

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***HELİCOBAKTER PYLORİNİN (HP) ERADİKASYONUNDA
KULLANILAN KLARİTROMİSİN, AMOKSİSİLİN VE
LANSOPRAZOL ETKEN MADDELERİNİN EŞ ZAMANLI
SPEKTROFOTOMETRİK OLARAK TAYİNİ***

Kazım BAĞRIAÇIK

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Güzide ERTOKUŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA BÖLÜMÜ ANABİLİM DALI
ISPARTA - 2017**



©2017 [Kazım BAĞRIAÇIK]

TEZ ONAYI

Kazım BAĞRIAÇIK tarafından hazırlanan "***Helicobacter Pylorinin* (HP) eradikasyonunda kullanılan klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol etken maddelerinin eş zamanlı spektrofotometrik olarak tayini**"adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Bölümü Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman

Yrd. Doç. Güzide PEKCAN ERTOKUŞ
Süleyman Demirel Üniversitesi

Jüri Üyesi

**Yrd.Doç.Dr. Tuğba SARDOHAN
KÖSEOĞLU**
Süleyman Demirel Üniversitesi

Jüri Üyesi

**Yrd.Doç.Dr. Çiğdem KARABACAK
ATAY**
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Yasin TUNCER

Enstitü Müdürü

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Kazım BAĞRIÇIK



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amoksisilin	1
1.2. Lansoprazol	1
1.3. Klaritromisin	2
1.4. Kemometri.....	3
1.5. Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS).....	3
1.6. Temel bileşen regresyonu yöntemi (PCR).....	4
1.7. Varyans Analizi (ANOVA).....	4
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
3. MATERYAL ve METOT	11
3.1. Materyal	11
3.2. Kullanılan Cihazlar	11
3.2.1. UV-Görünür spektrofotometre Cihazı	11
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	11
3.3.1. Kullanılan Çözeltiler	12
3.4. Yöntem.....	13
3.4.1. UV/VIS Spektroskopisi Yöntemi.....	13
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	14
4.1. UV Spektroskopisi	14
4.2. Temel bileşen analizi (PCA).....	15
4.3. Kalibrasyon yönteminin validasyonu.....	17
4.4. Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS).....	19
4.5. Temel Bileşen Regresyonu Yöntemi (PCR).....	19
4.6. Kalibrasyon yönteminin validasyonu.....	23
4.7. PLS yöntemi için ANOVA testi.....	27
4.8. PCR yöntemi için ANOVA testi	28
4.9. PLS ve PCR yönteminde istatistiksel analiz	29
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
6. KAYNAKLAR	32
ÖZGEÇMİŞ	36

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HELICOBACTER PYLORİNİN (HP) ERADİKASYONUNDA KULLANILAN KLARİTROMİSİN, AMOKSİSİLİN VE LANSOPRAZOL ETKEN MADDELERİNİN EŞ ZAMANLI SPEKTROFOTOMETRİK OLARAK TAYİNİ

Kazım BAĞRIAÇIK

**Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Güzide ERTOKUŞ

Kronik aktif gastrit ve peptik ülser hastalığında patogenetik rolü olan *Helicobacter Pylorinin* (HP) yok edilmesi için kullanılan klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol etken maddelerinin eş zamanlı spektrofotometrik olarak tayini için **yeni bir istatistik yöntem** geliştirmektedir. Bu **yeni istatistik yöntem** verilen kemometrik olarak değerlendirilmesiyle oluşturulacaktır. *Helicobacter Pylorinin* (HP) nin tek ilaçla tayini mümkün olmadığından üçlü ya da dördü ilaç kombinasyonları kullanılarak tedavisi sağlanmaktadır.

Kemometri, klasik yöntemlerle kıyaslanarak oluşturulacak **yeni istatistik yöntemim** ile *Helicobacter Pylorinin* (HP) tedavisi ve aynı zamanda ilaç sanayinde geliştirilecek olan yeni ilaç kombinasyonlarının oluşumuna öncülük edecek, ilaç sanayine kemometrinin getireceği üstünlükleri kazandırmak bu çalışmadaki amacımızdır

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter Pylori*, klaritromisin, amoksisilin, lansoprazol, spektrofotometri

2017, 36 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

DESIGNATION OF ACTIVE INGREDIENTS OF CLARITHROMYCIN, AMOXICILLIN AND LANSOPRAZOLE THAT ARE USED FOR THE ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* (HP) BY SIMULTANEOUS AND SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION

Kazım BAĞRIAÇIK

Süleyman Demirel University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Güzide ERTOKUŞ

In this thesis study, the quantitative determination of calibrations, basic component analysis (PCA), basic component regression method (PCR) and partial least squares method (PLS), clarithromycin, amoxicillin and lansoprazole drug were simultaneously applied simultaneously. The data for these methods were obtained from UV Spectrophotometric measurements.

In the experimental step, the synthetic mixture was first examined. After testing the suitability of the method with analytical parameters and tests, the drug sample was examined.

Keywords: *Helicobacter Pylori* (HP), clarithromycin, amoxicillin, lansoprazole, spectrophotometry

2017, 36 pages

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Güzide ERTOKUŞ'a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Kimya Bölümü yüksek lisans öğrencisi olan Kimyager Okan BAYRAM'a teşekkür ederim.

4623-YL1-16 No`lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında beni yalnız bırakmayan aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Kazım BAĞRIAÇIK

ISPARTA, 2017

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Amoksisilin maddesinin 3D boyutlu yapısı.....	1
Şekil 1.2. Lansoprazol maddesinin 3D boyutlu yapısı.....	2
Şekil 1.3. Klaritromisin maddesinin 3D boyutlu yapısı.....	3
Şekil 4.1. Klaritromisin Maddesinin Absorpsiyon Spektrumu	14
Şekil 4.2. Amoksisilin Maddesinin Absorpsiyon Spektrumu	15
Şekil 4.3. Lansoprazol Maddesinin Absorpsiyon Spektrumu.....	15
Şekil 4.4. Değişkenlerin doğrusal bileşenleri.....	16
Şekil 4.5. Kemometrik verilerden elde edilen özdeğerlerin grafiği.....	17
Şekil 4.6. Sentetik karışımın absorpsiyon spektrumu.....	18
Şekil 4.7. Amoksisilin İçin Artık Değerlerin Grafiği.....	22
Şekil 4.8. Klaritromisin İçin Artık Değerlerin Grafiği.....	23
Şekil 4.9. PLS kalibrasyon basamağında Klaritromisin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.....	24
Şekil 4.10. PLS kalibrasyon basamağında Amoksisilin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.....	25
Şekil 4.11. PLS kalibrasyon basamağında Lansoprazol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.....	25
Şekil 4.12. PCR kalibrasyon basamağında Klaritromisin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.....	26
Şekil 4.13. PCR kalibrasyon basamağında Amoksisilin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.....	27
Şekil 4.14. PCR kalibrasyon basamağında Lansoprazol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.....	27

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. Renk Maddelerinin Spektroskopik Özellikleri	14
Çizelge 4.2. Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol karışımlarını içeren konsantrasyon seti	18
Çizelge 4.3. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PLS kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçları	24
Çizelge 4.4. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PCR kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçları	26
Çizelge 4.5. Klaritromisin Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları	28
Çizelge 4.6. Amoksisilin Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları	28
Çizelge 4.7. Lansoprazol Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları	28
Çizelge 4.8. Klaritromisin Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları	29
Çizelge 4.9. Amoksisilin Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları	29
Çizelge 4.10. Lansoprazol Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları	29
Çizelge 4.11. PLS ve PCR yöntemleri ile hesaplanan istatistiksel parametreler	30
Çizelge 4.12. İlaç numunesindeki sonuçlar	30

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ANOVA	Varyans analizi
GK	Geri kazanım
HP	Helicabacter Pylori
KEKK	Kısmi en küçük kareler yöntemi
PCA	Temel bileşen analizi
PCR	Temel bileşen resgresyon yöntemi
PLS	Kısmi en küçük kareler yöntemi



1. GİRİŞ

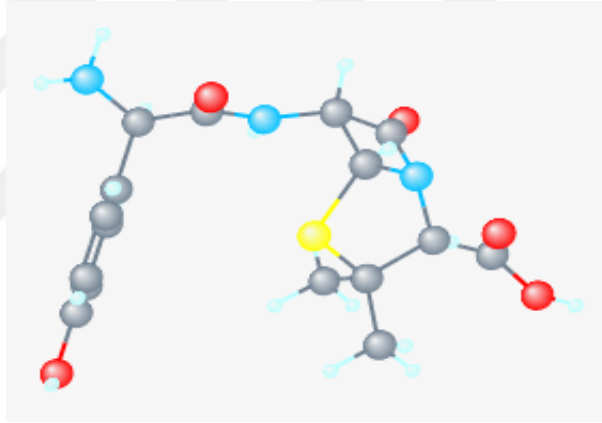
1.1. Amoksisilin

Molekül Formülü: $C_{19}H_{19}N_3O_5$

Molekül Ağırlığı: 365.404 g/mol

Amoksisilin [D-(-)- α -amino-p-hidroksibenzilpeni-silin] geniş spektrumlu, mide asitine ve penisilinaza dayanıklı, yarı-sentetik penisilin türevidir.

Amoksisilin baz, sodyum ve trihidrat şeklinde bulunur.(Do T, 2010)



Şekil 1.1. Amoksisilin maddesinin 3D boyutlu yapısı

1.2. Lansoprazol

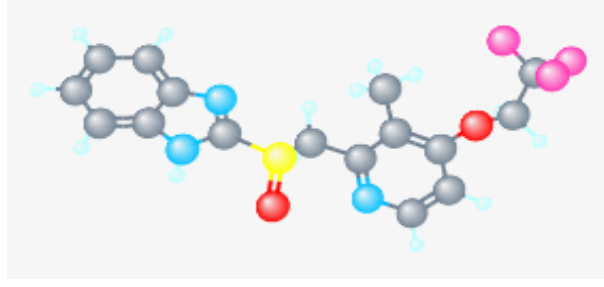
Molekül Formülü: $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$

Molekül Ağırlığı: 369.362 g/mol

Lansoprazol, gastrik asit sekresyonunu spesifik olarak inhibe eden antiülser bir ilaçtır.

Lansoprazol, parietal hücrelerde, proton pompası görevi gören H^+/K^+ ATP az'ı inhibe ederek gastrik asit oluşumunu son aşamasında engeller.

Lansoprazol, hem bazal hem de stimüle edilmiş asit sekresyonunu inhibe eder. (B.B. Ceyhan, 1997)



Şekil 1.2. Lansoprazol maddesinin 3D boyutlu yapısı

1.3. Klaritromisin

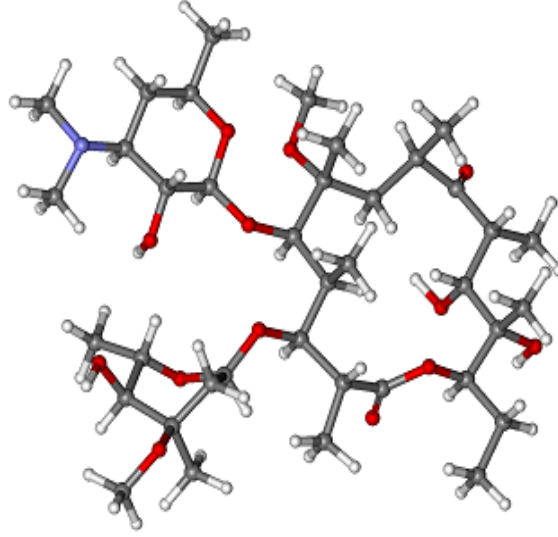
Molekül Formülü: $C_{38}H_{69}NO_{13}$

Molekül Ağırlığı: 747.964 g/mol

Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir.

Klaritromisin, bakterilere karşı etkisini, duyarlı bakterilerde protein sentezine engel olarak gösterir. (Amini, 2004)

Klaritromisin, C6'da hidroksil grubuna bir metil grubu eklenmesiyle eritromisinden elde edilir. Bu metoksi grup mide asidine karşı direnci sağlar. (Özaras, 2002).



