



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ÇEŞİTLİ BAHARATLARDAN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU VE  
DENEYSEL TASARIMI**

**Büşra GÖKDEMİR**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ**

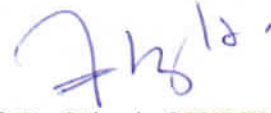
**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Temel İşlemler ve Termodinamik Programı**

**İSTANBUL-2019**

Bu çalışma 01.07.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliğı Anabilim Dalı, Temel İşlemler ve Termodinamik Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

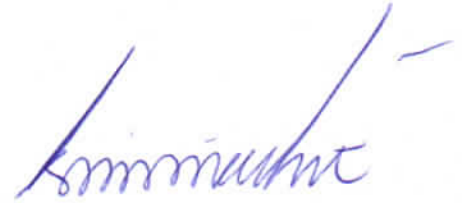
TEZ JÜRİSİ



Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Jale GÜLEN  
Yıldız Teknik Üniversitesi  
Kimya-Metalurji Fakültesi



Prof. Dr. İsmail İNCİ  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, zamanını ve desteğini esirgmeden yardımcı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans öğrenimi süresince ve tez çalışmamın her aşamasında ve her türlü konuda bana destek olan canım arkadaşım ve sevgili hocam Araş. Gör. Dr. Nilay BAYLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle bu çalışmamın deneysel aşamasında bana verdikleri destekten dolayı Saniter Gıda-Çevre Bilimi ve Gözetim Hizmetleri bünyesinde Sn. Funda ŞENTÜRK ve Fulya DAĞDEVİREN'e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanında olan ve destek ve dualarını benden esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Temmuz 2019

Büşra GÖKDEMİR

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ .....	xi
ÖZET .....	xii
SUMMARY .....	xiv
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL KISIMLAR.....</b>	<b>3</b>
2.1. EKSTRAKSİYON .....	3
2.2. YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ (HPLC) ANALİZ YÖNTEMİ.....	5
2.2.1. Kromatografi Tarihçesi ve Yöntemi.....	5
2.2.2. HPLC Tarihçe.....	6
2.2.3. HPLC Analiz Yöntemi ve Donanımları .....	8
2.3. İYONİK SIVILAR.....	8
2.4. LİTERATÜRDE YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	12
<b>3. MALZEME VE YÖNTEM.....</b>	<b>15</b>
3.1. KURKUMİN.....	15
3.2. 1-BUTİL-3-METİL İMİDAZOLYUM BİS(TRİFLOROMETİLSÜLFONİL) İMİD .....	17
3.3. DENEYSEL YÖNTEM .....	18
3.3. İSTATİKSEL DENEY TASARIMI .....	20
3.3.1. Yanıt Yüzey Metodu .....	21
3.1.1.1. Merkezi Kompozit Tasarımı.....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>24</b>
4.1. ÇEŞİTLİ BAHARATLARDAN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU .....	24
4.2. ZENCEFİLDEN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU .....	25
4.3. ZERDAÇALDAN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU .....	32
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>41</b>

<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>44</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>48</b>



## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Kromatografik yöntem ayırma tekniği. ....	7
Şekil 2.2: HPLC Cihazının Şematik Görünümü. ....	8
Şekil 3.1: Kurkuminodin üç bileşeni.....	15
Şekil 3.2: Kurkuminin etki ettiği hastalıklar. ....	17
Şekil 3.3: Kurkumin kalibrasyon eğrisi. ....	20
Şekil 3.4: Merkezi Kompozit Tasarımı şematik gösterimi. ....	23
Şekil 4.1: Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen deneysel ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği. ....	29
Şekil 4.2: Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen artık ve öngörülen değerleri karşılaştırma grafiği.....	30
Şekil 4.3: Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) üzerine ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığının etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Çözücü hacmi: 20 mL). ....	31
Şekil 4.4: Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) üzerine ekstraksiyon süresi ve çözücü miktarı etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon sıcaklığı:40 °C ). ....	31
Şekil 4.5: Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) üzerine ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü miktarı etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon süresi: 35 dakika). ....	32
Şekil 4.6: [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin miktarı (mg/kg, $Y_1$ ) için Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen (a) deneysel ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği ve (b) artık ve öngörülen değerleri karşılaştırma grafiği. ....	37
Şekil 4.7: [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (% , $Y_2$ ) Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen deneysel ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği (a) ve artık ve öngörülen değerleri karşılaştırma grafiği (b). ....	37
Şekil 4.8: [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi ( $Y_2$ ) üzerine ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığının etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Çözücü hacmi: 20 mL). ....	39

- Şekil 4.9:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (Y<sub>2</sub>) üzerine ekstraksiyon süresi ve çözücü hacminin etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon sıcaklığı: 40 °C).....39
- Şekil 4.10:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (Y<sub>2</sub>) üzerine ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü hacminin etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon süresi: 35 dk ). .....40



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 2.1:</b> Gelişmiş ekstraksiyon tekniklerinin karşılaştırılması. ....	5
<b>Tablo 2.2:</b> Kromatografik ayırmaların sınıflandırılması. ....	7
<b>Tablo 2.3:</b> İyonik sıvıların sentezinde kullanılan katyon grupları. ....	11
<b>Tablo 2.4:</b> İyonik sıvıların sentezinde kullanılan anyon grupları. ....	12
<b>Tablo 2.5:</b> Zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalar. ....	13
<b>Tablo 3.1:</b> 1-Butil-3-metil imidazolyum bis(triflorometilsülfonil) imid özellikleri. ....	18
<b>Tablo 3.2:</b> Kurkumin etken madde kalibrasyon standartları hazırlama. ....	19
<b>Tablo 3.3:</b> Konsantrasyon-pik alanı kalibrasyon eğrisi. ....	19
<b>Tablo 4.1:</b> Kurkumin ekstraksiyonunda kullanılan baharatlar ve içerdikleri kurkumin miktarları (mg/kg) ....	25
<b>Tablo 4.2:</b> Metanol ile zencefilden kurkumin eldesi için Merkezi Kompozit Tasarımında kullanılan bağımsız değişkenler ve seviyeleri. ....	26
<b>Tablo 4.3:</b> Metanol ile zencefilden kurkumin eldesi için deneysel tasarım planı ve sonuçları. ....	26
<b>Tablo 4.4:</b> Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı (mg/kg, $Y_1$ ) için ANOVA sonuçları. ....	27
<b>Tablo 4.5:</b> Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen istatistiksel parametreler. ....	28
<b>Tablo 4.6:</b> [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesi için Merkezi Kompozit Tasarımında kullanılan bağımsız değişkenler ve seviyeleri. ....	33
<b>Tablo 4.7:</b> [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesi için deneysel tasarım planı ve sonuçları. ....	34
<b>Tablo 4.8:</b> [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kurkumin miktarı (mg/kg, $Y_1$ ) için ANOVA sonuçları. ....	35
<b>Tablo 4.9:</b> [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kurkumin verimi (% , $Y_2$ ) için ANOVA sonuçları. ....	35

<b>Tablo 4.10:</b> [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile kurkumin miktarı (mg/kg, Y <sub>1</sub> ) için elde edilen istatistiksel parametreler.....	36
<b>Tablo 4.11:</b> [BMIM][Tf <sub>2</sub> N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile kurkumin verimi (% , Y <sub>2</sub> ) için elde edilen istatistiksel parametreler. ....	36
<b>Tablo 5.1:</b> Çalışmada farklı koşullarda elde edilen kurkumin miktarlarının karşılaştırılması. ....	42



## SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

<b>Simgeler</b>	<b>Açıklama</b>
$R^2$	: Regresyon katsayısı
$R^2_{adj}$	: Düzeltilmiş regresyon katsayısı
$R^2_{pred}$	: Önerilen regresyon katsayısı
t	: Zaman (saat)

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
[BMIM][Tf <sub>2</sub> N]	: 1-Butil-3-Metil İmidazolyum Bis(triflorometilsülfonil) imid
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
RSM	: Yanıt yüzey metodu
AP	: Yeterli hassasiyet
CV	: Varyasyon katsayısı

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### ÇEŞİTLİ BAHARATLARDAN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU VE DENEYSEL TASARIMI

**Büşra GÖKDEMİR**

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa**

**Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**

**Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Danışman : Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ**

Son yıllarda, halkın gıda tüketimine ilişkin farkındalığı artmakta ve bilimsel araştırmalar sonucunda birçok doğal bitki bileşeni tüketilebilmektedir. Bunlar arasında, fitokimyasal olarak bilinen ve giderek artan bir şekilde kullanılan kurkumin büyük dikkat çekmektedir. Kurkumin, antioksidan, anti-bakteriyel ve antiinflamasyon gibi birçok önemli etkiye sahip bir bileşiktir. Kurkumin, bu önemli etkilerden dolayı çeşitli hastalıklar için potansiyel bir terapötik maddedir. Araştırmalar diyabet, alerji, kronik hastalıklar ve hatta kanser gibi birçok hastalığa karşı etkili olduğunu göstermiştir. Tıpta, kozmetikte kullanımı yanı sıra gıda takviyesi olarak da kullanılır.

Zerdeçalın kurkumin içeriği bakımından zengin olduğu bilinmektedir. Literatürde zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu ile ilgili birçok çalışma vardır. Bu çalışmalar etil alkol, hekzan, aseton gibi geleneksel çözücüler ile gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda, “yeşil solventler” olarak bilinen ve geleneksel çözücülerin yerini alabilen iyonik sıvıların kullanımı giderek artmaktadır.

Bu tez çalışmasında, ilk olarak isot, hardal tozu, karabiber, kimyon, hindistan cevizi, yenibahar, kara biber, kırmızı biber, nane, kekik, zahter, köri, zerdeçal, tarçın ve zencefil gibi 15 farklı baharattan su ve metanol ile kurkumin ekstraksiyonu incelenmiştir. Bunlar arasında, literatürde incelenmemiş olan zencefilden metanol ile kurkumin ekstraksiyonu araştırılmıştır. Ayrıca, toksik, uçucu ve yanıcı özelliklere sahip geleneksel çözücüler yerine, alternatif bir yeşil çözücü olan iyonik sıvı [BMIM][Tf<sub>2</sub>N], en yüksek kurkumin içerikli zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu için incelenmiştir.

Ekstraksiyon süresi (10-60 dakika), ekstraksiyon sıcaklığı (25-55 °C) ve çözücü hacmi (10-30 mL) gibi parametrelerin ekstraksiyona etkisi incelenmiştir. Bu amaçla, Yanıt Yüzey Metodolojisi deneysel tasarım yöntemi olarak kullanılmıştır. Ek olarak, kurkumin ekstraksiyonu için optimum ekstraksiyon koşulları belirlenmiştir. Deney sonuçları ANOVA ile değerlendirilmiş ve matematiksel model denklemleri belirlenmiştir.

Temmuz 2019, 63 sayfa.

**Anahtar kelimeler:** Kurkumin, ekstraksiyon, zencefil, zerdeçal, iyonik sıvı



## **SUMMARY**

### **M.Sc. THESIS**

#### **CURCUMIN EXTRACTION from VARIOUS SPICES and EXPERIMENTAL DESIGN**

**Büşra GÖKDEMİR**

**Istanbul University-Cerrahpasa**

**Institute of Graduate Studies**

**Department of Chemical Engineering**

**Supervisor : Prof. Dr. Süheyla ÇEHRELİ**

In recent years, public awareness of food consumption is increasing and many natural plant components can be consumed as a result of scientific research. Among these, curcumin is known as phytochemicals and increasingly used, has taking great attention. Curcumin is a compound with many important effects such as antioxidant, anti-bacterial and anti-inflammation. Curcumin is a potential therapeutic agent for various diseases due to these important effects. Studies have shown that it is effective against many diseases such as diabetes, allergy, chronic diseases and even cancer. It is used in medicine, cosmetics, and as food supplement.

It is known that the turmeric has contains the richest curcumin amount. There are many studies on curcumin extraction from turmeric in the literature. These studies were carried out with conventional solvents such as ethyl alcohol, hexane and acetone. In recent years, there has been an increasing use of ionic liquids known as ‘green solvents’ and that can replace traditional solvents.

In this thesis, firstly, the extraction of curcumin with water and methanol from 15 different spices like isot, mustard powder, black pepper, cumin, coconut, allspice, black cumin, paprika, mint, thyme, zahtar, curry, turmeric, cinnamon and ginger were investigated. Among these, curcumin extraction from ginger with methanol related to no data available in literature was

investigated. In addition, instead of conventional solvents having toxic, volatile and flammable properties, ionic liquid [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] which is an alternative green solvent, has been studied for the extraction of curcumin from turmeric, which contains the highest amount of curcumin.

The effect of the parameters such as extraction time (10-60 minute), extraction temperature (25-55 °C), and solvent volume (10-30 mL) on extraction were investigated. For this purpose, Response Surface Methodology has been used as the experimental design method. In addition, optimum extraction conditions for curcumin extraction were determined. The experimental results were evaluated by ANOVA and mathematical model equations were determined.

July 2019, 63 pages.

**Keywords:** Curcumin, extraction, ginger, turmeric, ionic liquid



## 1. GİRİŞ

Genellikle hidrofobik bir polifenolik bileşik ve biyoaktif bir fitokimyasal olarak bilinen kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longa L*)'in önemli bir bileşenidir. Lezzet verici ve renklendirici olarak gıdalarda yaygın olarak kullanılır. Anti-enflamatuar, antioksidan, antikanser, antibakteriyel, antifungal, antialerjik, anti-aging gibi önemli özelliklere sahiptir. Ayrıca alerji, diyabet, artrit, Alzheimer hastalığı, sedef hastalığı ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) gibi çeşitli hastalıklar için potansiyel bir terapötik maddedir [1-5]. Kurkumin ekstraksiyonunda etanol, metanol, aseton, etil asetat, hekzan, izopropanol gibi geleneksel organik çözücüler yaygın olarak kullanılır [2,3,6]. Bu organik çözücüler; toksik, yamcı ve uçucu özellikleri nedeniyle çevre dostu değildir [2]. Bu nedenle, organik çözücüler kullanmak, çevre ve gıda bileşenleri üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilir [1,7]. Günümüzde yeşil çözücüler olarak iyonik sıvılar geleneksel organik çözücülere tercih edilmektedir. İyonik sıvılar, önemli çevresel özelliklerinden dolayı yeşil solventler olarak bilinmektedir. İyonik sıvılar, anyonların ve kationların eşleştirilmesiyle oluşan erimiş tuzlardır ve genellikle oda sıcaklığında sıvı formda bulunurlar. İyonik sıvılar ihmal edilebilir düzeyde uçuculuğa, çok yüksek termal kararlılığa ve ayarlanabilir viskoziteye sahiptir. Bununla birlikte, iyonik sıvılar çeşitli bileşikleri çözebilen çok iyi çözücülerdir [7]. İyonik sıvıların bu önemli özelliklerinden dolayı sentez [8,9], kataliz [9] ve ayırma prosesleri [10-12] gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadırlar.

Bu çalışmada, en çok tüketilen 15 çeşit baharatın (isot, hardal tozu, karabiber, kimyon, hindistan cevizi, yenibahar, çörek otu, pul biber, nane, kekik, zahtar, köri, zerdeçal, tarçın ve zencefil) içerdikleri kurkumin miktarları, yaygın olarak kullanılan çözücüler su ve metanol ile kullanılarak belirlenmiştir. İncelenen baharatlar arasında öncelikle literatürde zencefilden kurkumin ekstraksiyonu çalışmalarına rastlanılmamış olup, öncelikle metanol ile kurkumin ekstraksiyonu gerçekleştirilerek ekstraksiyona etki eden parametreler deneysel tasarım yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Literatürde zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda geleneksel çözücüler ile benzer çalışmaların yaygın olması ve geleneksel çözücülerin toksik, uçucu vb. özelliklerinden dolayı, bu çalışmada, alternatif bir yeşil çözücü olarak imidazolyum bazlı iyonik sıvının çözücü olarak kullanımı incelenmiştir. Ekstraksiyon üzerinde etkisi incelenen parametreler olarak ekstraksiyon sıcaklığı, ekstraksiyon süresi ve kullanılan çözücü miktarı seçilmiştir. Bu parametrelerin kurkumin ekstraksiyonu üzerindeki etkisini belirlemek için,

Yanıt Yüzey Metodolojisi çeşitlerinden Merkezi Kompozit Tasarım uygulanmıştır. Her iki baharat için, incelenen parametrelerin ekstraksiyon üzerindeki etkileri ve optimum ekstraksiyon şartları belirlenmiştir.



## 2. GENEL KISIMLAR

### 2.1. EKSTRAKSİYON

Ekstraksiyon, temel anlamda bir ayırma işlemidir. Bu ayırma işleminde sıcaklık, basınç gibi parametreler ve optimum koşullar belirlenerek alkol, su, organik çözücü vb. ortamında çeşitli özellikteki maddelerin birbirinden ayrılması, istenen maddenin saflaştırılması ya da daha kararlı hale gelmesi amaçlanır. Farklı çözünme özelliklerine sahip, katı ya da sıvı fazda bulunan bir ya da birden fazla bileşiğin, başka bir sıvı faza alınmasıyla ayırma işlemi gerçekleşir.

