



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



PAROXETİN ETKEN MADDESİNİN TAYİNİ İÇİN YENİ SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM GELİŞTİRİLMESİ

Serap TEMEL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Işıl AYDIN

DİYARBAKIR- 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



PAROXETİN ETKEN MADDESİNİN TAYİNİ İÇİN YENİ SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM GELİŞTİRİLMESİ

Serap TEMEL
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Işıl AYDIN

DİYARBAKIR- 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Serap TEMEL'in hazırladığı "**Paroksetin Etken Maddesinin Tayini İçin Yeni Spektrofotometrik Yöntem Geliştirilmesi**" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 30/05/2019

Danışman Prof. Dr. Işıl AYDIN

Jüri Üyeleri

Jüri Başkanı Prof. Dr. Selim ERDOĞAN

Üye Prof. Dr. Işıl AYDIN

Üye Dr. Öğr. Üyesi Elif VARHAN ORAL

Üye

Üye

İmza

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../20.. tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

27/06/2019

Serap TEMEL

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmam süresince bilgi, tecrübe, anlayış, engin hoşgörü ve teşvikleri ile bana büyük destek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Işıl AYDIN' a çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca yakın ilgisini gördüğüm Arş.Gör. Figen EREK'e teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarım sırasında desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Fırat AYDIN'a ve Doç. Dr. Mehmet BOĞA' ya teşekkür ederim.

Tez çalışması süresince anlayışları, destekleri, cesaretlendirmeleri, sabrı ve her türlü desteği için sevgili aileme ve teknik desteklerinden dolayı kardeşim Seda TEMEL'e teşekkür ediyorum.

Numune hazırlama konusunda yardımlarını esirgemeyen, Saf Paroxetin etken maddesini sağladığı için Ali Raif İlaç San.ve Tic.A.Ş.'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY	Error! Bookmark not defined.
BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
1. ÖZET	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET	1
1.2. ABSTRACT.....	3
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. İlaçlar	7
3.1.1. İlaçların Kullanım Amaçları	7
3.1.2. İlaç Formları.....	7
3.1.3. İlaç Kısımları	8
3.1.4. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar	8
3.1.5. İlaçların Aktif Özelliklerine Göre Sınıflandırılması	8
3.1.6. Psikoaktif İlaçlar	9
3.2. Depresyon	10
3.2.1. Depresyon Nedenleri	11
3.3. Antidepresanlar.....	12
3.3.1. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması	13
3.3.1.1. Trisiklik Antidepresanlar	13
3.3.1.2. Monoaminooksidaz İnhibitörleri	13
3.3.1.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri.....	13
3.3.2. SSRI Grubu İlaçlar	14
3.4. Paroxetin.....	16
3.4.1. Etki Mekanizması.....	17
3.4.2. Etkinliği ve Yan Etki Profili.....	18
3.5. Panik Bozukluğu Tedavisinde Paroxetin Rolü	20
3.6. Quinalizarin.....	21
3.7. Yük Aktarım Kompleksi	22
3.8. Doğrulama Parametreleri	23

3.8.1. Spesifiklik.....	23
3.8.2. Kesinlik	23
3.8.3. Doğruluk	24
3.8.4. Hassaslık	24
3.8.5. Ölçüm Limiti (LOD) / Tespit Limiti (LOQ)	25
3.8.6. Standart Sapma Değeri.....	25
3.9. Analiz (Nitel ve Nicel Analiz).....	25
3.9.1. Spektroskopi	26
3.9.1.1. Atomik Spektroskopi (AAS)	27
3.9.1.2. Moleküler Spektroskopi	28
3.9.2. UV-GB Spektroskopi	30
3.9.2.1. UV-GB Başlıca Kısımları	32
3.9.2.2. UV Enerji Geçişleri--İlaç Etken Maddeleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar	35
3.9.3. Elektronik Geçişler	35
3.10. İlaç Etken Maddeleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar	37
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4.1. Kullanılan Cihazlar	45
4.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	45
4.2.1. Standartların Hazırlanması	46
4.2.2. Reaktif Çözeltilerinin Hazırlanması.....	46
4.3. Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi	46
4.4. Yük Transfer Kompleksi Stokiyometrisi.....	47
4.5. Farmasötik Formülasyonlarda (Tabletlerde) Uygulama	47
4.6. Katı Yük Transfer Kompleksini Sentezleme.....	47
5. BULGULAR.....	48
5.1. Absorbsiyon Spektrumu	48
5.2. Deney Çalışması Koşullarının Optimizasyonu	50
5.2.1. Çözücü Etkisi.....	50
5.2.2. Konsantrasyon ve Süre Etkisi.....	53
5.2.3. Reaktif Konsantrasyonunun Etkisi	54
5.2.4. Sıcaklık Etkisi.....	55
5.2.5. pH Deneyi.....	56
5.3. Yük Transfer Kompleksinin Stokiyometrisi	57