Şekil 1.3. Klaritromisin maddesinin 3D boyutlu yapısı

1.4. Kemometri

Günümüzde bilgisayar, yazılım, istatistik ve uygulamalı matematik alanlarındaki zenginleşmeler, kimya alanında, özellikle de analitik kimya da karmaşık sistemlerin çözümü için kemometri adı verilen yeni bir yöntemin doğuşuna neden olmuştur. Bu zenginleşmeler, analitik kimya ve sınır ortaklığı olan dallardaki araştırmacılara, analitik sorunların çözümünde yeni imkanlar sağlayan çok boyutlu ve çok değişkenli parametrelerin kullanıldığı kemometrik yöntemlerle yeni uygulama alanlarının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Kemometri, istatistik ve matematik ile beraber bilgisayar kullanarak kimyasal bulguların işlenmesini içine alan bir kimya disiplini. Kemometri, kimyasal analizlerde, kimyasal bulgulardan gerçek bilginin ayırımını veya gizli bilgilerin ortaya çıkarılmasına imkân sağlayan güçlü bir yöntemdir. Kemometrinin ana uygulama alanlarından biri analitik kimyadır. (Dinç, 2007)

1.5. Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS)

Kısmi en küçük kareler regresyonu, kısmi en küçük kareler analizi (PLS) ve çoklu doğrusal regresyon analizinden oluşan çok değişkenli istatistiksel bir yöntemdir. Kısmi en küçük kareler prosedürü ile çok sayıda olan ve aralarında çoklu doğrusal bağlantı barındıran açıklayıcı değişkenler, bağımlı ve açıklayıcı değişkendeki değişimi büyük ölçüde açığa çıkaran daha az sayıda ve aralarında çoklu doğrusal bağlantı problemi olmayan yeni değişken seviyelerine getirilmektedir. Ulaşılan

bileşenlere çoklu doğrusal regresyon analizi uygulanarak regresyon örneği oluşturulmaktadır. (Bulut, 2009)

1.6. Temel bileşen regresyonu yöntemi (PCR)

Kemometrik kalibrasyon, yöntemlerden bir tanesi olan temel bileşen regresyon yöntemi, konsantrasyon grubu için ölçülen absorpsiyon bulgularının dekompozisyonu ile birbirlerine dik (ortogonal) doğrular elde edilmesi gerçekliğine dayanır. Bu elde edilen doğrular oluşturulacak kalibrasyonun koordinat sistemidir. PCR algoritması martens ve Naes (1984) aracılığıyla açıklanmaktadır. Çözümünecek maddenin konsantrasyon ve absorpsiyon verilerinin varyans-kovaryansı bulunur. Varyans-kovaryans saçılma matrisinin öz vektörleri ve öz değerleri hesaplanır. Seçilen öz değere karşılık gelen öz vektör kalibrasyonun lineer bileşenidir. (Dinç, 2007)

1.7. Varyans Analizi (ANOVA)

Bağımsız parametrede çok sayıda grup varsa ANOVA kullanılır. ANOVA bağımsız parametrelerin kendi içlerinde nasıl etkileşim oluşturduklarını ve bu etkileşimlerin bağımlı parametre üzerindeki tesirlerini analiz etmek için kullanılır. ANOVA üç ya da daha fazla ortalamanın eşit olup olmadığını test eder. ANOVA F istatistiğini verir. F, bulgulardaki sistematik varyans miktarını sistematik olmayan varyansla karşılaştırır. ANOVA, deneysel uyarının başarılı olup olmadığını söyler ama hangi grupların etkilendiği yönünde bilgi veremez. (Tonta, 2008)

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Horoz vd., 2004, yapmış oldukları çalışmada *Helicobacter Pylori* (HP), dünyadaki en yaygın enfeksiyöz etkindir. Aralarında gastrik adenokanserin de bulunduğu birçok mide patolojisinin önemli bir sebebi olduğu gibi, son dönemde yapılan araştırmalar sonucunda çeşitli hematolojik, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda *Helicobacter Pylorinin* tedavisinde antibiyotik-proton pompa inhibitörünü kombinasyonlarının üçlü veya dördü hali daha çok kullanılmaktadır. En uygun tedavinin seçilmesi son derece önemlidir. Çünkü *Helicobacter Pylori* (HP) enfeksiyonu kronik aktif gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser hastalıklarıyla ilişkilendirildiğinden 1994' de (Tavakoli vd., 2007) *Helicobacter Pylori* World Health Organisation tarafından 1. sınıf kanserojen etken olarak tanımlanmıştır.

Do T ve Vu D 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada amoksisilin ve kloksasilin aktif maddelerinin kapsüllerdeki tayinini ters faz HPLC ve UV spektrofotometresi yardımıyla gerçekleştirmişlerdir. UV spektrofotometrisinde çözücü olarak su kullanmışlardır ve her iki yöntemde de tekrarlanabilen, doğru sonuçlar elde etmişlerdir. Bu yöntemde klasik spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Bizim geliştireceğimiz yeni istatistik yöntemde kemometrinin de klasik yönteme eklenmesiyle sonuçlar daha güvenilir bir aralıkta elde edilmiştir.

Amoksisilin üzerine yapılan bir başka çalışmada Hernandez ve ekibi 1999 yılında hayvan plazma örneklerinde kapiler elektroforez yöntemini kullanmışlardır. Su-metanol çözeltisi ile yürütme sağlamışlardır. Bu çalışmada HPLC yöntemine alternatif oluşturmuşlardır.

Pasamontes ve Callao 2004 yılında sıralı enjeksiyon analizi (SIA) ile diot-array spektrofotometrik dedektör kullanarak amoksisilin ilaçlardaki analizini gerçekleştirmişler ve sonuçları çoklu eğim çözümü ile (MCR-ALS) değerlendirmişlerdir. Üç ayrı ilaç numunesinde yapılan amoksilin tayini için geliştirilen yöntem diğer klasik yöntemlere göre daha hızlı elde etmişlerdir. Sonuçların doğruluk dereceleri yüksektir.

Li ve ekibi 2006 yılında fare plazmasında amoksisilin ve ranitidin aktif maddelerinin eş zamanlı tayinini 230 nm ultraviyole dedektör kullanılarak HPLC yöntemi ile gerçekleştirmişlerdir. Her ikisinde standart kalibrasyon grafiklerinde lineerlik değeri son derece iyidir. Geliştirilen HPLC-UV metodu ile tayin gerçekleştirilebilmiştir. 210 nm UV dedektörle izokratik sıvı kromatografi metodu ile amoksisilin sodyum ve sulbaktam sodyumun yeni bir kombine formülü tanımlanmıştır.

Bu çalışma Wang ve ekibi tarafından 2004 yılında Kromatografik ayırmada Hypersil C18 column, mobil faz olarak metanol ve 0.01 mol/L sodyum asetat kullanılmıştır. Elde edilen lineerlik, doğruluk ve tahmin kabul edilebilir ölçüdedir.

Amoksisilin ve klavulanik asitin insan plazmasındaki HPLC ile tayini Hoizey ve çalışma arkadaşları tarafından 2002 yılında 220 nm de UV dedektör kullanılarak basit ve doğru bir şekilde gerçekleştirilmiştir. C18 kolon ve mobil faz olarak asetonitril-fosfat çözeltisi-tetrametil amonyum klorür çözeltisi kullanılmıştır.

2005 yılında yapılan bir başka çalışmada Liu ve ekibi izokratik iyon değişim yüksek performans sıvı kromatografi metodu ile ilaç kombinasyonlarındaki flukloksasilin ve amoksisilinin tayinini gerçekleştirmişlerdir.

2010 yılında Hasanpour ve ekibi en küçük kareler vektör analizi (LS-SVR) ile amoksisilin ve klavulanik asitin eş zamanlı kemilüminesans tayinini (CL) gerçekleştirmişleridir. Geliştirilen metot yalnızca basit ve ucuz olmakla kalmayıp aynı zamanda bileşenler için yüksek duyarlılığa sahiptir.

2007 yılında Tavakoli ve çalışma arkadaşları 254 nm de amoksisilin ve metronidazolün eş zamanlı tayini için yüksek performans sıvı kromatografisi ile bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde C18 kolon kullanmışlardır. Doğrusallık, doğruluk ve tahmin düzeyleri analitik metot için başarılıdır.

Konari ve Jacob 2014 yılında ilaç dozlarında flokloksasin ve amoksisilinin eş zamanlı tayinini kararlılık gösteren LC-analitik metodunu geliştirerek yapmışlardır. Geri kazanım değerleri %99.9 ile %99.7 oranında bulunmuştur.

Amoksisilinle yapılan çalışmalar incelendiğinde yeni geliştirilecek yöntemle kemometrinin doğru bir deneysel tasarım üzerinden gidilerek deneme-yanılma metoduyla kaybedilen zaman ve iş kaybının önüne geçmek amaçlarımız arasındadır.

Miura ve ekibi, 2004 yılında yaptıkları çalışmada lansoprazole enantiyomerlerini ve onların metabolitlerini, 5-hidroksilansoprazol enantiyomerleri ve lansoprazol sülfonu insan plazmasında yüksek performans sıvı kromatografisi ile tayin etmişlerdir. Hızlı ve basit katı faz ekstraksiyon metodu ve seçici yüksek performans sıvı kromatografisi metodu uygulanmıştır.

Bu konuya ilişkin diğer bir çalışma da Song ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Burada yöntem olarak LC-MS/MS yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışma farmokinetik çalışmalara bir uygulama örneği de oluşturur. Wu ve ekibi 2008 yılında lansoprazolün aktif maddesini insan plazmasında LC/MS/MS metodu ile nicel tayini gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemde iç standart bikalutamit maddesini kullanarak alternatif bir yöntem geliştirmişlerdir.

Li ve ekibi 2007 yılında fare plazmasında klaritromisin ilaç aktif maddesini ön kolon türevlendirme yöntemi ile 275 nm de geliştirdikleri HPLC-UV metodu ile valide etmişlerdir. Bu çalışmada klaritromisin plazma örneğinden ekstrakte edilmiştir. İç standart olarak eritromisin kullanılmış ve trimetilbromosilan ile türevlendirilmiştir.

Amini ve Ahmadiani 2005 yılında hızlı seçici ve duyarlı yüksek performans kromatografi metodu geliştirmişlerdir. Bu metotta spektrofotometrik dedektör kullanılarak insan plazmasındaki klaritromisin tayini, dedeksiyon 205 nm de geliştirilmiştir.

Cazorla-Reyes ve çalışma arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada ultra yüksek performans sıvı kromatografi-kütle spektroskopisi yöntemlerini art arda seri kullanarak biyolojik örneklerdeki antibiyotiklerin eş zamanlı tayinini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan antibiyotiklerden biri amoksisilindir. Bu yöntemle daha önce kullanılan yöntemlere göre ekonomik ve basit bir yöntem geliştirmek amaçlanmıştır.

Mrutyunjayarao ve ekibi 2012 yılında terbinafin hidroklorür aktif maddesinin saf durumda ve tabletlerde tayinini üç farklı spektrometrik metotla gerçekleştirmişlerdir. Birinci ve ikinci metot oksidasyona dayanır, üçüncü metot ise 2,3 dikloro 5,6-disino 1,4 benzokinon ile renklendirerek 450 nm de uygulanmıştır.

Klaritromisinin omeprazol ve tinidazol içeren çoklu karışımlardaki bir diğer spektrofotometrik tayini Lofty ve Hagazy tarafından 2012 yılında uygulanmıştır. Bu çalışmada manipulasyon oran spektrum yöntemi kullanılarak üç farklı yöntem üzerinden kıyaslama ile tayin gerçekleştirilmiştir.

Agafonova ve ekibi klaritromisin ve metronidazolün termodinamik erime parametrelerini önce tek tek sonrada karışım halinde iken Differensiyel Tarama Kolorimetrik (DSC) çalışmasıyla tayin etmişlerdir. Deneysel ve hesaplama yöntemi kullanmışlardır.

Elkhoudary ve çalışma arkadaşları 2014 yılında klaritromisin, norfloksasin, doksisisilin, tinidazol ve omeprazolün ilaç dozlarındaki HPLC tayinlerini deneysel tasarım kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Burada maddelerin dayanıklılık testleri de incelenmiştir. Deney sonuçlarında lineerlik incelendiğinde korelasyon katsayısı 0.9999 değerindedir. Seçicilik ve doğruluk değerleri de tatmin edicidir.

2012 yılında yapılan Darwish ve ekibinin yaptığı bir çalışmada omeprazol, tinidazol, doksisisilin ve klaritromisinin ön kolon türevlendirilmesi ile ters faz kromatografisinde 277 nm de 1-500 µg/mL aralığında değişen oranlarda tayini gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada ilk olarak klaritromisinin izole edilmesi ve infrared ve kütle spektroskopisi ile türevlendirilerek tayini yapılmıştır. Klaritromisinin bazı makrolit antibiyotiklerle birlikte spektrofotometrik ve kondüktometrik tayini rose bengal kullanılarak 558nm, 557nm ve 560 nm de yapılmıştır. Spektrofotometrik metotta esas Beer's yasasıdır. Çalışılan ilaçlardaki korelasyon katsayısı 0.9999 dır. Bu çalışmada önerilen metot çalışılan bileşikler içeren diğer ilaç numunelerine de örnek oluşturacaktır.

