüzey aktif maddeleri (stearik asit (alifatik), oleik asit (olefinik) ve elaidik asit (olefinik)) kullanılmış ve manyetik nanoparçacıkların boyutu, dağılımı ve havada kararlılığı kontrol edilmiştir. Alifatik asitlerle karşılaştırıldığında olefinik asitler, cis-izomerin bükülmüş şekli nedeniyle yüzey eğriliklerine sahip küçük parçacıklar üzerinde daha avantajlıdır. Deneyde, nanoparçacık kararlılığı üzerinde en zayıf performansı stearik asit göstermiştir, bu durumun stearik asidin doğrusal yapısı ve C=C çift bağına sahip olmaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Lu, Lu, Mayers, Herricks ve Xia, 2008).

İnorganik kaplamalar

Silika ve altın gibi inorganik kaplamalar, çeşitli biyomolekülleri parçacıkların yüzeyine koordine etmeye yardımcı olan çekirdek-kabuk yapıların oluşumu yoluyla oksit bazlı manyetik nanoparçacıklara kolloidal stabilite sağlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Oksit bazlı manyetik nanopartiküllerin yüzeyi üzerindeki inert silika kaplama nanopartiküllerin sıvı içinde topaklanmasını önlemektedir (Barick, Dutta, Gawali ve Hassan, 2022).

Metal oksitler

Titanyum dioksit, çinko oksit, kalay oksit, demir oksit (Fe_3O_4) ve bakır oksit metal oksitlerden bazılarıdır (Patil-Patankar ve Sanghvi, 2022). Bu inorganik nanopartiküller, nanokompozit kaplama üretmek için silan banyosuna eklenmektedirler. Örneğin, nano-titanyum dioksit parçacıkları içeren silan kaplama, daha kalın bir kaplama oluşumu ve gelişmiş bariyer özellikleri sunmaktadır (Jiang, Cao, Xiao, Zhu ve Lu, 2017). Aliminyum kaplı manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıkların fosforile moleküllere karşı seçiciliği titanyum ile kaplananlardan daha fazladır (Caner, 2021).

Değerli metaller

Altın yüzey özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir kaplama malzemesidir (Caner, 2021). Çoğu manyetik malzemenin yüzeyi, iyi tanımlanmış yüzey kimyasıyla uyumlu değildir. Manyetik nanoparçacıkların altınla kaplaması; iletkenlik, oksidasyon, optik özellikler, biyouyumluluk, amin/tiol terminal gruplarının işlevselleştirilmesi yoluyla biyoafinite ve manyetik çekirdeği topaklanmadan koruyarak kimyasal stabilite yönünden birçok avantaj sunmaktadır (Silva, Tavallaie, Sandiford, Tilley ve Gooding, 2016).

Karbon

Karbon, biyouyumluluğu, tüm pH aralığı boyunca kararlılığı ve kolay yüzey modifikasyonu nedeniyle mükemmel bir kaplama malzemesidir. Karbon kaplı manyetik nanoparçacıklar, alkalın veya asit ortamında yüksek stabilite, yüksek biyouyumluluk ve düşük toksisite göstermektedir (Malhotra ve diğerleri, 2020).

Silika

Silika (SiO_2), kimyasal kararlılığı ve yüzey modifikasyonlarının çok yönlülüğü nedeniyle manyetiti korumak için ideal bir malzeme olarak görülmektedir. Manyetik nanoparçacıkların silika ile kaplanması nanoparçacıkların degradasyonunu önlemekte ve yüzeyi diğer spesifik bağlayıcılar için birleştirme ajanları olarak kullanılabilen silanol grupları (Si-OH) ile fonksiyonelleştirilmektedir (de Mendonça ve diğerleri, 2019). Silika kaplama, bol miktarda yüzey hidroksil grubuna sahiptir, bu sayede nanoparçacıklar amin ve karboksil grupları gibi fonksiyonel gruplarla birleşebilmektedir (Li, Li, Yang, Liu ve Zhou, 2014). Silika kaplama,

manyetik çekirdeği korozyon ve/veya oksidasyondan koruyarak manyetik özelliklerinin devam etmesini sağlamaktadır. Ayrıca, manyetik nanopartikülleri hidrofilik yapmakta ve parçacıklar arası etkileşimleri ve topaklanmayı önleyerek biyolojik solüsyonlarda kolloidal stabilite sağlamaktadır (Iacoviță ve diğerleri, 2021).

Fe_3O_4 parçacıkların silika ile kaplanması için önerilen iki temel metodoloji vardır. Sol-jel yöntemine dayalı olan Stöber yöntemi kullanıldığında, silika bir sol-jel reaktifinin hidrolizi ve yoğunlaşması ile elde edilmektedir. Diğer bir yöntem olan mikroemülsiyon sentezinde ise nanoparçacıkların silika ile kaplanmasını kontrol etmek amacıyla miseller ve ters miseller kullanılmaktadır (Sevgin, 2023). Manyetik nanoparçacıkların yüzeyini silika ile kaplamak için Stöber yöntemi, sol-jel işlemi, aerosol pirolizi ve mikro emülsiyon gibi farklı metotlar olsa da Stöber yöntemiyle silika kaplama yapmak daha popülerdir. Stöber yönteminde herhangi bir yüzey aktif maddesine ihtiyaç duyulmamaktadır (Thangaraj, Jia, Dai, Liu ve Du, 2019). Bu yöntemde, tetraetil ortosilikat (TEOS) sulu amonyak ilavesi ile etanol içerisinde hidrolize edilmektedir (Iacoviță ve diğerleri, 2021). Silika kalınlığı, TEOS miktarının değiştirilmesiyle ayarlanabilmektedir (Volkan ve Kocabıyık, 2013).

Demir oksit parçacıklarının yüzeyinde silika kaplama olmasının bu parçacıkların topaklanmasını önleyebildiği ve kimyasal stabilitelerini koruyabildiği bilinmektedir. Moleküllerin birleşmesi ise elektromanyetik etkileşimlerin yanı sıra kovalent olmayan etkileşimler (hidrojen bağı, hidrofobik kuvvetler, van der Waals kuvvetleri veya elektrostatik) yoluyla olmaktadır. Biyomoleküller ve materyaller genellikle stabil bir ara katman aracılığıyla etkileşime girmektedirler. Ara katman, biyomoleküllerle reaksiyona giren yeterli miktarda fonksiyonel grup sağlamalıdır. En yaygın kullanılan fonksiyonel gruplar, kovalent bağlanma yoluyla biyomoleküllerle kolayca etkileşime giren aminlerdir (Khosroshahi ve Ghazanfari, 2012). Yüzey modifikasyonu ve işlevselleştirilmesi için çeşitli organosilanlar kullanılmaktadır. Organosilanlar arasında APTES, oksit yüzeylerini işlevselleştirmek için en yaygın kullanılan silan molekülüdür. APTES, bir silan molekülü başına bir amin grubuna sahiptir (Sypabekova, Hagemann, Rho ve Kim, 2022).

2.4. Analitik Metot Validasyonu

Validasyon, standartlara göre bir metodun belirlenen amaçlara uygunluğunu ve performansını değerlendirmek için yapılan bir test ve ölçme işlemidir. Miktersal analizlerde yeni bir metot

geliştirildiğinde aşağıda verilen validasyon parametreleri değerlendirilerek metodun uygunluğu test edilmektedir (Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, 2018).

*Seçicilik: ortamda potansiyel girişim yapan maddelerin (bozunma ürünleri ve matriks bileşenleri gibi) varlığında metodun hedef analiti ölçebilmesidir.

*Tespit limiti (limit of detection, LOD): analiz prosedürü uygulandığında numunedeki analitin güvenilir bir şekilde tespit edilebildiği en düşük miktardır.

$$LOD=(3 \times SD)/m \quad LOQ=(10 \times SD)/m$$

(SD: analiz koşulları uygulanarak yapılan en az 10 bağımsız çalışmanın standart sapma değeridir, m :kalibrasyon eğrisinin eğimi (Rahman, Hussain ve Asiri, 2019))

*Ölçüm limiti (limit of quantification, LOQ): test koşullarında, hedeflenen doğruluk ve hassasiyetle kantitatif olarak tespit edilebilecek en düşük analit konsantrasyonudur.

*Ölçüm aralığı: ölçüm aralığı, bir ölçülen büyüklük için tanımlanan, kabul edilen veya garanti edilen hata sınırlarının aşılmadığı ölçülen değerler aralığıdır. Ölçüm aralığında en az 5 konsantrasyon kullanılmalıdır.

*Lineerlik (doğrusallık): bu bölümde, analitik sinyal analit miktarıyla doğru orantılıdır.

*Doğruluk: Doğruluk, bir ölçümün, miktarın doğru veya kabul edilen değerine ne kadar yakın olduğunun ölçüsüdür.

Kesinlik: bir dizi ölçümün birbirine ne kadar yakın olduğunun ölçüsüdür.

-Tekrarlanabilirlik: aynı analistler tarafından, aynı ölçüm prosedürlerini ve sistemlerini kullanarak, aynı koşullar altında, farklı zamanlarda birden fazla analiz gerçekleştirildiğinde aynı sonucu elde etme kapasitesini ifade etmektedir.

-Tekrar üretilebilirlik: aynı veya farklı analistler tarafından, aynı veya farklı donanım kullanılarak ve aynı laboratuvarında yürütülen deneylerin sonuçları arasındaki uyum derecesini ifade eder.

Gerçeklik: çok sayıda test sonucunun aritmetik ortalaması ile gerçek veya kabul edilen referans değeri arasındaki uyumun yakınlığını ifade etmektedir.

-Hata (bias): ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki farktır.

-Geri kazanım: örnekte tespit edilen konsantrasyonunun örneğe eklenen analit konsantrasyonuna oranıdır.

*Sağlamlık: analitik bir yöntemin, yöntem parametrelerindeki (mobil faz bileşimi, kolon yaşı, kolon sıcaklığı vb.) ve çevresel faktörlerdeki (oda sıcaklığı, havanın nemi vb.) küçük değişikliklerden etkilenmeme kapasitesinin bir ölçüsüdür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Amonyak solüsyonu (%25) (NH_4OH)	Merck
Etanol	Merck
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck
Karvedilol	Ali Raif İlaç
(3-aminopropil)triethoksisilan (APTES)	Aldrich
Tetraetil Ortosilikat (TEOS)	Aldrich
Ticari insan serumu	Sigma-aldrich
Asetik asit	Sigma-aldrich
Amonyum asetat	Sigma-aldrich
Demir (III) klorür heksahidrat ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)	Sigma-aldrich
Demir (II) klorür tetrahidrat ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)	Sigma-aldrich
Hidroklorik asit (HCl) (%37)	Sigma-aldrich

3.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

UV-GÖR Spektrofotometresi	Analytik Jena
Deiyonize Su Cihazı	Millipore
Ultrasonik Banyo Cihazı	Alex Machine
Hassas Terazî	Ohaus
Mikropipet	Socorex
pH Metre	Mettler Toledo
Vakum Etüv Cihazı	Shanghai Yiheng Technology Co. Ltd.
Orbital Karıştırıcı	Allsheng
Mıknatıs (boy-40 mm, en-20 mm, kalınlık-10 mm)	Magneteksan

3.3. Çözücülerin ve Çözeltilerin Hazırlanması

3.3.1. Stok CRV çözeltisinin hazırlanması

10,0 mg CRV hassas terazi kullanılarak tartılmıştır. Tartılan CRV 15,0 mL'lik santrifüj tüpüne konulup 10 mL'ye etanol ile tamamlanmış ve ultrasonik banyoda çözünmesi

sağlanmıştır. Hazırlanan 1,0 mg/mL'lik CRV çözeltisi kullanıma kadar +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.

3.3.2. Ortam pH ayarı için asit/baz ve tampon çözeltileri hazırlanması

Ortam pH'ını ayarlamak için 1,0 M NaOH ve 1,0 M HCl çözeltileri hazırlanmıştır. 1,0 M NaOH elde etmek için 0,4 g NaOH 15 mL'lik santrifüj tüpü içinde 10 mL su ile çözülmüştür. 1,0 M HCl hazırlamak için %37'lik HCl'den 0,833 mL alıp su ile 10 mL'ye tamamlanmıştır.

Asetat tampon çözeltisi (pH: 6,0) hazırlamak için 11,7 g amonyum asetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) suda çözülmüş ve üzerine 500 μL 14,3 M asetik asit (CH_3COOH) ilave edilerek deiyonize su ile 100 mL'ye tamamlanmıştır.