Ekstraksiyon işlemi etkileyen sıcaklık, basınç, çözücü türü ve hacmi, temas süresi vb. çeşitli faktörler bulunmaktadır. Genel olarak ekstraksiyona etki eden parametreler ve etkileme biçimleri aşağıdaki gibi özetlenebilir [13]:

- **Sıcaklık:** Ekstraksiyon süresince sıcaklığı artırmak ya da azaltmak, çözücünün özelliğini değiştireceğinden ekstraksiyon verimini de etkilemektedir. Ekstraksiyonda sıcaklık değişimi viskozite, çözünürlük, katıların dağılması ve sıvıların yüzey gerilimine etki eder. Genellikle sıcaklık artışı, çözünürlüğü artırır ve moleküllerin daha hızlı ve kolay yayılmasını sağlarlar. Böylece ekstraksiyon daha hızlı ve etkin bir şekilde gerçekleşir [14]. Organik bileşikler gibi bazı çözücülerde ise tam ters etki görülmektedir.
- **Çözücünün Cinsi, Hacmi ve Akış Hızı:** Çözücü seçilirken hedeflenen bileşiği çözebilecek, polaritesi uygun çözücü kullanmak gerekir. Ekstraksiyonda polar ya da apolar çözücüler kullanılarak, yüksek geri kazanımla, verimli bir ayırma işlemi gerçekleştirilebilir. Uygun miktarda çözücü kullanılarak ekstraktın konsantrasyonu ayarlanabilmektedir. Bu sebeple verimli bir ekstraksiyon işlemi için optimum oranda çözücü miktarını ve çözücü akış hızını belirlemek gerekir.
- **Örnek Miktarı ve Bileşimi:** Ekstraksiyon işleminde, işleme tabi tutulacak örneğin yapısı ve bileşimi önemlidir. Numunenin fiziksel ve kimyasal yapısı, ekstrakte edilmesi istenilen bileşiğin özelliği (örneğin; partikül büyüklüğü), çözücü ile etkileşimi ve çözücü ile tutunma zamanı ve miktarı ekstraksiyon işlemi etkiler. Örneğin, partikül çapının azalmasıyla beraber yüzey alanı genişleyeceğinden ekstraksiyon oranı artacak ve daha etkin bir ayırma gerçekleşecektir. Örneğe uygulanacak eleme, süzme, öğütme,

parçalama, deniz kumu vb. ile karıştırma, pH ve viskozite ayarlama gibi bazı fiziksel ön işlemler de ekstraksiyon verimine etki eder.

- **Ekstraksiyon Süresi:** Ekstraksiyon süresi ile ekstraksiyonun gerçekleştirileceği sıcaklık, kullanılan çözücü ve ekstrakte edilecek bileşenin yapısı doğrudan birbiriyle bağlantılıdır. Bu parametrelerden biri değiştirildiğinde, ekstraksiyonun gerçekleşme süresi ve verimi direkt değişecektir. Sistem değişikliğe, pozitif-negatif şekilde cevap verebilir.
- **Temas sayısı:** Ekstraksiyonun %100 verimle gerçekleşebilmesi için, ayırma işlemini birkaç defada gerçekleştirmek gerekebilir. Genelde başlangıçta kullanılan numune miktarı az seçilip, ayırmada kullanılacak çözücü miktarı da fazla tutularak; yapılacak ardışık ekstraksiyon işlemiyle beraber verimli bir ayırım gerçekleştirilir.

Ekstraksiyon yönteminin bazı dezavantajları vardır. Bunlardan en önemlisi; ekstraksiyon sonrası yapılan yoğunlaştırma işlemi ile molekül ağırlığı düşük uçucu bileşiklerin kaybı ve ekstraksiyon işlemi sonunda geri kalan çözücüdür. Özellikle elde kalan ve başka proseslerde tekrar kullanılmayan çözücü, hem ekonomik açıdan hem de çevre kirliliği (toksik özellikleri) açısından işletmeye kayıp oluştururken daha kaliteli ve saf çözücülerden yüksek miktarlarda kullanmak da yine maddi yük getirmektedir [15].

Bileşenleri ayırmada, bir sıvı ortamda maddelerin çözünmesi ve dağılması önemlidir. Bundan faydalanarak, ekstraksiyon yöntemleri genelde sıvı-sıvı, katı-sıvı ve bazen de sıvı-gaz ortamlarda gerçekleştirilir [16].

Sıvı-sıvı ekstraksiyonda, hedef bileşenin bir sıvı ortamda çözünürken diğer sıvı ortamda çözünmemesinden faydalanılır. Klasik olarak kullanılan bu yöntemde, bir ayırma hunisinde farklı yapıda ve farklı çözünme özelliği gösteren sıvı karışımı çalkalanır. Çalkalanma sonunda faz ayrımı meydana gelir ve hedef bileşenin bu fazlardan tercihen birine geçmesi sağlanır. Bu tekniğin temeli, maddenin iki karışmaz sıvı faz arasında tercihli dağılımıdır. Genel olarak, çözülmüş maddeyi içeren sulu bir çözelti, başka bir karışmaz organik faz ile temas ettirilir. Hedef bileşen dengeye ulaşıncaya kadar iki faz arasında dağılır. Bu dengeleme, güçlü çalkalama (karıştırma veya çalkalama) ile hızlandırılır, çünkü çalkalama çözünen maddenin

Katı- sıvı ekstraksiyonu, ayrılması istenen bileşenin katı ya da yarı katı matriksten çözücü ortamına alınmasıdır. Bu işlem sıcak ya da soğuk bir çözücü ortamda klasik olarak kapalı bir

kapta karıştırma işlemi ile katı maddenin çözünmesi esasına dayanır ve bu yöntem genelde ‘Soxhlet ekstraksiyonu’ olarak adlandırılır. Çözünme işlemi kolaylaştırmak ve katı maddenin çözücü içerisine daha kolay nüfus edebilmesini sağlamak için mikrodalga veya sonikasyon kullanılır. Böyle durumda yöntem ‘Mikrodalga destekli ekstraksiyon’ veya ‘Sonikasyon ekstraksiyonu (ses dalgaları destekli)’ olarak adlandırılır [16].

Tablo 2.1’de yaygın olarak kullanılan ekstraksiyon yöntemleri ve avantajları ve dezavantajları özetlenmiştir [14].

**Tablo .1:** Gelişmiş ekstraksiyon tekniklerinin karşılaştırılması.

Ekstraksiyon Teknikleri	Avantajları	Dezavantajları
Soxhlet Ekstraksiyonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazla miktarda örnek kütlesi ekstrakte edilmesi</li> <li>• Matrikse bağımlı olmaması</li> <li>• Filtrasyon gerektirmemesi</li> <li>• Az uğraş gerektiren çok basit bir metodoloji olması</li> <li>• Düşük maliyetli basit ekipman kullanılması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Büyük miktarda organik çözücü kullanılması (100-500 ml)</li> <li>• Uzun zaman gerektirmesi (6-24 saat)</li> <li>• Ekstraksiyon sonrası buharlaştırma-derişiklendirme basamağının olması</li> </ul>
Mikrodalga Destekli Sıvı Ekstraksiyonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hızlı olması (10-30 dakika)</li> <li>• Düşük miktarda çözücü kullanımı (20-50 ml)</li> <li>• Yüksek sıcaklıklara çıkabilmesi</li> <li>• Ekstraksiyon parametrelerinin (zaman, güç, sıcaklık) kontrol edilebilmesi</li> <li>• Kurutucu ajanlar gerektirmemesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seçilen çözücülerin mikrodalga ışınmasını absorplaması (polar çözücüler)</li> <li>• Ortamdaki her şeyin ekstrakte edilebilmesi</li> <li>• Temizleme için ekstra basamağa ihtiyaç olması</li> <li>• Maliyetinin yüksek olması</li> </ul>
Ses Dalgaları Destekli Sıvı Ekstraksiyonu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fazla miktarda örnek kütlesi ekstrakte edilebilmesi</li> <li>• Matrikse bağımlı olmaması</li> <li>• Hızlı olması (2-20 dakika)</li> <li>• Maliyetinin düşük olması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek miktarda çözücü kullanılması (20-200 ml)</li> <li>• Filtrasyon gerektirmesi</li> </ul>

## 2.2. YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ (HPLC) ANALİZ YÖNTEMİ

### 2.2.1. Kromatografi Tarihçesi ve Yöntemi

1872 yılında Rus Botanikçi Mikhail Tswett, bitki pigmentleri üzerine çalışırken, bugün pek çok yöntemin ana kaynağı olan kromatografi yöntemini bulmuştur. Tswett, toz kalsiyum karbonatla

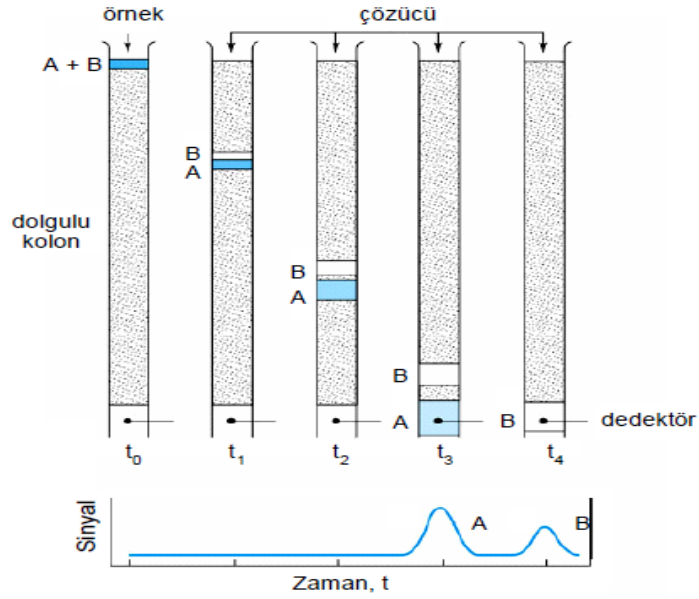
doldurulmuş cam kolondan, klorofil ve ksantofiller gibi çeşitli pigmentleri içeren çözeltiyi geçirerek bitki pigmentlerinin birbirinden ayrılmasını sağlamıştır. Ayrılan maddeler kolonda renkli bölgeler halinde bantlar meydana getirdiğinden dolayı yöntemin adı renkli fotoğraf anlamına gelen kromatografi (chromatography) ismini almıştır [18].

Bu yöntemde bir sabit faz ve bir de hareketli faz vardır. Sabit faz olarak genelde kolonun içinde bulunan dolgu maddeleri kullanılırken; hareketli faz olarak sıvı ya da gaz halde, üzerinde işlem yapılacağı bileşeni kolon içinde sürüklemeye yardım olacak madde kullanılır. Ayrılması istenen ya da saflaştırılmak istenen madde karışımı, hareketli faz yardımıyla kolon içerisindeki sabit faz üzerinde taşınır. Karışımında bulunan farklı maddeler, hareketli fazla sabit faza farklı özellik gösterir. Bu maddelerden bazıları kolon içerisindeki sabit faza daha çok tutunurken, bazıları ise hareketli fazla beraber kolonu hemen terk eder. Böylece, kolonu farklı zamanlarda terk eden maddeler birbirinden ayrılmış olur. Şekil 2.1'de [18] A+B maddesinin, hareketli fazla birlikte kolon içerisindeki sabit faza verdikleri tepki ve kolonu ilk terk eden maddenin B maddesi olduğu görülmektedir.

Hareketli fazla, sabit fazın özelliklerine göre, kromatografi ayırma yöntemleri farklılık gösterebilmektedir. Tablo 2.2'de, sabit fazla hareketli fazın özelliklerine bağlı olarak ayırma yöntemleri sınıflandırılması gösterilmektedir [18].

### **2.2.2. HPLC Tarihçe**

HPLC, bileşik karışımlarının tanınması, miktarının ölçülmesi ve bileşenlerin saflaştırılması için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Yıllar içerisinde, sabit faz ve hareketli faz değiştirilip geliştirilerek birçok farklı kromatografi yöntemleri ortaya çıkmıştır. Bu yöntemlerden biri 1960 yılların sonunda Csaba Horváth tarafından ortaya koyulan Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemidir [19]. Bu yöntemde, hareketli faz olarak sıvı seçilirken, sabit faz olarak dolgu maddeleri kapiler boru içerisine sıkıştırılarak elde edilir ve bir pompa yardımıyla ayrılması istenen maddenin kolon içerisinden sürüklenmesi sağlanır.



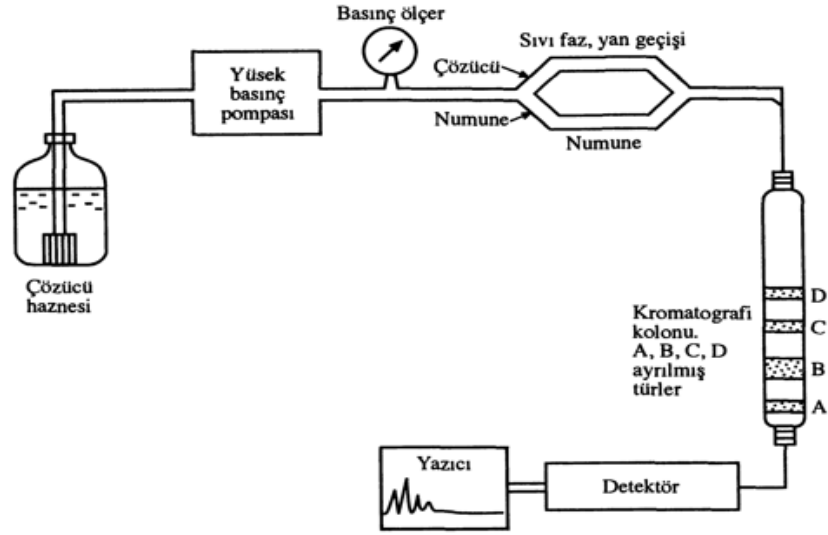
Şekil 2.1: Kromatografik yöntem ayırma tekniği.

Tablo 2.2: Kromatografik ayırmaların sınıflandırılması.

Adı	Hareketli Faz Tipi	Sabit Faz Tipi	Sabit Fazı Tutma Yöntemi
Gaz-Sıvı	Gaz	Sıvı	Bir tüp içindeki katı üzerinde veya kapiler bir tüpün iç cidarı üzerinde adsorplanır.
Gaz-Katı	Gaz	Katı	Bir kolon içerisinde tutulur.
Dağıtma	Sıvı	Sıvı	Bir kolon içindeki katı üzerinde adsorplanır.
Adsorbsiyon	Sıvı	Katı	Bir kolon içerisinde tutulur.
Kağıt	Sıvı	Sıvı	Kalın bir kağıdın gözenekleri içerisinde tutulur.
İnce Tabaka	Sıvı	Sıvı-katı	Bir cam levhadaki ince toz halindeki katı üzerinde tutulur.
Jel	Sıvı	Sıvı	Polimerik bir katının lifleri arasında tutulur.
İyon değiştirme	Sıvı	Katı	Bir kolondaki iyon değiştirici reçine üzerinde tutulur.

### 2.2.3. HPLC Analiz Yöntemi ve Donanımları

Belirli bir sabit basınç ve akış hızında sıvı bir mobil faz (hareketli faz) yardımıyla ayrılması istenen ya da saflaştırılmak istenen madde kolon içerisindeki sabit fazdan geçmeye zorlanır. Bunun için hareketli faz, sabit basınç ve sabit hız üreten bir pompa yardımıyla numuneyle beraber kolona hareket ettirilir. Numune bir enjektör yardımıyla ortama verilir. Kolona ulaşan numune, kolondaki dolgu maddesine (sabit faz) farklı özellik gösterir. Numunedeki bileşenlerin yapısına bağlı olarak, sabit faz tarafından serbest bırakılma zamanlarının farklılığı sonucunda, numune bileşenleri kalitatif ve kantitatif olarak detektör yardımıyla farklı bantlar veya bölgeler oluşturan pik (kromatogram) şeklinde tespit edilir. Bu piklerin kolonu terk etme zamanlarından yararlanılarak bileşen tanımlanırken; piklerin yükseklikleri ve alanlarından yararlanılarak da bileşenlerin miktarları hesaplanır. HPLC analiz yönteminde, mobil fazın ve sabit fazın birbiriyle kesinlikle tepki vermemesi gerekir. Aynı şekilde analiz edilecek numunenin de kesinlikle sabit fazla ve mobil fazla reaksiyona girmemesi gerekir. Şekil 2.2’de HPLC cihazının şematik görünümü ve kullanılan donanımlar gösterilmiştir [20].



Şekil 2.2: HPLC Cihazının Şematik Görünümü.

### 2.3. İYONİK SIVILAR

Teknolojinin hızla gelişmesiyle birlikte, tüketimin de paralel oranda artması çevre kirliliği giderek arttırmaktadır. Hem endüstri hem de akademik çevreler, çevreyi daha az kirleten prosesler üzerinde çalışmaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kimyasal sentez ve

çözünme proseslerinde kullanılan uçucu ve toksik özellik gösteren organik çözücülerin yerine daha çevreci ve daha az zararlı alternatif çözücüler bulmak önem kazanmıştır. Bu kapsamda, yaygın kullanılan geleneksel çözücülere alternatif olarak birçok olumlu özelliklere sahip iyonik sıvılar olarak adlandırılan yeni çözücü grupları karşımıza çıkmaktadır [21]. Çözücü özelliklerinin yanı sıra, kromatografik sistemlerde, mobil faz ya da sabit faz değiştiriciler olarak ve özellikle numune hazırlamada yeni ekstraksiyon çözücüsü olarak kullanıldıklarından, her geçen gün kullanım alanları artmaktadır [22].