2011 yılında at plazması, epital kaplama sıvısı ve bronko-alveolar hücrelerinde klaritromisin ve rifampisin ve onun ana hücrelerinin LC-MS/MS tayini Oswald ve ekibi tarafından eş zamanlı olarak yapılmıştır. 1999 yılında roksitrimisinin insan

plasmasında yüksek performans sıvı kromatografisinde 220 nm dalga boyunda heksan:izoamilalkol (98:2, v/v) ile sıvı-sıvı ekstraksiyonuna dayandırılarak Macek ve arkadaşları tarafından bir yöntem geliştirilmiştir. Bu çalışmada klaritromisin iç standart olarak kullanılmıştır. Sonuçlar farmokinetik çalışmalarda kullanılabilir biçimdedir.

Spektrofotometrik yöntemin kullanıldığı başka bir çalışma 2014 yılında Merey ve ekibi tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada amlodipin besilat ve olmesartan medoksomil ve hidroklorotiazidin türev spektroskopisi ile tayini yapılmıştır.

2007 yılında Bosch ve grubunun yaptığı bir çalışmada omeprazol aktif maddesinin günümüzde kullanıldığı tayin yöntemleri yeniden derlenmiştir. Omeprazol tayininde kullanılan yöntemler olarak spektrofotometre (türev yöntemi kullanılmıştır), elektrokimyasal metotlar, HPLC, sıvı kromatografi-kütle spektrometresi, süperkritik alışkan kromatografi ve ince tabaka kromatografiye değinilmiştir.

Lotfy ve çalışma arkadaşları 2015 yılında ilaç karışımlarına türev yöntemi uygulayarak üstüste çakışan spektrumlarda lidokain hidroklorid (LH), flukortolon pivalet (FCP), klorokuinaldol (CQ) tayinini ön ayırma yapmadan gerçekleştirmişlerdir.

Ahmed ve Atia 2015 yılında Helikobakter pylorinin üçlü tedavisinde kullanılan kombinasyonları insan plazmasında UV dedektör kullanarak ters faz kromatografisi ile tayin etmişlerdir. Burada tayini yapılan maddeler: omeprazol (OME), tinidazol (TNZ), klaritromisin (CLA)dır. Beş gün boyunca HP tedavisi uygulanan 232 hastanın kan serumlarındaki rantidin, amoksisilin ve klaritromisin ve metronidazol oranları incelenmiştir. Bu çalışma 2000 yılında Ammon ve ekibi tarafından yapılmış ve lineer korelasyon değerleri tatmin edici bulunmuştur.

Perreira ve Parise (1993), ısı pompalarında kullanılan pistonlu kompresörlerde kapasite kontrolü üzerine bir araştırma yapmışlardır. İnceledikleri sistem, açık tip birpistonlu kompresör, su soğutmalı kondanser, su soğutmalı evaporatör ve genişlemevalfinden oluşmaktadır. Evaporatörün sabit aşırı kızdırma sıcaklığında ve sabitbasınçta çalıştığı kabul edilmiştir. Yaptıkları simülasyonda, değişken hız ile

değişken hacim değerleri için kompresör verileri kullanılmıştır. Diğer parametreler için matematiksel model oluşturulmuştur. Beş farklı sistem parametresinin karşılaştırılabilmesi için ısıtma performans katsayısı ve kompresör basma sıcaklığı değerleri tespit edilmiştir. Model sonuçlarına göre kapasite kontrolü için en iyi sonuçları değişken hız ve değişken hacim kontrol mekanizmaları vermiştir. Değişken hızlı kapasite kontrolünde, soğutucu akışkan debisi arttıkça volümetrik verim düşmüş, güç tüketimi ile basma sıcaklığı artmıştır. Diğer bir sonuca göre, kondanser suyu çıkış sıcaklığı kompresör hızıyla beraber artmıştır.

Rasmussen vd. (1997), ev tipi buzdolaplarında kullanılan kompresörlerde değişken hızlı sürücü teknolojisi kullanarak enerji tüketiminin azaltılmasına yönelik incelemeler yapmışlardır. Çalışmalarında, üç fazlı indüksiyon motorlu kompresör üzerinde darbe genişlik modülasyonlu frekans değiştiricisi kullanmışlardır. Kompresör performansının belirlenmesi için düzenek üzerinde motor torkunu ölçen bir cihaz ile güç analizörü kullanarak kompresör motorunun 1500 d/d ile 5000 d/d arasındaki çalışma karakteristiklerini ölçmüşlerdir.

Rasmussen ve Ritchie (1997), yapmış oldukları araştırma projesinin ikinci safhasında yine ev tipi bir buzdolabında kullanılan kompresörde değişken hızlı sürücü kullanarak enerji tüketiminin azaltılmasını incelemişlerdir. Diğerinden farklı olarak bu çalışmada kompresörü üç fazlı sürtünmesiz DC motor ile tahrik etmişler ve motor frekansı için darbe genişlik modülasyonlu frekans değiştiricisi kullanmışlardır. Kompresör motorunun 1500 d/d ile 5000 d/d arasındaki çalışma karakteristiklerini ölçmüşler ve motor veriminin şaft torkundan doğrudan etkilendiğini fakat hız ile çok az bir değişim gösterdiğini tespit etmişlerdir. Sistemin enerji tüketimi sonuçlarına göre % 40'lık bir enerji tasarrufu sağlanmıştır.

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada, UV/VIS spektrofotometrisi yöntemi ile üç bileşenli bir ilaç maddesindeki bileşenlerin nicel olarak tayini yapılmıştır. Elde edilen veriler, PCA, PCR ve PLS gibi kemometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Kemometrik program olarak elimizde lisansı bulunan Minitab 17 (S.P.A.C Danışmalık) Panorama programları kullanılmıştır. Önce tek tek sonra farklı oranlarda hazırlanan sentetik karışımların spektrumları alınmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

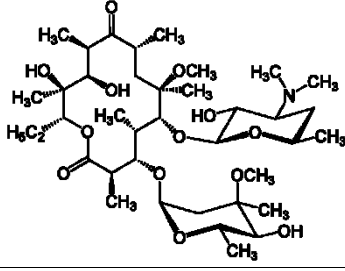
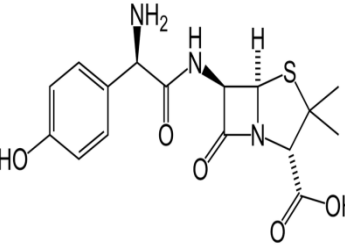
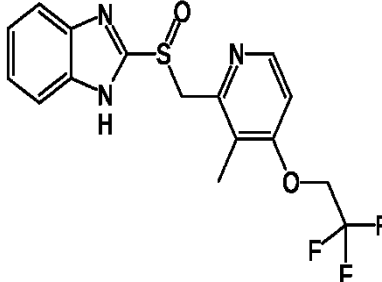
3.2.1. UV-Görünür spektrofotometre Cihazı

UV- Vis spektrumları, bilgisayar tarafından kontrol edilen 1 cm uzunluğundaki hücre ile donatılan UV 1700 PHARMASPEC SHIMADZU spektrofotometresi kullanılarak not edilen spektrum değerleri çözeltilerdeki ilaç maddelerinin miktarını belirlemek için kemometrik metoda uygulandı.

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyleerde analitik saflıkta olan kimyasallar kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan kimyasallar Çizelge 3.1 'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasallar ve formülleri

BİLEŞİĞİN ADI	BİLEŞİĞİN FORMÜLÜ
Klaritromisin	
Amoksisilin	
Lansoprazol	

3.3.1. Kullanılan Çözeltiler

Çalışmada spektrofotometrik ölçümler için:

Bütün ilaç maddelerinin 25 mg / 250 mL olacak şekilde stok çözeltileri hazırlandı.

Stok Klaritromisin Çözeltisi

Klaritromisin maddesinden 0,025 gr tartılarak üzerine 0,1 M HCl eklenerek 250 mL'ye tamamlandı.

Stok Amoksisilin Çözeltisi

Amoksisilin maddesinden 0,025 gr tartılarak üzerine 0,1 M HCl eklenerek 250 mL'ye tamamlandı.

Stok Lansoprazol Çözeltisi

Lansoprazol maddesinden 0,025 gr tartılarak üzerine 0,1 M HCl eklenerek 250 mL'ye tamamlandı.

3.4. Yöntem

3.4.1. UV/VIS Spektroskopisi Yöntemi

Bu çalışmada, spektrofotometrik ölçümlerle ilaç maddelerinin stok çözeltilerinin spektrumları okunmuştur. Bu işlem için önce tek tek sonra farklı oranlarda hazırlanan sentetik karışımların spektrumları alınmıştır. Elde edilen veriler, farklı kemometrik yöntemlerle değerlendirilmiştir. İlk basamakta, UV spektrofotometre cihazının kalibrasyonu (sıfırlama işlemi) yapıldı. Kalibrasyon işlemi önce her iki hücre boş bırakılarak havaya karşı yapıldı. Sonra aynı işlem bu kez her iki ışık yoluna 0,1 M stok HCl ile hazırlanan kör numunesi konularak yapıldı. Bütün okumalarda hep kör bu şekilde hazırlanmıştır. Kör olarak sadece 0,1 M HCl kullanılmasının nedeni bu çalışmada genel olarak çözücümüz 0,1 M HCl olduğu içindir. Kör seçimi yapılırken girişim etkilerini yok etmek için, kör olarak çözücü tercih edilir. İkinci basamakta, saf ilaç maddelerinin tek tek spektrumları alındı. Bu işlem esnasında stok ilaç maddelerinden derişimleri 1-10 mL arasında olacak şekilde 1,5-20,5 mL 0,1 M HCl stoklardan alınarak 25 mL'ye tamamlanarak çözeltileri hazırlandı ve UV spektroskopisinde absorbans okumaları yapıldı. Üçüncü basamakta, her bir madde ayrı bir dalga boyunda maksimum verdiğiinden saf ilaç maddelerinden oluşturulan sentetik karışımların UV spektroskopisinde absorbans okumaları yapıldı ve birbiri yanında herhangi bir ön ayırma işlemine gerek olmaksızın ilaç maddeleri incelendi. Tablet numunesi hazırlanırken paket içindeki tabletler agat havanda ezildi ve 1 gram numune tartılarak 0,1 M HCl de çözüldü ve magnetik ısıtıcıda karıştırıldı. 25 ml ye 0,1 M HCl ila tamamlandı. Absorbansı okundu.

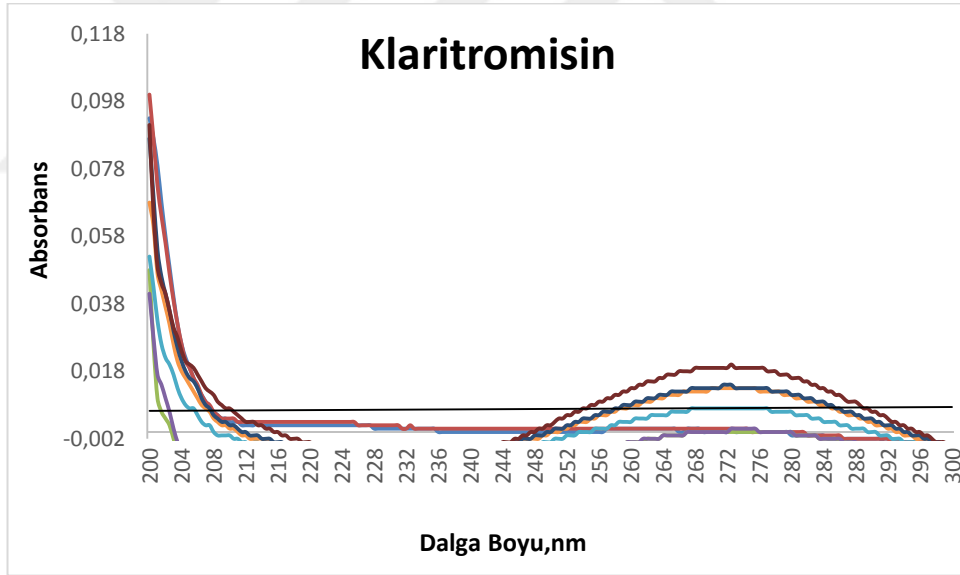
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. UV Spektroskopisi

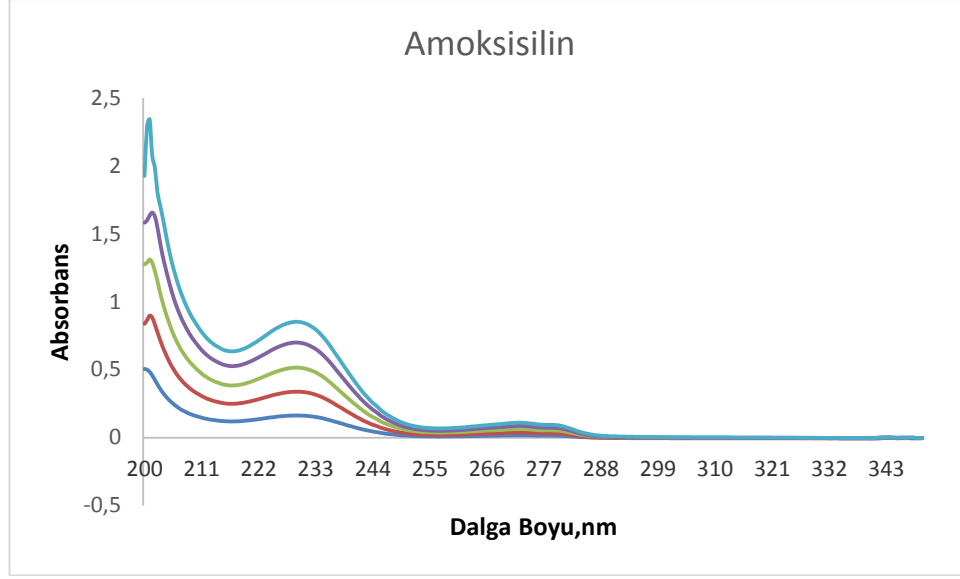
Önce her bir ilaç maddesinin saf halde 0,025 gr/250 mL 0,1 M HCl asitte standart çözeltileri hazırlanmıştır. Daha sonra 1-10 mL arasında saf maddeler stoklardan alınarak toplam hacim 25 mL'ye tamamlanmıştır. Bu işlem sonrası absorbanslar ölçülerek kaydedilmiştir. Her bir ilaç maddesinin derişimleri ppm olarak hesaplanmış olup absorbanslardan yararlanılarak molar absorpsiyon katsayıları belirlenmiştir.