5.4. Yük Transfer Kompleks Reaksiyonunun Mekanizması	58
5.5. Validasyon Yöntemi.....	59
5.5.1. Doğrusallık (Linearite)	59
5.5.2. Ölçüm Limiti (LOQ) ve Tayin Limiti (LOD)	59
5.5.3. Kararlılık.....	60
5.5.4. Doğruluk ve Kesinlik	60
5.5.5. Sağlamlık.....	61
5.5.6. Paroxetin Formülasyonunu İlaç İçin Uygulama	61
6. TARTIŞMA	64
7. SONUÇ.....	67
8. KAYNAKLAR.....	68
9. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
10. ORJİNALLİK RAPORU	Error! Bookmark not defined.

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

A : Absorbans

C : Konsantrasyon

g : Gram

cm : Santimetre

L : Litre

ml : Mililitre

mg : Miligram

M : Molarite

nm : Nanometre

pH : Çözeltinin asitlik derecesi

sa : Saat

dk : Dakika

s : Saniye

λ : Dalga boyu

°C : Celcius derecesi

IR : Infrared spektroskopisi

UV : Ultraviyole spektroskopisi

R^2 : Regresyon katsayısı

RE : Bağlı hata

SD : Standart sapma

RSD : Bağlı standart sapma

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 3.1 Paroxetin'in molekül yapısı.....	15
Şekil3.2 Qinalizarinin kimyasal yapısı.....	20
Şekil 3.3 Elektronun uyarılması ve emisyonu.....	27
Şekil 3.4 IR' de molekül titreşimleri.....	28
Şekil 3.5 UV spektrofotometre cihazı.....	29
Şekil 3.6 Spektrofotometre cihazının çalışma prensibi.....	30
Şekil 3.7 Elektro manyetik dalga Spektrumu	30
Şekil 3.8 UV-GB spektrofotometrenin şematik gösterimi.....	32
Şekil 3.9 Elektronik geçişler.....	35
Şekil 3.10 s, p ve n elektronlarının olası elektronik geçişleri.....	36
Şekil 4.1 Paroxetin' in kalibrasyon grafiği.....	46
Şekil 5.1 Metanole karşı Paroxetin'in absorpsiyon spektrumu.....	48
Şekil 5.2 Metanole karşı quinalizarin Absorpsiyonu.....	49
Şekil 5.3 Quinalizarin ve Paroxetin yük transfer kompleksinin absorpsiyon spektrumu.....	49
Şekil 5.4 Paroxetin ile Quinalizarin yük transfer kompleksi.....	50
Şekil 5.5 Farklı konsantrasyon ve sürelerde absorbans değişimi.....	53
Şekil5.6 Paroksetin ve quinalizarin reaksiyonunda absorbansa, konsantrasyon Etkisi.....	54
Şekil 5.7 Paroksetin ve quinalizarin reaksiyonunda absorbansa, sıcaklık etkisi.....	55
Şekil 5.8 Paroksetin ve quinalizarin reaksiyonunda absorbansa, pH etkisi.....	56

Şekil 5.9 Paroksetin ile quinalizarin arasındaki Job'un sürekli varyasyon yöntemi..57	
Şekil 5.10 Paroksetin ile Quinalizarin yük transfer kompleksi.....58	
Şekil 5.11 Paroksetin' in Kızılötesi Spektrumu.....61	
Şekil 5.12 Quinalizarin' in Kızılötesi Spektrumu.....62	
Şekil 5.13 Kompleks'in Kızılötesi spektrumu.....62	



TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 5.1 Konsantrasyona karşı üre.....	53
Tablo 5.5 Önerilen yöntemle paroksetin tayini için analitik parametreler.....	59
Tablo 5.6 Yük transfer kompleksi yapı kararlılığının günüçi ve günlerarasında izlenmesi.....	60
Tablo 5.7 Önerilen yöntemle doğruluk ve kesinlik eğerlendirmesi.....	60
Tablo 5.8 Sağlamlık testi sonuçları.....	61
Tablo 5.9 Önerilen yöntemin formülasyon değeri için istatistiksonuçlar.....	61
Tablo 5.10 Paroksetin, Quinalizarin ve Yük Transfer Kompleksinin kızılötesi frekans karakteristikleri	62

PAROKSETİN ETKEN MADDESİNİN TAYİNİ İÇİN YENİ SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM GELİŞTİRİLMESİ

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Serap TEMEL

Danışmanı: Prof. Dr. Işıl AYDIN

Anabilim Dalı: Analitik Kimya

1. ÖZET

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Depresyon tedavisinde kullanılan, ilaç etken maddeler ile yapılan çalışmalara sıklıkla rastlanmaktadır. Birçok ilaç analizleri yüksek maliyetlerle gerçekleştirilmektedir. İlaçta bulunan paroxetin etken maddesinin miktar tayinini yapmak için quinalizarin indikatörü ile yük transfer kompleksi oluşturularak; ekonomik, hızlı, duyarlı, seçici ve basit spektrofotometrik yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaptığımız çalışmada paroxetin ilaç etken maddesi ve quinalizarinin etkileşimi sonucu serbest yük transfer yöntemi ile turuncu renkli kompleks oluşturuldu. UV’de oluşturulan kompleksin maksimum absorbands değerleri okundu. Uygun çözücü belirlendi. Optimum sıcaklık, süre, quinalizarin konsantrasyonu belirlendi. Job yöntemi ile metal ligand bağlanma oranı belirlendi.

Bulgular: Sonuç olarak; metanol, etanol, aseton, asetonitril, distile su ve kloroform çözücüleri arasından uygun çözücü olarak 294 nm’de 0,139 absorbands değeri ile metanol optimum çözücü olarak belirlendi. Daha sonra konsantrasyon ve süre deneyinde, 15 mg/L optimum konsantrasyon ve 180 dk optimum süre olarak belirlendi. Quinalizarin konsantrasyon deneyinde; $0,5 \times 10^{-3}$ M, 294 nm’de 0,489 absorbands değeri optimum quinalizarin konsantrasyonu değeri olarak belirlendi.

25 °C 294 nm’de 0,348 absorbands değeri ile optimum sıcaklık 25 °C olarak belirlendi. pH 5 değerinde 294 nm’de 0,348 absorbands değeri ile optimum değer olarak belirlendi.

Sonuç: Paroxetin etken maddesini tayin etmek amacıyla; yeni, hızlı, basit ve ekonomik spektrofotometrik bir yöntem geliştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Paroxetin, Quinalizarin, Yük aktarım kompleksi, Metot validasyonu, Spektrofotometre



DEVELOPING A NEW SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DETERMINING THE EFFECT OF PAROXETIN

Student's Surname and Name: TEMEL Serap

AdGBer of Thesis: Prof. Dr. Işıl AYDIN

Department: Analytical Chemistry

1.2. ABSTRACT

Aim: Studies conducted with drug-active substances used in the treatment of depression are frequently encountered. Many drug analyzes are performed at high costs. In order to quantify the paroxetine in the drug, the load transfer complex with quinalizarin indicator was established; economic, fast, sensitive, selective and simple spectrophotometric method is intended to develop.

Material and Method: In our study, the paroxetine drug active substance and quinalizarin were formed by free charge transfer method. The max absorbance values of the complex generated in UV were read. The appropriate solvent was determined. Optimum temperature, duration, concentration of quinalizarin were determined. Metal ligand binding rate was determined by Job method.