İyonik sıvılar, belirli anyon ve katyon çiftlerinin birleşmeleri sonucu oda sıcaklığına yakın sıcaklıklarda sıvı halde bulunan tuzlardır. İyonik sıvılar, alkil-imidazolyum, piridinyum veya pirrolidinyum gibi hacimli azot veya fosfor içeren bir simetrik organik katyonlarla; triflat, diküyanamid, asetat, trifloroasetat, triflorometilsülfat organik anyonların veya bromür, klorür, nitrat, perklorat, kloroalüminat, tetrafloroborat veya heksaflorofosfat gibi inorganik anyonların bir araya gelerek oluşturdukları tuzlardır. Anyonlarla katyonların bir araya gelerek oluşturacakları kombinasyonun sayısı yaklaşık  $10^{18}$ 'dir ve bu müthiş sayıdan dolayı, kimyasal maddeler içerisinde en önemli madde grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. İyonik sıvıların spesifik erime noktaları, viskozite, yoğunluk, su ve pek çok solventle karışabilme gibi yapısal özelliklerinden dolayı 'tasarımcı' çözücüler olarak da adlandırılmaktadırlar [23].

İlk iyonik sıvı, 1888 yılında, 52-55 °C erime noktası olan etanol amonyum nitrat tuzu olarak S. Gabriel ve J. Weiner tarafından keşfedilmiştir. 1914 yılında ise Paul Walden tarafından erime noktası 12 °C olan iyonik sıvı (etil amonyum nitrat tuzu) sentezlenmiştir. 1970 ve 1980'li yıllara gelindiğinde, alkil grubu taşıyan imidazolyum ve piridinyum katyonları ile halojenür ve tetrahidroalüminat vb. anyonları kullanılarak iyonik sıvıları sentezlenmiş ve bu iyonik sıvılar pil yapımında elektrolit olarak kullanılmıştır. 1997 yılında Kenneth R. Seddon, literatürde oda sıcaklığı iyonik sıvıları 'neoteric green solvent' yani neoterik yeşil çözücüler olarak tanımlamıştır. Seddon tarafından ortaya konan bu bilgilerle beraber, iyonik sıvılar ile ilgili çalışmalar hızla artmış ve pek çok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Her geçen gün kullanımı artan iyonik sıvıların, 1989 Montreal protokolü ile kullanımı sınırlandırılan toksik ve uçucu geleneksel çözücülerin yerine geçeceği düşünülmektedir. Bu amaçla yeni iyonik sıvı türevlerin oluşturulması için araştırmalar yapılmakta ve literatüre kazandırılması üzerine çalışmalar gerçekleştirilmektedir [21].

Özellikle buhar basınçlarının düşük olması iyonik sıvılar ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalara ilgiyi arttırmıştır. Bunun nedeni, organik sentezlerde sıkça kullanılan standart uçucu organik çözücülerin yerini alabilmesidir. Organik sentezlerde ve katalizde yeni çözücü sistem olarak karşımıza çıkan iyonik sıvılar, kimyadan biyokimya alanına kadar çok geniş bir alanda kullanılmaktadır. Özellikle enzim-katalizör reaksiyonları, elektrokimyasal çalışmalar, çift katmanlı kapasitörlerin elektrolit malzemeleri, duyarlı güneş pilleri, sıvı-sıvı ekstraksiyonu, kütle spektrometresi, HPLC ve GC sistemleri gibi alanlarda büyük ilgiyle karşılanmaktadır [24].

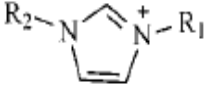
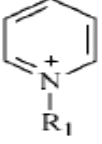
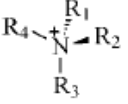
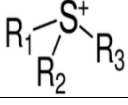
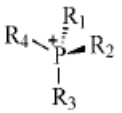
İyonik sıvıların sahip olduğu önemli özelliklerden bazıları aşağıda özetlenmiştir [21,25]:

- Aseton, diklorometan ve su gibi çözücüler moleküler yapıya sahipken, iyonik sıvılar pozitif ve negatif yüklü iyonların zayıf bağlanmasından meydana gelirler ve aralarındaki iyonik bağdan ötürü iyi organik çözücülerdir. Bu özelliklerinden dolayı, hem inorganik hem de organik maddelerin büyük bir kısmı için iyi çözücüdürler. Örneğin, inorganik özellik gösteren yağ, protein, yüzey aktif madde, polisakkarit, plastik ve tuz gibi maddeleri kolayca çözebilme yetenekleri vardır.
- Organik çözücülerin birçoğu ile karışım oluşturmazlar ve iki fazlı sistemler için susuz, polar alternatif sistemler oluşturabilirler. Ayrıca suyu sevmeyen hidrofobik iyonik polar fazlar olarak kullanılabilirler.
- Çok düşük buhar basınçlarına sahiptirler, bu sebeple uçucu özellikleri yoktur. Yüksek sıcaklıkta kullanımları halinde geleneksel çözücüler gibi atmosfere zehirli buharlar salmazlar. Örneğin, 1-butil-3-metil imidazolyum hekzaflorofosfatın [BMIM][PF<sub>6</sub>] buhar basıncı 288,15 K'de 10<sup>-11</sup> Pa olarak raporlanmıştır.
- Termal olarak kararlı yapılarından dolayı 300 °C'ye kadar çıkartılan reaksiyon ortamlarında bozunmadan kullanılabilirler.
- Reaksiyon bitiminde ortamdaki uzaklaştırmaları kolaydır ve reaksiyonlarda tekrar tekrar kullanılabilir. Değerli geçiş metallerini çözebildiklerinden, su veya nonpolar organik çözücüler ile reaksiyonları sonlandırarak iki fazlı bir sistem meydana getirirler. Oluşan iki fazlı sistem birbirinden ayrıldıktan sonra elde edilen iyonik sıvı ve içindeki geçiş metalleri tekrar reaksiyonlarda kullanılabilir.
- Yanıcı özellik göstermezler bu sebeple güvenli bir şekilde kullanılabilirler.

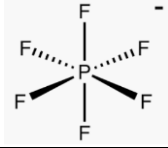
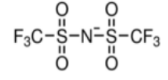
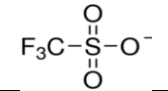
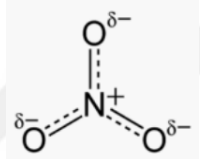
- İyonik iletkenlikleri yüksektir. İyonik karakterlerinden dolayı birçok reaksiyonun daha hızlı gerçekleşmesini sağlarlar.
- İyonik sıvıların, moleküler arası etkileşimlerinde genelde hidrojen bağı kullanılır. İyonik sıvılarda, katyonların asimetrik özelliklerinin fazla olmasından dolayı, çekim enerjisi diğer tuzlara göre daha az olduğundan; erime noktaları da diğer tuzlara göre daha düşüktür.
- İyonik sıvıların viskoziteleri, pek çok prosesle birlikte özellikle mühendislik açıdan difüzyon gibi taşıma özelliklerini ve katalitik uygulamalardaki kullanımlarını etkiler. Karıştırma ve pompalama işlemlerinde viskozite özellikleri büyük önem taşır. İyonik sıvıların çoğu, geleneksel organik çözücülerle karşılaştırıldığında üç kat daha viskozdurlar. Genel olarak, viskozite değerleri 25 °C sıcaklıkta 66-1110 cP aralığında bildirilmiştir.
- İyonik sıvılar, genel çözücü olarak kullanılan sudan ve klasik organik çözücülerden daha yüksek yoğunluğa sahiptirler. Yoğunlukları genel olarak 1-1,6 g/cm<sup>3</sup> aralığındadır

Tablo 2.3 iyonik sıvı sentezinde yaygın olarak kullanılan katyon gruplarını, Tablo 2.4 ise iyonik sıvı sentezinde yaygın olarak kullanılan anyon gruplarını göstermektedir [21].

**Tablo 2.3:** İyonik sıvıların sentezinde kullanılan katyon grupları.

Katyonlar	
Adı	Yapısı
İmidazolyum	
Piridinyum	
Amonyum	
Sülfonyum	
Fosfonyum	

**Tablo 2.4:** İyonik sıvıların sentezinde kullanılan anyon grupları.

Anyonlar	
Adı	Yapısı
Hekzaflorofosfat	
Bis(triflorometilsülfonyl) imid	
Triflorometilsülfonat	
Nitrat	
Klorid	$\text{Cl}^-$
Bromid	$\text{Br}^-$

## 2.4. LİTERATÜRDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Kurkumin ekstraksiyonu ve eldesiyle ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde, zerdeçal baharatından kurkumin ekstraksiyonu ilgili karşımıza pek çok çalışma çıkmaktadır. Bu çalışmaların pek çoğu zerdeçalın farklı çözücülerle ekstraksiyonuna ve HPLC cihazında tayinine dayanmaktadır.

Kurkumin, toplam zerdeçal içeriğinin yaklaşık %2 ila 5'ini oluşturan değerli bir zerdeçal bileşenidir [1]. Literatürde zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda geleneksel organik çözücülerin kullanımı ile ilgili birçok çalışma bildirilmiştir. Tablo 2.5'de zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 2.5'te görüldüğü gibi, zerdeçaldan kurkumin eldesinde genel yöntem olarak ekstraksiyon kullanılmıştır. Çözücü olarak bilinen geleneksel organik solventler kullanılırken, tayin yönteminde ise HPLC kullanılmıştır. Ekstraksiyon yöntemine ve kullanılan çözücü türüne göre farklı verimlerde kurkumin elde edilmiştir.

**Tablo 2.5:** Zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalar.

Kullanılan Ekstraksiyon Yöntemi	Ekstraksiyonda Kullanılan Çözücü	Kurkumin Tayin Yönteminde Kullanılan Cihaz	Kurkumin Verimi (%)	Literatür
Soxhlet ekstraksiyon	Aseton	HPLC	6,9	
Mikrodalga ekstraksiyon	Aseton	HPLC	3,72	[26]
Ultrasonik ekstraksiyon	Aseton	HPLC	3,92	
Enzimatik ekstraksiyon	Enzim Çözültisi	HPLC	4,1	
Soxhlet destekli ekstraksiyon	Aseton	HPLC	4,1	[27]
Ekstraksiyon	Karbamat İyonik Sıvı	HPLC	3,58	[28]
Ekstraksiyon	Hekzan- Metanol	HPLC	1,06-5,65	[6]
Çözücüde direkt çözme	Metanol	HPLC	0,58-3,14	[29]
Mikrodalga destekli ekstraksiyon	Aseton	HPLC	2,83-3,28	[30]
Soxhlet destekli ekstraksiyon	Aseton	HPLC	2.1	[4]

\* Karbamat iyonik sıvı (N, N-Dipropil amonyum N, N-dipropilkarbamat, DPCARB)

Kurkuminin, zerdeçal tozundan ekstraksiyonu ve ayrılması 1815 yılında ortaya konya da iki yüzyıl sonra daha gelişmiş ekstraksiyon metotları ortaya koyulmuştur. Zerdeçaldan kurkumini ayırmak için önce solvent ekstraksiyonu sonra da kromatogram yöntem kullanılmıştır. Genel olarak da hekzan, etil asetat, aseton, metanol vb. polar ve polar olmayan organik solventler kullanılmıştır. Kurkumin ekstraksiyonunda en çok tercih edilen solventin etil alkol olduğu rapor edilmiştir. Her ne kadar klorlu çözücüler, zerdeçaldan kurkumini çok etkili ekstrakte etse de, gıda sektöründe çok tercih edilmediğinden çok kullanılmamaktadır. Ayrıca, kurkuminin  $\alpha$ -amilaz and glukoamiaz gibi enzimlerle ön işleme tabi tutulup, enzim destekli ekstraksiyon gerçekleştirildiğinde de kurkumin veriminin arttığı belirlenmiştir. Ancak, ekstraksiyon maliyetinden dolayı, bu yöntem ticari olarak çok kabul görmemektedir [31].

Farklı solvent karışımları kullanılarak kolon kromatografi yöntemiyle kurkumin eldesi sağlanabilir. Kurkumin tayini ve kestirimi için çoğunlukla yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) tekniği kullanılmıştır. Genel olarak ters faz C18 kolonları, asetonitril /su veya kloroform/metanol solventlerinden oluşan mobil fazlar kullanılmaktadır. Kurkumin tayini için, absorpsiyon dedektöründe 350-450 nm, UV bölgesinde ise 250-270 nm kullanılır. HPLC ve LC/MS'nin, biyolojik olarak akışkanlardaki düşük miktarlardaki kurkuminleri tespit ettiği tespit edilmiştir [31].

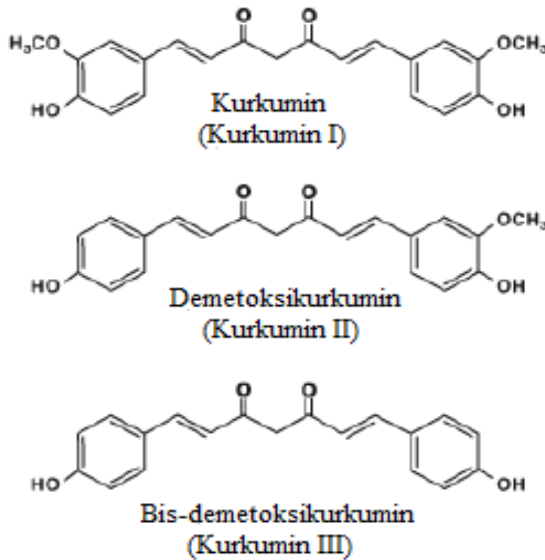
Hem endüstri hem de akademik çevreler, çevreyi daha az kirleten prosesler üzerinde çalışmaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kimyasal sentez ve çözünme proseslerinde kullanılan uçucu ve toksik özellik gösteren organik çözücülere; aksine daha çevreci ve daha az zararlı alternatif çözücüler bulmak önem kazanmaktadır [21]. Bu sebeple karşımıza, bilinen geleneksel organik çözücüler yerine 'yeşil solventler' olarak da ifade edilen 'iyonik sıvılar' karşımıza çıkmaktadır. Yapılan literatür çalışmalarında (Tablo 2.5) zerdeçaldan kurkumin eldesinde iyonik sıvıların çözücü olarak kullanıldığı çalışmalara pek rastlanmamıştır. Bu duruma istinaden de, bu çalışma da zerdeçaldan kurkumin eldesinde 1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] iyonik sıvısı çözücü olarak kullanılmıştır.

### 3. MALZEME VE YÖNTEM

#### 3.1. KURKUMİN

Zerdeçal, Güney Asya'nın yerli ürünüdür. Gelişebilmesi için, 20-30°C'ye ve önemli miktarda yağışa ihtiyacı vardır. Bu bitkinin kurutulmuş köksapı zencefile benzer. Renginden dolayı da çoğu zaman, 'Hint Safranı' olarak isimlendirilir. Zerdeçal, zencefil ailesi olan *Curcuma Longa* L. kökünden gelen bir baharattır. Sarı pigmenti genellikle gıda boyası olarak karşımıza çıkar. Yüzyıllardan beri de bir baharat çeşidi olarak, gıdada koruyucu ve çeşitli tıbbi özellikleri için kullanılır [27].

Kurkumün, zerdeçalın köksapından (*Curcuma Longa*) ayrılmasıyla elde edilen sarı bir bileşendir. Özellikle biyoaktif özelliğinden dolayı pek çok hastalığı engellediği ortaya konmuştur. Pek çok organik solvent ortamında kolayca çözülür. *Curcuma longa* içerisindeki ana renk verici kurkumün ve diğer iki bileşen demetoksikurkumün (demethoxycurcumin (DMC)), Bis-demetoksikurkumün (bisdemethoxycurcumin (BDMC)) bulunur. Bu bileşenler 'Kurkuminoid' olarak bilinir. Kurkuminoidin üç bileşenin yapısı Şekil 3.1'de gösterilmektedir [27].