Çizelge 4.1. Renk Maddelerinin Spektroskopik Özellikleri

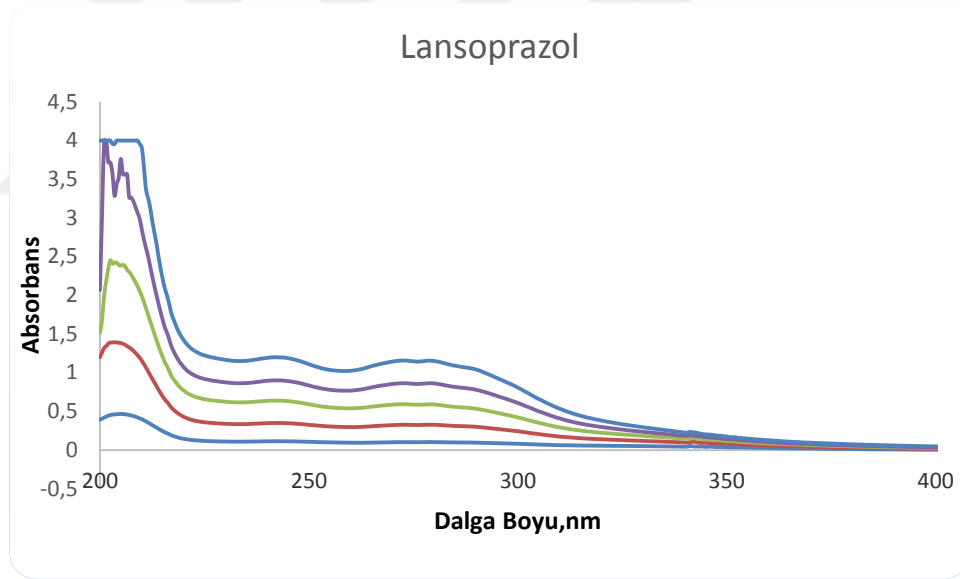
RENK MADDESİ	MAK. ABS. YAPTIĞI DALGABOYU	KALİBRASYON DENKLEMİ	KORELASYON KATSAYISI
Klaritromisin	272,5 nm	$y = 0,0011x - 0,0119$	0,999
Amoksisilin	229,5 nm	$y = 0,0218x - 0,0086$	0,9992
Lansoprazol	278,5 nm	$y = 0,033x - 0,0514$	0,9977



Şekil 4.1. Klaritromisin Maddesinin Absorpsiyon Spektrumu



Şekil 4.2. Amoksisilin Maddesinin Absorpsiyon Spektrumu

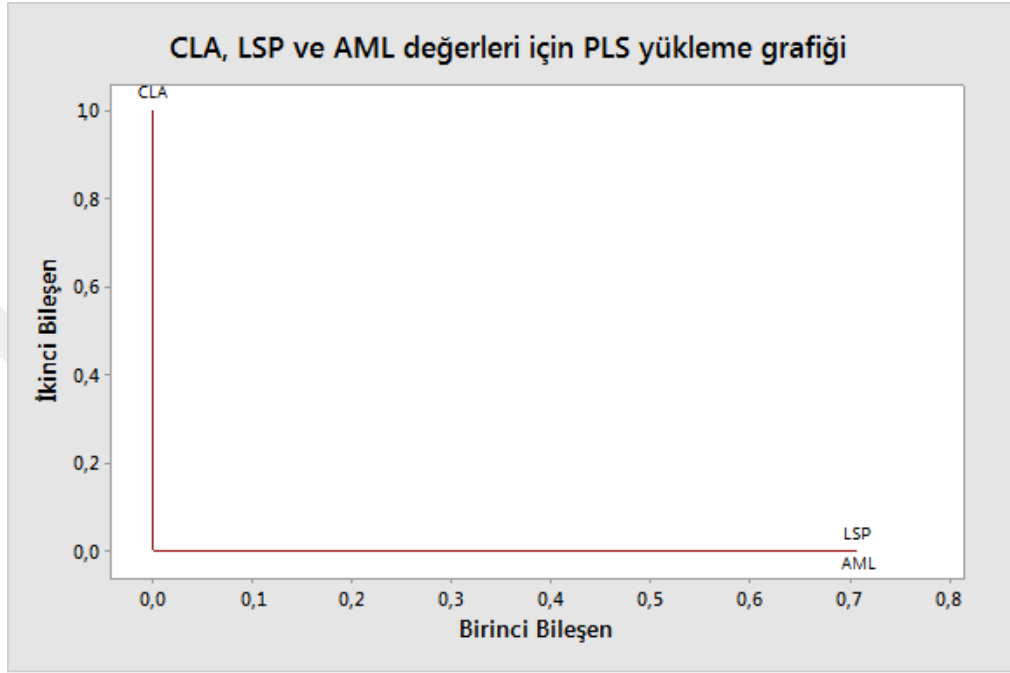


Şekil 4.3. Lansoprazol Maddesinin Absorpsiyon Spektrumu

4.2. Temel bileşen analizi (PCA)

Sentetik çözeltilerde hesap yaparken programın kendi içinde ilk yaptığı işlem temel bileşen analizi yapmaktır. Temel bileşen analizi uygulanmasının amaçları, bir orijinal değişkeni temsil eden n sayıda orijinal aksı (doğruyu) yeni akslar haline dönüştürmektir. Bu dönüşüm işleminde yeni akslar, verilerin maksimum varyans yönelimleri boyunca uzanır ve yeni aksların özelliği, ortogonal olmalarıdır ve bu

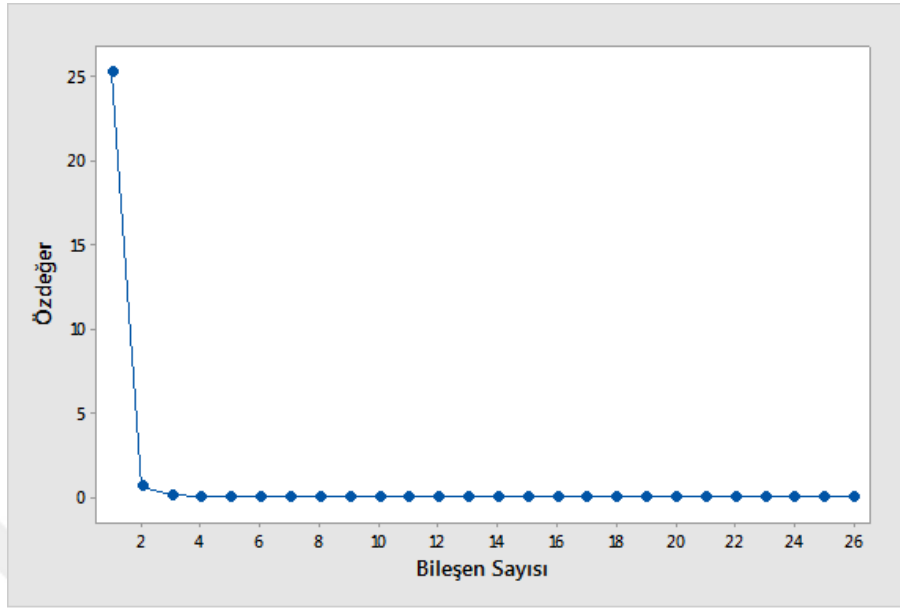
yeni değişkenler arasında korelasyon yoktur. Numune verilerinin varyansının çoğunu açıklamak için ihtiyaç olan yeni değişkenlerin sayısı (p), n sayıdaki orijinal akslardan daha azdır. Temel bileşen analizi, çok değişkenli verilerin boyutunu indirgemek veya verileri azaltmak için bir yöntem olarak kabul edilir. Aynı zamanda değişkenlerin doğrusal bileşenlerini ortaya çıkarır.



Şekil 4.4. Değişkenlerin doğrusal bileşenleri

Şekil 4.4'e bakıldığında programa yüklediğimiz verilerden birinci temel aks ve ikinci temel aks üzerinden doğrusal bileşenler bulunmuştur. İşlemlerin doğruluğu ölçüsünde doğrusal bileşenler elde edilmiştir. Bu grafik varyans-kovaryans matrisinin elemanlarının orijinin merkezine olan büyük aks birinci temel bileşeni (C1) ve bu ikinci temel bileşen (C2) kesişmektedir. Bir kare matris için, varyans-kovaryans matrisinin elemanları koordinat sisteminin orijini boyunca uzanır. Büyük aksın eğimi, birinci temel bileşen ile birleştirilmiş özvektör (eigenvector)dür. Bu "özvektöre" karşılık gelen "özdeğer" (eigenvalue) Şekil 4.4. deki büyük aksın uzunluğudur. Şekil 4.5. da özdeğerlerin grafiği görülmektedir. Özdeğerlerin simetrik bir veri matrisinden çıkarılması kısmi en küçük kareler yöntemi ve temel bileşen analizi için önemlidir. Özdeğerler ve özvektörler elde edildikten sonra yapılacak işlem diğer kemometrik hesaplamalara geçiştir. Temel bileşen analizi ile elde edilen

temel bileşenler yardımıyla oluşturulan korelasyon matrisi diğer kemometrik regresyonlara ışık tutmaktadır.



Şekil 4.5. Kemometrik verilerden elde edilen özdeğerlerin grafiği

Şekil 4.5’de belirgin bir şekilde görüldüğü gibi özdeğerler 2. değerden 3. değere doğru düşmüştür. İlk iki faktör, toplam varyansın % 99’undan daha fazla güvenilirdir.

4.3. Kalibrasyon yönteminin validasyonu

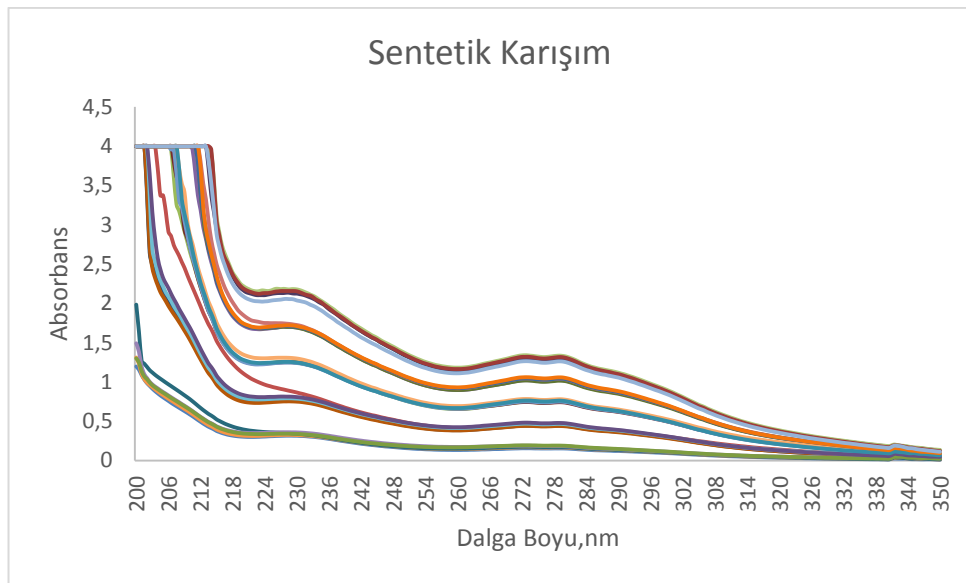
Temel Bileşen Analizi için 4-40 ppm doğrusal çalışma aralığında klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazol içeren çözeltilerin standart serisi stok çözeltilerinden yararlanılarak hazırlanmıştır. İlaç maddelerini içeren 25 adet yapay karışım çözeltilerinden ibaret olan bir konsantrasyon seti hazırlanmıştır. Önce saf maddelerle çalışılarak her bir bileşenin hangi aralıkta spektrum verdiği belirlenmiştir. Ölçümler 200-800 nm arasında yapılmıştır. Daha sonra aralık konsantrasyon seti için ve kullanılacak olan istatistik programı doğrultusunda dalga boyu aralığı 200 nm- 350 nm olarak daraltılmıştır. Konsantrasyon seti hazırlanırken saf halde alınan spektrumların absorpsanlarıyla ilişkili değerlendirme yapılmıştır.