Results: As a result; methanol was first determined as an optimum solvent with an absorbance value of 0.194 at 294 nm as the appropriate solvent from methanol, ethanol, acetone, acetonitrile, distilled water and chloroform solvents. The concentration of quinalizarin was found 15 ppm as optimum concentration and 180 minutes were determined as optimum time. The optimum temperature was determined as 25°C with an absorbance value of 0,348 at 25°C at 294 nm at pH 5.

Conclusion: The active ingredient of paroxetine; new, fast, simple and economical spectrophotometric method has been developed.

Key words: Paroxetine, Quinalizarin, Charge Transfer Complex, Method validation, Spectrophotometer

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Depresyon; günümüzde toplumsal bir sağlık sorunu halini almış, iş gücü kaybının yanısıra, tedavi süreci göz önünde bulundurulduğunda ekonomik zorluklara da sebep olmaktadır. Toplumumuzun genelinde hastalık olarak değerlendirilmeyen, dolayısıyla tedaviye ihtiyaç duyulmayan depresyon; ruhsal, fiziksel ve biyokimyasal değişimlere neden olmaktadır. Depresyonun kronikleşmesiyle kişiye doğrudan veya dolaylı olarak zarar vermektedir. Depresyonun intihar eğilimini artırdığı; birçok hastalığın kaynağı olduğu ya da mevcut bir hastalığı olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Bu sebeple depresyon, en kısa sürede ve doğru yöntemle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Depresyonun tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli antidepresan ilaçların üretilmesiyle beraber yeni ilaç geliştirme çalışmaları da hızla devam etmektedir (1). Depresyon kaynağının ve antidepresan ilaçların etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılmamış olması sebebiyle antidepresanların tedavi sürecindeki başarısı hastaya bağlı olarak değişme göstermektedir. Seçilen ilacın; etki alanının, dozunun, gücünün, kullanım süresinin, yan etkilerinin, toksik etkilerinin, diğer ilaçlarla etkileşiminin ve tedavi sürecinin başarısı açısından detaylı araştırılması gerekir. İlaç geliştirme faaliyetleri genel olarak ilaç formülasyonundaki etken maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, saflık derecesi, miktarı, kararlılığı, metabolizması, fizyolojik ve biyokimyasal sistemlere etkileri, yan etkileri ve etkileşimleri araştırılır (2). Bu noktada, düşük maliyetli, hızlı ve hassas ilaç analiz yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Geliştirilen yeni etken maddeler için mevcut analiz yöntemlerinin daha güvenilir, duyarlı ve uygun maliyetli hale getirilebilmesi önem taşımaktadır. Her etken madde için alternatif analiz yöntemlerinin bulunması önemlidir. Yeni analitik yöntemlerin oluşturulması, mevcut analitik yöntemlerin geliştirilmesi ve bunların validasyonu zaman ve deneyim gerektirdiği gibi oldukça da maliyetlidir. İlaç analizlerinde çeşitli analitik yöntemler kullanılır. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanları kromatografik yöntemlerdir. Infrared spektrofotometri, atomik spektrofotometri, UV spektroskopi, NMR spektroskopi, kütle spektrometri yöntemleri ile önemli ölçüde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin; aynı anda çok sayıdaki molekülün tayinini mümkün kılması, kolay uygulanabilir olması; tekrarlanabilir sonuçlar vermesi

gibi birtakım üstünlükleri mevcuttur. Bu yöntemlerin uygulanmasında fazla miktarda kimyasala ihtiyaç duyulması da ayrı bir dezavantajdır (3).

Bu tez çalışmasında paroxetin etken maddesinin kısa sürede, hiçbir ayırma işlemi gerektirmeden, doğru, basit ve ekonomik olarak tayin edilmesi amaçlanmıştır.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. İlaçlar

İlaçlar; hastalıkların önlenmesi, teşhis edilmesi, bazı fizyolojik olayların onarılması veya değiştirilmesi amaçlanan, vücut işlevlerini koruyan, değiştiren veya düzelten kimyasal maddelere denir (2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımıyla ilaç, fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları insanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılabilen bir maddedir. Doğal kaynaklardan veya yapay bileşim (sentez) yoluyla elde edilirler.