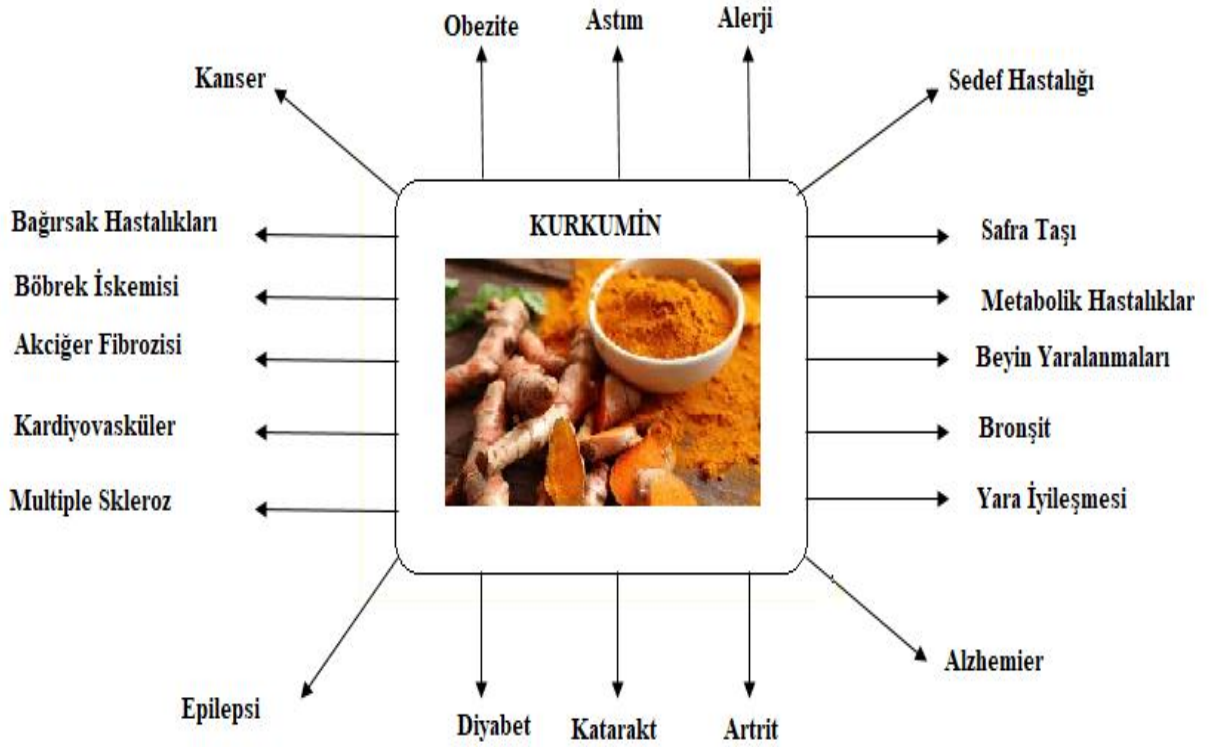
Şekil 3.1: Kurkuminoidin üç bileşeni.

Diferüloolmetan olarak da bilinen kurkumin, simetrik bir moleküldür. IUPAC adı (1E,6E)- 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion, molekül formülü ise  $C_{21}H_{20}O_6$ 'dır. Molekül ağırlığı 368,38 g/mol'dür. Yapısında üç kimyasal yapı vardır:  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış  $\beta$ -diketon parçası içeren yedi karbon zincirine bağlı o-metoksi fenolik gruplara bağlı iki aromatik zincir sistemi [31]. Kurkumin, suda çok çözünmez. Aseton, metanol ve etil alkolde çözünür. Işığa duyarlı olmasından dolayı, kurkumin içeren biyolojik örneklerin ışıktan korunması gerektiği belirtilmiştir.

Kurkumin; %69,4 protein, %6,3 protein, %5,1 yağ, %3,5 mineral ve %13,1 nem ihtiva eder. Zerdeçal köklerinin özünü, kurutulup toz halin getirildiğinde kurkuminin bileşenlerinden olan kurkuminoid içerdiği tespit edilmiştir. Kurkuminoid; %77 kurkumin, %17 demetoksikurkumin ve %3 Bis-demetoksikurkumin içermektedir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki eğer kurkumin üzerine daha fazla araştırma yapılırsa, diğer kurkumin bileşiklerinin de biyolojik aktivitelerinin olduğu ortaya konulabilir [32].

Kurkumin, yaklaşık 200 yıl önce Vogel ve Pelletier tarafından 'sarı renk veren madde' olarak tanımlanmıştır. 1842 yılında, Vogel Jr, kurkumini tamamen elde etti. 1900'lü yılların ortasında, anti-bakteriyel özelliğinden dolayı özellikle *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Trichophyton gypseum* mikroorganizmalara karşı biyolojik açıdan etken madde olabileceği bildirildi. 1953 yılında Srinivasan, kromatografi yöntemiyle zerdeçaldan kurkuminin gibi diğer bir bileşen olan kurkuminoid maddesini tespit etti. Sonraki yıllarda, kurkuminin kolesterol düşürücü, anti-diyabetik, anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklerinin olduğu ve hem in vitro hem de in vivo modellerde antikanser aktivitesinin olduğu belirtildi. Sonra, insanlarla yapılan klinik çalışmalar ile kurkumin güvenli ve etkili olduğu tespit edildi. Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) kurkumini, 'genel olarak güvenli' bir bileşik olarak onayladı [32].

Kurkuminin çok geniş bir kullanım alanı vardır. Gıda sektöründe boyar madde olarak kullanılmaktadır. Süt ürünleri, yağlar, yağ emülsiyonları, sebze ve meyve ürünleri, yenilebilir buz, şekerlemeler, tahıl ve tahıl ürünleri, balık ve balık ürünleri, baharatlar, çorba, soslar ve protein ürünleri olarak örneklendirmek mümkündür. Zerdeçalda bulunan kurkumin ve kurkuminoidin; kanser, kardiyovasküler hastalık ve inflamasyonun tedavisinde çok sayıda yararlı etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur [33]. Şekil 3.3'de kurkuminin özellikle etki gösterdiği hastalıklar gösterilmektedir [32,34].

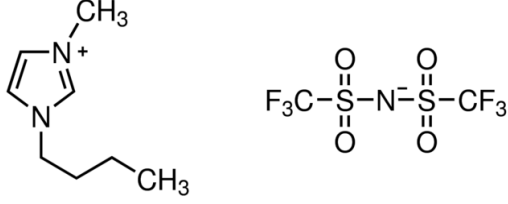


Şekil 3.2: Kurkuminin etki ettiği hastalıklar.

### 3.2. 1-BUTİL-3-METİL İMİDAZOLYUM BİS(TRİFLOROMETİLSÜLFONİL) İMİD

Düşük viskoziteye sahip ve yüksek hidrofobik özelliğinde olan, 1-Butil-3-metil imidazolyum bis(triflorometilsülfonil) imid ([BMIM][Tf<sub>2</sub>N]) genellikle ekstraksiyon proseslerinde çok kullanılan iyonik sıvılardan biridir. [BMIM][Tf<sub>2</sub>N]'nin yapısı ve önemli özellikleri Tablo 3.1'de verilmiştir [35].

**Tablo 3.1:** 1-Butil-3-metil imidazolyum bis(triflorometilsülfonil) imid özellikleri.

Yapısı	
Kimyasal Formülü	$C_{10}H_{15}F_6N_3O_4S_2$
Görünümü	Renksiz Sıvı
Molekül Ağırlığı	419,3 g/mol
Yoğunluk	1,429 g/cm <sup>3</sup> (25° C'de)
Erime Noktası	-4° C
Viskozite	49 cP (25° C'de)
Sudaki Çözünürlük	Suda çözünmemektedir.

### 3.3. DENEYSEL YÖNTEM

Kurkumin ekstraksiyonunda pek çok yöntem kullanılabilir. Bu çalışmada, baharatlar ve farklı solventler kullanılarak ekstrakte işlemine tabi tutulduktan sonra, kurkumin analizi HPLC cihazında UV dedektörde 425 nm'de gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonda kullanılan HPLC cihazının ve metodun özellikleri aşağıdaki gibidir:

- **HPLC sistemi:** Agilent 1100
- **Pompa:** 1,0 mL/dak.akış hızını temin edebilen
- **Kolon:** C18 (150 x 4,6 mm Luna, 5 µm kolon)
- **Enjeksiyon sistemi:** otomatik (20 µL)
- **Dedektör:** UV Dedektör (425 nm)
- **Mobil Faz:** 750 mL asetonitril ve 250 mL %5'lik asetik asit (25 mL asetik asit biraz suda çözülür ve 250 mL'ye saf suyla tamamlanır.) çözeltisi balon jöjeye alınır. Karıştırılır. 0,45 µm filtreden süzülür. Mobil faz şişesine aktarılır. Sürekli karıştırılarak degaze edilmesi sağlanır.
- **Kurkumin:** Sigma 08511 Saflık: ≥98 HPLC GRADE

- **Kurkumin stok çözeltisi (1000 mg/L):** 0,01 g kurkumin tartılır, biraz saf metanolde çözülür ve 10 mL'ye tamamlanır. Elde edilen bu çözeltinin konsantrasyonu 1000 mg/L'dir. Mevcut stok çözeltiden kalibrasyon eğrisi noktaları hazırlamak üzere ara seyreltmeler yapılır. Ara seyreltmeler metanolla yapılır. Kalibrasyon eğrisinde kullanılan noktalar ve hazırlanma şekilleri Tablo 3.2'de gösterilmektedir.

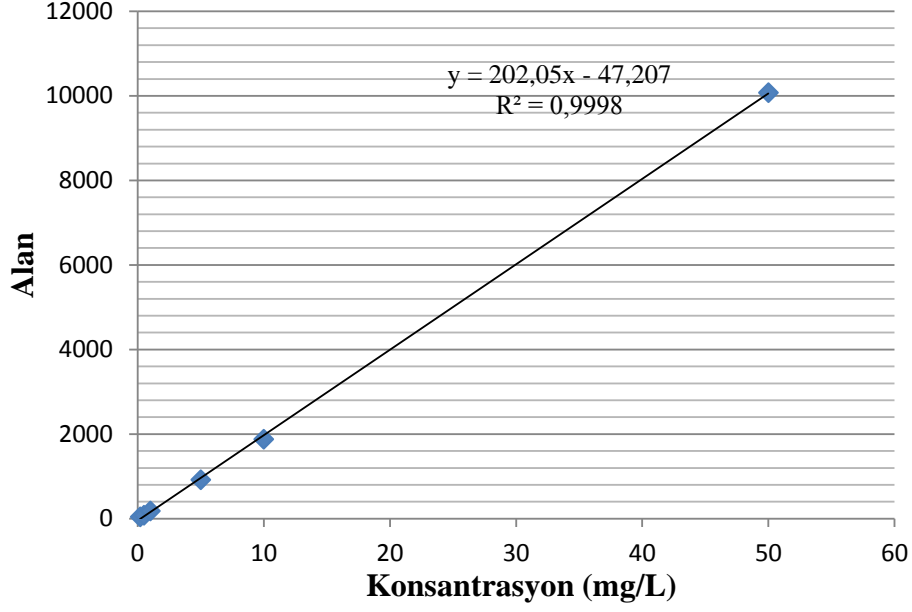
**Tablo 3.2:** Kurkumin etken madde kalibrasyon standartları hazırlama.

<b>Kurkumin Etken Maddesi Kalibrasyon Noktaları (Ana stok 1000 mg/L)</b>	<b>Kurkumin Etken Madde Standart Kalibrasyon Çözeltilerinin Konsantrasyonları mg/L</b>
100 µL / 10 ml	10
50 µL / 10 ml	5
10 µL / 10 ml	1
5 µL / 10 ml	0,5
2 µL / 10 ml	0,2

Tablo 3.2'de belirtilen her bir nokta HPLC cihazında okutulur, her bir noktaya karşılık gelen bir pik alanı elde edildi. Her bir konsantrasyon ve sistemde piklerin verdiği alan kullanılarak Şekil 3.3'teki kalibrasyon eğrisi elde edildi. Tablo 3.3'te kalibrasyon eğrisinde kullanılan konsantrasyonlar ve piklerin okudukları alan gösterilirken, Şekil 3.3'te ise kurkumin standardı kullanılarak çizilmiş kalibrasyon eğrisi ve korelasyon kat sayısı gösterilmektedir.

**Tablo 3.3:** Konsantrasyon-pik alanı kalibrasyon eğrisi.

<b>Konsantrasyon (mg/L)</b>	<b>Alan</b>
0,2	47,49434
0,5	84,11276
1	181,3733
5	921,8482
10	1881,979
50	10076,4



Şekil 3.3: Kurkumin kalibrasyon eğrisi.

Kalibrasyon Eğrinin “Doğrusallığı” (Linearitesi),  $R^2$  değeri ( $R^2 \geq 0.995$ ) ile kontrol edilir. Bu katsayının, istenilen şartı sağlaması konsantrasyonlarla pik alanı arasındaki doğrusallığı ifade eder. Bu kalibrasyon eğrisi kullanılarak, çalışılan örneklerin kurkumin miktarları hesaplanmıştır.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL DENEY TASARIMI

Bir varsayımın ortaya konulması, doğrulanması veya araştırılması amacıyla gerçekleştirilen düzenli çalışmaların tamamına ‘deney’ denir [36]. Deney tasarımı ile ilgili ilk çalışmalar 1920’li yıllarda tarımda verimlilik incelemelerinde R. A. Fisher ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Kalite geliştirme, parametre optimizasyonu ve proses gelişimini elde etmek için pek çok alanda deney tasarımı kullanılmaktadır [37]. Deneysel tasarımın amacı deney sayısını, maliyeti azaltmak ve zamandan tasarruf sağlamaktır [38].

İstatistiksel deney tasarımı, bir proses üzerinde ilgilenilen performans verimine etki edebilecek kontrol edilebilir değişkenlerin değerlerini sistematik olarak değiştirerek, performans verimini etkileyen değişken değerlerini belirlemede kullanılan bir tekniktir [36]. İstatistiksel deney tasarımı ile az sayıda deney yapılarak maksimum bilgi elde edilir, bunun için deneylerin nasıl planlanacağı ve yapılacağı belirlenir [39].

İstatistiksel deney tasarımı, deneylerin planlanmasında ve bu deneylerden elde edilen verilerin objektif bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden biridir. Deney tasarımının kullanılmasıyla, bir prosesin etkiye karşı vermiş olduğu tepkilerden yararlanılarak, proses performansının iyileştirilmesine yönelik süreci etkileyen faktörlerin uygun seviyeleri bulunmaktadır. Özellikle, bir ürün veya prosesin kontrol edilemeyen etkenlere karşı istenilen verimi vermesi açısından sağlam (robust) olarak tanımlanmış tasarımlar da geliştirilmiştir. Prosesleri iyileştirmek ve çözümlmek adına yapılan deney tasarımının amaçları aşağıdaki gibi özetlenebilir [36]:

- Yanıt değişkenine en çok etki edecek faktörleri ortaya koymak,
- Yanıt değişkenini hedeflenen değere taşıyacak faktörlerin seviyesini belirlemek,
- Yanıt değişkenindeki sapmaları en aza indirecek faktör seviyelerini ortaya koymak,
- Kontrol edilemeyen faktörlerin etkisini en aza indirecek faktör seviyelerini ortaya koymak.

### 3.3.1. Yanıt Yüzey Metodu

Yanıt yüzey yöntemi, farklı bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkenin değerini optimize etmek için istatistiksel ve matematiksel tekniklerin bir arada kullanıldığı metotlarından biridir. Yanıt yüzey metodunda bağımlı değişkenler yanıt ve bağımsız değişkenler faktör olarak dikkate alınır. Yanıt yüzey metodu, yanıtın çok sayıda faktörden etkilendiği işlemlerin analizinde, modellemesinde ve optimizasyonunda kullanılır [38]. Yanıt yüzeyi metodu, deney tasarımı açısından önemlidir, çünkü araştırmacının istenilen yanıt değerlerine ulaşabilmesi için gerekli giriş (girdi) değerlerini seçmesini sağlar [40].

Yanıt Yüzey Yöntemi ilk olarak Box ve Wilson tarafından endüstriyel deneyler için ortaya konmuştur. Box ve Wilso'dan önceki çalışmalarda genel olarak modelleme çalışmalarını içermektedir. Cevap yüzeylerinden ziyade cevap eğrileri üzerinde durulmuştur. Cevap eğrileri ilk olarak bitki ve hayvanların büyümelerini göstermek amacıyla büyüme eğrileri yerine kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda farklı alanlarda da çalışmalar yapılmış; Mead ve Pike (1975) tarafından ziraat ile ilgili çalışmalarda, Carter, Wampler ve Stablein (1983) tarafından tıbbi çalışmalarda ve Vining ve Myers (1990) tarafından süreç dışı kalite kontrolde kullanılmıştır 1900'lü yıllardan sonra; tıp, kimya, ilaç sanayi, gıda sektörü, bilgisayar ve

otomotiv gibi pek çok farklı sektörde kullanılmaya başlanmış ve yapılan çalışmalarla her geçen gün kullanım alanı artarak devam etmektedir [37].

Yanıt yüzey oluşturma amacı, deneysel bir çalışmada sonuç üzerinde etkili olabilecek çok sayıda parametreden oluşan bir tasarım düzleminde belirli özellikleri sağlayan bir bölgeyi ve bu bölgeye ait parametreyi belirlemek ve bu bölgeye ve parametreye ait optimum noktayı tahmin etmektir. Elde edilen fonksiyon deneysel, verileri temsil etmekle birlikte; verilerle model birbiri içerisinde uyumlu olması önemlidir. Bu amaçlı çalışmalarda aşağıdaki eşitlik esas alınır:

$$Y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) + \varepsilon \quad (3.1)$$

Burada; Y bağımlı yanıt değişkeni, f bağımsız değişken olarak bilinen kantitatif değişken olan  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ 'in fonksiyonu ve  $\varepsilon$  ise deneysel hatayı ifade eder [39].

Yanıt yüzey metodu ile sonuçlar sayısal olarak optimize edilir. Literatürde en fazla kullanılan ve karşımıza sıkça çıkan Yanıt Yüzey Metotları; Merkezi Kompozit Tasarım (Central Composite Design-CCD) ve Box-Behnken Tasarımı (Box-Behnken Design-BBD)'dir [36].