3.3.3. Kalibrasyon için standartların hazırlanması

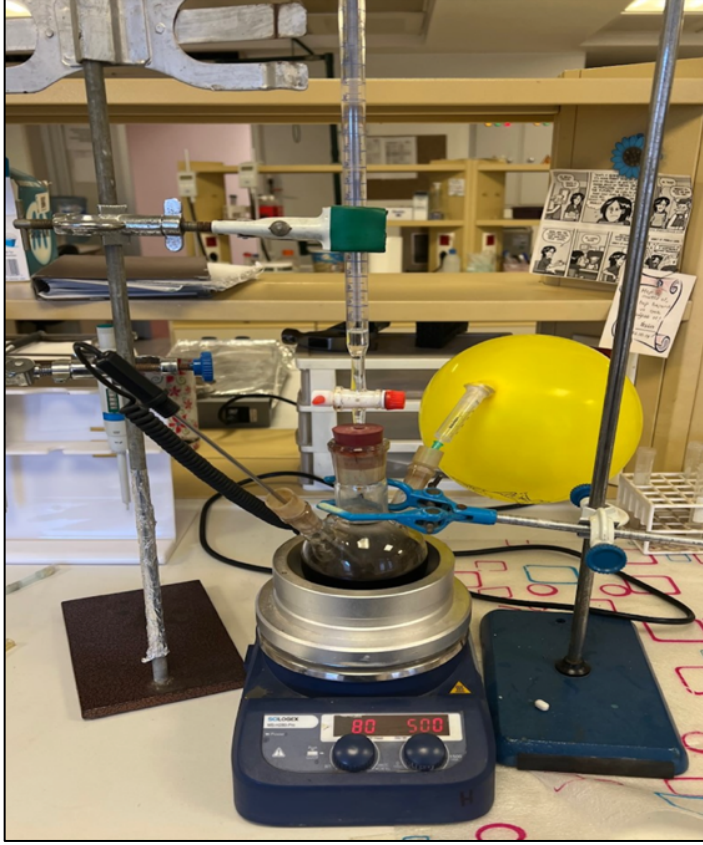
Sulu ve etanollü ortam için kalibrasyon standartları hazırlanmıştır. 1,0 mg/mL'lik CRV stok çözeltisinden mikropipet ile belli miktarlarda alınıp her biri su veya etanol ile 5,0 mL'ye tamamlanarak 1,0; 3,0; 5,0; 10,0; 20,0; 25,0 ve 50,0 $\mu\text{g/mL}$ derişimlerinde standartlar hazırlanmıştır.

3.4. Manyetik Katı-Faz Adsorbanı Sentezi

3.4.1. Manyetik demir oksit (Fe_3O_4) nanopartiküllerin sentezi

Manyetit sentezi sırasında birlikte çöktürme yöntemi kullanılmış ve kullanılan prosedür literatürde yer alan bir çalışmada (Su ve diğerleri, 2015) yapılan modifikasyon sonucu elde edilmiştir. 250,0 mL'lik üç-boyunlu balona 7,08 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (26,2 mmol) ve 2,604 g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (13,1 mmol) tartılmıştır. 120,0 mL distile su eklendikten sonra 500 rpm'de çözünme sağlanana kadar azot gazı altında karıştırılmıştır. Reaksiyon ortamının sıcaklığı 80°C'ye sabitlendikten sonra 15 mL %25'lik amonyak çözeltisi büretten damla damla üç-boyunlu balona eklenmiştir (bu sırada azot gazı sistem dışına alınmıştır). Reaksiyonun azot gazı altında 500 rpm'de 30 dakika boyunca devam etmesi sağlanmıştır (çözeltinin rengi siyaha dönmüştür) (Resim 3.1.). Manyetik Fe_3O_4 nanopartikül cam bir behere alınmış ve sıvı kısım dış bir mıknatıs yardımıyla birbirinden ayrılmıştır (Resim 3.2.). Manyetik Fe_3O_4

nanopartikül, deiyonize su ile 2 kez yıkanmış ardından vakum etüvünde 50°C’de 15 saat kurutulmuştur.



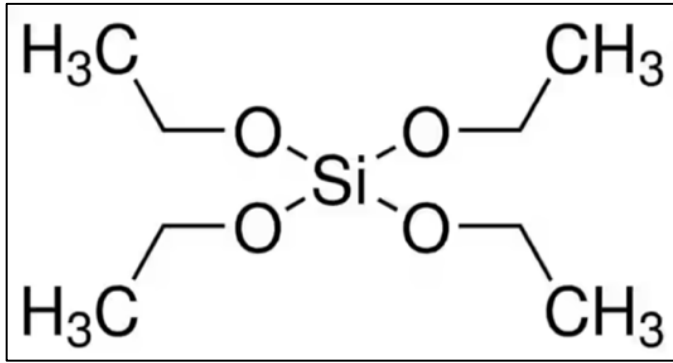
Resim 3.1. Fe₃O₄ nanopartikül sentezinde kullanılan düzenek



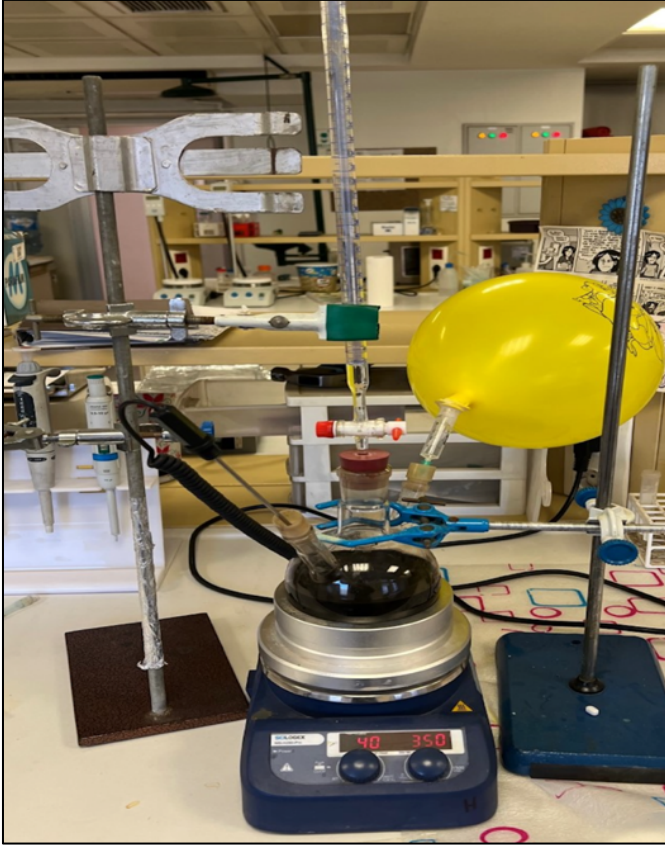
Resim 3.2. Sıvı kısım ile partiküllerin mıknatıs yardımıyla birbirinden ayrılması

3.4.2. Manyetik demir nanopartiküllerin silika ile kaplanması

Demir nanopartiküllerin silika ile kaplanması ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) sırasında literatürde verilen bir yöntem modifiye edilmiş (Li ve diğerleri, 2014) ve Stöber yöntemi ile silika kaplaması yapılmıştır. Demir nanopartiküllerin silika ile kaplanmasının nedeni hem nanopartikülleri oksidasyondan korumak hemde nanopartiküllerin aminler, karboksil grupları vb. gibi fonksiyonel gruplarla daha fazla işlevselleştirilmesine olanak sağlamaktır (Li ve diğerleri, 2014). Öncelikle, 900 mg Fe_3O_4 nanopartikül ve 300 mL etanol:su karışımı (5:1, v/v) (250 mL etanol, 50 mL su) üç-boyunlu balon içerisine konulmuş ve 20 dakika ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Süspansiyona sırasıyla 15 mL amonyak çözeltisi (%25) büretle ve 1,95 mL TEOS (Şekil 3.1) otomatik pipetle damla damla eklenmiştir. Bu işlem, 350 rpm karıştırma hızında (3 cm balık kullanılarak) gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon, 40°C’de 350 rpm karıştırma hızında ve azot gazı ortamında 8 saat boyunca devam ettirilmiştir (Resim 3.3). Reaksiyon ortamı bir behere aktarılmış ve kaplanan demir nanopartikül dış bir mıknatıs yardımıyla sıvı kısımdan ayrılarak 3 kez deionize su ile beherde yıkanmıştır (Resim 3.4). Ardından, beher içindeki nanopartiküller 50°C’de vakum etüvde 15 saat kurutulmuştur.



Şekil 3.1. TEOS kimyasal yapısı (Vasiljević ve diğerleri, 2017)



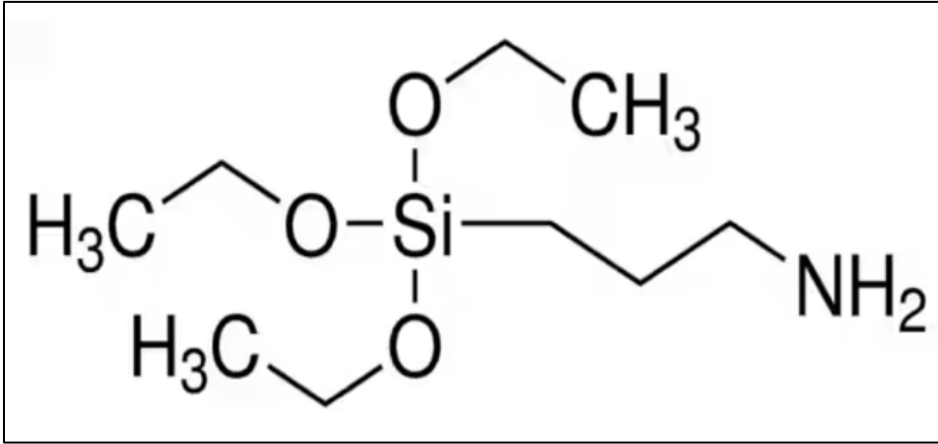
Resim 3.3. Manyetik demir nanopartiküllerin silika ile kaplanması



Resim 3.4. Sıvı kısımdan ayrılan silika kaplı nanopartiküller

3.4.3. Yüzeyin APTES'le kaplanması

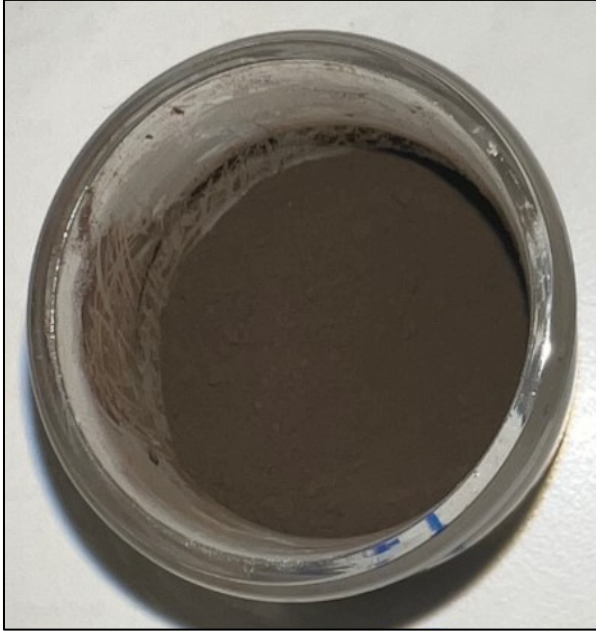
Vezin kap (15 mL) içerisine 3 mL etanol ve 105 μ L APTES (Şekil 3.2) konulmuş ve karışım 1 dakika düşük ayar da vortekslenmiştir. Ardından, 390 μ L TEOS eklenmiş ve 1 dakika vorteks yapılmıştır. Bu karışıma 180 mg silika kaplı demir nanopartikül eklenmiş ve 3 dakika ultrasonik banyoda tutulmuştur. Son olarak, 0,750 mL amonyak çözeltisi eklenmiş ve orbital karıştırıcıda 110 rpm'de 20 saat karışmaya bırakılmıştır (Resim 3.5). Sentez sonunda, nanopartiküller önce su sonra da etanol ile ikişer kez yıkanmış ve nanopartikül süspansiyonları sıvı kısım atıldıktan sonra vakum etüvünde 50°C'de 15 saat kurutulmuştur (Resim 3.6).



Şekil 3.2. APTES kimyasal yapısı (Chou, Chang ve Huang, 2019)



Resim 3.5. Yüzeyin APTES'le kaplanması sırasında kullanılan orbital karıştırıcı



Resim 3.6. Vakum etüvde kurutulan APTES kaplı manyetik nanopartiküller

3.4.4. CRV bağlanma çalışması

Öncelikle, 1,0 mg/ml derişiminde CRV stok çözeltisi etanol içinde hazırlanmıştır. Deiyonize su kullanarak 5,0 mL hacminde 20,0 $\mu\text{g/mL}$ derişiminde CRV çözeltileri 15 mL'lik santrifüj tüplerinde hazırlanmıştır. Hazırlanan CRV çözeltilerinin her birine 25 mg manyetik katı-faz adsorbanı eklenmiş ve 3 dakika ultrasonik banyoda tutulmuştur. Bağlanma çalışması, 150 rpm karıştırma hızında 30-210 dakika boyunca gerçekleştirilmiştir. Bu sürenin sonunda, dış mıknatıs yardımıyla manyetik katı-faz adsorbanı sıvı kısımdan ayrılmış (5 dakika sürecince) (Resim 3.7) ve bağlanma ortamından 3 mL küvete alınıp spektrofotometrede absorbans değerleri ölçülmüştür.