(www.istanbuleczacıodası.org.tr Erişim Tarihi: 1 Nisan 2019)

MÖ 1700'lü yıllarda Babil'de bulunan bir taş tablet bilinen en eski ilaç kataloğudur. MÖ 1. ve 2. yüzyıllarda yaşayan simyacılar birçok ilacı hazırlamayı ve günümüzde de tıptaki değerini koruyan $CuSO_4$ (bakır sülfatı) bileşiğini ilaç olarak kullanmayı biliyorlardı. MÖ 1700'lü yıllardan 15. yüzyıla kadar önemini koruyan Yunanlı hekim Dioskorides'in hazırladığı Peri Hylesiatrikes'te (İlaç Bilgisi Üzerine) tıpta kullanılan 600 bitkiyi tanımlamış ve birçok hastalığın tedavisinde ilaç olarak kullanılmasını önermiştir (2).

3.1.1. İlaçların Kullanım Amaçları

- Önleme (Profilaksi)
- Tedavi (Saşaltım)
- Teşhis (Tanı).

İlaç aktif maddelerinin, yardımcı katkı maddeleri ile belirli oranlarda karıştırılarak, çeşitli ürün formlarında kullanıcıya sunulması ilaç üretimi olarak adlandırılır.

3.1.2. İlaç Formları

- Katı form (tablet, film kaplı tablet, draje, kapsül, kuru şurup)
- Yarı katı form (krem, merhem, Süppozituar)
- Sıvı form (steril ampul ve flakon, steril olmayan şurup, damla) şeklinde 3 farklı formda üretilirler.

İlaç araştırması ve geliştirmesi ile uğraşan ilaç endüstrisi kuruluşlarında ve ayrıca akademik kuruluşlarda, yeni ilaçlar bulmak için devamlı çalışmalar yapılmaktadır (4).

3.1.3. İlaç Kısımları

İlaçlarda; etken madde ve taşıyıcı madde olmak üzere iki kısım bulunur.

- **Etken madde:** Canlıda fizyolojik değişikliklere neden olan bir veya birden fazla kimyasal madde içeren kısımdır.
- **Taşıyıcı madde:** Kimyasal maddenin hasta tarafından kolay alınması için ilaçlara konulan fakat herhangi bir fizyolojik etki göstermeyen kimyasalların bulunduğu kısımdır (4).

3.1.4. Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

Bitkilerden Elde Edilen İlaçlar

Bitkiler farmakolojik etkiye sahip birçok etkin madde içerirler. Bunların en önemlileri alkaloidler ve glikozitlerdir. Bitkilerde ayrıca enzimler, selüloz, reçine, zambak ve esans gibi değişik yapıda maddeler bulunmaktadır. Ayrıca mantarlardan elde edilen antibiyotikleri de bu gruba alabiliriz.

Hayvanlardan Elde Edilen İlaçlar

Bunların büyük bir kısmını hormonlar, enzimler, serumlar ve organizmalardan hazırlanan preparatlar oluşturur. Örnek olarak insülin, diastaz, lipaz vb. sindirim enzimleri, difteri veya tetanozun tedavisinde kullanılan serumlar, anemide kullanılan karaciğer ekstresi, hipotiroid de kullanılan tiroid tozu verilebilir (5).

3.1.5. İlaçların Aktif Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Anabolikler: Bu tür ilaçlar, anabolizmayı hızlandırmak için kullanılır. Anabolizma, metabolizmanın yapım kısmına verilen isimdir. Metabolizmanın yıkım kısmı ise katabolizma olarak adlandırılır. Anabolikleri de örneğin, vücut geliştiriciler ya da atletler daha çok kas sahibi olmak için kullanabilirler. Bir nevi doping maddesi olarak da düşünülebilirler. Bu nedenle profesyonel sporcular için kullanımları risklidir.

Anestetikler: Ameliyatta hastayı bayıltmak için kullanılan ilaç türleridir.

Analeptikler: Merkezi sinir sistemini uyaran ilaçlar bütününe denir.