Çizelge 4.2. Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol karışımlarını içeren konsantrasyon seti

NO	Konsantrasyon (ppm)		
	Klaritromisin	Amoksisilin	Lansoprazol
1	6	8	4
2	6	16	12
3	6	24	20
4	6	32	28
5	6	40	36
6	12	8	4
7	12	16	12
8	12	24	20
9	12	32	28
10	12	40	36
11	18	8	4
12	18	16	12
13	18	24	20
14	18	32	28
15	18	40	36
16	24	8	4
17	24	16	12
18	24	24	20
19	24	32	28
20	24	40	36
21	30	8	4
22	30	16	12
23	30	24	20
24	30	32	28
25	30	40	36

Sentetik Karışımlar:

Sentetik karışımlar klaritromisin, amoksisilin ve lansoprazolden oluşur.



Şekil 4.6. Sentetik karışımın absorpsiyon spektrumu.

4.4. Kısmi en küçük kareler yöntemi (PLS)

Kısmi en küçük kareler yönteminde Çizelge 4.2 göre hazırlanan kalibrasyon seti kullanılmıştır. Ölçümler 200-800 nm arasında yapılmıştır. Daha sonra aralık kalibrasyon seti için ve kullanılacak olan istatistik programı doğrultusunda dalga boyu aralığı 200 nm- 350 nm olarak daraltılmıştır. Kullanılan istatistik program ile kalibrasyon setinin absorptans ve derişim değerlerinin varyans-kovaryans matrisleri hesaplanmıştır. Derişimler arasındaki matematiksel ilişkiye dayalı PLS kalibrasyonu kurulmuştur. Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol içeren karışımların yukarıda belirtilen dalga boylarındaki absorptans değerleri okunarak PLS kalibrasyonunda bu ilaç maddelerinin miktar tayinleri gerçekleştirilmiştir.

4.5. Temel Bileşen Regresyonu Yöntemi (PCR)

PCR yöntemi kalibrasyon seti için ölçülen absorptans matrisinin parçalanmasıyla elde edilen temel bileşen regresyonuna dayalı bir yöntemdir. PCR kalibrasyon için hazırlanan kalibrasyon setinin 200 nm - 350 nm dalga boyu aralığında $\Delta\lambda= 0,1$ nm aralıklarla absorptans değerleri okundu. PCR algoritmasına göre kalibrasyon setinin absorptans ve konsantrasyon değerlerinin varyans-kovaryans matrisleri hesaplandı. Kalibrasyon seti için absorptansların varyans-kovaryans matrisinin dekompozisyon işlemine tabi tutulmasından sonra konsantrasyonlar arasındaki matematiksel ilişkiye dayalı PCR kalibrasyonu kuruldu. İlaç maddelerini içeren karışımların yukarıda belirtilen dalga boylarındaki absorptans değerleri okunarak PCR kalibrasyonunda bu etken maddelerin miktar tayinleri gerçekleştirildi. PCR kalibrasyonu için Minitab 17 programında ilk olarak PCA değerleri hesaplanarak aşağıdaki değerler hesaplandı. Korelasyon Matrisinin Özdeğerleri

Özdeğer	25,236	0,610	0,103	0,027	0,019	0,003	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Oran	0,971	0,023	0,004	0,001	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Toplam	0,971	0,994	0,998	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Özdeğer	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Oran	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Toplam	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Özdeğer		0,000		0,000		0,000		0,000		-0,000	
Oran		0,000		0,000		0,000		0,000		-0,000	
Toplam		1,000		1,000		1,000		1,000		1,000	

Değişken	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8	PC9	PC10
200	0,146	-0,846	0,503	0,089	0,019	0,029	0,001	0,000	-0,007	-0,000
205	0,179	-0,463	-0,747	-0,421	-0,084	-0,105	-0,008	-0,014	-0,005	-0,003
210	0,195	-0,106	-0,399	0,812	0,326	0,128	-0,034	0,001	-0,079	-0,012
215	0,198	0,048	0,018	0,205	-0,675	-0,238	-0,289	0,042	-0,524	-0,031
220	0,198	0,019	-0,034	0,213	-0,475	-0,040	0,048	0,006	0,599	0,257
225	0,199	0,037	0,003	0,085	-0,204	-0,050	0,260	0,005	0,300	-0,086
230	0,199	0,048	0,027	0,010	-0,050	-0,073	0,368	-0,008	-0,125	-0,733
235	0,199	0,052	0,033	-0,021	0,017	-0,055	0,421	-0,095	0,037	0,037
240	0,199	0,055	0,036	-0,029	0,034	-0,043	0,330	-0,169	-0,133	0,083
245	0,199	0,053	0,037	-0,037	0,047	-0,031	0,251	-0,291	-0,137	0,325
250	0,199	0,053	0,038	-0,041	0,055	-0,029	0,068	-0,340	-0,155	0,106
255	0,199	0,054	0,041	-0,045	0,064	-0,024	-0,080	-0,357	-0,029	0,100
260	0,199	0,055	0,045	-0,045	0,080	-0,046	-0,229	-0,308	0,141	-0,097
265	0,199	0,056	0,047	-0,042	0,101	-0,099	-0,260	-0,182	0,186	-0,143
270	0,199	0,056	0,049	-0,041	0,119	-0,143	-0,253	-0,055	0,160	-0,149
275	0,199	0,055	0,050	-0,044	0,132	-0,172	-0,242	0,064	0,138	-0,003
280	0,199	0,054	0,048	0,047	0,144	0,188	0,160	0,111	0,019	0,187
285	0,199	0,055	0,048	0,049	0,149	0,177	0,131	0,159	0,024	0,069
290	0,199	0,055	0,045	0,053	0,143	0,156	0,027	0,208	0,093	0,158
295	0,199	0,053	0,040	0,057	0,126	0,107	0,024	0,244	0,158	0,139
300	0,199	0,051	0,037	0,063	0,091	0,045	0,106	0,298	0,098	0,189
305	0,199	0,048	0,028	0,045	0,047	0,071	0,074	0,296	0,076	0,176
310	0,199	0,047	0,023	0,054	0,016	0,195	0,028	0,295	0,069	0,022
315	0,199	0,044	0,013	0,075	0,053	0,332	0,008	0,225	0,086	0,065
320	0,199	0,046	0,009	0,088	0,070	0,456	0,077	0,062	0,028	0,197
325	0,199	0,050	0,013	0,116	0,068	0,609	0,199	0,199	0,172	0,090

Değişken	PC11	PC12	PC13	PC14	PC15	PC16	PC17	PC18	PC19	PC20
200	0,000	0,002	0,002	0,001	0,000	0,001	0,001	0,000	0,001	0,000
205	-0,001	0,003	0,002	0,001	0,004	0,002	0,005	0,000	0,002	0,000
210	-0,011	0,000	0,020	0,009	0,001	0,008	0,011	0,000	0,008	0,010
215	-0,092	0,007	0,123	0,032	0,014	0,049	0,027	0,004	0,029	0,023
220	0,214	0,074	0,087	0,143	0,135	0,081	0,007	0,054	0,174	0,011
225	-0,093	0,334	0,229	0,177	0,201	0,343	0,051	0,080	0,347	0,113
230	0,208	0,070	0,163	0,009	0,032	0,109	0,061	0,062	0,144	0,105
235	0,046	0,177	0,711	0,090	0,129	0,105	0,133	0,142	0,223	0,051
240	0,085	0,179	0,114	0,243	0,336	0,496	0,246	0,158	0,335	0,143
245	-0,162	0,026	0,072	0,187	0,231	0,015	0,067	0,507	0,063	0,231
250	-0,110	0,236	0,198	0,086	0,178	0,286	0,086	0,098	0,160	0,183
255	-0,180	0,126	0,010	0,284	0,302	0,137	0,109	0,417	0,160	0,127
260	-0,178	0,029	0,070	0,174	0,077	0,178	0,200	0,013	0,139	0,049
265	0,062	0,166	0,142	0,153	0,154	0,085	0,173	0,271	0,104	0,015
270	-0,013	0,191	0,422	0,076	0,045	0,189	0,021	0,170	0,408	0,374
275	0,117	0,081	0,201	0,312	0,420	0,187	0,042	0,261	0,006	0,513
280	0,108	0,073	0,130	0,155	0,384	0,166	0,057	0,083	0,177	0,114
285	-0,029	0,398	0,140	0,150	0,295	0,308	0,107	0,126	0,185	0,047
290	0,174	0,254	0,136	0,209	0,143	0,055	0,021	0,255	0,108	0,169
295	0,167	0,094	0,022	0,148	0,057	0,063	0,321	0,108	0,170	0,321
300	0,043	0,014	0,045	0,077	0,269	0,287	0,461	0,414	0,260	0,340
305	-0,143	0,336	0,066	0,239	0,276	0,294	0,168	0,128	0,398	0,264
310	-0,414	0,233	0,084	0,296	0,058	0,259	0,469	0,034	0,217	0,293
315	0,109	0,325	0,115	0,344	0,053	0,158	0,390	0,204	0,155	0,077
320	-0,445	0,375	0,086	0,464	0,108	0,020	0,211	0,015	0,025	0,120
325	0,538	0,139	0,037	0,050	0,037	0,065	0,204	0,002	0,099	0,079

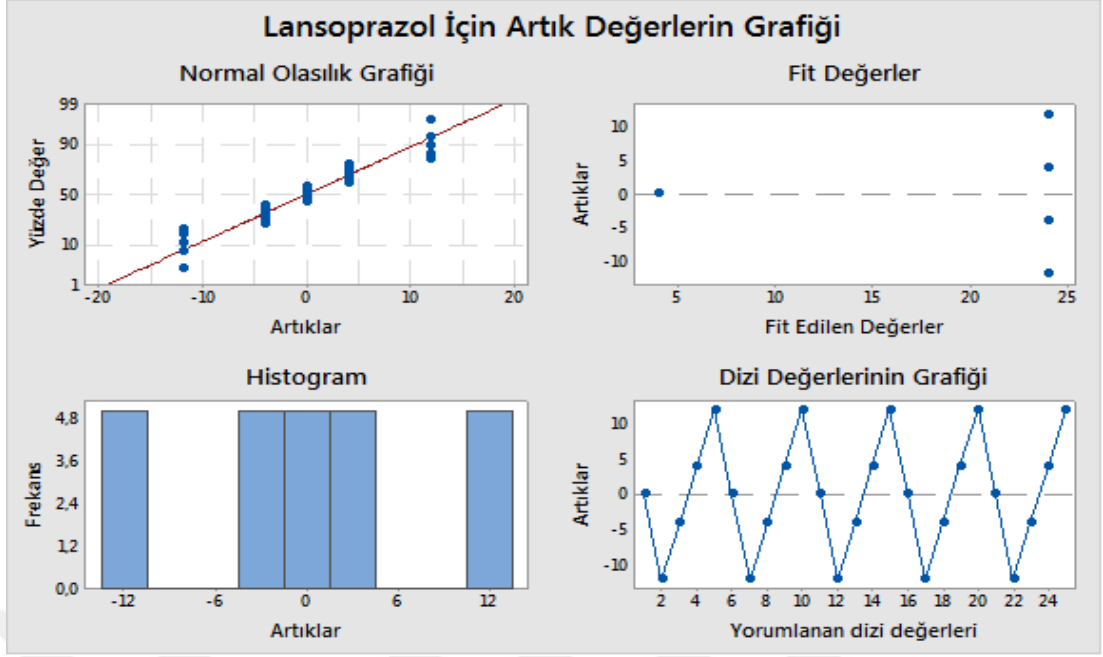
Değişken	PC21	PC22	PC23	PC24	PC25	PC26
200	0,001	0,000	0,001	0,001	0,000	0,001
205	0,003	0,004	0,001	0,003	0,001	0,004
210	-0,001	0,004	0,007	0,009	0,007	0,009
215	0,009	0,058	0,033	0,044	0,041	0,078
220	-0,001	0,180	0,027	0,138	0,186	0,188
225	-0,011	0,255	0,079	0,171	0,338	0,153
230	-0,117	0,149	0,004	0,123	0,285	0,038
235	0,055	0,197	0,177	0,038	0,134	0,078
240	0,275	0,045	0,055	0,104	0,104	0,003
245	-0,169	0,018	0,198	0,242	0,281	0,186
250	0,080	0,082	0,358	0,067	0,263	0,526
255	0,073	0,420	0,259	0,252	0,136	0,082
260	-0,400	0,071	0,173	0,513	0,192	0,326
265	0,010	0,102	0,517	0,367	0,103	0,366
270	0,160	0,035	0,215	0,069	0,334	0,141
275	-0,027	0,121	0,129	0,080	0,279	0,068
280	0,284	0,193	0,504	0,212	0,301	0,171
285	-0,101	0,376	0,174	0,052	0,375	0,281
290	0,421	0,426	0,172	0,192	0,032	0,344
295	-0,595	0,291	0,018	0,060	0,188	0,172
300	-0,108	0,090	0,021	0,112	0,181	0,001
305	0,067	0,270	0,164	0,084	0,100	0,259
310	0,124	0,028	0,081	0,201	0,016	0,123
315	-0,144	0,114	0,019	0,465	0,151	0,052
320	0,062	0,192	0,100	0,001	0,021	0,061
325	0,051	0,212	0,064	0,151	0,043	0,005

Bu çizelge ilk üç esas bileşenin absorbandaki değişiminin %99,99 kadarının sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle regresyon işlemi bu üç bileşen esas alınarak yapılabilir. Ancak yapılan çalışmamızda diğer bileşenleride işin içine katarak bir regresyon eşitliği türetilmiş ve türetilen regresyon eşitlikleri aşağıda verilmiştir.