Resim 3.7. Mıknatıs yardımıyla manyetik katı-faz adsorbanının sıvı kısımdan ayrılması

3.5. CRV Adsorpsiyon (Bağlanma) ve Desorpsiyon (Bıraktırma) Parametrelerinin Optimizasyonu

3.5.1. Adsorpsiyon süresinin CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi

5 mL hacminde 20 µg/mL derişiminde sulu CRV çözeltileri (15 mL’lik deney tüpünde) içerisine 25 mg manyetik katı-faz adsorbanı eklenmiş ve 3 dakika ultrasonik banyoda tutulmuştur. Ardından, 30, 60, 90, 120, 150, 180 veya 210 dakika boyunca 150 rpm karıştırma hızında orbital çalkalayıcı da çalkalanmış ve bağlanma ortamından 3 mL küvete alınıp spektrofotometrede absorbans değerleri ölçülmüştür. Adsorpsiyon çalışmalarında okuma yapmadan önce kör çözeltisi olarak su kullanılmıştır. Tayin edilen CRV derişimi Eşitlik 3.1 (Gülbaharlı, 2019) kullanılarak gram polimer yüzeyine adsorplanan CRV miktarı, diğer bir deyişle adsorpsiyon kapasitesi, belirlenmiştir.

$$Q = \frac{(C_{\text{başlangıç}} - c_{\text{son}}) \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}} \right) \times V_{\text{çözelti}} (\text{L})}{m (\text{g})} \quad (3.1)$$

Q: adsorbanın gramı başına adsorplanan CRV miktarı (mg/g), $C_{\text{başlangıç}}$: bağlanma ortamındaki başlangıç CRV derişimi (mg/L), C_{son} : bağlanma çalışmasından sonra ortamdaki CRV derişimi (mg/L), $V_{\text{çözelti}}$: çözeltinin hacmi (L) ve m: adsorban kütlesi (g)

3.5.2. Ortamın pH değerinin CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi

Manyetik katı-faz adsorbanının CRV adsorpsiyonuna ortam pH’ının etkisini incelemek için pH 4, 5, 6, 7, 8 ve 9 değerlerinde çalışma yapılmıştır. 1,0 M HCl veya 1,0 M NaOH kullanılarak pH metre yardımıyla ortamın pH değeri ayarlanmıştır. Adsorpsiyon deneyleri 3.5.1’de belirtildiği şekilde ve 180 dakika adsorpsiyon süresi seçilerek yapılmıştır. pH değerine karşılık adsorplanan CRV miktarı grafiğe geçirilmiştir. Bu sayede, CRV adsorpsiyonunda optimum pH değeri tespit edilmiştir.

3.5.3. Partikül miktarının CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi

CRV adsorpsiyonuna partikül miktarının etkisini incelemek için 10 mg, 15 mg, 25 mg, 35 mg veya 45 mg manyetik adsorbanla adsorpsiyon deneyleri 3.5.1’de belirtildiği şekilde

gerçekleştirilmiştir. Belirlenen optimum değerler (pH: 6 ve adsorpsiyon süresi: 180 dakika) bu çalışmada kullanılmıştır.

3.5.4. İlk derişim değerin CRV adsorpsiyonuna etkisinin incelenmesi

Bu çalışma, bağlanma çalışmasının optimizasyonu amacıyla yapılmamıştır. Bu çalışma ile ilk konsantrasyon değerin CRV adrospsiyonuna olan etkisi gözlenmiştir. Manyetik adsorbanın CRV adsorpsiyonuna, ilk derişim değerin etkisini incelemek için 10, 20, 30, 40, 50, 75, 85, 100 ve 120 µg/mL derişim değerlerinde adsorpsiyon çalışmaları 3.5.1’de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Belirlenen optimum değerler (pH: 6, adsorpsiyon süresi: 180 dakika, partikül miktarı: 35 mg) bu çalışmada uygulanmıştır.

3.5.5. Desorpsiyon süresi optimizasyonu

CRV’nin desorpsiyon süresinin optimizasyonu için ilk olarak 20 µg/mL derişiminde sulu CRV örneği ile 3.5.1’de belirtildiği şekilde ve bulunan optimum koşullarda (pH: 6, adsorpsiyon süresi: 180 dakika ve partikül miktarı: 35 mg) çalışma yapılmıştır. Ardından, dış mıknatıs yardımıyla santrifüj tüpündeki polimerler tutulup sulu kısım dökülmüş ve yerine 5 mL etanol eklenmiştir. Desorpsiyon denemeleri 10, 25, 35, 45 ve 60 dakika süresince ve 150 rpm karıştırma hızında gerçekleştirilmiştir. Spektrofotometre ile okuma yapmadan önce kör çözelti olarak etanol kullanılmıştır. Desorpsiyon yüzdesi, Eşitlik 3.2 (Gülbaharlı, 2019) kullanılarak hesaplanmıştır.

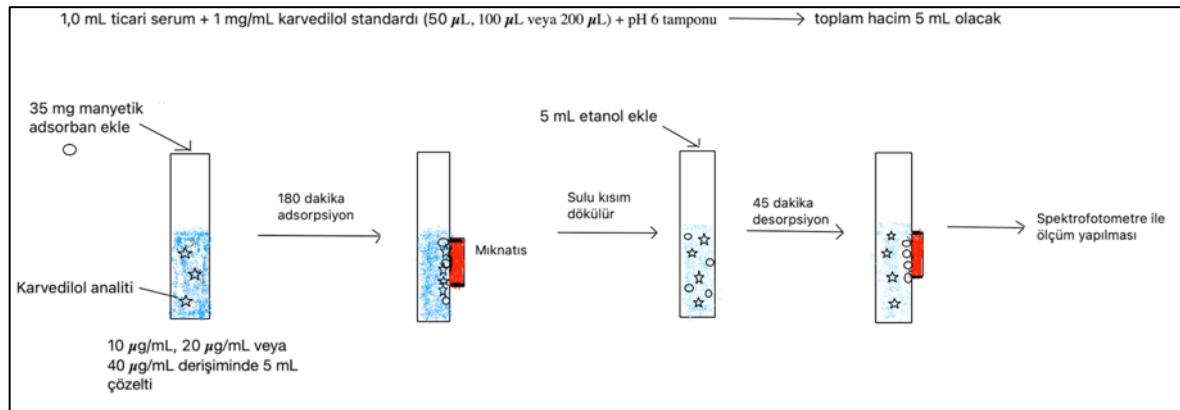
$$\% \text{Desorpsiyon} = \frac{\text{Desorpsiyon ortamındaki CRV derişimi}}{\text{Bağlanma ortamındaki başlangıç CRV derişimi}} \times 100 \quad (3.2)$$

3.6. Kalibrasyon çalışmaları

7 farklı konsantrasyon seviyesinde (1,0; 3,0; 5,0; 10,0; 20,0; 25,0 ve 50,0 µg/mL) standart çözeltiler (suda veya etanolde) spektrofotometrede okutularak kalibrasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Cihazda okuma yapmadan önce etanollü standartlar için kör örnek olarak etanol, sulu standartlarda kör örnek olarak su kullanılmıştır. Oluşturulan grafikte, x-ekseni CRV konsantrasyon değeri iken y-ekseni cihazda ölçülen absorbans değeridir. Kalibrasyon grafiğinin doğrusallık eşitliği $y=mx+n$ ’dir. m doğrunun eğimi, n ise doğrunun y eksenine olan kesişim noktasının y koordinatıdır (Osanmaz, Bayraktar ve Ergun, 2019).

3.7. Serum içeren örnekler ile geri kazanım, gün-içi ve günler-arası kesinlik çalışmaları

Geri kazanım, gün-içi ve günler-arası kesinlik çalışmaları, 10,0, 20,0 ve 40,0 µg/mL'lik derişim değerlerinde santrifüj tüpü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu değerler, doğrusal çalışma aralığının alt, orta ve üst kısmına karşılık geldiği için seçilmiştir. Ticari insan serumu içeren örneklerin hazırlanma ve analiz edilme prosedürü Şekil 3.3'te verilmiştir. Deneysel çalışmalar, 1 mL ticari insan serumu içeren ortama belirli hacimlerde CRV standardı (1 mg/mL CRV standardından 50, 100 veya 200 µL) eklenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Ortam pH'ı pH 6 tamponu kullanılarak ayarlanmış ve toplam hacim deiyonize su kullanılarak 5 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözeltiler, aynı gün içinde üç defa ve üç farklı günde analiz edilmiş ve ardından geri kazanım çalışmaları (n=3) yapılmıştır. Adsorpsiyon ve desorpsiyon aşamalarında, optimum seçilen şartlar (pH:6, adsorpsiyon süresi: 180 dakika, partikül miktarı: 35 mg ve desorpsiyon süresi: 45 dakika) kullanılmıştır.



Şekil 3.3. Serum içeren örneklerin hazırlanma ve analiz aşamaları

Her bir deney için, bağıl standart sapma (RSD) ve ortalama geri kazanım yüzdesi (X_{ort}) değerleri aşağıda verilen Eşitlik 3.3 ve Eşitlik 3.4 kullanılarak belirlenmiştir (Yıldız, 2023):

$$\%RSD = \frac{SD}{X_{ort}} \times 100 \quad (3.3)$$

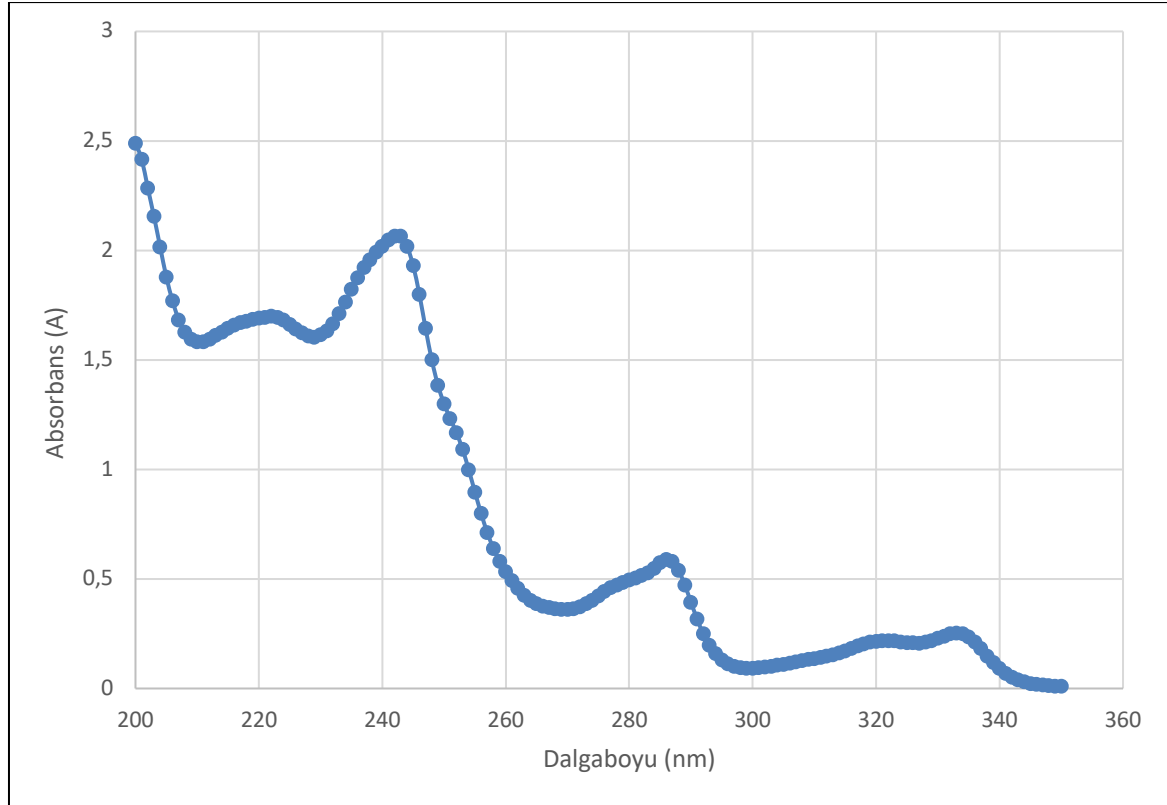
$$X_{ort} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n} \quad (3.4)$$

Yukarıdaki formüllerde standart sapma (SD), geri kazanım değerlerinin standart sapmasını; X_{ort} , geri kazanım değerlerinin ortalamasını; $X_1 \dots X_n$ ise geri kazanım değerlerini göstermektedir.