Analjezikler: Ağrı kesici ilaçlardır.

Antihistaminikler: Alerjiye yol açan madde olan histamini önleyen ilaçlardır. Yani antihistaminikler antialerjiklerin bir alt sınıfıdır.

Antidepresanlar: Depresyona karşı olan ilaçlardır. Beyindeki sinir ileticileri kontrol ederler ve bu şekilde beyin fonksiyonlarını baskırlarlar.

Antienflamatuvar: İnflamasyon yani iltihap önleyici ilaçlar bütünüdür. Bu tür ilaçlar analjezik ilaçların aşağı yukarı yarısını oluştururlar.

Antipiretik: Ateş düşürücü ilaçlara verilen genel isimdir. En yaygın olarak kullanılanları aspirin ve parasetamoldür (6).

Bir ilaç, vücuda alındığında, vücudun işlevini fiziksel ve/veya psikolojik olarak değiştiren herhangi bir maddedir (yiyecek ve su hariç). İlaçlar yasal (alkol, kafein ve tütün) veya yasadışı (örneğin esrar, ecstasy, kokain ve eroin) olabilir.

Psikoaktif ilaçlar merkezi sinir sistemini etkiler ve bir kişinin ruh halini, düşünmesini ve davranışını değiştirir. Psikoaktif ilaçlar dört kategoriye ayrılabilir: depresanlar, uyarıcılar, halüsinojenler ve diğer ilaçlar.

Bazı insanlar depresyonda, öfkeli, saldırgan, uykulu, motivasyonsuz, paranoyak, endişeli veya konuşkan hale geliyor. Kötü bir yolculuk, halüsinojen kullanırken insanların olumsuz duygular yaşamalarıdır. Bu, endişeli ve paranoyak olduğu kadar kontrolünü kaybettiği gibi hissetmeyi de içerebilir. Panik ataklara ve yüksek yerlerde atlamak ya da yoğun bir yolda koşmak gibi aşırı riskli davranışlara yol açabilir. Asla bitmeyecekmiş gibi hissedebilir (7).

3.1.6. Psikoaktif İlaçlar

Depresanlar: Merkezi sinir sisteminin aktivitesini yavaşlatarak uyanıklığı azaltan ilaçlar (örneğin eroin, alkol ve analjezikler).

Uyarıcılar: Beynin aktivitesini artırarak vücudun uyarılma durumunu artıran ilaçlardır (kafein, nikotin ve amfetaminler vb).

Halüsinojenler: Algıyı değiştiren ve orada olmayan bir şeyi görme veya duyma gibi halüsinasyonlara neden olan ilaçlardır (LSD ve 'sihirli mantarlar' vb).

Diğer: Bazı ilaçlar, yukarıdaki kategorilerden daha fazlasının özelliklerine sahip olabileceğinden, 'diğer' kategorisine girerler (esrar depresif, halüsinojenik ve bazı uyarıcı).

Bazen düşürücü olarak adlandırılan depresanlar, merkezi sinir sisteminin (eroïn, alkol ve analjezikler vb) aktivitesini yavaşlatarak uyanıklığı azaltan ilaçlardır (8).

3.2. Depresyon

Depresyon; her altı kişiden birinin hayatının bir döneminde karşı karşıya kaldığı, hastaya ve yakınlarına çok acı veren, hastanın yaşamını tehdit edebilen ciddi bir hastalıktır. Tekrarlanabilirliği, sürekliliği ve ölüm riski nedenleriyle tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

Depresyon, duygu durum bozuklukları olarak tanımlanır ve çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Tarihi belgeler incelendiğinde; Homeros'un kitaplarında yer alan karakterler M.Ö. 450 yıllarında Hipokrat'ın melankoli terimini kullanması depresyonun oldukça eski bir hastalık olduğunun kanıtı olarak kabul edilmektedir (9).