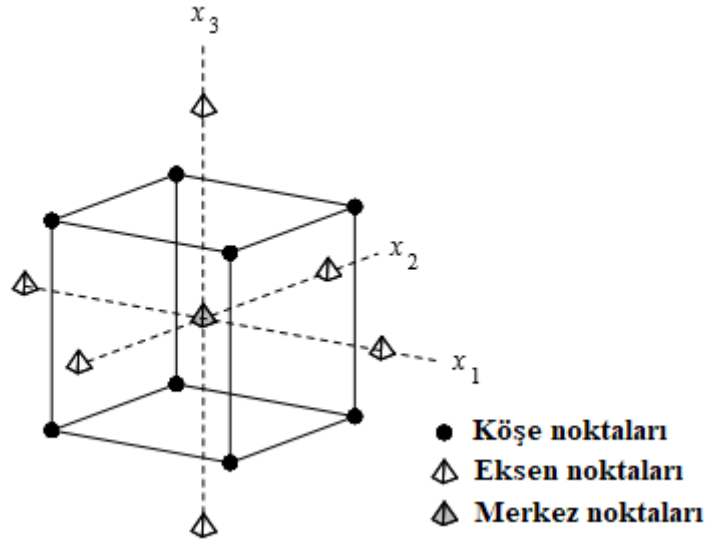
### 3.1.1.1. Merkezi Kompozit Tasarımı

Merkezi Kompozit Tasarımı (Central Composite Design-CCD), ikinci dereceden tasarım modeli olmakla birlikte, en çok kullanılan tasarım yöntemlerinden birisidir. Bu tasarımda elde edilen model denklemlerinde ikinci derece, birinci derece ve ikili etkileşim model terimleri karşımıza çıkar [36]. Bu yanıt modelinde önerilen ikinci dereceden polinom model denklemi, aşağıdaki denklemde gösterilmiştir [41].

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^3 \beta_i x_i + \sum_{i=1}^3 \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^2 \sum_{j=2}^3 \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon \quad (3.2)$$

Bu denklemde Y yanıt değişkeni,  $X_i, X_j$  bağımsız değişkenler,  $\beta_0$  model sabitini,  $\beta_i, \beta_{ii}$  ve  $\beta_{ij}$  sırasıyla doğrusal ve etkileşim parametrelerinin katsayısıdır ve  $\varepsilon$  hatadır.

Şekil 3.5'de üç bağımsız değişken (nümerik faktör, sayısal değişken) için Merkezi Kompozit Tasarımı şematik olarak gösterilmektedir [35,39].



Şekil 3.4: Merkezi Kompozit Tasarımı şematik gösterimi.

Her bir faktör için merkez noktadan uzaklık faktöriyel noktalar için  $\pm 1$  birim, yıldız noktalar için faktöriyel noktaların ötesinde  $\pm \alpha$  birimdir.  $\alpha$  değeri, incelenen faktör sayısı tasarım için belirlenen bazı özelliklere bağlıdır [39].  $\alpha$  değerinin 1 olduğu tasarım Yüzey merkezli Merkezi Kompozit Tasarımı olarak bilinir [35]. Deneysel çalışmamızı tasarlarken, Merkezi Kompozit tasarımında  $\alpha$  değeri 1 olarak alınmış ve Yüzey Merkezli Kompozit Tasarımı olarak uygulanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇEŞİTLİ BAHARATLARDAN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU

Deneysel çalışmaların ilk kısmında, en çok tüketilen baharatlar ekstraksiyon işlemine tabi tutularak içerdikleri kurkumin miktarı tayin edilmiştir. Baharat olarak 15 çeşit baharat (isot, hardal tozu, karabiber, kimyon, hindistan cevizi, yenibahar, çörek otu, pul biber, nane, kekik, zahtar, köri, zerdeçal, tarçın ve zencefil) kullanılmıştır. Ekstraksiyon işleminde çözücü olarak tüketicilerin en çok kullandığı su ve literatürde yaygın olarak kullanılan metanol kullanılmıştır. Baharatların içerdikleri kurkumin miktarıyla orantılı olacak şekilde 0,20-0,90 g numune tartıldı ve oda sıcaklığında (25 °C) su ve metanol kullanılarak belirli hacimlerde (20-50 mL) çözünmesi sağlandı. Hazırlanan çözelti 0,45 µm filtreden geçirilerek viyallere alındı. Her bir numune, HPLC sistemi kullanılarak analiz edildi ve kurkumin için hazırlanan kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak içerisindeki miktar mg/kg olarak hesaplandı.

Tablo 4.1’de kurkumin ekstraksiyonu yapılan baharatlar ve içerdikleri kurkumin miktarı verilmektedir. Tablodan da görüleceği üzere, isot, hardal tozu, karabiber, kimyon, hindistan cevizi, yenibahar, kekik, köri, zerdeçal ve zencefil baharatları olmak üzere 10 çeşit baharat da kurkumin içeriği tespit edilmiş ve kullanılan çözücünün su ve alkol olmasına göre ekstrakte edilen kurkumin miktarları farklılık göstermiştir. Çözücü olarak su kullanıldığında isot, zerdeçal ve zencefilde az miktarda kurkumin elde edilmiştir. Diğer baharatlar ise çözücü olarak alkol kullanıldığı durumda kurkumin ekstrakte edilebilmiştir. Bu durumda, kurkuminin suda pek çözünmediği sonucuna varılmıştır. Çörek otu, pul biber, nane, zahtar ve tarçın olmak üzere 5 çeşit baharatta da kurkumin tayin edilememiştir. Yapılan çalışmalarla, baharatlardan kurkumini verimli bir şekilde elde edebilmek için uygun çözücüyü kullanmak gerektiği ortaya konmuştur.

**Tablo 4.1:** Kurkumin ekstraksiyonunda kullanılan baharatlar ve içerdikleri kurkumin miktarları (mg/kg).

Baharat Türü	Kurkumin miktarı (mg/kg)	
	Su	Metanol
Zerdeçal	74,2	20494
Zencefil	15	17,50
İsot	9,66	12,40
Köri	-	4761
Kekik	-	24,76
Yenibahar	-	19,50
Kimyon	-	18,26
Hardal tozu	-	8,31
Karabiber	-	7,50
Hindistan cevizi	-	5,83
Çörek otu	-	-
Pul Biber	-	-
Nane	-	-
Zahtar	-	-
Tarçın	-	-

#### 4.2. ZENCEFİLDEN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU

Literatürde kurkumin ekstraksiyonu ilgili çalışmalar incelendiğinde (Bölüm 2.4), bu konu ile ilgili birçok çalışma olduğu görülmektedir. Deneysel çalışmamızın ilk aşamasında incelenen baharatların kurkumin içerikleri de dikkate alınarak, zencefilden elde edilen kurkumin miktarını artırmak amacıyla çeşitli parametrelerin kurkumin ekstraksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu parametrelerin kurkumin ekstraksiyonu üzerindeki etkisini belirlemek ve deneysel çalışma planını oluşturmak için, Yanıt Yüzey Metodolojisine (RSM) dayalı Yüzey Merkezli Merkezi Kompozit Tasarım (FCCCD) uygulanmıştır. Bu amaçla, Design-Expert® yazılımı (11.0 Deneme Sürümü) kullanılmıştır.

Literatür taramasına göre, kurkumin ekstraksiyonu etkileyen faktörler arasında ekstraksiyon zamanı, ekstraksiyon sıcaklığı, çözücü hacmi, çözücü türü, ekstraksiyon metodu gibi faktörler bulunmaktadır [42]. Literatür araştırmaları dikkate alınarak, zencefilden kurkumin ekstraksiyonu için Merkezi Kompozit Tasarım çalışmasında bağımsız değişkenler (nümerik faktör) ekstraksiyon süresi ( $X_1$ ), ekstraksiyon sıcaklığı ( $X_2$ ) ve çözücü hacmi ( $X_3$ ); bağımlı değişkenler ise kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) olarak belirlenmiştir. Bağımsız değişkenlerin değerleri

ise minimum, maksimum ve orta seviye değerlerinden oluşmaktadır. Bağımsız değişkenlerin kodlanan ve gerçek değerleri ve seviyeleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesi için Merkezi Kompozit Tasarımında kullanılan bağımsız değişkenler ve seviyeleri.

Bağımsız değişkenler	Sembol	Seviyeler		
		-1	0	1
Ekstraksiyon süresi (dak.)	X <sub>1</sub>	10	35	60
Ekstraksiyon sıcaklığı (°C)	X <sub>2</sub>	25	40	55
Çözücü hacmi (mL)	X <sub>3</sub>	10	20	30

Tablo 4.2’de verilen bağımsız değişkenler ve değerleri Design-Expert® programına (Deneme Sürümü 11.0) girilerek Tablo 4.3’te gösterilen 20 farklı deneme belirlenmiştir. Belirlenen bu şartlarda deneysel olarak çalışılmıştır. Denemelerde, 0,5 g zencefil tozu ve geleneksel ekstraksiyon çözücüsü metanol kullanılmıştır. Tablo 4.3’te bu denemelere ait deneysel sonuçlar (kirkumin miktarı, mg/kg) da gösterilmektedir.

**Tablo 4.3:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesi için deneysel tasarım planı ve sonuçları.

Deney No	Faktörler			Kirkumin miktarı (mg/kg) (Y <sub>1</sub> )
	Ekstraksiyon Süresi	Ekstraksiyon Sıcaklığı	Çözücü Hacmi	
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	
1	10 (-1)	25 (-1)	30 (+1)	36,6
2	35 (0)	55 (+1)	20 (0)	22,2
3	60 (+1)	55 (+1)	30 (+1)	31,8
4	10 (-1)	25 (-1)	10 (-1)	22,4
5	35 (0)	40 (0)	20 (0)	22,8
6	10 (-1)	55 (+1)	10 (-1)	21,4
7	35 (0)	40 (0)	10 (-1)	18,6
8	60 (+1)	25 (-1)	30 (+1)	32,4
9	10 (-1)	55 (+1)	30 (+1)	35,8
10	35 (0)	40 (0)	20 (0)	24,2
11	35 (0)	25 (-1)	20 (0)	26,2
12	60 (+1)	25 (-1)	10 (-1)	20,2
13	10 (-1)	40 (0)	20 (0)	25,6
14	60 (+1)	55 (+1)	10 (-1)	17,8
15	35 (0)	40 (0)	20 (0)	25,2
16	60 (+1)	40 (0)	20 (0)	23,6
17	35 (0)	40 (0)	20 (0)	24,0
18	35 (0)	40 (0)	30 (+1)	35,6
19	35 (0)	40 (0)	20 (0)	24,4
20	35 (0)	40 (0)	20 (0)	24,8

Deneysel verilerin istatistiksel analizi için varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Tablo 4.4’de, Merkezi Kompozit Tasarımında zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin miktarı (mg/kg,  $Y_1$ ) için ANOVA sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.4:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı (mg/kg,  $Y_1$ ) için ANOVA sonuçları.

Kaynak	Kareler Ortalaması	Serbestlik Derecesi	Ortalama Kareler	F-Değeri	p-Değeri p>F
Model	594,36	9	66,04	54,52	< 0.0001
$X_1$	25,60	1	25,60	21,13	0,0010
$X_2$	7,74	1	7,74	6,39	0,0300
$X_3$	515,52	1	515,52	425,59	< 0.0001
$X_1X_2$	0,1800	1	0,1800	0,1486	0,7080
$X_1X_3$	0,7200	1	0,7200	0,5944	0,4586
$X_2X_3$	0,5000	1	0,5000	0,4128	0,5350
$X_1^2$	0,2784	1	0,2784	0,2298	0,6420
$X_2^2$	0,0184	1	0,0184	0,0152	0,9043
$X_3^2$	21,84	1	21,84	18,03	0,0017
Artık	12,11	10	1,21		
Uyum Eksikliği	8,72	5	1,74	2,57	0,1618
Hata	3,39	5	0,6787		
Toplam	606,47	19			

ANOVA tablolarında, modelin önemi F-değeri ve p-değeri ile analiz edilmektedir [43]. Tablo 4.4 incelendiğinde, model F-değeri (54,52) ve p-değeri (<0,0001) sonuçlarından, bağımlı değişken (yanıt veya kurkumin miktarı) için modelin önemli olduğu görülmektedir. Model terimlerinin önemi ise p-değeri ile analiz edilmiştir. ANOVA sonuçlarında, p-değeri <0,05’ten küçük olması, model terimlerinin önemli olduğunu ve yanıt üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu gösterir [43]. Tablo 4.4.’te belirtilen p-değerlerine göre, tüm lineer terimler ( $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ) ve bir kuadratik terim ( $X_3^2$ ) önemli model terimleridir ve kurkumin miktarını etkileyen parametrelerdir. Başka bir deyişle, kurkumin miktarını temsil edecek olan model denklemi, bu model terimlerinden oluşmaktadır. ANOVA sonuçlarında, p-değeri>0,05 olması durumunda model terimleri önemsizdir ve model denkleminde gösterilmeyebilir. Model denklemini elde etmek için, tüm model türlerinin (lineer, ikili etkileşim, ikinci dereceden, kübik vb.)  $R^2$  değerleri karşılaştırılmış ve en yüksek  $R^2$  değerlerine sahip model uygulanmıştır. Model denklemini geliştirmek için ANOVA tablolarından yararlanılmış, önemsiz model terimleri (p-değeri<0,05) denklemden çıkarılarak model denklemi geliştirilmiştir. Sonuç olarak, kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) için ikinci dereceden model denklemi aşağıdaki gibi elde edilmiştir:

$$Y_1 = 24,25 - 1,60 X_1 - 0,88 X_2 + 7,18 X_3 + 2,82 X_3^2 \quad (4.1)$$

Model denklemden görülebileceği gibi tüm parametreler (ekstraksiyon süresi ( $X_1$ ), ekstraksiyon sıcaklığı ( $X_2$ ) ve çözücü hacmi ( $X_3$ )) kurkumin miktarını etkilemektedir. Ayrıca, elde edilen model denklem faktörlerin katsayısı karşılaştırarak faktörlerin göreceli etkisini belirlemek için kullanılır. Bu durumda, kurkumin miktarı üzerinde ( $Y_1$ ) en etkili faktör denklemdaki katsayısının yüksek olması nedeniyle çözücü hacmidir ( $X_3$ ). Model denkleminde katsayısının en küçük olması nedeniyle, kurkumin miktarı üzerinde ( $Y_1$ ) en az etkili olan faktör ise sıcaklıktır ( $X_2$ ).

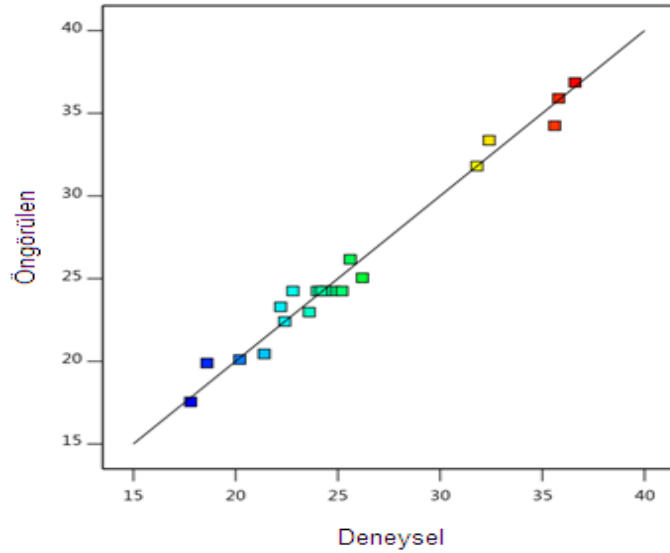
**Tablo 4.5:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen istatistiksel parametreler.

İstatistiksel Parametreler			
Standart Sapma	1,10	$R^2$	0,9800
AP	24,8253	$R^2_{Adj}$	0,9621
CV%	4,27	$R^2_{Pred}$	0,8730

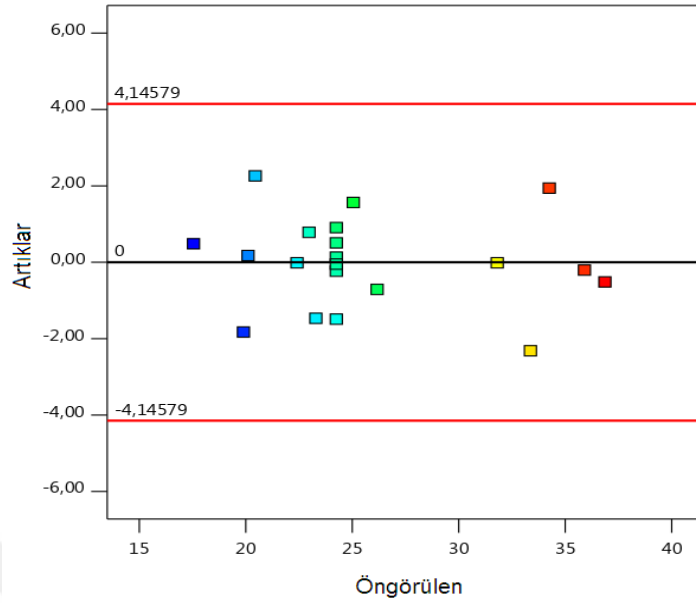
Model denklemin doğruluğunu ve yeterliliğini kontrol etmek için Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen istatistiksel parametrelerden yararlanılır. Tablo 4.5'te elde edilen istatistiksel parametreler (korelasyon katsayıları ( $R^2$ ,  $R^2_{Adj}$ ,  $R^2_{Pred}$ ), yeterli hassasiyet (AP), varyasyon katsayısı (CV), standart sapma) gösterilmektedir.  $R^2$ , uyum derecesinin bir ölçüsü olarak tanımlanır.  $R^2$ , 1 değerine yaklaştıkça, öngörülen model deneysel verilere daha iyi uyum göstermektedir. Diğer bir deyişle, öngörülen ve deneysel veriler arasındaki farkın az olduğunu gösterir [43]. Bu tasarım çalışması için,  $R^2$  değeri 0,98'dir ve bu durum öngörülen değerlerle deneysel değerlerin %98'inin modelle açıklandığını ortaya koymaktadır.  $R^2$  (0,98)'nin ve düzeltilmiş  $R^2$  ( $R^2_{Adj}=0,96$ )'nin birbirine yakın olması, modelin deneysel sonuçları yeterince temsil ettiğini göstermektedir. Öngörülen  $R^2$  ( $R^2_{Pred}=0,87$ ) ve  $R^2_{Adj}$  (0,96) arasındaki farkın 0,2'den düşük olması istenir. Bu sebeple,  $R^2_{Pred}$  ve  $R^2_{Adj}$  değerleri ile makul bir uyum içindedir. Yeterli hassasiyet (AP), sinyalin gürültüye oranının bir ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. AP değerinin, 4'ten büyük olması istenir. Varyasyon katsayısı (CV) ise standart sapmanın ortalamaya oranı olarak tanımlanır ve oldukça düşük olması beklenir. Elde edilen AP ve CV değerleri (Tablo 4.5) de modelin deneysel verilerle uyumluluğunu kanıtlamaktadır [36].