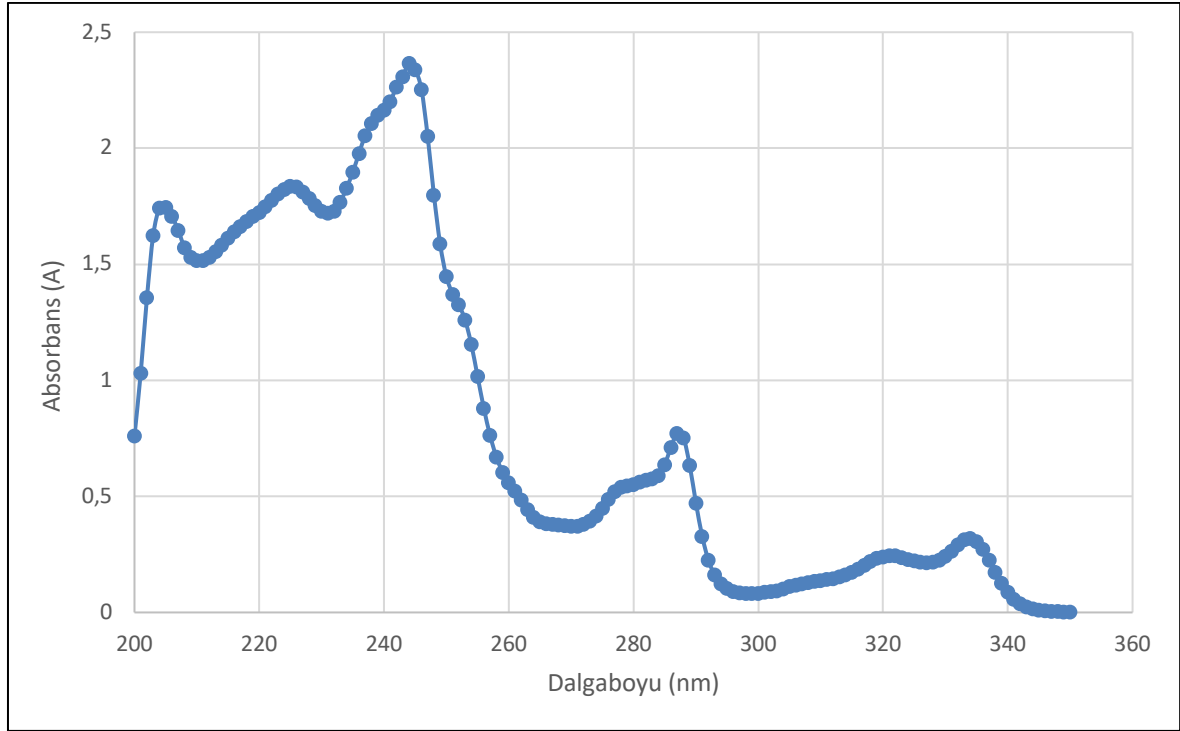
4. BULGULAR

4.1. CRV Kalibrasyon Doğrusu

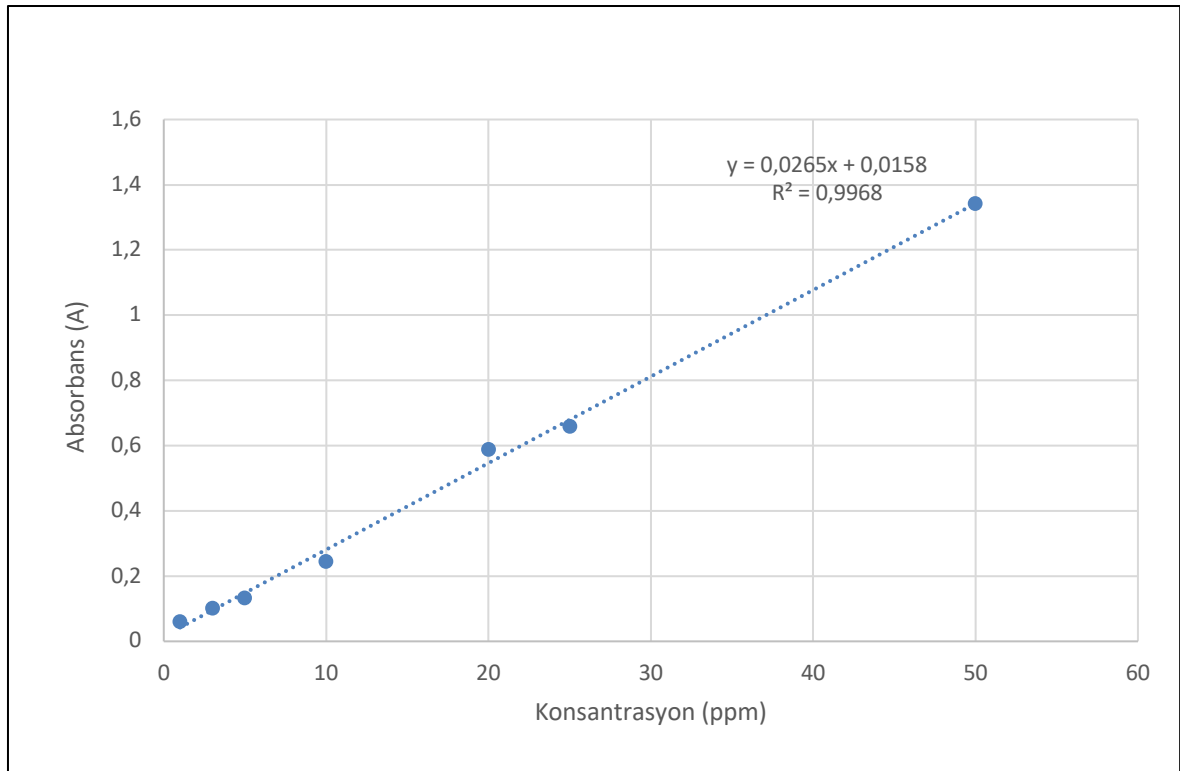
UV-GÖR spektrofotometre kullanılarak 200-350 nm aralığında yapılan spektrum taramasında, sulu ortamda CRV'nin 286 nm dalga boyunda maksimum absorbands verdiği saptanmıştır (Şekil 4.1). Etanollü ortamda ise CRV 287 nm dalga boyunda maksimum absorbands vermiştir (Şekil 4.2). 1-50 $\mu\text{g/mL}$ derişim aralığında sulu ortamda CRV için elde edilen absorbands değerleri Şekil 4.3'teki kalibrasyon doğrusunda gösterilmiştir. Aynı derişim aralığında etanollü ortam için elde edilen kalibrasyon doğrusu Şekil 4.4'te verilmiştir. Korelasyon katsayıları (r) sırasıyla 0,9984 ve 0,9998 olarak hesaplanmıştır.



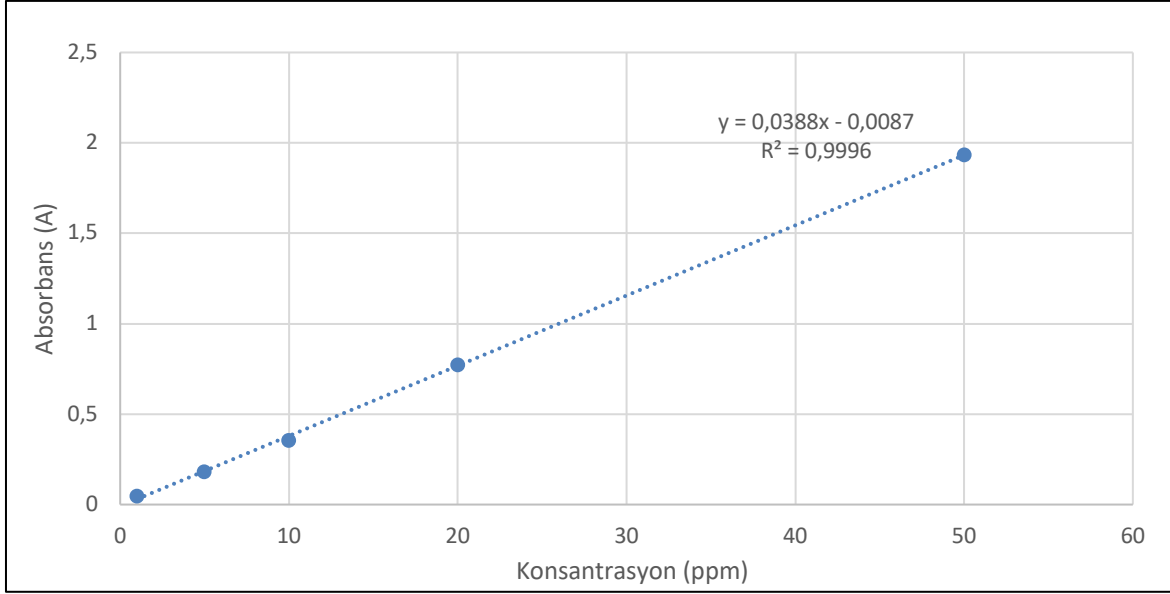
Şekil 4.1. 20 $\mu\text{g/mL}$ CRV çözeltisinin absorpsiyon spektrumu (sulu ortam)



Şekil 4.2. 20 µg/mL CRV çözeltisinin absorpsiyon spektrumu (etanollü ortam)



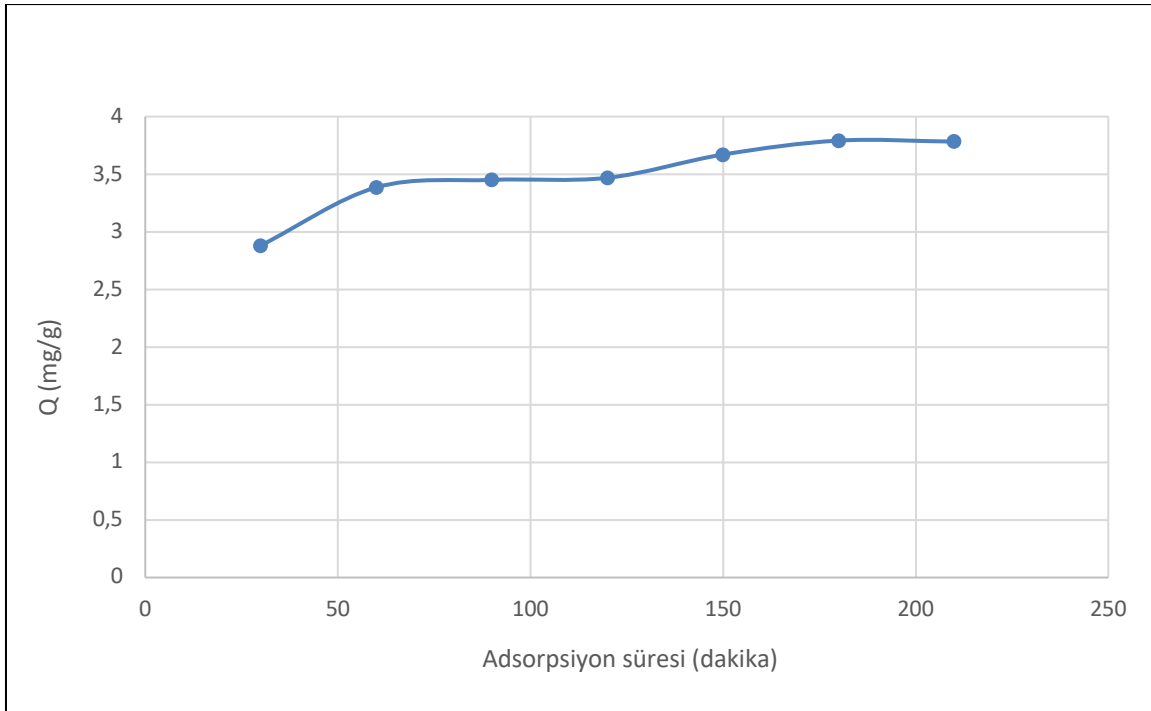
Şekil 4.3. Sulu ortamda gerçekleştirilen kalibrasyon çalışması



Şekil 4.4. Etanollü ortamda gerçekleştirilen kalibrasyon çalışması

4.2. Adsorpsiyon Süresinin CRV Adsorpsiyonuna Etkisi

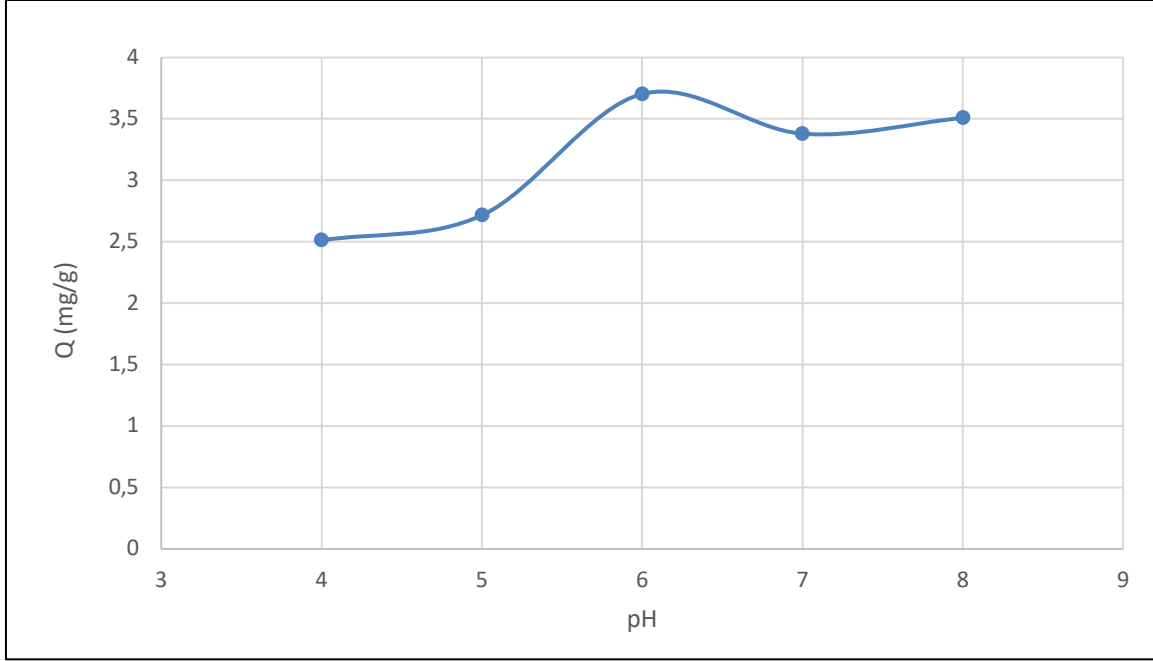
Sentezlenen manyetik adsorbanla farklı adsorpsiyon sürelerinde adsorplanan CRV miktarları belirlenmiştir. Elde edilen bu veriler kullanılarak farklı adsorpsiyon sürelerine göre adsorpsiyon kapasitesi grafiği çizilmiştir (Şekil 4.5). Q'nun en yüksek değerine (3,792 mg/g) 180 dakika adsorpsiyon süresinde ulaşıldığı belirlenmiştir.