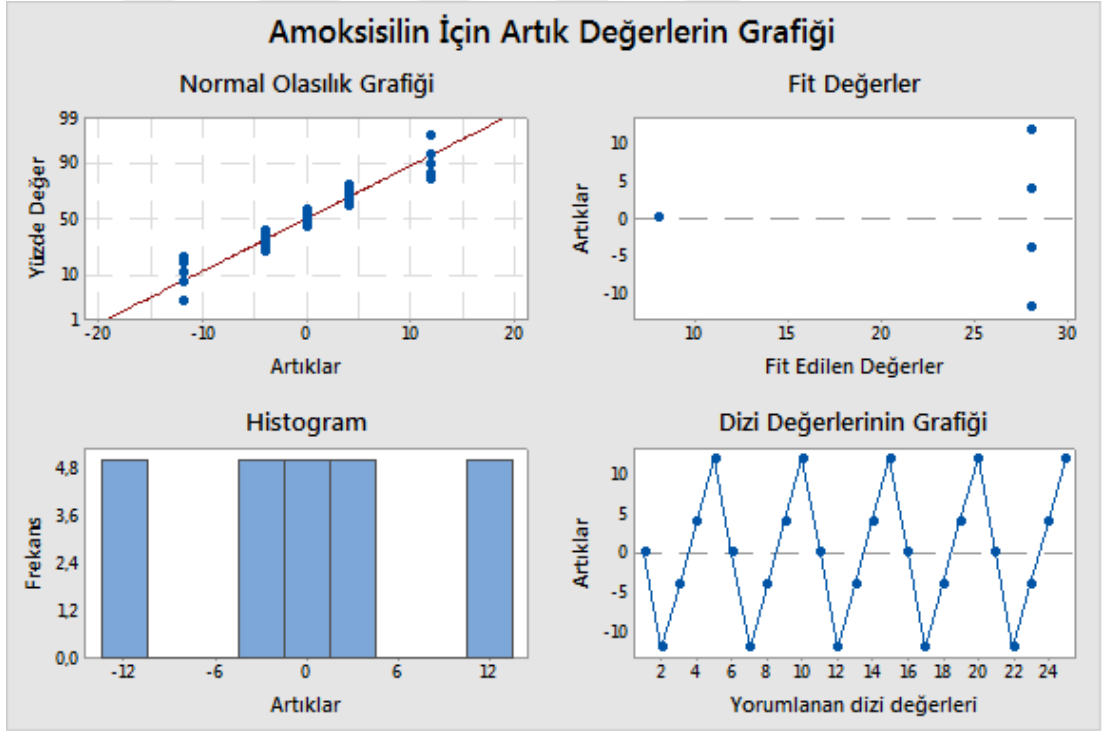
$$C_{CLA} = 6,00 + 0,0 A1_{1,197} + 24,0 A2_{1,300} + 6,0 A3_{1,311} + 18,0 A4_{1,492} + 12,0 A5_{1,984} + 12,00 A6_{4,000}$$

$$C_{AML} = 8,00 + 0,0 A1_{1,197} + 0,0 A2_{1,300} + 0,0 A3_{1,311} + 0,0 A4_{1,492} + 0,0 A5_{1,984} + 20,00 A6_{4,000}$$

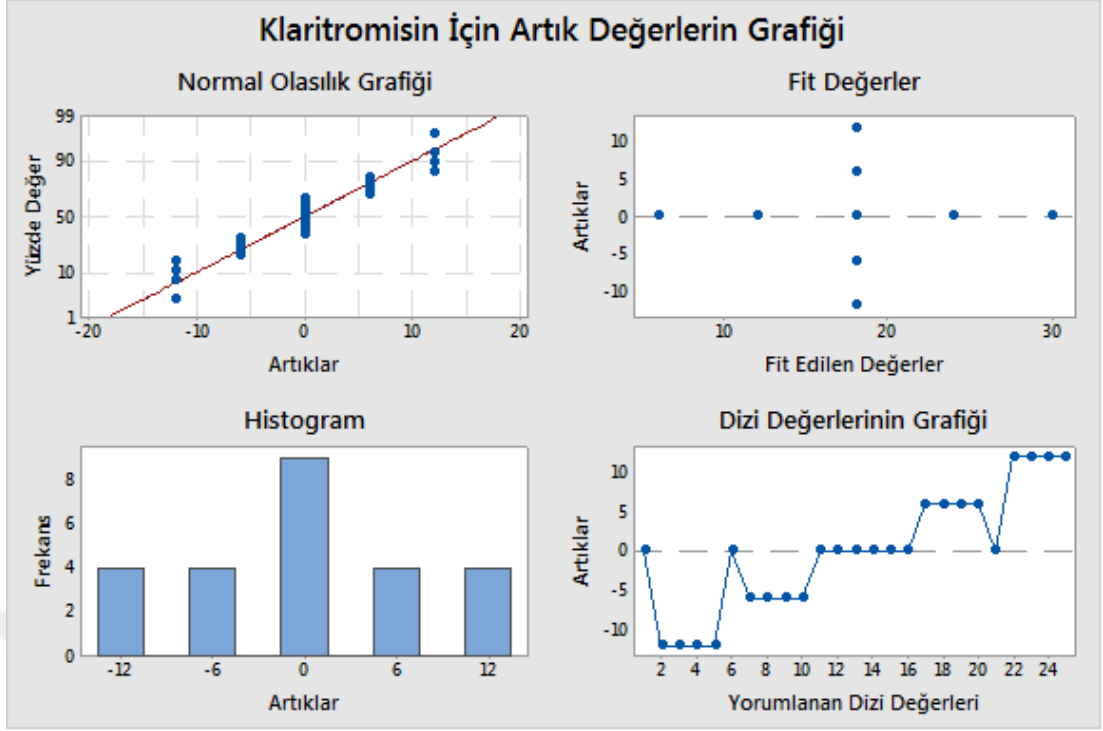
$$C_{LSP} = 4,00 + 0,0 A1_{1,197} + 0,0 A2_{1,300} + 0,0 A3_{1,311} + 0,0 A4_{1,49} + 0,0 A5_{1,984} + 20,00 A6_{4,000}$$



Şekil 4.7. Lansoprazol İçin Artık Değerlerin Grafiği.



Şekil 4.8. Amoksisilin İçin Artık Değerlerin Grafiği



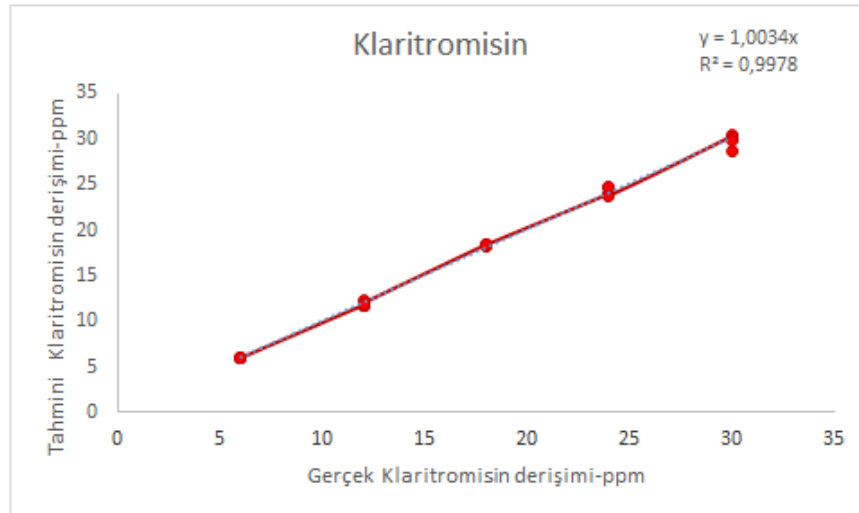
Şekil 4.9. Klaritromisin İçin Artık Değerlerin Grafiği.

4.6. Kalibrasyon yönteminin validasyonu

PLS ve PCR yöntemini valide etmek amacıyla üç ayrı ilaç maddesinden farklı derişimlerde 25 adet yapay karışım çözeltisinden ibaret olan bir set hazırlanmıştır. Hazırlanan bu validasyon seti kullanılarak kurulan PLS ve PCR kalibrasyonlarının kesinlik ve doğruluğu test edilmiştir. Geri kazanım (GK) değerleri ve bağıl standart sapma değerleri hesaplanmıştır. PLS ve PCR kalibrasyon yönteminin sentetik karışımlara uygulanması ile elde edilen sonuçlar gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PLS kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçları

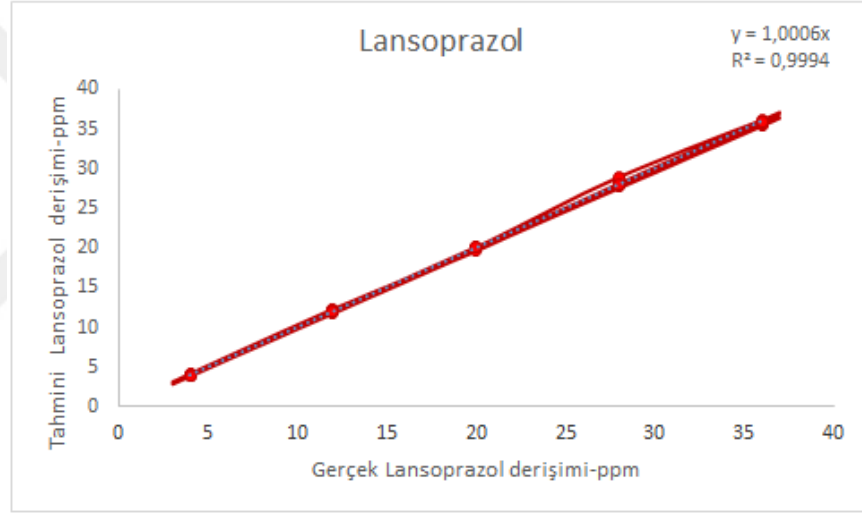
No	Klaritromisin			Amoksisilin			Lansoprazol		
	Konulan (ppm)	Bulunan (ppm)	% Geri Kazanım	Konulan (ppm)	Bulunan (ppm)	% Geri Kazanım	Konulan (ppm)	Bulunan (ppm)	% Geri Kazanım
1	6	5,99	99,83333	8	8,11	101,375	4	3,88	97
2	6	5,89	98,16667	16	16,19	101,1875	12	12,28	102,3333
3	6	5,91	98,5	24	23,56	98,16667	20	19,86	99,3
4	6	6,04	100,6667	32	31,14	97,3125	28	28,17	100,6071
5	6	5,99	99,83333	40	39,71	99,275	36	36,12	100,3333
6	12	11,78	98,16667	8	8,31	103,875	4	4,04	101
7	12	11,65	97,08333	16	16,46	102,875	12	12,32	102,6667
8	12	12,27	102,25	24	24,14	100,5833	20	19,63	98,15
9	12	11,63	96,91667	32	32,39	101,2188	28	28,13	100,4643
10	12	11,99	99,91667	40	40,13	100,325	36	36,04	100,1111
11	18	18,46	102,5556	8	7,64	95,5	4	3,85	96,25
12	18	18,42	102,3333	16	16	100	12	11,89	99,08333
13	18	18,17	100,9444	24	24,22	100,9167	20	20,07	100,35
14	18	18,32	101,7778	32	31,83	99,46875	28	27,81	99,32143
15	18	18,40	102,2222	40	40,27	100,675	36	35,43	98,41667
16	24	24,02	100,0833	8	8,18	102,25	4	4,09	102,25
17	24	24,02	100,0833	16	16,2	101,25	12	12,02	100,1667
18	24	24,74	103,0833	24	24,27	101,125	20	20,08	100,4
19	24	24,75	103,125	32	32,21	100,6563	28	28,99	103,5357
20	24	23,82	99,25	40	40,42	101,05	36	35,7	99,16667
21	30	30,33	101,1	8	7,93	99,125	4	3,88	97
22	30	30,43	101,4333	16	16,82	105,125	12	12,07	100,5833
23	30	29,98	99,93333	24	24,12	100,5	20	20,15	100,75
24	30	29,82	99,4	32	32,11	100,3438	28	28,03	100,1071
25	30	28,74	95,8	40	40,01	100,025	36	36,01	100,0278
		Ortalama SS	100,18 1,98		Ortalama SS	100,57 1,94		Ortalama SS	99,97 1,75



Şekil 4.10. PLS kalibrasyon basamağında Klaritromisin için gerçekteki ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiği ve istatistiksel sonuçları.