Deneysel verilerin doğruluğunu kontrol etmek için kullanılan diğer yöntemler ise artık ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği (residuals vs. predicted plot) ile deneysel ve

öngörülen değerleri karşılaştırma grafiğinin (predicted vs. actual plot) analiz etmektir. Deneysel ve öngörülen değerler grafiği noktaların düz bir çizgi halinde sıralanması gerektiğini gösterirken [41], artık ve öngörülen değerler grafiği ise sonuçların normal dağılımda olup olmadığını göstermektedir [44]. Zencefilden elde edilen kurkumin miktarı için deneysel ve öngörülen değerler ile artık ve öngörülen değerlerden oluşturulan grafikler Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Şekil 4.1 incelendiğinde değerlerin düz bir çizgi olarak sıralandığı görülmekte olup, bu durum deneysel değerlerle modelin tarafından öngörülen değerlerin uyum içinde olduğunu göstermektedir. Şekil 4.2’de ise tüm noktaların öngörülen aralık içinde olduğu görülmekte olup, normal dağılımdadır.

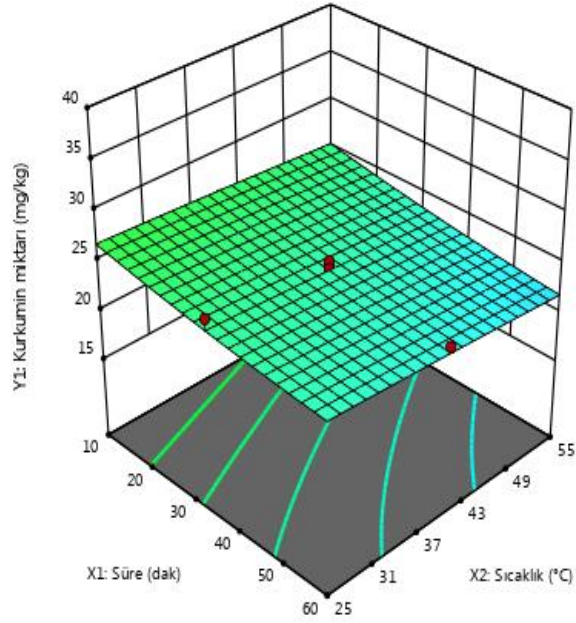


**Şekil 4.1:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen deneysel ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği.

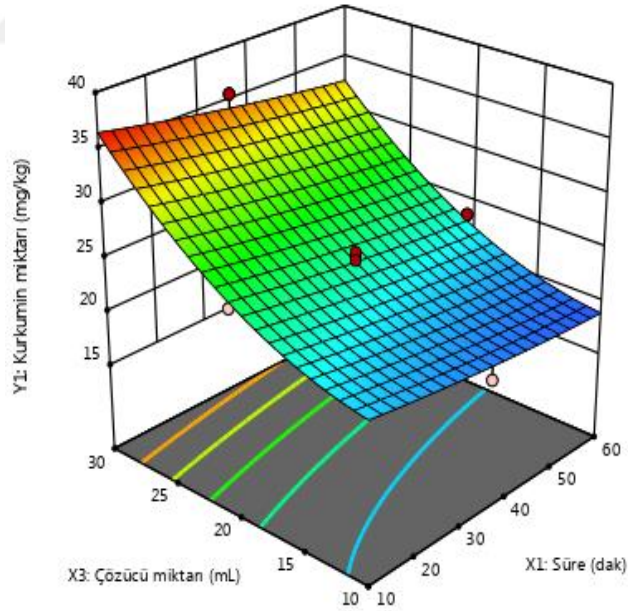


**Şekil 4.2:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen artık ve öngörülen değerleri karşılaştırma grafiği.

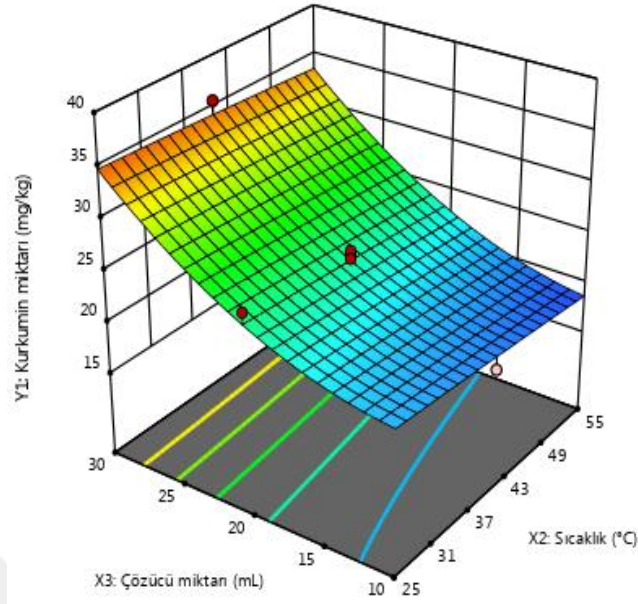
Model denkleme ait üç boyutlu (3D) yanıt yüzey grafikleri Şekil 4.3-4.5'te gösterilmektedir. Yanıt yüzey grafikleri seçilen iki faktör arasında diğer faktör değeri orta seviyede olacak şekilde çizilmiştir. Şekil 4.3-4.5 incelendiğinde, görüleceği gibi, çözücü hacmi arttıkça elde edilen kurkumin miktarı belirgin bir şekilde artmaktadır. Shirsath ve ark. [3], zerdeçaldan metanol, hekzan, aseton vb. çözücü ile kurkumin ekstraksiyonu incelemişler ve kurkumin ekstraksiyonunun artan çözücü oranı ile birlikte arttığını gözlemlemişlerdir. Sabit miktarda katı madde için kullanılan çözücü miktarı arttıkça, katı iç ve dış çözücü arasındaki konsantrasyon gradyanı daha büyük olacak, bu nedenle kütle transferi artacak ve daha hızlı bir ekstraksiyon oranı gözlenebilecektir. Ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığın artmasıyla ise kurkumin miktarı çok değişmemekle birlikte, çok az miktarda azaldığı söylenebilir. Aslında sıcaklığın yükselmesiyle birlikte, çözünenin çözeltide dağılması ve çözünürlük artmaktadır. Fakat artan sıcaklık, daha fazla çözücünün uçmasına da neden olabilir [3]. Bu sebeple, artan sıcaklık ve zaman kullanılan çözücünün uçucu olmasından dolayı çözücünün uçmasına neden olmuş olabilir.



**Şekil 4.3:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) üzerine ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığının etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Çözücü hacmi: 20 mL).



**Şekil 4.4:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) üzerine ekstraksiyon süresi ve çözücü miktarı etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon sıcaklığı: 40 °C).



**Şekil 4.5:** Metanol ile zencefilden kurkumin eldesinde kurkumin miktarı ( $Y_1$ ) üzerine ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü miktarı etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon süresi: 35 dakika).

Son olarak, Design-Expert® yazılımı kullanılarak zencefilden kurkumin ekstraksiyonu için bir optimizasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu optimizasyon çalışmasında, yanıt yani kurkumin miktarı maksimize edilirken tüm bağımsız değişkenler aralık içinde tutuldu. Böylece, en yüksek istenebilirlik değerinde (1,000) optimum ekstraksiyon koşulları ekstraksiyon süresi ( $X_1$ ) 10 dakika, ekstraksiyon sıcaklığı ( $X_2$ ) 25 °C ve kullanılan çözücü hacmi 30 mL olarak belirlenmiştir. Optimum koşullar altında, modelin öngördüğü kurkumin miktarı 36,867 mg/kg'dır. Bu koşullarda gerçekleştirilen deneysel çalışmada kurkumin miktarı 36,6 mg/kg olarak elde edilmiştir. Böylece, gerçekleştirilen bu tasarım çalışmasında öngörülen değerlerle deneysel değerlerin iyi bir uyum içinde olduğu söylenebilir. Elde edilen model denklem zencefilden metanol ile kurkumin ekstraksiyon sistemi için kullanılabilir.

### 4.3. ZERDAÇALDAN KURKUMİN EKSTRAKSİYONU

Kurkumin ekstraksiyonuyla ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde (Bölüm 2.4), zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda geleneksel organik çözücülerin kullanımı ile ilgili karşımıza pek çok çalışma çıkmaktadır. Zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu için ekstraksiyon çözücüsü olarak iyonik sıvıların kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sahne ve ark. [12] zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu için karbamat iyonik sıvısını kullanmışlardır. Xu ve

ark. [45] ise [BMIM] Br (1-butil-3-metil imidazolyum bromür), [HMIM] Br (1-hekzil-3-metil imidazolyum bromür), [OMIM] Br (1-oktil-3-metil imidazolyum bromür), [OMIM][BF<sub>4</sub>] (1-oktil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat) iyonik sıvılarını kurkuminoidlerin ekstraksiyonunda kullanmışlardır. Çalışmanın bu bölümünde imidazolyum bazlı iyonik sıvının alternatif bir yeşil çözücü olarak zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kullanımını araştırılmıştır.

Zerdeçaldan iyonik sıvı ile kurkumin ekstraksiyonunda ekstraksiyona etki eden parametreleri incelemek amacıyla Merkezi Kompozit Tasarım çalışması gerçekleştirilmiştir. Zencefilden kurkumin ekstraksiyonu için uygulanan Merkezi Kompozit Tasarım çalışmasında olduğu gibi üç faktör incelenmiş ve incelenen faktör ve seviyeleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Bu tasarım çalışmasında, zencefil için uygulanan çalışmadan farklı olarak, deneysel sonuçlar hem elde edilen kurkumin miktarı (mg/kg) hem de kurkumin verimi (%) açısından incelenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Kurkumin miktarı aşağıda verilen denklem kullanılarak deneysel verilerden hesaplanmıştır [46]:

$$\text{Kürkumin verimi (\%)} = \left( \frac{\text{Ekstrakte edilen kurkumin miktarı (g)}}{\text{Başlangıç zerdeçal miktarı (g)}} \right) * 100 \quad (4.2)$$

**Tablo 4.6:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesi için Merkezi Kompozit Tasarımında kullanılan bağımsız değişkenler ve seviyeleri.

Bağımsız değişkenler	Sembol	Seviyeler		
		-1	0	1
Ekstraksiyon süresi (dak.)	X <sub>1</sub>	10	35	60
Ekstraksiyon sıcaklığı (°C)	X <sub>2</sub>	25	40	55
Çözücü hacmi (mL)	X <sub>3</sub>	10	20	30

Tablo 4.6'da verilen bağımsız değişkenler ve değerleri Design-Expert® programına (Deneme Sürümü 11.0) girilerek Tablo 4.7'de gösterilen 20 farklı deneme belirlenmiştir. Belirlenen bu denemeler deneysel olarak çalışılmıştır. Denemelerde, 0,05 g zerdeçal tozu ve alternatif bir yeşil çözücü olarak [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] iyonik sıvısı kullanılmıştır. Tablo 4.7'de bu denemelere ait deneysel sonuçlar, kurkumin miktarı (mg/kg, Y<sub>1</sub>) ve kurkumin verimi (% , Y<sub>2</sub>) açısından gösterilmiştir.

**Tablo 4.7:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesi için deneysel tasarım planı ve sonuçları.

Deneysel No	Faktörler			Kurkumin miktarı (mg/kg) Y <sub>1</sub>	Kurkumin verimi (%) Y <sub>2</sub>
	Ekstraksiyon Süresi X <sub>1</sub>	Ekstraksiyon Sıcaklığı X <sub>2</sub>	Çözücü Hacmi X <sub>3</sub>		
1	10 (-1)	25 (-1)	30 (+1)	14290	1.43
2	35 (0)	55 (+1)	20 (0)	15036	1.50
3	60 (+1)	55 (+1)	30 (+1)	29430	2.94
4	10 (-1)	25 (-1)	10 (-1)	7560	0.76
5	35 (0)	40 (0)	20 (0)	14332	1.43
6	10 (-1)	55 (+1)	10 (-1)	8344	0.83
7	35 (0)	40 (0)	10 (-1)	10290	1.03
8	60 (+1)	25 (-1)	30 (+1)	26400	2.64
9	10 (-1)	55 (+1)	30 (+1)	18454	1.85
10	35 (0)	40 (0)	20 (0)	14112	1.41
11	35 (0)	25 (-1)	20 (0)	13752	1.38
12	60 (+1)	25 (-1)	10 (-1)	13200	1.32
13	10 (-1)	40 (0)	20 (0)	13776	1.38
14	60 (+1)	55 (+1)	10 (-1)	14164	1.42
15	35 (0)	40 (0)	20 (0)	14116	1.41
16	60 (+1)	40 (0)	20 (0)	21026	2.10
17	35 (0)	40 (0)	20 (0)	14286	1.43
18	35 (0)	40 (0)	30 (+1)	24012	2.40
19	35 (0)	40 (0)	20 (0)	14112	1.41
20	35 (0)	40 (0)	20 (0)	14324	1.43

Deneysel verilerin istatistiksel analizi için varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da, Merkezi Kompozit Tasarımında zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kurkumin miktarı (Y<sub>1</sub>, mg/kg) ve kurkumin verimi (%) için ANOVA sonuçları verilmiştir.

Tablo 4.8 ve 4.9'da verilen ANOVA sonuçları incelendiğinde incelendiğinde, model F-değeri (Y<sub>1</sub> için 59,42; Y<sub>2</sub> için 58,13) ve p- değeri (<0,0001) sonuçlarından, bağımlı değişkenler (kurkumin miktarı ve kurkumin verimi) için modelin önemli olduğu görülmektedir. Model terimlerinin önemi ise p-değeri ile analiz edilmiştir. Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da belirtilen p-değerlerine göre, tüm lineer terimler (X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>), bir ikili etkileşim terimi (X<sub>1</sub>X<sub>3</sub>) ve iki kuadratik terim (X<sub>1</sub><sup>2</sup>, X<sub>3</sub><sup>2</sup>) önemli model terimleridir ve kurkumin miktarını ve verimini etkileyen parametrelerdir. Böylece, kurkumin miktarını (Y<sub>1</sub>) ve kurkumin verimini (Y<sub>2</sub>) temsil eden model denklemleri aşağıdaki gibi elde edilmiştir:

$$Y_1 = 14801 + 4180 X_1 + 1023 X_2 + 5903 X_3 + 1453 X_1 X_3 + 1719 X_1^2 + 1469 X_3^2 \quad (4.3)$$

$$Y_2 = 1,48 + 0,42 X_1 + 0,10 X_2 + 0,59 X_3 + 0,14 X_1 X_3 + 0,17 X_1^2 + 0,15 X_3^2 \quad (4.4)$$

Model denklemler incelendiğinde, tüm parametreler (ekstraksiyon süresi ( $X_1$ ), ekstraksiyon sıcaklığı ( $X_2$ ) ve çözücü hacmi ( $X_3$ )) ekstrakte edilen kurkumin miktarını ve verimini etkilemektedir. En etkili faktör çözücü hacmi, en az etkili faktör ise sıcaklıktır.