Şekil 4.5. Adsorpsiyon süresinin CRV adsorpsiyon kapasitesine etkisi

4.3. Ortamın pH Değerinin CRV Adsorpsiyonuna Etkisi

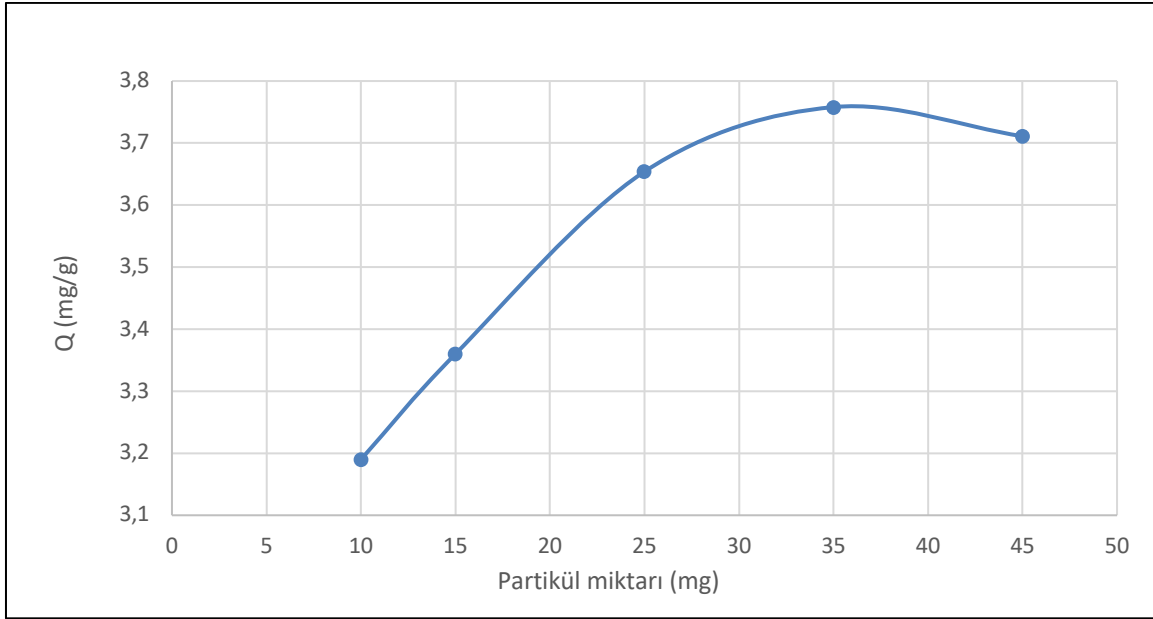
Farklı ortam pH değerlerinde, manyetik adsorbanla adsorplanan CRV miktarları belirlenmiştir. Bu sonuçlar kullanılarak pH değerine karşılık adsorpsiyon kapasitesi grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.6). Q değerinin ortam pH'ı 6 olduğunda en yüksek değerine (3,704 mg/g) ulaştığı saptanmıştır.



Şekil 4.6. Ortam pH değerinin CRV adsorpsiyon kapasitesine etkisi (adsorpsiyon süresi: 180 dakika)

4.4. Partikül Miktarının CRV Adsorpsiyonuna Etkisi

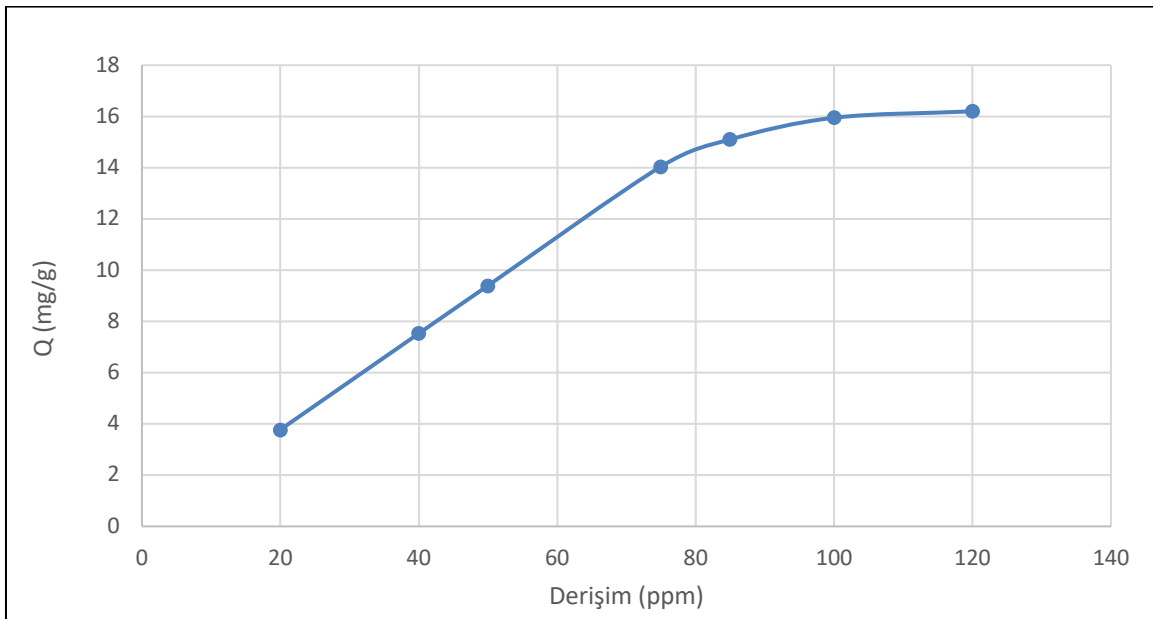
Farklı partikül miktarında, manyetik adsorbanla adsorplanan CRV miktarları hesaplanmıştır. Partikül miktarına göre CRV adsorpsiyon kapasitesi grafiği çizilmiştir (Şekil 4.7). Q değeri, partikül miktarı 35 mg olduğunda en yüksek değerine (3,758) ulaşmıştır.



Şekil 4.7. Partikül miktarının CRV adsorpsiyon kapasitesine etkisi (pH: 6 ve adsorpsiyon süresi: 180 dakika)

4.5. İlk Derişim Değerinin CRV Adsorpsiyonuna Etkisi

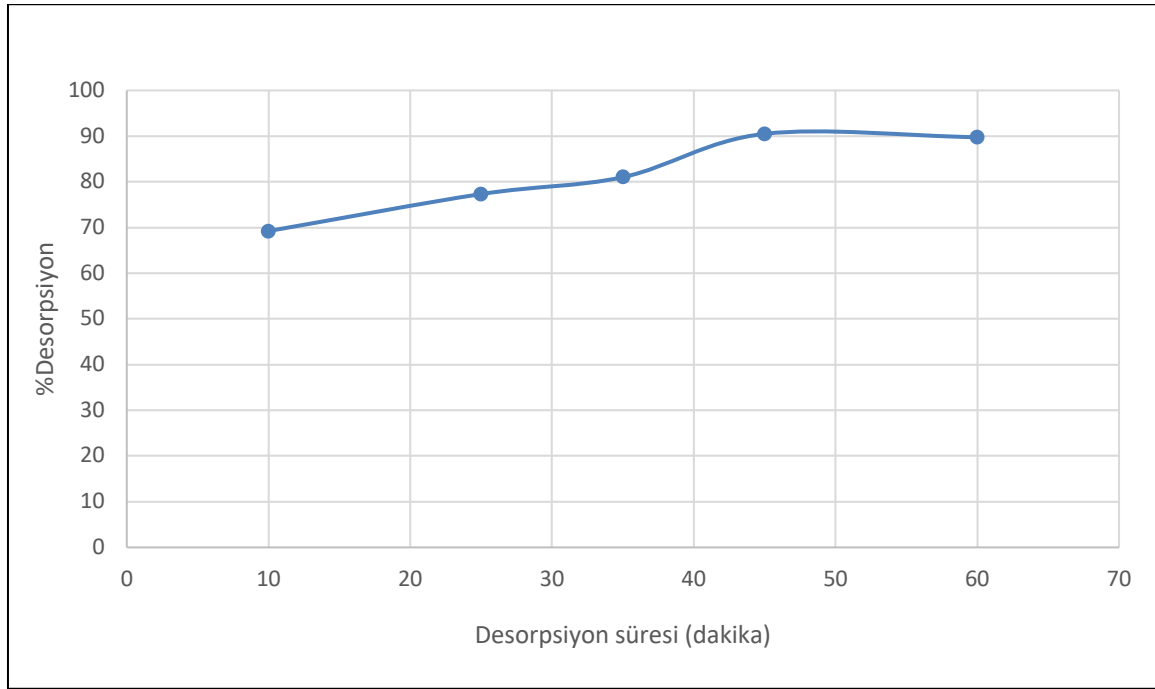
Sulu ortamda hazırlanan farklı CRV derişimlerinde, manyetik adsorbanın ortamdaki adsorpladığı CRV miktarları belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi CRV konsantrasyonu grafiğe geçirilmiştir (Şekil 4.8). Q değerinin, 100 $\mu\text{g/mL}$ CRV derişiminde en yüksek değere (15,949 mg/g) ulaştığı ve daha sonra önemli derecede değişmediği belirlenmiştir.



Şekil 4.8. CRV adsorpsiyon kapasitesine ilk CRV derişiminin etkisi (pH: 6, adsorpsiyon süresi: 180 dakika, partikül miktarı: 35 mg)

4.6. Desorpsiyon Süresinin Desorpsiyon Verimine Etkisi

Optimum desorpsiyon süresinin bulunması için diğer parametreler optimum koşullarda (pH: 6, adsorpsiyon süresi: 180 dakika, partikül miktarı: 35 mg) tutulurken desorpsiyon süresi 10 ile 60 dakika aralığında değiştirilmiştir. Desorpsiyon süresine göre %desorpsiyon grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.9). En fazla desorpsiyon yüzdesi (%90,503), 45 dakika desorpsiyon süresinde elde edilmiştir.



Şekil 4.9. Desorpsiyon süresinin desorpsiyon yüzdesine etkisi (pH: 6, adsorpsiyon süresi: 180 dakika, partikül miktarı: 35 mg)

4.7. Geliştirilen Yönteme Ait Analitik Parametrelerin Belirlenmesi

Kalibrasyon grafiğinin en düşük konsantrasyonu olan 1,0 µg/mL CRV çözeltisi deiyonize su veya etanol kullanılarak hazırlanmıştır. Sulu çözelti için 286 nm’de, etanollü çözelti için 287 nm’de 10 kez ölçüm alınarak hesaplanan LOD ve LOQ değerleri Çizelge 4.1’de gösterilmiştir. Ayrıca, bu çizelgede sulu ve etanollü standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon grafiklerine ait doğrusal aralık, eğim ve kesim noktası ve r değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.1. Kalibrasyon çalışması (n=10)

Doğrusal Aralık (µg/ml)	Eğim	Kesim noktası	r	LOD ^a (µg/mL)	LOQ ^b (µg/mL)
1,0-50,0 ^c	0,0265	0,0158	0,9984	0,2702	0,9006
1,0-50,0 ^d	0,0388	-0,0087	0,9998	0,2978	0,9927

^aLOD=(3xSD)/m, ^bLOQ= (10xSD)/m, ^cSulu ortam, ^dEtanollü ortam

Geliştirilen yöntemin tekrarlanabilirliği, gün-içi ve günler-arası çalışmalar yapılarak incelenmiştir. 35,0 mg sorbent kullanılarak optimum seçilen şartlarda çalışma yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.2 ve Çizelge 4.3'te verilmiştir.