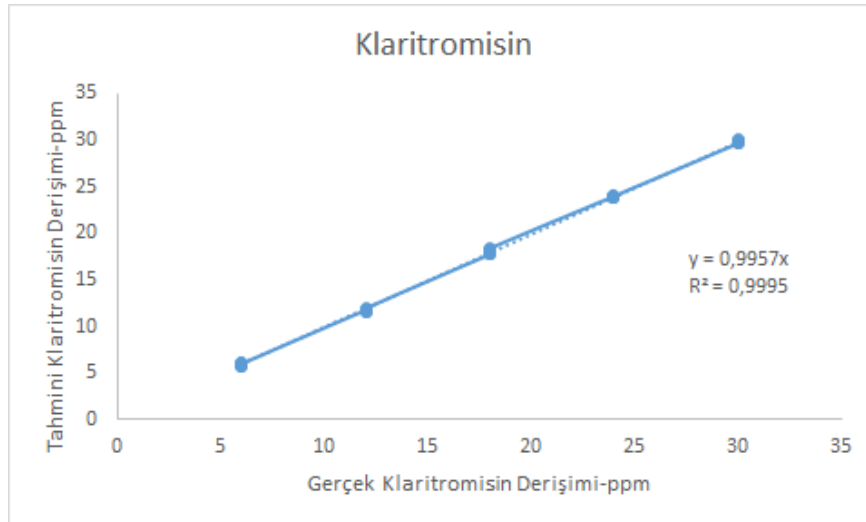
Şekil 4.11. PLS kalibrasyon basamağında Amoksisilin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.



Şekil 4.12. PLS kalibrasyon basamağında Lansoprazol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.

Çizelge 4.4. Sentetik olarak hazırlanan karışımındaki ilaç maddelerinin PCR kalibrasyonu ile hesaplanan sonuçları

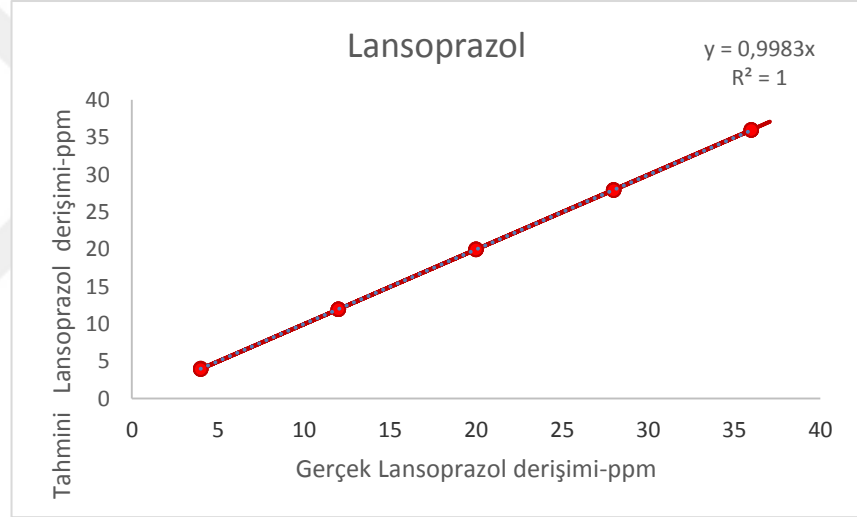
No	Klaritromisin			Amoksisilin			Lansoprazol		
	Konulan (ppm)	Bulunan (ppm)	% Geri Kazanım	Konulan (ppm)	Bulunan (ppm)	% Geri Kazanım	Konulan (ppm)	Bulunan (ppm)	% Geri Kazanım
1	6	5,86	97,66667	8	8,01	100,125	4	4,01	100,25
2	6	5,78	96,33333	16	15,95	99,6875	12	11,96	99,66667
3	6	5,81	96,83333	24	24,01	100,0417	20	20,01	100,05
4	6	6,04	100,6667	32	31,86	99,5625	28	27,89	99,60714
5	6	6,02	100,3333	40	39,52	98,8	36	36,01	100,0278
6	12	11,77	98,08333	8	8,02	100,25	4	3,96	99
7	12	11,6	96,66667	16	15,96	99,75	12	11,96	99,66667
8	12	11,75	97,91667	24	23,95	99,79167	20	19,98	99,9
9	12	11,63	96,91667	32	32,01	100,0313	28	27,96	99,85714
10	12	11,96	99,66667	40	39,96	99,9	36	35,94	99,83333
11	18	17,78	98,77778	8	7,96	99,5	4	4,01	100,25
12	18	17,85	99,16667	16	15,95	99,6875	12	11,96	99,66667
13	18	17,76	98,66667	24	24,01	100,0417	20	19,95	99,75
14	18	18,23	101,2778	32	31,98	99,9375	28	27,96	99,85714
15	18	18,42	102,3333	40	39,98	99,95	36	35,96	99,88889
16	24	24,01	100,0417	8	7,85	98,125	4	3,95	98,75
17	24	23,96	99,83333	16	15,96	99,75	12	11,95	99,58333
18	24	23,86	99,41667	24	24,01	100,0417	20	19,96	99,8
19	24	23,95	99,79167	32	32,21	100,6563	28	27,96	99,85714
20	24	24,02	100,0833	40	39,95	99,875	36	35,96	99,88889
21	30	29,69	98,96667	8	7,94	99,25	4	3,96	99
22	30	29,75	99,16667	16	15,96	99,75	12	11,96	99,66667
23	30	29,85	99,5	24	23,95	99,79167	20	19,95	99,75
24	30	30,01	100,0333	32	31,95	99,84375	28	27,89	99,60714
25	30	30,02	100,0667	40	39,94	99,85	36	35,94	99,83333
		Ortalama	99,13		Ortalama	99,76		Ortalama	99,72
		SS	1,48		SS	0,48		SS	0,35



Şekil 4.13. PCR kalibrasyon basamağında Klaritromisin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin linear regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.



Şekil 4.14. PCR kalibrasyon basamağında Amoksisilin için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.



Şekil 4.15. PCR kalibrasyon basamağında Lansoprazol için gerçek ve tahmin edilen derişimlerin lineer regresyon grafiğı ve istatistiksel sonuçları.

4.7. PLS yöntemi için ANOVA testi

PLS kalibrasyon yönteminin doğruluk ve kesinliğini valide etmek amacıyla elde edilen sonuçlara ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası serbestlik derecesi=1, grup içi serbestlik derecesi=48 % 95 güven aralığında F-tablo değeri 4,04 olmasına karşılık klaritromisin için hesaplanan F-test değeri 0,000646 ve p-değeri 0,98, amoksisilin için hesaplanan F-test değeri 0,000845 ve p-değeri 0,98, lansoprazol için hesaplanan F-test değeri 4,38E-05 ve p-değeri 0,99 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.5. Klaritromisin Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
<i>Varyans Kaynağı</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F ölçütü</i>
Gruplar Arasında	0,048672	1	0,048672	0,000646	0,98	4,042652
Gruplar İçinde	3615,922	48	75,33171			
Toplam	3615,971	49				

Çizelge 4.6. Amoksisilin Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
<i>Varyans Kaynağı</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F ölçütü</i>
Gruplar Arasında	0,112338	1	0,112338	0,000845	0,98	4,042652
Gruplar İçinde	6382,687	48	132,9726			
Toplam	6382,799	49				

Çizelge 4.7. Lansoprazol Maddesinin PLS yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
<i>Varyans Kaynağı</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F ölçütü</i>
Gruplar Arasında	0,005832	1	0,005832	4,38E-05	0,994749	4,042652
Gruplar İçinde	6396,652	48	133,2636			
Toplam	6396,658	49				

ANOVA testinde $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$ ve $p\text{-değeri} > p=0,05$ olduğu için % 95 güven aralığında elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Varyans analizinde iki serbestlik derecesi kullanılır. Gruplar arası serbestlik derecesi=1, Grup içi serbestlik derecesi=48 . $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$ ve $p\text{-değeri} > p=0,05$ olduğu için bu kalibrasyon modelinin ilaç numunenin incelenmesinde kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir.

4.8. PCR yöntemi için ANOVA testi

PLS kalibrasyon yönteminin doğruluk ve kesinliğini valide etmek amacıyla elde edilen sonuçlara ANOVA testi uygulanmıştır. Gruplar arası serbestlik derecesi=1, grup içi serbestlik derecesi=48 % 95 güven aralığında F-tablo değeri 4,04 olmasına karşılık klaritromisin için hesaplanan F-test değeri 0,001826 ve p-değeri 0,966, amoksisilin için hesaplanan F-test değeri 0,000199 ve p-değeri 0,99, lansoprazol için hesaplanan F-test değeri 0,00015 ve p-değeri 0,99 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.8. Klaritromisin Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
<i>Varyans Kaynağı</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F ölçütü</i>
Gruplar Arasında	0,137288	1	0,137288	0,001826	0,966095	4,042652
Gruplar İçinde	3609,329	48	75,19435			
Toplam	3609,466	49				

Çizelge 4.9. Amoksisilin Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

ANOVA						
<i>Varyans Kaynağı</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F ölçütü</i>
Gruplar Arasında	0,02645	1	0,02645	0,000199	0,988812	4,042652
Gruplar İçinde	6390,216	48	133,1295			
Toplam	6390,242	49				

Çizelge 4.10. Lansoprazol Maddesinin PCR yönteminde elde edilen sonuçlarla hesaplanan ANOVA sonuçları

<i>Varyans Kaynağı</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-değeri</i>	<i>F ölçütü</i>
Gruplar Arasında	0,02	1	0,02	0,00015	0,990275	4,042652
Gruplar İçinde	6395,381	48	133,2371			
Toplam	6395,401	49				

ANOVA testinde $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$ ve $p\text{-değeri} > p=0,05$ olduğu için % 95 güven aralığında elde edilen sonuçlar arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Varyans analizinde iki serbestlik derecesi kullanılır. Gruplar arası serbestlik derecesi=1 Grup içi serbestlik derecesi=48. $F_{\text{hesaplanan}} < F_{\text{tablo}}$ ve $p\text{-değeri} > p=0,05$ olduğu için bu kalibrasyon modeli ticari numunenin incelenmesinde kullanılabilir olduğuna karar verilmiştir.

4.9. PLS ve PCR yönteminde istatistiksel analiz

Kalibrasyonun Standart hatası

Üçlü ilaç maddesini içeren karışımlarda bu maddelerin miktar tayini için PLS ve PCR kalibrasyonlarının kurulmasında çapraz validasyon işleminde tahmin edilen hataların karelerinin toplamının (Predicted Residual Error Some of Squares→ PRESS) minimal değerleri elde edilmiştir. PRESS değerinin sıfıra yakın olması doğruluk derecesini arttırmaktadır. Elde edilen PRESS değerleri yeterince küçüktür.

Kalibrasyonun standart hatası (Standard Error of Calibration →SEC) gerçek ve tahmin edilen derişim arasındaki ilişkiye dayalı olarak hesaplanmıştır.