**Tablo 4.8:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kurkumin miktarı (mg/kg,  $Y_1$ ) için ANOVA sonuçları.

Kaynak	Kareler Ortalaması	Serbestlik Derecesi	Ortalama Kareler	F-Değeri	p-Değeri p>F
Model	5,787E+08	9	6,430E+07	59,42	< 0.0001
$X_1$	1,747E+08	1	1,747E+08	161,44	< 0.0001
$X_2$	1,046E+07	1	1,046E+07	9,66	0,0111
$X_3$	3,484E+08	1	3,484E+08	322,01	< 0.0001
$X_1X_2$	1,138E+05	1	1,138E+05	0,1051	0,7524
$X_1X_3$	1,690E+07	1	1,690E+07	15,61	0,0027
$X_2X_3$	3,707E+06	1	3,707E+06	3,43	0,0939
$X_1^2$	8,124E+06	1	8,124E+06	7,51	0,0208
$X_2^2$	4,563E+06	1	4,563E+06	4,22	0,0671
$X_3^2$	5,933E+06	1	5,933E+06	5,48	0,0412
Artık	1,082E+07	10	1,082E+06		
Uyum Eksikliği	1,076E+07	5	2,152E+06	174,60	< 0.0001
Hata	61619,33	5	12323,87		
Toplam	5,895E+08	19			

**Tablo 4.9:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kurkumin verimi (% ,  $Y_2$ ) için ANOVA sonuçları.

Kaynak	Kareler Ortalaması	Serbestlik Derecesi	Ortalama Kareler	F-Değeri	p-Değeri p>F
Model	5,77	9	0,6413	58,13	< 0.0001
$X_1$	1,74	1	1,74	157,63	< 0.0001
$X_2$	0,1020	1	0,1020	9,25	0,0124
$X_3$	3,48	1	3,48	315,55	< 0.0001
$X_1X_2$	0,0010	1	0,0010	0,0918	0,7681
$X_1X_3$	0,1653	1	0,1653	14,99	0,0031
$X_2X_3$	0,0378	1	0,0378	3,43	0,0938
$X_1^2$	0,0816	1	0,0816	7,40	0,0216
$X_2^2$	0,0449	1	0,0449	4,07	0,0714
$X_3^2$	0,0596	1	0,0596	5,41	0,0424
Artık	0,1103	10	0,0110		
Uyum Eksikliği	0,1097	5	0,0219	182,86	< 0.0001
Hata	0,0006	5	0,0001		
Toplam	5,88	19			

Tablo 4.10 ve Tablo 4.11 model denkleminin yeterliliğini ve doğruluğunu kontrol etmek için kullanılan istatistiksel parametreleri göstermektedir.  $R^2$  değerleri (0,98) oldukça yüksek bulunmuş olup deneysel verilerle model denklemlerin oldukça uyumlu olduğunu göstermektedir.  $R^2$  (0,98) ve  $R^2_{Adj}$  (0,96) değerlerinin birbirine yakın olması ise elde edilen

model denklemlerin deneysel sonuçları yeterince temsil ettiğini gösterir.  $R^2_{Pred}$  (0,89) ve  $R^2_{Adj}$  (0,96) değerleri arasındaki farkın 0,2'den düşük olması,  $R^2_{Pred}$  ve  $R^2_{Adj}$  değerlerinin makul bir uyum içinde olduğunu gösterir. Elde edilen AP ve CV değerleri ise modelin deneysel verilerle uyum içinde olduğunu kanıtlamaktadır.

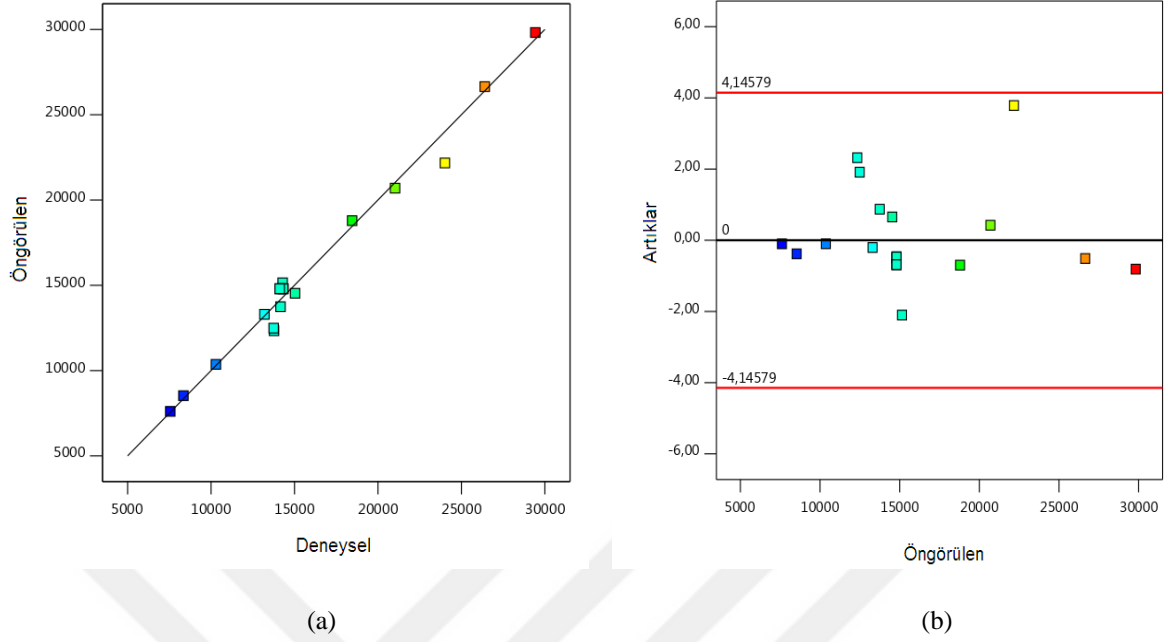
**Tablo 4.10:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile kurkumin miktarı (mg/kg, Y<sub>1</sub>) için elde edilen istatistiksel parametreler.

İstatistiksel Parametreler			
Standart Sapma	1040,22	R <sup>2</sup>	0,9816
AP	30,1954	R <sup>2</sup> <sub>Adj</sub>	0,9651
CV%	6,60	R <sup>2</sup> <sub>Pred</sub>	0,8958

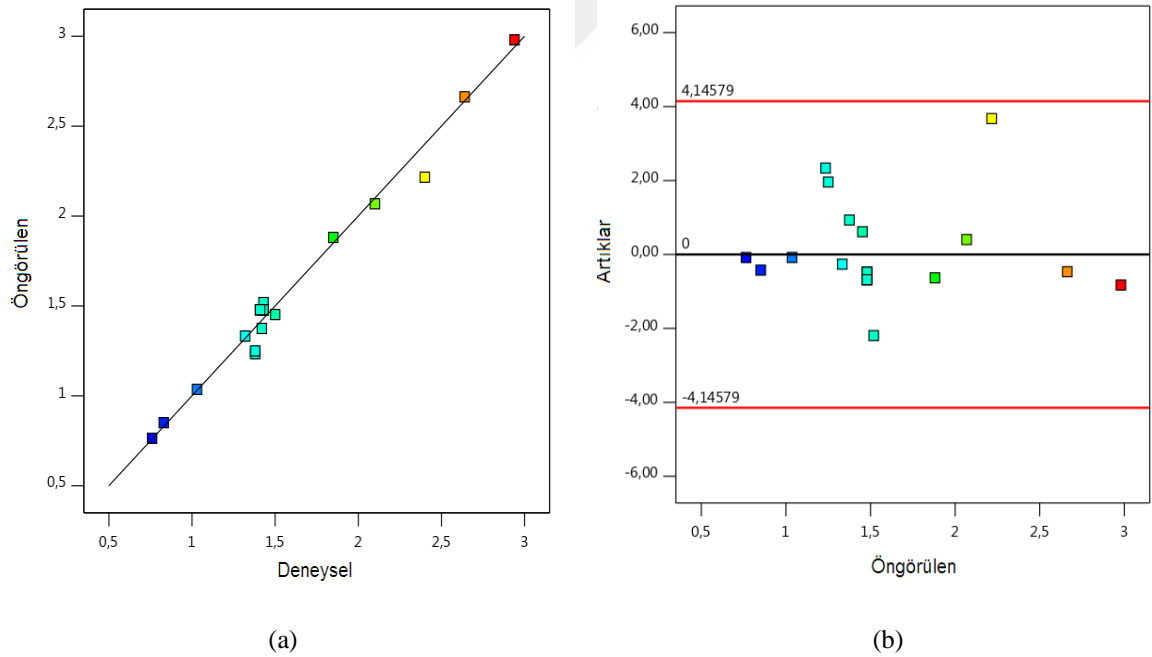
**Tablo 4.11:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde Merkezi Kompozit Tasarımı ile kurkumin verimi (% , Y<sub>2</sub>) için elde edilen istatistiksel parametreler.

İstatistiksel Parametreler			
Standart Sapma	0,1050	R <sup>2</sup>	0,9812
AP	29,8356	R <sup>2</sup> <sub>Adj</sub>	0,9644
CV%	6,67	R <sup>2</sup> <sub>Pred</sub>	0,8915

Zerdeçaldan [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile ekstraksiyonunda kurkumin miktarı ve kurkumin verimi için deneysel ve öngörülen değerler ile artık ve öngörülen değerlerden oluşturulan grafikler, Şekil 4.6 ve 4.7'de gösterilmiştir. Şekil 4.6.a ve Şekil 4.7.a incelendiğinde, değerlerin düz bir çizgi olarak sıralandığı görülmekte olup, bu durum deneysel değerlerle model denklemler tarafından öngörülen değerlerin uyum içinde olduğunu göstermektedir. Şekil 4.6.b ve Şekil 4.7.b'de ise tüm noktalar öngörülen aralık içindedir ve normal dağılımdadır.



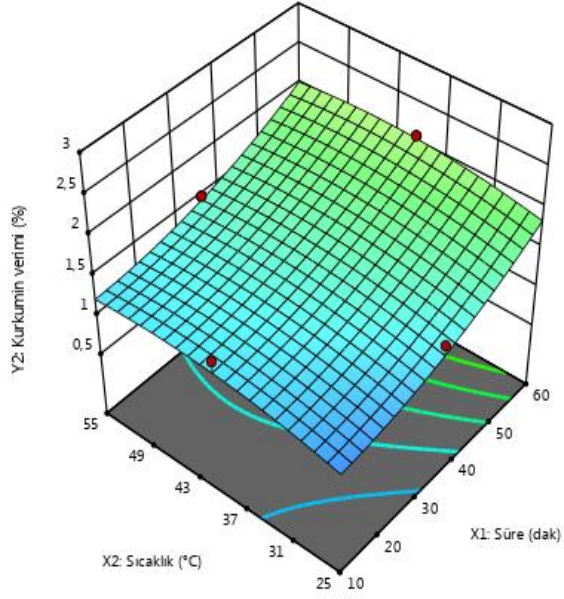
**Şekil 4.6:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin miktarı (mg/kg, Y<sub>1</sub>) için Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen (a) deneysel ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği ve (b) artık ve öngörülen değerleri karşılaştırma grafiği.



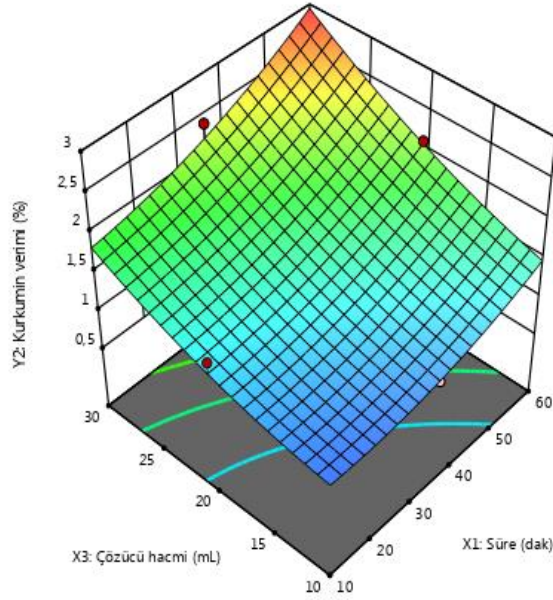
**Şekil 4.7:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (% , Y<sub>2</sub>) Merkezi Kompozit Tasarımı ile elde edilen deneysel ve öngörülen değerlerin karşılaştırma grafiği (a) ve artık ve öngörülen değerleri karşılaştırma grafiği (b).

Yanıt yüzey grafikleri Şekil 4.8 - 4.10'da gösterilmiştir. Yanıt yüzey grafiklerinde görüleceği gibi, sıcaklık arttıkça (Şekil 4.8 ve 4.10) kurkumin verimi artmıştır. Sıcaklığın yükselmesiyle birlikte, çözünenin çözeltideki çözünmesi de artmaktadır; çünkü ekstraksiyon sıcaklığı; çözünenin çözeltide dağılmasına ve çözünürlüğe etki etmektedir. Fakat artan sıcaklık, daha fazla çözücünün uçmasına neden olabilir [3]. İyonik sıvıların özelliklerinde belirtildiği üzere, iyonik sıvıların düşük buhar basıncına sahip olması ve yüksek sıcaklıkta kararlı olmaları sebebiyle, yüksek sıcaklıkta çözücünün buharlaşmadığı dolayısıyla çözücü kaybı görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Sogi ve ark. [47] sıcaklıktaki artışın (60 ° C'ye kadar) kurkumin verimini artırdığını göstermiştir. Shirsath ve ark. [3], kurkumin ekstraksiyonunun 25 °C'den 55 ° C'ye yükselen sıcaklıkla arttığını göstermiştir. Şekil 4.8-4.10'da da görülebileceği gibi, kurkumin verimi ekstraksiyon süresi ve çözücü hacmindeki artış ile önemli ölçüde artmıştır. Shirsath ve ark. [3], kurkumin ekstraksiyonunun, artan çözücü oranı ile birlikte arttığını da açıklamıştır. Sabit miktarda katı madde için kullanılan çözücü miktarı arttıkça, katı iç ve dış çözücü arasındaki konsantrasyon gradyanı daha büyüktür, bu nedenle kütle transferi artar ve daha iyi bir ekstraksiyon oranı beklenebilir. Çözücü hacminin etkisi ekstraksiyon süresi ile karşılaştırıldığında, kurkumin verimi üzerinde daha etkili olduğu görülmektedir (Şekil 4.9). Kurkumin veriminde; sıcaklık artışı ile birlikte artış, ekstraksiyon süresindeki ve çözücü hacmindeki artış ile karşılaştırıldığında ise daha azdır. ANOVA sonuçlarında da görüldüğü gibi;  $X_1$  (ekstraksiyon süresi) ve  $X_3$  (çözücü hacmi) parametrelerin p değerleri (<0.0001),  $X_2$ 'nin (ekstraksiyon sıcaklığı) sahip olduğu p-değerinden ( $p=0.0124$ ) daha düşüktür. Bu yüzden, ekstraksiyon süresi ve çözücü hacminin kurkumin verimi (Y) üzerinde daha yüksek bir etkisi vardır.

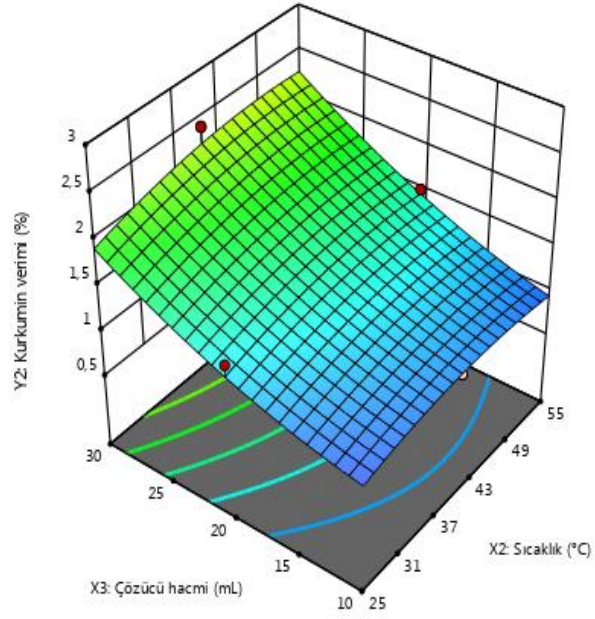
Zerdeçaldan iyonik sıvı [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile kurkumin ekstraksiyonu için Design-Expert® programında optimizasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Optimum ekstraksiyon koşulları en yüksek istenebilirlik değerinde (1,000), ekstraksiyon süresi ( $X_1$ ) 60 dakika, ekstraksiyon sıcaklığı ( $X_2$ ) 55 °C ve kullanılan çözücü hacmi 30 mL olarak belirlenmiştir. Optimum koşullar altında, modelin öngördüğü kurkumin verimi %2.98 olarak elde edilmiştir. Bu koşullarda gerçekleştirilen deneysel çalışmada kurkumin verimi ise %2.94 olarak bulunmuştur. Böylece, gerçekleştirilen bu tasarım çalışmasında öngörülen değerlerle deneysel değerlerin iyi bir uyum içinde olduğunu söylenebilir. Elde edilen model denklemler zerdeçaldan [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile kurkumin ekstraksiyonu için sistemi için kullanılabilir.



**Şekil 4.8:**[BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (Y<sub>2</sub>) üzerine ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığının etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Çözücü hacmi: 20 mL).



**Şekil 4.9:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (Y<sub>2</sub>) üzerine ekstraksiyon süresi ve çözücü hacminin etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon sıcaklığı: 40 °C).