Çizelge 4.2. Gün-içi çalışmalar (n=3)

CRV konsantrasyonu (µg/mL)	Gün-içi, RSD%
10,0	5,08
20,0	5,02
40,0	1,24

Çizelge 4.3. Günler-arası çalışmalar (n=3)

CRV konsantrasyonu (µg/mL)	Günler-arası, RSD%
10,0	1,95
20,0	1,37
40,0	2,40

Farklı derişimlerde (10,0 µg/mL; 20,0 µg/mL; 40,0 µg/mL) CRV serum üzerine eklenerek (pH: 6,0) geri kazanım çalışmaları gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar Çizelge 4.4'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Serum örneklerinden CRV geri kazanım çalışması (n=3)

Eklenen CRV konsantrasyonu (µg/mL)	Geri kazanım±RSD (%)
10,0	73,46±4,26
20,0	72,31±1,62
40,0	73,49±2,39

5. TARTIŞMA

Bu bölümde, bulgular kısmında sunulan deneysel sonuçlar değerlendirilmiştir.

5.1. Kalibrasyon Doğrusu Çalışmaları

Bu kısımda öncelikle spektrofotometrede CRV'nin sulu ve etanollü ortamda maksimum absorbans verdiği dalga boyu değerleri sırasıyla 286 ve 287 nm olarak belirlenmiştir. Literatür incelendiğinde UV spektrofotometre ile yapılan başka bir çalışmada, sulu CRV çözeltisinin benzer şekilde 286 nm'de maksimum absorbans verdiği raporlanmıştır (Shah vd., 2011). Ayrıca, elde edilen kalibrasyon eğrilerinin korelasyon katsayılarının 0,99 değerinden büyük olması çalışma aralığının doğrusal olduğunu göstermektedir (Yılmaz, 2013).

5.2. Adsorpsiyon Süresi Çalışmaları

Analit ve adsorban arasındaki temas süresi, adsorpsiyon işleminin performansını etkileyen kritik bir deneysel parametredir. Bu çalışmada, adsorpsiyon kapasitesi daha kısa adsorpsiyon sürelerinde daha düşük bulunurken 180 dakika adsorpsiyon süresinde en yüksek değerine ulaşmıştır. Daha uzun süre (210 dakika) adsorpsiyon yapmak ise adsorpsiyon kapasitesinde artışa neden olmamıştır. Kısaca, bu çalışmada adsorpsiyon süresinin adsorpsiyon kapasitesine olan etkisi incelendiğinde plato değerine 180 dakika da ulaşıldığı belirlenmiştir. Bu durum, başta fazla miktarda aktif bölgelerin olması ve yüksek çözünen madde konsantrasyonu gradyanı ile ilgilidir (Vojoudi ve diğerleri, 2017). Adsorpsiyon kapasitesinin adsorsiyon süresi ile arttığı ve daha sonra neredeyse sabit kaldığı benzer diagramlar başka çalışmalarda da elde edilmiştir. Tighadouini ve diğerleri (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, adsorplanan madde miktarının 5. dakikaya kadar hızlı bir şekilde arttığı ve daha sonra 25. dakikada doygunluğa ulaşana kadar adsorplanan madde miktarında daha sınırlı bir artış olduğu raporlanmıştır.

5.3. Ortam pH'ı Çalışmaları

Bağlanma ortamının pH'ı, adsorbanın adsorpsiyon prosesindeki performansını etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada ortam pH'ı 6,0 olduğunda, manyetik katı-faz adsorbanla

adsorplanan CRV miktarının en yüksek değerine ulaştığı belirlenmiştir. Başka bir çalışmada, CRV'nin fosforimetrik olarak tayininde en optimum pH 5,6 olarak seçilmiştir (Üncüoğlu, 2009). pH, hedef iyonların çözünürlüğünü, adsorbanın fonksiyonel grupları üzerindeki karşıt iyonların konsantrasyonunu ve reaksiyon sırasında analitin iyonlaşma derecesini etkileyebilmektedir (Bakar, Razak, Akbar, Daud ve Ali, 2021). Adsorbanlar üzerindeki yüzey fonksiyonel grupları, çözelti pH'ının artması veya azalmasıyla protonlanmakta veya proton kaybetmektedirler (Azalok, 2017).

5.4. Partikül Miktarının Etkisi Çalışmaları

Kullanılan manyetik adsorbanın miktarı arttıkça adsorplanan CRV miktarı artmış, 35 mg'da en yüksek değerine ulaşmış ancak 45 mg'da adsorpsiyon kapasitesinde artış olmamıştır. Literatür incelendiğinde benzer diagramların elde edildiği görülmektedir (Altun ve Parlayıcı, 2018; Pehlivan ve Kahraman, 2012). Bu durumun nedeni incelendiğinde, nanoparçacık miktarındaki artışın adsorpsiyonda kullanılacak aktif bölgelerin sayısında artışa neden olduğu ve adsorpsiyon kapasitesini arttırdığı düşünülmektedir (Edebalı, 2015). Öte yandan, belli bir plato değerine ulaşılmca partikül miktarı artırılrsa bile adsorpsiyon yüzdesinde önemli bir değişiklik olmamaktadır (Altun ve Parlayıcı, 2018). Bu çalışmada, plato değerine 35 mg manyetik adsorban kullanıldığında ulaşılmıştır.

5.5. İlk Derişim Değerinin Etkisi Çalışmaları

Sonuçlara göre CRV'nin ilk derişim değeri arttıkça adsorplanan CRV miktarı 100 µg/mL derişimine kadar artmış ve sonrasında önemli derecede değişmemiştir. Bu durumun nedeni, CRV konsantrasyonundaki artışın konsantrasyon gradyanının itici gücündeki artışa bağlı olarak CRV iyonlarının çözeltiden adsorban yüzeye difüzyonunu hızlandırmasıdır (Mohamed Amine ve diğerleri, 2012). Literatürde benzer diagramların elde edildiği derişim çalışmaları bulunmaktadır (Muslim, Syamsuddin, Salamun, Ramadhan ve Peiono, 2017; Qu, He, Guo, Tang ve Song, 2019).

5.6. Desorpsiyon Süresinin Etkisi Çalışmaları

Desorpsiyon süresi çalışmasında en fazla desorpsiyon veriminin 45 dakikada elde edildiği ve daha uzun süre (60 dakika) desorpsiyon yapmanın desorpsiyon yüzdesinde önemli bir

değişikliğe neden olmadığı görülmüştür. Optimum desorpsiyon süresinin belirlenmesi için yapılan başka bir çalışmada, desorpsiyon süresinin bazı piretroid kalıntılarının desorpsiyonuna olan etkisi incelenmiştir (Ren ve diğerleri, 2018). 2, 5, 8 ve 11 dakikalık desorpsiyon süresinde yapılan ölçümlerde en optimum desorpsiyon süresinin 8 dakika olduğu ve desorpsiyon süresi 11 dakikaya çıkarıldığında analit pik alanında artış olmadığı saptanmıştır.

5.7. Geliştirilen Spektrofotometrik Yönteme Ait Analitik Parametreler

Doğrusallık, LOD, LOQ, gün-içi ve günler-arası kesinlik ile doğruluk gibi parametreler hesaplanarak geliştirilen spektrofotometrik yöntemin, ticari insan serumu içeren numunelerde CRV tayini için uygunluğu kontrol edilmiştir.

Geliştirilen yöntemin doğrusal aralığını saptamak için kalibrasyon çalışmaları gerçekleştirilmiş ve elde edilen kalibrasyon verileri Çizelge 4.1’de gösterilmiştir. 0,99’den büyük korelasyon katsayısı (r : 0,9998) elde edilmesi kalibrasyon grafiğinin doğrusal olduğunu ispatlamaktadır. LOD ve LOQ değerleri en küçük derişime sahip etanollü standart çözelti (1,0 $\mu\text{g/mL}$) kullanılarak sırasıyla 0,2978 ve 0,9927 $\mu\text{g/mL}$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, metodun ticari serum içeren numunelerde düşük derişimlerde CRV tayinini mümkün kıldığını göstermektedir.

Gün-içi çalışmalara ait deneysel sonuçlar Çizelge 4.2’de, günler-arası çalışmalara ait sonuçlar Çizelge 4.3’te verilmiştir. Üç farklı derişimde (10,0; 20,0 ve 40,0 $\mu\text{g/mL}$) CRV içeren örneklerde gün-içi çalışmalarda düşük değerlerde bağıl standart sapma değerleri (%1,24-5,08) ve günler-arası çalışmalarda düşük bağıl standart sapma değerleri (%1,95-2,40) elde edilmesi yöntemin doğruluğunun yüksek olduğunu göstermektedir.

Geliştirilen yöntemle, serum içeren numunelerde CRV geri kazanım çalışmaları gerçekleştirilmiş ve elde edilen deneysel sonuçlar Çizelge 4.4’te verilmiştir. Geri kazanım çalışmalarında %72,31-73,49 arasında geri kazanım değerleri elde edilmiştir. Geri kazanım için kabul edilebilir değerler konsantrasyon ve analiz amacına göre farklılık göstermektedir ancak genel olarak %70-120 kabul edilebilir geri kazanım değerleridir (Bayraç ve Camızcı, 2020). Sonuç olarak, geliştirilen bu yöntemle düşük derişimdeki CRV’nin insan serumu gibi girişim yapan maddeler içeren bir matrikste tespit edilebileceği belirlenmiştir.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasında, yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan kavedilolün farklı ortamlarda tayini için manyetik katı-faz ekstraksiyonu ve UV-GÖR spektrofotometresinin beraber kullanıldığı bir yöntem geliştirilmiştir. Sentezlenen manyetik adsorban kullanılarak optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. CRV adsorpsiyonuna, adsorpsiyon süresinin, ortam pH'ının, partikül miktarının ve ilk derişim değerinin etkisi ve desorpsiyon verimine desorpsiyon süresinin etkisi incelenmiş ve optimum değerler belirlenmiştir. Deneyler sonrası, optimum desorpsiyon süresi 180 dakika, ortam pH'ı 6, partikül miktarı 35 mg ve desorpsiyon süresi 45 dakika olarak bulunmuştur. Bunların yanında, adsorpsiyon kapasitesi değerinin 100 µg/mL CRV derişiminde en yüksek değere ulaştığı ve daha yüksek derişim değerinde önemli oranda değişmediği görülmüştür. Ayrıca, geliştirilen yönteme ait validasyon parametreleri (LOD, LOQ, doğrusallık ve doğruluk) hesaplanmıştır. Doğrusal aralık 1-50 µg/mL, korelasyon katsayısı 0,9998, LOD değeri 0,2978 ve LOQ değeri 0,9927 olarak belirlenmiştir. Gün-içi tekrarlanabilirlik değerlerinde %RSD sonuçları 1,24-5,08, günler-arası tekrarlanabilirlik değerlerinde ise %RSD sonuçları 1,37-2,4 aralığında bulunmuştur. 10,0, 20,0 ve 40,0 µg/mL CRV derişim değerlerinde ticari insan serumunda gerçekleştirilen çalışmalarda geri kazanım değerleri %72,31-73,49 aralığında bulunmuştur. Sonuç olarak, geliştirilen bu yöntemle insan serumu içeren ortamda CRV miktar tayininin doğru ve hassas bir şekilde gerçekleştirilebileceği tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Al-Adl, S. M., Abdel-Aziz, L. M., and Mohamed, M. A. (2017). HPLC determination of carvedilol, candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide in their bulk and tablet dosage forms. *Analytical Chemistry Letters*, 7(2), 188-200.
- Altun, T. ve Parlayıcı, Ş. (2018). Sepiolit-kitosan kompozitlerinin sentezi ve bu kompozit ile sulu çözeltilerden Cr (VI) adsorpsiyonunun incelenmesi. *Selçuk Üniversitesi Mühendislik, Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6(2), 242-254.
- Ansari, M. J., Kadhim, M. M., Hussein, B. A., Lafta, H. A., and Kianfar, E. (2022). Synthesis and stability of magnetic nanoparticles. *BioNanoScience*, 12(2), 627-638.
- Aprilia, M. P., Nandiyanto, A. B. D. ve Ragadhita, R. (2023). Design of reactor for the production of Fe₃O₄ Nanoparticles. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*, 17, 01-07.
- Araslı, Ö. (2020). *Polipirrol kaplı manyetit krom türlemesinde kullanımı*. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 9.
- Armağan, R. (2023). *Manyetik katı faz ekstraksiyonu ile nikel ve kobalt tayininde biyokompozit kullanımı*. Yüksek Lisans Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 6-7.
- Arya, S. S., Kaimal, A. M., Chib, M., Sonawane, S. K., and Show, P. L. (2019). Novel, energy efficient and green cloud point extraction: technology and applications in food processing. *Journal of Food Science and Technology*, 56, 524-534.
- Aşçı, H. ve Özkula, S. (2016). Terapötik indeksi dar olan ilaçlarda etkileşimler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 23 (1).
- Azalok, K. A. (2017). *Adsorptive removal of nickel from aqueous solution by palm seeds-based magnetic biochar*. Master's thesis, Eastern Mediterranean University, Institute of Science and Technology, Famagusta, 10-11.
- Badawy, M. E., El-Nouby, M. A., Kimani, P. K., Lim, L. W., and Rabea, E. I. (2022). A review of the modern principles and applications of solid-phase extraction techniques in chromatographic analysis. *Analytical Sciences*, 38(12), 1457-1487.
- Badu Latip, N. M., Gopal, K., Suwaibatu, M., Hashim, N. M., Rahim, N. Y., Raoov, M., Yahaya, N., and Mohamad Zain, N. N. (2021). Removal of 2,4-dichlorophenol from wastewater by an efficient adsorbent of magnetic activated carbon. *Separation Science and Technology*, 56(2), 252-265.
- Bakar, A. A. A., Razak, N. F., Akbar, N. A., Daud, N. M., and Ali, K. A. M. (2021). Removal of Cr (III) from industrial wastewater using coconut shell carbon and limestone as adsorbent. *IOP conference series: Earth and Environmental Science*, 646(1), 012063.
- Balasubramanian, S., and Panigrahi, S. (2011). Solid-phase microextraction (SPME) techniques for quality characterization of food products: a review. *Food and Bioprocess Technology*, 4, 1-26.