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (C^{eklenen} - C_i^{bulunan})^2}{n-1}}$$

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (C_i^{added} - C_i^{found})^2$$

Çizelge 4.11. PLS ve PCR yöntemleri ile hesaplanan istatistiksel parametreler

Parametre	Metot	Klaritromisin	Amoksisilin	Lansoprazol
SEP	PLS	0,110	0,090	0,060
	PCR	0,06	0,023	0,014
PRESS	PLS	0,230	0,120	0,075
	PCR	0,045	0,014	0,0025

Çizelge 4.12. İlaç numunesindeki sonuçlar

No	PLS			PCR		
	Klaritromisin gram	Amoksisilin gram	Lansoprazol gram	Klaritromisin gram	Amoksisilin gram	Lansoprazol gram
1	0,450	0,872	0,027	0,442	0,986	0,028
2	0,300	0,942	0,031	0,456	0,889	0,023
3	0,486	0,932	0,023	0,372	0,923	0,025
	0,47	0,85	0,026	0,455	0,912	0,019
	0,39	0,903	0,029	0,458	0,92	0,021
Ortalama	0,4192	0,8998	0,0272	0,4366	0,926	0,0232
Standart Sapma	0,075916	0,03899	0,003033	0,036658	0,03609	0,003493

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Üç farklı ilaçtan hazırlanan (Helipak Tedavi Paketi) numunedeki ilaç aktif maddelerini analiz etmeye yönelik çalışmada Ultra-Viyole Görünür Alan Spektroskopisi, kemometri yöntemi ile birlikte kullanılmıştır.

Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol ilaç maddelerinin UV spektrumları alınarak, çalışma yapılabilecek saflıkta olduğu belirlenmiş ve analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir **Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol** için, UV geliştirilerek, yöntem istatistiksel olarak desteklenmiştir. Yöntemin standart eğrilerinin regresyon analizi yapılarak sonuçlar istatistik hesaplanmıştır. Oluşturulan eğrilerin bir doğru olup olmadığını anlamak, bulunan doğrusallık sınırının uygun olup olmadığını belirlemek için doğrusallıktan ayrılışın önem testi yapılmıştır. $F_H < F_T$ olduğundan, doğrusallıktan sapmanın önemsiz olduğu bulunmuştur.

Kemometrik program kullanılırken de yine F testi göz önüne alınmıştır. Tabletlerden hazırlanan ilaç numunesine geçmeden önce yapılan deneysel tasarım esnasında hazırlanan sentetik modelde de sonuçlar kıyaslanmıştır. Sentetik modele ilave ettiğimiz madde miktarları ile kemometrik programdan elde ettiğimiz deneysel sonuçlar kıyaslanmıştır. Grup içi ve gruplar arası serbestlik dereceleri yardımıyla F testi yapılmıştır. F testi sonucuna göre kullandığımız modeli ilaç numunesi karışımına uygulayıp uygulayamayacağımıza karar verilmiştir. $F_H < F_T$ olduğunda model uygulanmıştır.

Yöntemimizde **Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol** için % geri kazanım değerleri ortalama olarak gerek sentetik karışım için bulunmuştur. Her bir yöntem içinde geri kazanımlar yüksek değerlerde bulunmuştur. Kullanılan yöntemlerin tekrarlanabilir sonuçlar vermesi, yüksek duyarlılık ve doğruluğun yanı sıra hızlı oluşu ve ilaç karışımlarının analizi için önerilecek yöntem olmalarını sağlamaktadır. Geliştirilen yöntemler, tekrarlanabilir, duyarlı ve doğru sonuç veren yöntemler olup **Klaritromisin, Amoksisilin ve Lansoprazol** içeren farklı ilaç numunelerinin analizinde önerilebilir.

6. KAYNAKLAR

- Agafonova, E.V., Moshchenskiy, Y.V., Tkachenko, M.L., 2014. DSC study and calculation of metronidazole and clarithromycin thermodynamic melting parameters for individual substances and for eutectic mixture, *Thermochimica Acta*, 580, 1-6.
- Ahmed, S., Atia, N.N., 2015. Simultaneous determination of triple therapy for *Helicobacter pylori* in human plasma by reversed phase chromatography with online wavelength switching , *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, 136, 1380-1387.
- Amini, H., Ahmadiani, A., 2005. Sensitive determination of clarithromycin in human plasma by high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection , *Journal of Chromatography B*, 817, 193-197.
- Ammon, S., Treiber, G., Kees, F., Klotz, U., 2000. Influence of age on the steady state disposition of drugs commonly used for the eradication of *Helicobacter pylori* , 14, 759-766.
- B.B. Ceyhan, E. Akoğlu, T. Celikel, M.D., Ç. Özener, N. Kodallı, M. Sungur, 1997.
- Bulut, E., Alın, A., 2009. Kısmi en küçük kareler yöntemi algoritmalarından Nipals ve PLS – Kernel algoritmalarının karşılaştırılması ve bir uygulama, *Dokuz Eylül Üniversitesi İktisadi İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 24(2), 127-138
- Cazorla-Reyes R., Romero-Gonzales, R., Frenich, A.G., Maresca, M.A.R., Vidal, J.L.M., 2014. Simultaneous analysis of antibiotics in biological samples by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 89, 203-212.
- Darwish, K.M., Salama, I., Mostafa, S., El-Sadek M., 2013. RP-HPLC/Pre-Column derivatization for analysis of omeprazole, tinidazole, doxycycline and clarithromycin , *Journal of Chromatographic Science*, 51, 566-576.
- Dinç E., 2007. Kemometri çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri, *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık fakültesi dergisi*, 27(1), 61-92
- Do T, G. 2010 Comparative study of RP-HPLC and UV Spectrophotometric techniques for the simultaneous determination of amoxicillin and cloxacillin in capsules, *Journal Young Pharm*, 2(2), 190-195.
- Elkhoudary M.M., Salam R.A.A., Hadad G.M., 2014. Robustness testing in HPLC analysis of clarithromycin, norfloxacin, doxycycline, tinidazole and omeprazole in pharmaceutical dosage forms using experimental design , *Current Pharmaceutical Analysis*, 10, 58-70.
- Espinosa Bosch, M., Ruiz Sanchez, A.J., Sanchez Rojas, Bosch Ojeda, C., 2007. Analytical methodologies for the determination of omeprazole: an overview , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44, 831-844.

- Hasanpour, F., Ensafi, A.A., Khatamian, T., 2010. Simultaneous chemiluminescence determination of amoxicillin and clavulanic acid using least squares support vector regression , *Analytica Chimica Acta*, 670, 44-50.
- Hernandez, M., Borrull, F., Calull, M., 1999. Determination of amoxicillin in plasma samples by capillary electrophoresis , *Journal of Chromatography*, 731, 309-315.
- Hoizey, G., Lamiable, D., Frances, C., Trenque, T., Kaltenbach, M., Denis, J., Millart, H., 2002. Simultaneous determination of amoxicillin and clavulanic acid in human plasma by HPLC with UV detection , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30, 661-666.
- Horoz, M., Bölükbaş, C., Bölükbaş, F.F., Uzunköy, A., Soylu, A., 2004. Klaritromisin-Amoksisilin-Lansoprazol kombinasyonunda optimal tedavi süresi , *Harran Üniversitesi, Tıp Fak.Der.*, 1,12-19.
- Konari, S.N., Jacob, J.T., 2014. Stability-indicating LC-analytical method development and validation for the simultaneous estimation of flucloxacillin and amoxicillin in pharmaceutical dosage form , *Journal of Taibah University for Science*, 2-9,167-176.
- Li, W., Jia, H., Zhao, K., 2007. Determination of clarithromycin in rat plasma by HPLC-UV method with pre-column derivatization , *Talanta*, 71, 385-390.
- Li, W., Tan, F., Zhao, K., 2006. Simultaneous determination of amoxicillin and ranitidine in rat plasma by high-performance liquid chromatography , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41, 594-598.
- Liu, H., Wang, H., Sunderland, V.B., 2005. An isocratic ion exchange HPLC method for the simultaneous determination of flucloxacillin and amoxicillin in a pharmaceutical formulation for injection , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37, 395-398.
- Lofty, H.M., Hagazy, M.A.M., 2012. Comparative study of novel spectrophotometric methods manipulating ratio spectra: An application on pharmaceutical ternary mixture of omeprazole, tinidazole and clarithromycin , *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* , 96, 259-270.
- Lotfy, H.M., Tawakkol, S.M., Fahmy, N.M., Shehata, M.A., 2015. A comparative study of novel spectrophotometric resolution techniques applied for pharmaceutical mixtures with partially or severely overlapped spectra , *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and biomolecular spectroscopy*, 136, 397-952.
- Macek, J., Ptacek, P., Klima, J., 1999. Determination of roxithromycin in human plasma by high-performance liquid chromatography with spectrophotometric detection , *Journal of Chromatography B*, 723, 233-238.
- Merey, H.A., Ramadan, N.K., Diab, S.S., Moustafa, A.A., 2014. Spectrophotometric methods for simultaneous determination of ternary mixture of amlopidine

- besylate, olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide , Spectrochimica Acta Part A: Molecular and biomolecular spectroscopy, 125, 138-146.
- Miura, M., Tada, H., Suzuki, T., 2004. Simultaneous determination of lansoprazole enantiomers and their metabolites in plasma bu liquid chromatgraphy with solid-phase extraction , Journal of Chromatography B, 804, 389-395.
- Mrutyunjayarao, R., Naresh, S., Pendem, K., Rao, P.R., Sasttry, C.S.P., Prasad, U.V., 2012. Three simple spectrometric determination of terbinafine hydrochloride (TRB) in pure state and tablets , Proc.Natl.Acad.Sci.India.Sect.A Phys. Sci., 82(3), 221-224.
- Oswald, S., Peters, J., Venner, M., Siegmund, W., 2011. LC-MS/MS methods for the simultaneous determination of clarithromycin, rifampicin and their main metabolites in horse plasma, epithelial lining fluid and broncho-alveolar cells , Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 55, 194-201.
- Özaras,R., Tabak,F., Öztürk, R.,2002. Antibiyotikler III ,İstanbul Üniversitesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etkinlikleri, 31,55-82.
- Pasamontes, A., Callao, M.P., 2004. Determination of amoxicillin in pharmaceuticals using sequential injection analysis and multivariate curve resolution , Analytica Chimica Acta, 515, 159-165.
- Sayed, R.A., Hassan, S.W., El-Mammlı, M.Y., Shalaby, A., 2013. New spectrophotometric and conductometric methods for macrolide antibiotics determination in pure and pharmaceutical dosage forms using rose bengal , Journal of Spectroscopy, 13.
- Song, M., Gao, X., Hang, T., Wen, A., 2008. Simultaneous determination of lansoprazole and its metabolites 5'-hidroxy lansoprazole and lansoprazole sulphone in human plasma by LC-MS/MS:Application to a pharmacokinetic study in healty volunteers , Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 48, 1181-1186.
- Tavakoli, N., Varshoras, J., Dorkoosh, F., Zargarzadeh, M.R., 2007. Development and validation of a simple HPLC method for simultaneous in vitro determination of amoxicillin and metronidazole at single wavelength , Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 43, 325-329.
- Tonta, Y.,2008. Varyans Analizi (ANOVA), Kovaryans Analizi (ANCOVA), Faktöriyel ANOVA, Çoklu Varyans Analizi (MANOVA), Hacettepe Üniversitesi, 8-9-10
- Tuberous Sclerosis: Renal angiomyolipoma in association with pulmonary lymphangiomyomatosis, Marmara Medical Journal,11(2)
- Uygun, A., Tüzün, A., Yeşilova, Z., Aslan, M., Ateş, Y., Polat, Z., Erdil, A., Bağcı, S., Günhan, Ö., Gülşen,M., Dağalp, K., 2005. *Helibacter pylori* eradikasyon tedavisinde 7 ve 14 günlük lansoprazol, amoksisilin, klaritromisin protokolünün karşılaştırılması , Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 4 (3), 172-175.

- Wang, P., Qi, M., Sun, Y., Yang, J., 2004. A liquid chromatographic method for simultaneous determination of amoxicillin sodium and sulbactam sodium in a combination formulation , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36, 565-569.
- Wu, G., Zhou, H., Shentu, J., He, Q., Yang, B., 2008. Determination of lansoprazole in human plasma by rapid resolution liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry: Application to a bioequivalence study on Chinese volunteers , *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48, 1485-1489.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Kazım BAĞRIÇIK

Doğum Yeri ve Yılı : Isparta, 1991

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : kzmbgrck@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Isparta Mustafa Kaçıkçı Anadolu Lisesi, 2009

Lisans : SDÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 2014

Yayımları

Ertokuş, GP., Aktaş, AH., Bağrıçık K., Bayram O., İstatistiksel Metotlarla Spektrofotometrik Olarak Renklendiricilerin Tayin Edilmesi, 8. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Mayıs 2016, Isparta

G.Ertokuş, K.Bağrıçık, Simultaneous Determination Of Drugs Used For Chronic Active Gastritis Disease By Statistical Method, Icanas-2017, 18-21 Nisan, Antalya