**Şekil 4.10:** [BMIM][Tf<sub>2</sub>N] ile zerdeçaldan kurkumin eldesinde kurkumin verimi (Y<sub>2</sub>) üzerine ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü hacminin etkisini gösteren yanıt yüzey grafikleri (Ekstraksiyon süresi: 35 dk ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın ilk kısmında, isot, hardal tozu, karabiber, kimyon, hindistan cevizi, yenibahar, çörek otu, pul biber, nane, kekik, zahtar, köri, zerdeçal, tarçın ve zencefil olmak üzere 15 çeşit baharat ekstraksiyon tabii tutularak içerdikleri kurkumin miktarı tayin edilmiştir. Ekstraksiyon işleminde çözücü olarak su ve metanol kullanılmıştır. İsoot, hardal tozu, karabiber, kimyon, hindistan cevizi, yenibahar, kekik, köri, zerdeçal ve zencefil baharatları olmak üzere 10 çeşit baharat kurkumin ihtiva edip, kullanılan çözücünün su ve alkol olmasına göre ekstrakte edilen kurkumin miktarları farklılık göstermiştir. Çözücü olarak su kullanıldığında isot, zerdeçal ve zencefilde az miktarda kurkumin elde edilmiştir. Bu durumda, kurkuminin suda pek çözünmediği sonucuna varılmıştır. Çörek otu, pul biber, nane, zahtar ve tarçın olmak üzere 5 çeşit baharatta da kurkumin tayin edilememiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında ise incelenen baharatların kurkumin içerikleri ve literatürde yapılan çalışmalar da dikkate alınarak, literatürde çalışması bulunmayan, su ve alkolde çözünen zencefil baharatı seçilerek zencefilden elde edilen kurkumin miktarını artırmak amacıyla çeşitli parametrelerin kurkumin ekstraksiyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla, Yanıt Yüzey Metodolojisine (RSM) dayalı Yüzey Merkezli Merkezi Kompozit Tasarım (FCCCD) Design-Expert® yazılımı kullanılarak uygulanmıştır. Ekstraksiyon süresi, ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü hacmi parametrelerinin kurkumin ekstraksiyonuna olan etkisi incelenmiştir. Tasarım sonucunda tüm parametrelerin (ekstraksiyon süresi, ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü hacmi) ekstraksiyonu etkilediği görülmüştür. Elde edilen kurkumin miktarı üzerinde en etkili parametrenin çözücü hacmidir, en az etkili faktör ise sıcaklıktır. Çözücü hacmi arttıkça elde edilen kurkumin miktarı belirgin bir şekilde artmıştır. Ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığının artmasıyla ise kurkumin miktarı çok değişmemekle birlikte, çok az miktarda azaldığı görülmüştür. Artan sıcaklık ve zaman kullanılan çözücünün uçucu olmasından dolayı çözücü kaybı gerçekleşmiş olup ekstraksiyonu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Ayrıca, zencefilden kurkumin ekstraksiyonu için optimum ekstraksiyon koşulları belirlenmiştir. Ekstraksiyon süresi 10 dakika, ekstraksiyon sıcaklığı 25 °C ve kullanılan çözücü hacmi 30 mL olarak belirlenmiştir. Optimum koşullar altında, modelin öngördüğü kurkumin miktarı 36,867 mg/kg', deneysel kurkumin miktarı ise 36,6 mg/kg olarak elde edilmiştir. Elde edilen kurkumin miktarı zerdeçal ile karşılaştırıldığında (Tablo 5.1), zerdeçalın içerdiği kurkumin miktarına göre zencefilden elde edilen kurkumin miktarı oldukça düşüktür. Kurkumin ekstraksiyonuyla

ve eldesiyle ilgili literatür çalışmaları incelendiğinde ise zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda geleneksel organik çözücülerin kullanımı ile ilgili karşımıza pek çok çalışma çıkmaktadır. Bu amaçla, çalışmanın son kısmında literatürden farklı bir çözücü kullanılarak zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu araştırılmıştır.

Çalışmanın son bölümünde imidazolyum bazlı iyonik sıvının, [BMIM][Tf<sub>2</sub>N], alternatif bir yeşil çözücü olarak zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda kullanımı araştırılmıştır. Zencefilden kurkumin eldesi için uygulanan Merkezi Kompozit Tasarım çalışmasında olduğu gibi üç faktör parametrelerin (ekstraksiyon süresi, ekstraksiyon sıcaklığı ve çözücü hacmi) incelenmiştir. Tüm parametrelerin ekstraksiyonu etkilediği görülmüştür. Zencefil ekstraksiyonun da olduğu gibi, zerdeçaldan elde edilen kurkumin miktarı üzerinde en etkili parametrenin çözücü hacmi, en az etkili faktör ise sıcaklık olmuştur. Zencefil ekstraksiyonundan farklı olarak kurkumin miktarı ekstraksiyon süresi ve ekstraksiyon sıcaklığında artış ile artmıştır. Bu farklılığın sebebi, kullanılan çözücü özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. İyonik sıvıların düşük buhar basıncına sahip olması ve yüksek sıcaklıkta kararlı olmaları sebebiyle, yüksek sıcaklıkta çözücünün buharlaşmadığı dolayısıyla çözücü kaybı görülmemiştir. Zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu için optimum ekstraksiyon koşulları; ekstraksiyon süresi 60 dakika, ekstraksiyon sıcaklığı 55 °C ve kullanılan çözücü hacmi 30 mL olarak belirlenmiştir. Optimum koşullar altında, modelin öngördüğü kurkumin verimi %2.98, deneysel kurkumin verimi ise %2.94 olarak elde edilmiştir. Tablo 5.1 ise bu çalışmada elde edilen maksimum kurkumin miktarları çözücü türü ve ekstraksiyon koşullarına göre karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

**Tablo 5.1:** Çalışmada farklı koşullarda elde edilen kurkumin miktarlarının karşılaştırılması.

Baharat	Çözücü	Süre dak	Sıcaklık °C	Çözücü hacmi mL	Kurkumin miktarı mg/kg
Zencefil	Su	10	25	10	15
	Metanol	10	25	10	17,5
	Metanol	10	25	30	36,6
Zerdeçal	Su	10	25	10	74,2
	Metanol	10	25	50	20494
	[BMIM][Tf <sub>2</sub> N]	10	25	30	14290
	[BMIM][Tf <sub>2</sub> N]	60	25	30	26400
	[BMIM][Tf <sub>2</sub> N]	60	55	30	29430
	[BMIM][Tf <sub>2</sub> N]	60	55	30	29430

Kurkumin, toplam zerdeçal içeriğinin %2-5'ini oluşturan zerdeçalın değerli bir bileşenidir. [1]. Literatürde zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonunda organik çözücülerin kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Jayaprakasha ve ark. [6], çözücü olarak hekzan kullanarak farklı zerdeçal örneklerinde kurkumin verimini % 1,06-5,65 aralığında bildirmiştir. Tayyem ve ark. [29] zerdaçal tozlarını analitik dereceli metanol içerisinde çözündürerek izokratik yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile incelemiş ve kurkumin içeriğini farklı zerdeçal tozu için % 0,58-3,14 arasında bulmuştur. Wakte ve diğ. [4] zerdeçal için kurkumin verimini asetonda geleneksel Soxhlet destekli ekstraksiyon ile % 2,1 olduğunu bulmuştur. Mandal ve diğ. [42], mikrodalga destekli ekstraksiyon ile zerdeçal ekstraksiyonunu incelemiş ve kurkumin veriminin asetonda % 2,83-3,28 arasında olduğunu bildirdiler. Sahne ve diğ. [12], zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu için karbamat iyonik sıvı (N, N-Dipropil amonyum N, N-dipropilkarbamat, DPCARB) kullanmış ve bu, zerdeçaldan %3,58'lik bir kurkumin verimi elde etmişlerdir. Bu tez çalışmasında, elde edilen kurkumin verimi ise % 0,76-2,94 aralığında elde edilmiş olup, literatürde yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında elde edilen verim değerleri oldukça dikkat çekicidir. Böylece, [BMIM][Tf<sub>2</sub>N]'nin zerdeçaldan kurkumin ekstraksiyonu için alternatif yeşil bir çözücü olarak kullanılabileceğini sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

- [1]. Kiamahalleh, M.V., Najafpour-Darzi, G., Rahimnejad, M., Moghadamnia, A.A. and Kiamahalleh, M.V., 2016, High performance curcumin subcritical water extraction from turmeric (*Curcuma longa* L.). *Journal of Chromatography B*, 1022, 191-198.
- [2]. Li, M., Ngadi, M.O. and Ma, Y., 2014. Optimisation of pulsed ultrasonic and microwave-assisted extraction for curcuminoids by response surface methodology and kinetic study. *Food Chemistry*, 165, 29-34.
- [3]. Shirsath, S., Sable, S., Gaikwad, S., Sonawane, S., Saini, D. and Gogate, P., 2017, Intensification of extraction of curcumin from *Curcuma amada* using ultrasound assisted approach: Effect of different operating parameters. *Ultrasonics sonochemistry*, 38, 437-445.
- [4]. Wakte, P. S., Sachin, B., Patil, A., Mohato, D., Band, T. and Shinde, D., 2011, Optimization of microwave, ultra-sonic and supercritical carbon dioxide assisted extraction techniques for curcumin from *Curcuma longa*. *Separation and purification technology*, 79(1), 50-55.
- [5]. Zhan, P.-Y., Zeng, X.-H., Zhang, H.-M. and Li, H.-H., 2011, High-efficient column chromatographic extraction of curcumin from *Curcuma longa*. *Food Chemistry*, 129(2), 700-703.
- [6]. Jayaprakasha, K., Rao, L. and Sakariah, K., 2002, Improved HPLC method for the determination of Curcumin, Demethoxycurcumin, and Bisdemethoxycurcumin. *Food Chemistry*, 50, 3668-3672.
- [7]. Mikami, K., 2008, *Green reaction media in organic synthesis*, ISBN: 978-1-405-134026
- [8]. Wasserscheid, P. and Welton, T., 2008, *Ionic liquids in synthesis*: John Wiley & Sons.
- [9]. Dupont, J., de Souza, R. F. and Suarez, P.A., 2002, Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis. *Chemical reviews*, 102(10), 3667-3692.
- [10]. Arce, A., Earle, M. J., Rodríguez, H. And Seddon, K. R., 2007. Separation of aromatic hydrocarbons from alkanes using the ionic liquid 1-ethyl-3-methylimidazolium bis {(trifluoromethyl) sulfonyl} amide. *Green Chemistry*, 9(1), 70-74.
- [11]. Cserjési, P., Nemestóthy, N. and Bélafi-Bakó, K., 2010, Gas separation properties of supported liquid membranes prepared with unconventional ionic liquids. *Journal of Membrane Science*, 349(1-2), 6-11.
- [12]. Sahne, F., Mohammadi, M., Najafpour, G. D. And Moghadamnia, A.A., 2017, Enzyme assisted ionic liquid extraction of bioactive compound from turmeric (*Curcuma longa* L.): isolation, purification and analysis of curcumin. *Industrial crops and products*, 95, 686-694.
- [13]. Nakilcioğlu, E. and Ötleş, S., 2014. Basınçlı ekstraksiyonu ve gıda sanayiindeki uygulamaları, *Akademik Gıda*, 12(2), 88-94.

- [14]. Büyüktuncel, E., 2012, Gelişmiş ekstraksiyon teknikleri I. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 32(2), 209-242.
- [15]. Cellat, K., 2011, *Bazı endemik bitkilerin uçucu yağ bileşenlerinin ekstrakte edilmesi ve İçeriklerinin araştırılması*, Yüksek lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- [16]. Chen, Y., Guo, Z., Wang, X. and Qiu, C., 2007, Sample preparation. *Journal of chromatography A*, 1184, 11-219.
- [17]. Hoogerstraete, T., Onghena, B. and Binnemans, K., 2013. Homogeneous liquid-liquid extraction of rare earths with the betaine-betainium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide ionic liquid system. *International journal of molecular sciences*, 14, 21353-21377.
- [18]. Skoog, D.A., & West, D.M., 1981. Principles of instrumental analysis. *Journal of Chemical Education*, 58, A314.
- [19]. Ettre, L.S., 2005. Csaba Horvath and the development of the first modern high performance liquid chromatograph. *LC/GC N. Am*, 23, 486-495.
- [20]. <https://slideplayer.biz.tr/slide/9170477/>, [Ziyaret tarihi: 09.06.2019].
- [21]. Yıldız, M., 2010, *Floresans grup içeren iyonik sıvıların sentezleri*, Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [22]. Fliieger, J. and Czajkowska-Żelazko, A., 2011, *Ionic Liquids in separation techniques*, InTech. 311-342.
- [23]. Fliieger, J., 2011, *Ionic Liquids: Applications and Perspectives*. IntechOpen.
- [24]. Sharma, P.S., 2008, *Ionic Liquids: Syntheses, characterization and applications in analytical chemistry*. Master Thesis, The University of Texas.
- [25]. Kolancılar, H., 2010, Klasik çözücülere bir alternatif: İyonik sıvılar. *Trakya Üniversitesi Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 11(2), 90-100.
- [26]. Sahne, F., Mohammadi, M., Najafpour, G. and Moghadamnia, A., 2016. Extraction of bioactive compound curcumin from turmeric (*curcuma longa L.*) via different routes: A comparative study. *Pakistan J. Biotechnol*, 13, 173-180.
- [27]. Popuri, A. K. And Pagala, B., 2013, Extraction of curcumin from turmeric roots. *International journal of innovative research & studies*, 2(5), 289-299.
- [28]. Anamika, B., 2012, Extraction of curcumin. *J Environ Sci Toxicol Food Technol*, 1, 1-16.
- [29]. Tayyem, R. F., Heath, D. D., Al-Delaimy, W.K. and Rock, C.L., 2006, Curcumin content of turmeric and curry powders. *Nutrition and cancer*, 55(2), 126-131.
- [30]. Mandal, V., Mohan, Y. And Hemalatha, S., 2007, Optimization of curcumin extraction by microwave assisted in vitro plant cell bursting by orthogonal array designed extraction process and HPTLC analysis. *Pharmacognosy Magazine*, 3(11), 132-138.

- [31]. Priyadarsini, K., 2014, The chemistry of curcumin: From extraction therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091-20112.
- [32]. Kocaadam, B. And Sanlier, N., 2017, Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2889-2895.
- [33]. Kulkarni, S.J., Maske, K.N., Budre, M.P. and Mahajan, R.P. 2012, Extraction and purification of curcuminoids from Turmeric (*Curcuma longa* L.). *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology*, 1(2), 81-84.
- [34]. [http://www.beslence.com.tr/zerdecal-kurkumin\\_](http://www.beslence.com.tr/zerdecal-kurkumin_), [Ziyaret tarihi: 27.05.2019].
- [35]. Baylan, N. ve Çehreli, S., 2018, Ionic liquids as bulk liquid membranes on levulinic acid removal: A design study, *Journal of molecular liquids*, 266, 299-308.
- [36]. Sağol, E., 2015, *İstatistiksel deney tasarımının Çayırhan bölgesi linyitlerinin flotasyonunda uygulanması*, Yüksek Lisans Tezi, ESOĞÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [37]. Baş, C., 2010, *Cevap yüzeyi tasarımları ve sinir ağları yaklaşımı*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [38]. Özçelik, S., 2013, *Kapiler elektroforez yöntemi ile pvi kaplı kapilerde inorganik anyonların hassas analizi: Kemometrik deneysel tasarım ile metod optimizasyonu*, Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [39]. Turan D. and Altundoğan, S., 2011, Hidrometalurjik araştırmalarda yanıt yüzey yöntemlerinin (YYM) kullanımı. *Bilimsel Madencilik Dergisi*, 50(3), 11-23.
- [40]. Tekindal, M., 2010, *Yanıt yüzeyi metodu ve bir uygulama*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
- [41]. Asghar, A., Abdul-Raman, A. A. and Wan-Daud, W. M. A., 2014, A comparison of central composite design and Taguchi method for optimizing Fenton process, *The scientific world journal*, 1-14.
- [42]. Mandal, V., Dewanjee, S., Sahu, R. and Mandal, S. C., 2009, Design and optimization of ultrasound assisted extraction of curcumin as an effective alternative for conventional solid liquid extraction of natural products. *Natural product communications*, 4(1), 95-100.
- [43]. Chen, C.-C., Chiang, K.-T., Chou, C.-C. and Liao, Y.-C., 2011, The use of D-optimal design for modeling and analyzing the vibration and surface roughness in the precision turning with a diamond cutting tool, *The international journal of advanced manufacturing technology*, 54(5-8), 465-478.
- [44]. Rajmohan, T. and Palanikumar, K., 2013, Modeling and analysis of performances in drilling hybrid metal matrix composites using D-optimal design, *The international journal of advanced manufacturing technology*, 64(9-12), 1249-1261.

- [45]. Xu, J., Wang, W., Liang, H., Zhang, Q. and Li, Q., 2015, Optimization of ionic liquid based ultrasonic assisted extraction of antioxidant compounds from *Curcuma longa* L. using response surface methodology. *Industrial crops and products*, 76, 487-493.
- [46]. Paulucci, V.P., Couto, R.O., Teixeira, C.C. and Freitas, L.A.P., 2013, Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 23(1), 94-100.
- [47]. Sogi, D. S., Sharma, S., Oberoi, D. P. S. and Wani, I., 2010, Effect of extraction parameters on curcumin yield from turmeric. *Journal of food science and technology*, 47(3), 300-304.



## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Büşra Gökdemir
Doğum Yeri	Bakırköy
Doğum Tarihi	09.09.1987
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0 537 639 66 05
E-Posta Adresi	busra.gokdemr@gmail.com
Web Adresi	-



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Yıldız Teknik Üniversitesi
Fakülte	Kimya-Metalurji Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2010

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği
Programı	Temel İşlemler ve Termodinamik Programı
Mezuniyet Yılı	01.07.2019

Doktora	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	-
Programı	Program Adı

Makale ve Bildiriler	
-	