- Barick, K. C., Dutta, B., Gawali, S. L., and Hassan, P. A. (2022). Oxide-based magnetic nanoparticles: preparation, properties, functionalization, and applications in biomedical and environmental fields. In P. A. Hassan, B. Balakrishnan, and A. K. Tyagi (Eds.), *Fundamentals and Industrial Applications of Magnetic Nanoparticles*. Singapore: World Scientific Publishing, 255-289.
- Bayraç, C. ve Camızcı, G. (2020). HPLC metodu ile patulin tayininde tek laboratuvar metot validasyon çalışması. *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 9(1), 285-296.
- Beattie, K., Phadke, G., and Novakovic, J. (2013). Carvedilol. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 38, 113-157.
- Bellikan, E. C. (2013). *Yüzeyi polimer kaplı magnetit nano taneciklerin yeni bir yöntemle tek basamakta elde edilmesi*. Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 21-23.
- Benkel, T., Zimmermann, M., Zeiner, J., Bravo, S., Merten, N., Lim, V. J. Y., Fabienne Matthees, E. S., Drube, J., Miess-Tanneberg, E., Malan, D., Szpakowska, M., Monteleone, S., Grimes, J., Koszegi, Z., Lanoiselée, Y., O'Brien, S., Pavlaki, N., Dobberstein, N., Inoue, A., Nikolaev, V., Calebiro, D., Cheigné, A., Sasse, P., Schulz, S., and Kostenis, E. (2022). How Carvedilol activates β 2-adrenoceptors. *Nature Communications*, 13(1), 7109.
- Berijani, S., Ganjali, M. R., Sereshti, H., and Norouzi, P. (2012). A selective modified nanoporous silica as sorbent for separation and preconcentration of dysprosium in water samples prior to ICP-OES determination. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 92(3), 355-365.
- Caner, C. (2021). *Manyetik katı faz ekstraksiyonu metodu ile bazı ağır metal iyonlarının monoutırılması ve USN-ICP-OES ile tayini*. Doktora Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, 11-28.
- Canpolat, M., ve Altunkaynak, Y. (2022). Sulu çözeltilerden nikel (II) iyonlarının uzaklaştırılmasında portakal kabuğu atığının kullanılması: Denge, kinetik ve termodinamik çalışmalar. *Journal of Advanced Research in Natural and Applied Sciences*, 8(2), 322-339.
- Cartwright, A., Jackson, K., Morgan, C., Anderson, A., and Britt, D. W. (2020). A review of metal and metal-oxide nanoparticle coating technologies to inhibit agglomeration and increase bioactivity for agricultural applications. *Agronomy*, 10(7), 1018.
- Chisvert, A., Cárdenas, S., and Lucena, R. (2019). Dispersive micro-solid phase extraction. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 112, 226-233.
- Chou, C. Y., Chang, S. M., and Huang, W. T. (2019). Effects of mono-dentate and bi-dentate ligands on adsorption characteristics of Cu-ion-imprinted hybrids. *Research on Chemical Intermediates*, 45, 6043-6059.

- Choudhury, S., Paul, S., Goswami, S., and Deb, K. (2022). Methods for nanoparticle synthesis and drug delivery. In A. D. Talukdar, S. D. Sarker, and J. K. Patra (Eds.), *Advances in Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems*. New Delhi: Elsevier, 21-44.
- Çaylak, O. (2019). *Polimerik reçine ile cıva türlemesi ve manyetik nanoparçacık kullanımıyla eser elementlerin katı faz ekstraksiyonu*. Doktora Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Denizli, 39.
- de Fatima Alpendurada, M. (2000). Solid-phase microextraction: a promising technique for sample preparation in environmental analysis. *Journal of Chromatography A*, 889(1-2), 3-14.
- de Mendonça, E. S. D. T., de Faria, A. C. B., Dias, S. C. L., Aragón, F. F., Mantilla, J. C., Coaquira, J. A., and Dias, J. A. (2019). Effects of silica coating on the magnetic properties of magnetite nanoparticles. *Surfaces and Interfaces*, 14, 34-43.
- Dominguez, R. F., da Costa-Hong, V. A., Ferretti, L., Fernandes, F., Bortolotto, L. A., Consolim-Colombo, F. M., Egan, B. M., and Lopes, H. F. (2019). Hypertensive heart disease: Benefit of carvedilol in hemodynamic, left ventricular remodeling, and survival. *SAGE Open Medicine*, 7, 1-2.
- Dudchenko, N., Pawar, S., Perelshtein, I., and Fixler, D. (2022). Magnetite nanoparticles: Synthesis and applications in optics and nanophotonics. *Materials*, 15(7), 2601.
- Dulin, B., and Abraham, W. T. (2004). Pharmacology of carvedilol. *The American Journal of Cardiology*, 93(9), 3-6.
- Edebali, S. (2015). Alternative composite nanosorbents based on Turkish perlite for the removal of Cr (VI) from aqueous solution. *Journal of Nanomaterials*, ID697026, 1-7.
- Eiamart, W., Prompila, N., Jumroen, Y., Sayankuldilok, N., Chariyavilaskul, P., and Wittayalertpanya, S. (2022). A simple LC-MS/MS method for pharmacokinetic study of carvedilol and 4/-hydroxyphenyl carvedilol at a low dose. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 17(3), 231.
- Fisher, L. D., and Moyé, L. A. (1999). Carvedilol and the Food and Drug Administration approval process: an introduction. *Controlled Clinical Trials*, 20(1), 1-15.
- Flores-Rojas, G. G., López-Saucedo, F., Vera-Graziano, R., Mendizabal, E., and Bucio, E. (2022). Magnetic nanoparticles for medical applications: Updated review. *Macromol*, 2(3), 374-390.
- Gadapea, H., and Parikh, K. (2011). Quantitative determination and validation of carvedilol in pharmaceuticals using quantitativenuclear magnetic resonance spectroscopy. *Analytical Methods*, 3, 2341-2347.
- Gupta, S. M., Yadav, P., and Sharma, S. K. (2021). Synthesis and properties. In D. B. Tripathy, A. Gupta, A. K. Jain, and A. Mishra (Eds.), *Surfactants from Renewable Raw Materials*. Boca Raton: CRC Press, 165-178.

- Guven, E., and Ozturk, F. (2023). Simple sensor application: determination of electrochemical properties of carvedilol in CPE based on zinc oxide nanoparticles and development of the method for its determination in pharmaceutical samples. *Hittite Journal of Science and Engineering*, 10(1), 43-48.
- Gülbaharlı, S. (2019). *Furosemid tayini için manyetik moleküler baskılanmış polimer geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 26-28.
- Hamed, R., Awadallah, A., Sunoqrot, S., Tarawneh, O., Nazzal, S., AlBaraghtli, T., Sayyad, J. A., and Abbas, A. (2016). pH-dependent solubility and dissolution behavior of carvedilol-case example of a weakly basic BCS class II drug. *Aaps Pharmscitech*, 17, 418-426.
- Hamidi, S., Soltani, S., and Jouyban, A. (2015). A dispersive liquid-liquid microextraction and chiral separation of carvedilol in human plasma using capillary electrophoresis. *Bioanalysis*, 7(9), 1107-1117.
- Hasercan Şahinbaş, D. (2011). *Katı faz ekstraksiyonu ile bazı metal iyonlarının zenginleştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 12-19.
- Heidari, H., and Limouei-Khosrowshahi, B. (2019). Magnetic solid phase extraction with carbon-coated Fe₃O₄ nanoparticles coupled to HPLC-UV for the simultaneous determination of losartan, carvedilol, and amlodipine besylate in plasma samples. *Journal of Chromatography B*, 1114, 24-30.
- Iacoviță, C., Fizeşan, I., Nitica, S., Florea, A., Barbu-Tudoran, L., Dudric, R., Pop, A., Vedeau, N., Crisan, O., Teteau, R., Loghin F., and Lucaciu, C. M. (2021). Silica coating of ferromagnetic iron oxide magnetic nanoparticles significantly enhances their hyperthermia performances for efficiently inducing cancer cells death in vitro. *Pharmaceutics*, 13(12), 2026.
- Islam, M. S., Sultan, M. Z., Islam, M. S., Simol, H. A., and Salam, M. A. (2023). Development and validation of a new method for simultaneous estimation of ramipril and carvedilol by HPLC. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 26(1), 15-19.
- İnternet: Cayman Chemical. (2022). Product Information: Carvedilol. Web: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/15418.pdf> adresinden 22 Haziran 2023'te alınmıştır.
- İnternet: Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü. (2018). Kimyasal ve fiziksel analizlerde metot validasyonu/verifikasyonu rehberi. Web: https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Kont/Kimyasal_Fiziksel_Val_Ver_Rehberi.pdf adresinden 22 Ekim 2023'te alınmıştır.
- İnternet: PubChem. (2023). Carvedilol. Web: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2585> adresinden 18 Haziran 2023'te alınmıştır.
- İnternet: Wikipedia. (2023). Web: <https://en.wikipedia.org/wiki/Carvedilol#Pharmacology> adresinden 11 Temmuz 2023'de alınmıştır.

- Jainae, K., Sanuwong, K., Nuangjamnong, J., Sukpirom, N., and Unob, F. (2010). Extraction and recovery of precious metal ions in wastewater by polystyrene-coated magnetic particles functionalized with 2-(3-(2-aminoethylthio) propylthio) ethanamine. *Chemical Engineering Journal*, 160(2), 586-593.
- Janjanam, K. C., and Kumar-Bimireddy, B. P. (2017). Analysis of carvedilol and its metabolite in human plasma using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *International Journal of PharmTech Research*, 10(4), 256-264.
- Jiang, C. C., Cao, Y. K., Xiao, G. Y., Zhu, R. F., and Lu, Y. P. (2017). A review on the application of inorganic nanoparticles in chemical surface coatings on metallic substrates. *RSC Advances*, 7(13), 7531-7539.
- Joubert, A., Kellermann, T., Joubert, A., van der Merwe, M., Norman, J., Castel, S., Sliwa, K., Maartens, G., Sinxadi, P., and Wiesner, L. (2022). Simultaneous determination of carvedilol, enalaprilat, and perindoprilat in human plasma using LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic pilot study. *Chromatographia*, 85(5), 455-468.
- Kerr, C., Barker, D., and Walsh, F. (2002). Electrolytic deposition (electroplating) of metals. *Transactions of the IMF*, 80(2), 67-72.
- Khezeli, T., and Daneshfar, A. (2017). Development of dispersive micro-solid phase extraction based on micro and nano sorbents. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 89, 99-118.
- Khosroshahi, M. E., and Ghazanfari, L. (2012). Synthesis and functionalization of SiO₂ coated Fe₃O₄ nanoparticles with amine groups based on self-assembly. *Materials Science and Engineering: C*, 32(5), 1043-1049.
- Kudr, J., Haddad, Y., Richtera, L., Heger, Z., Cernak, M., Adam, V., and Zitka, O. (2017). Magnetic nanoparticles: From design and synthesis to real world applications. *Nanomaterials*, 7(9), 243.
- Kyle, P. B. (2017). Toxicology: GCMS. In H. Nair, and W. Clarke (Eds.), *Mass Spectrometry for the Clinical Laboratory*. Cambridge, MA: Academic Press, 131-163.
- Lappas, N. T., and Lappas, C. M. (2016). Chapter 9: Sample preparation. In N. T. Lappas, and C. M. Lappas (Eds.), *Forensic Toxicology: Principles and Concepts*. Cambridge, MA: Academic Press, 143-160.
- Leonetti, G., and Egan, C. G. (2012). Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vascular Health and Risk Management*, 8, 307-322.
- Li, S., Li, N., Yang, S., Liu, F., and Zhou, J. (2014). The synthesis of a novel magnetic demulsifier and its application for the demulsification of oil-charged industrial wastewaters. *Journal of Materials Chemistry A*, 2(1), 94-99.
- Lopez, F. (1999). Ion-exchange processes in the food industry. *Environment Protection Engineering*, 25(1), 103-110.