Depresyon; birçok belirtiler içeren sendromdur. Bunlar; derin üzüntülü bir duygu durumu içinde düşünce, konuşma, durgunluk, isteksizlik, değersizlik, güçsüzlük, karamsarlık, intihar gibi duygu ve düşünceleri ile fizyolojik işlevlerde yavaşlama gibi belirtileri içermektedir. Bu sendrom, sadece bilişsel birçok belirti göstermektedir. Bu belirtiler başlangıçta hafif düzeyde olsa da ilerleyen aşamalarda şiddetli düzeylere çıkabilmektedirler. Depresyon, birinci belirti olarak bir duygudurum bozukluğu biçiminde ortaya çıkabileceği gibi, birçok psikiyatrik ve tıbbi durumda ikinci belirti olarak da görülebilmektedir. Depresyon; yaygınlaşması, kronikleşmesi, tekrarlanabilirliğinin yüksek olması, iş gücü kaybının ve intihar riskinin artırması sebebiyle önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (10).

Duygu durum bozukluklarında, kişinin kendisini aşırı derecede iyi hissetmesi de depresyon belirtisi olabilir. Ortaya çıkan klinik tabloya birçok belirti eşlik edebilmektedir. Hüzünle başlayarak yoğun kedere kadar uzanan bir duygudurum bozukluğu olarak bilinen depresyon, aynı zamanda ruhsal çöküntü olarak da bilinen bir hastalıktır. Bazı hastalarda enerji ve ilgi kaybı, yoğunlaşma güçlüğü, iştah azalması, suçluluk duygusu, intihar düşüncesi gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir. Bu durumun nedeni, hastaların çökme duygu durum denilen hal içerisinde olmalarıdır.

Depresyonun belirtileri şunlardır; hayattan eskisi kadar zevk almama, uykusuzluk, isteksizlik, yorgunluk, iştahsızlık, unutkanlık ve cinsel ilgide azalmadır. Toplumsal ilişkilerde bozulmanın yanısıra mesleki işlevsellikte gerileme ile depresyon belirtileri ortaya çıkabilmektedir (11).

3.2.1. Depresyon Nedenleri

Günümüzde depresyonun kaynağını açıklamaya yönelik çalışmalar sürdürülmekle beraber beyindeki kimyasal değişimin depresyona yol açtığı genel kanıdır. Duygular, beyinde bulunan karmaşık sinir sistemiyle yönetilir. Depresyon süresince, beyindeki sinir hücrelerinde serbest kalan nöroadrenalin ve serotonin kimyasallarının oranında azalma meydana gelebilir. Bu kimyasallar sinir hücrelerinden serbest kaldığı zaman insanların ruh halinde iyi bir etki meydana getirir. Kimyasallar sinir hücrelerine geri absorplandığı zaman, insanların ruh hali üzerinde daha iyi bir etkinin aksine kişinin ruh hali bozulmaya başlar. Antidepresanlar sinir hücrelerine nöroadrenalinin geri absorplanmasının önüne geçerek çalışır. Böylece serotoninin ve nöroadrenalinin serbest kalmasıyla meydana gelen iyi etkinin sürdürülmesiyle bozuk ruh halinin iyileştirilmesine yardımcı olur (12). Duygudurum bozuklukları çeşitli alt gruplara ayrılır. Bu gruplama; kalıtsal faktörlere, normal durumdan farklılaşma düzeylerine, hastaların öykülerine ve tedaviye verdikleri yanıtlara, hastalığın seyrine ve sonlanmasına göre belirlenir. Depresyon, sınıflandırma sistemlerine göre çeşitlilik gösterir. Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan “Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı” (DSM-IV)’na göre, esas olarak şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- Genellikle İlk Kez Bebeklik, Çocukluk ya da Ergenlik Döneminde Tanısı Konan Bozukluklar
- Demans, Amnestik ve Diğer Kognitif Bozukluklar
- Başka Bir Yerde Sınıflandırılmayan Genel Tıbbi Bir Duruma Bağlı Mental Bozukluklar
- Madde Kullanımı ile İlişkili Bozukluklar
- Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluklar
- Duygudurum Bozuklukları

- Depresif Bozukluklar
- İki Uçlu (bipolar) Bozukluklar
- Madde Kullanımına İlişkin Bozukluklar
- Başka Türü Adlandırılmayan Bozukluklar
- Anksiyete Bozuklukları
- Somatoform Bozukluklar
- Yapay Bozukluklar
- Dissosiyatif Bozukluklar
- Cinsel Bozukluklar ve Cinsel Kimlik Bozuklukları (13)