- Lu, Y., Lu, X., Mayers, B. T., Herricks, T., and Xia, Y. (2008). Synthesis and characterization of magnetic Co nanoparticles: a comparison study of three different capping surfactants. *Journal of Solid State Chemistry*, 181(7), 1530-1538.
- Majidi, S., Zeinali Sehrig, F., Farkhani, S. M., Soleymani Goloujeh, M., and Akbarzadeh, A. (2016). Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(2), 722-734.
- Malhotra, N., Audira, G., Chen, J. R., Siregar, P., Hsu, H. S., Lee, J. S., and Hsiao, C. D. (2020). Surface modification of magnetic nanoparticles by carbon-coating can increase its biosafety: Evidences from biochemical and neurobehavioral tests in zebrafish. *Molecules*, 25(9), 2256.
- Mamman, S., Yaacob, S. F. F. S., Raoov, M., Mehamod, F. S., Zain, N. N. M., and Suah, F. B. M. (2023). Exploring the performance of magnetic methacrylic acid-functionalized β -cyclodextrin adsorbent toward selected phenolic compounds. *Journal of Analytical Science and Technology*, 14(1), 3.
- Manohar, S. D., Sridhar, D. A., and Mallikarjuna, S. C. (2013). Development of UV spectrophotometric method for estimation of carvedilol in bulk and pharmaceutical formulations. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 6(10), 956-959.
- Manousi, N., Rosenberg, E., Deliyanni, E., Zachariadis, G. A., and Samanidou, V. (2020). Magnetic solid-phase extraction of organic compounds based on graphene oxide nanocomposites. *Molecules*, 25(5), 1148.
- Mohamed Amine, Z., Said, B., André, M., Stéphane, M., Béatrice, G., and Bahia, M. (2012). Adsorption of Cu (II) on maghnite from aqueous solution: Effects of pH, initial concentration, interaction time and temperature. *Natural Science*, 856-868.
- Morgan, T. (1994). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clinical pharmacokinetics*, 26(5), 335-346.
- Muslim, A., Syamsuddin, Y., Salamun, A., Ramadhan, D., and Peiono, D. (2017). Adsorption of Cu (II) ions in aqueous solutions by HCl activated carbon of oil palm. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 206(1), 012075.
- Myung, S. W., and Jo, C. H. (2005). Gas chromatography–mass spectrometric method for the determination of carvedilol and its metabolites in human urine. *Journal of Chromatography B*, 822, 70–77.
- Omidi, F., Behbahani, M., Sadeghi Abandansari, H., Sedighi, A., and Shahtaheri, S. J. (2014). Application of molecular imprinted polymer nanoparticles as a selective solid phase extraction for preconcentration and trace determination of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the human urine and different water samples. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 12, 1-10.
- Osanmaz, A., Bayraktar, E., ve Ergun, Ü. (2019). HPLC ile enjeksiyon çözeltilerde vitamin K3-amprolyum HCl-metilparaben-propilparaben miktar tayini. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 7(3), 1224-1236.

- Özdemir Ongun, A., ve Ertaş, F. S. (2005). Karvedilol: Klinik kullanımı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 12(4), 183-9.
- Patil-Patankar, V., and Sanghvi, G. (2022). Nanoherbicides: A sustainable option for field applications. In *Relationship Between Microbes and the Environment for Sustainable Ecosystem Services*, 1, 335-355.
- Pehlivan, E., and Kahraman, H. T. (2012). Hexavalent chromium removal by Osage Orange. *Food Chemistry*, 133(4), 1478-1484.
- Pinelli, F., Perale, G., and Rossi, F. (2020). Coating and functionalization strategies for nanogels and nanoparticles for selective drug delivery. *Gels*, 6(1), 6.
- Poole, C., Mester, Z., Miró, M., Pedersen-Bjergaard, S., and Pawliszyn, J. (2016). Extraction for analytical scale sample preparation (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 88(7), 649-687.
- Qiu, C., and Raynie, D. (2017). The use of extraction technologies in food safety studies. *LCGC North America*, 35(3), 158-169.
- Qu, W., He, D., Guo, Y., Tang, Y., and Song, R. J. (2019). Characterization of modified *Alternanthera philoxeroides* by diethylenetriamine and its application in the adsorption of copper (II) ions in aqueous solution. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(21), 21189-21200.
- Radi, A., and Elmogy, T. (2005). Differential pulse voltammetric determination of carvedilol in tablets dosage form using glassy carbon electrode. *Il Farmaco*, 60(1), 43-46.
- Rahman, M. M., Hussain, M. M., and Asiri, A. M. (2019). D-Glucose sensor based on ZnO·V₂O₅ NRs by an enzyme-free electrochemical approach. *RSC advances*, 9(54), 31670-31682.
- Ren, D., Sun, C., Ma, G., Yang, D., Zhou, C., Xie, J., and Li, Y. (2018). Determination of pyrethroids in tea brew by GC-MS combined with SPME with multiwalled carbon nanotube coated fiber. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2018, 1-9.
- Sakallıoğlu, H. (2013). *Manyetik nanopartiküller üzerine desteklenmiş Schiff bazı türevi metal komplekslerinin sentezleri ve katalitik etkinliklerinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 12-13.
- Sevgin, N. (2023). *Manyetik katı faz ekstraksiyonu metodu ile vanadyum zenginleştirilmesi ve ICP-OES ile tayin*. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya Üniversitesi, Sakarya, 11-21.
- Shah, R., Patel, S., Patel, H., Pandey, S., Shah, S., and Shah, D. (2011). Development and validation of dissolution method for carvedilol compression-coated tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47, 899-906.
- Silva, S. M., Tavallaie, R., Sandiford, L., Tilley, R. D., and Gooding, J. J. (2016). Gold coated magnetic nanoparticles: from preparation to surface modification for analytical and biomedical applications. *Chemical Communications*, 52(48), 7528-7540.

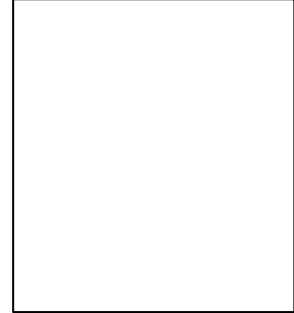
- Singh, S., and Preuss, C. V. (2023). Carvedilol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Su, X., Li, X., Li, J., Liu, M., Lei, F., Tan, X., Li, P., and Luo, W. (2015). Synthesis and characterization of core-shell magnetic molecularly imprinted polymers for solid-phase extraction and determination of Rhodamine B in food. *Food Chemistry*, 171, 292-297.
- Sypabekova, M., Hagemann, A., Rho, D., and Kim, S. (2022). 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES) deposition methods on oxide surfaces in solution and vapor phases for biosensing applications. *Biosensors*, 13(1), 36.
- Tabrizi, A. B., and Yousefzadeh, F. (2019). Spectrofluorimetric determination of atenolol and carvedilol in pharmaceutical preparations after optimization of parameters using response surface methodology. *Pharmaceutical Sciences*, 25(3), 262-267.
- Thangaraj, B., Jia, Z., Dai, L., Liu, D., and Du, W. (2019). Effect of silica coating on Fe₃O₄ magnetic nanoparticles for lipase immobilization and their application for biodiesel production. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4694-4706.
- Tighadouini, S., Radi, S., Elidrissi, A., Haboubi, K., Bacquet, M., Degoutin, S., Zaghrioui, M., and Garcia, Y. (2019). Removal of toxic heavy metals from river water samples using a porous silica surface modified with a new β -ketoenolic host. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 10(1), 262-273.
- Ullrich, A., Rahman, M. M., Azhar, A., Kühn, M., and Albrecht, M. (2022). Synthesis of iron oxide nanoparticles by decomposition of iron-oleate: influence of the heating rate on the particle size. *Journal of Nanoparticle Research*, 24(9), 183.
- Üncüoğlu, E. (2009). *Farmasötik tablet formunda karvedilol ve telmisartanın fosforimetrik tayini*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 45-55.
- Vasiljević, J., Zorko, M., Štular, D., Tomšič, B., Jerman, I., Orel, B., and Simončič, B. (2017). Influence of crosslinker structure on performance of functionalised organic-inorganic hybrid sol-gel coating. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 254(12), 122013.
- Volkan, M. ve Kocabıyık, S. (2013). *Yüzeyde güçlendirilmiş raman etiketi olarak boya hapsedilmiş çekirdek-kabuk nanoparçacıklarının hazırlanması, karakterize edilmesi ve 20S ile 26S proteasomlarının tayininden kullanılması*. Proje No: 111T151, TÜBİTAK TBAG Proje, Ankara.
- Vojoudi, H., Badiei, A., Bahar, S., Ziarani, G. M., Faridbod, F., and Ganjali, M. R. (2017). A new nano-sorbent for fast and efficient removal of heavy metals from aqueous solutions based on modification of magnetic mesoporous silica nanospheres. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 441, 193-203.
- Wang, N., Fuh, J. Y. H., Dheen, S. T., and Senthil Kumar, A. (2021). Synthesis methods of functionalized nanoparticles: a review. *Bio-Design and Manufacturing*, 4, 379-404

- Wang, Y., Ge, J., Zhuo, W., Guo, S., and Zhang, J. (2019). Electrochemical extraction of lanthanum in molten fluoride salts assisted by KF or NaF. *Electrochemistry Communications*, 104, 106468.
- Ware, A. L., and Pekamwar, S. S. (2021). Development and validation of bioanalytical uv-spectrophotometric method for determination of carvedilol and development and validation of uv-spectrophotometric method for determination of carvedilol in bulk drug and formulation. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 11(1), 1533-1543.
- Yıldız, M. (2023). *Rivastigmin tayini için moleküler baskılanmış katı faz ekstraksiyon adsorbanının geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi, Ankara, 24.
- Yılmaz, A. (2013). *Kimyasal analizlerde metot validasyonu ve verifikasyonu (Turklab Rehber)*. Turklab-Kalibrasyon ve Deney Laboratuvarları Derneği, İstanbul.
- Yılmaz, B. (2022). Analysis of carvedilol in pharmaceutical preparations by spectrofluorometric method. *Cumhuriyet Science Journal*, 43(2), 188-192.
- Yılmaz, B., and Arslan, S. (2011). Determination of carvedilol in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry method. *Journal of Chromatographic Science*, 49(1), 35-39.
- Yılmaz, B., and Kaban, S. (2014). Determination of carvedilol in pharmaceutical preparations by square wave and differential pulse voltammetry methods. *Latin American Journal of Pharmacy*, 33(4), 595-600.
- Zanella, C., and Fedel, M. (2022). Surface treatments on al alloys and composites. In J. Rams, and M. Whittaker (Eds.), *Encyclopedia of Materials: Metals and Alloys*. Italy: Elsevier, 170-178.
- Zhang, M., Huang, G., Huang, J., Zhong, L., and Chen, W. (2017). Magnetic solid phase extraction with octahedral structured Fe₃O₄@SiO₂@polydimethylsiloxane magnetic nanoparticles as the sorbent for determining benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes in water samples. *RSC Advances*, 7(66), 41862-41868.
- Zielińska-Jurek, A., Reszczyńska, J., Grabowska, E., and Zaleska, A. (2012). Nanoparticles preparation using microemulsion systems. In R. Najjar (Ed.), *Microemulsions-An Introduction to Properties and Applications*. InTech Online Publishing, 229-250.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AKGÜN, Banu
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri :
Medeni hali :
Telefon :
e-mail :



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Ana Bilim Dalı	Devam ediyor
Doktora	Yıldız Teknik Üniversitesi/Gıda Mühendisliği	2019
Yüksek Lisans	Reading Üniversitesi/Gıda Teknolojisi ve Kalite Güvencesi	2014
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi/Gıda Mühendisliği	2012
Lise	İzmir Fen Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014-devam ediyor	T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Yem Kontrol Merkez Araştırma Enst. Müd.	Araştırmacı

Yabancı Dil

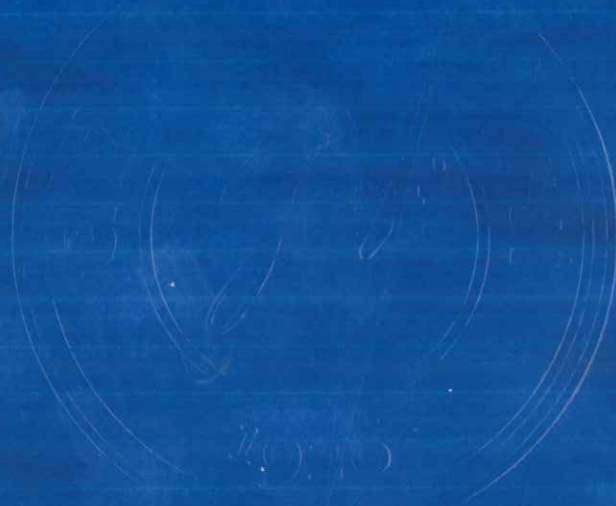
İngilizce

Hobiler

Müzik Dinlemek, Yürüyüş Yapmak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..



Gazili olmak ayıncalıktır