3.3. Antidepresanlar

Antidepresanların etki mekanizmaları tam anlaşılacakla beraber, mutluluk hormonu “serotonin” artışından daha karmaşık olduğu söylenebilir. Psikiyatrik hastaların çoğunda olduğu gibi depresyonda da tek bir nedenden bahsedilemez; kalıtsal, psikososyal ve biyolojik etkiler hastalık oluşumuna sebep olabilirler. Elektrokonvülsif tedavi, psikoterapiler, antidepresanlar ve diğer tedavi yöntemleri olmak üzere depresyonun çeşitli tedavi yöntemleri vardır. Antidepresanlar; psikiyatride diğer tedavi yöntemlerinin önüne geçerek en çok reçete edilen ilaçlardır (14).

Antidepresanlar; ruhsal durumu değiştirebilen çeşitli maddelerdir. İlk olarak 1950’lerde tüberküloz tedavisinde kullanılan bazı ilaçları kullanan hastaların, daha neşeli ve iyimser olduklarını aynı zamanda hastaların, ruhsal durumunda iyileşme olduğu ve canlandığı gözlenmiştir (15).

Tüberküloz ilaçları, depresyon tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar olmuştur. Son yıllardaki bazı yayınlarda antidepresanların intiharı tetiklediği ortaya konmuş ve antidepresan ilaç prospektüsüne bu bilgi eklenmiştir. Bu bilgiler antidepresanların popülerliğini etkilese de halen depresyon tedavisinde kullanılan temel unsurlardandır (16).

Çocuk ve yaşlılarda antidepresan kullanımı sınırlandırılmış olmakla birlikte, kaygı bozukluğu, iki uçlu duygudurumu bozukluğu, obsesif, yeme bozukluğu ve kronik ağrı gibi pek çok alanda, kullanıma engel olacak özel bir durum olmadığı sürece, kullanılabilir. Antidepresanlar olası tüm riskleri ve kullanım sınırlılıklarına rağmen, uygun ve doğru kullanıldığında hayat kurtarıcıdır (17).

3.3.1. Antidepresan İlaçların Sınıflandırılması

3.3.1.1. Trisiklik Antidepresanlar

Bu grubun en çok tavsiye edilen ilacı klomipramin ve imipramindir. Depresyon tedavisinde olduğu gibi panik bozukluk(PB) tedavisinde etkisinin görülmesi 4. veya 5. haftada başladığı söylenmektedir. Benzodiazepinlerle beraber kullanılabilceği belirtilmektedir. Trisiklik antidepresanlar benzodiazepinlerle kombine edildiğinde antipanik etkileri çoğunlukla aynı kalmasına rağmen yan etkileri azalmıştır. Trisiklik antidepresan grubu ilaçlarda; 25 mg/gün' lık düşük dozda başlanmasının önerilmesiyle beraber en etkili doz 75-150 mg/gün olmuştur. İmipraminin yan etkilerinden dolayı kullanamayan PB hastalarında trimipramin 50 mg/gün dozunda kullanılmasıyla tolerans sorunu olmadığı ve iyileşmenin sağlandığı gözlenmiştir (18).

3.3.1.2. Monoaminooksidaz İnhibitörleri

Yan etkileri ve diğer ilaç veya besinlerle etkileşimleri sebebiyle fenelzin diğer ilaçların yetersizliğinde kullanılabilir. Monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) etkisi sebebiyle serotonin, dopamin gibi norepinefrin artışına sebep oldukları bilinmektedir. Fenelzinin nukleus ta gama amino bütirik asit (GABA) seviyesinde de artışa neden olmaktadır. Anksiyete bozukluğuna GABA etkisinde önemli ölçüde sebep olduğu anlaşılmıştır. Braforamin; ülkemizde bulunmayan fakat geri dönüşümlü MAOI olan braforamin kullanımının hastalar üzerinde panik belirtilerin ve kaçınmaların azaldığı görülmüştür (19).

3.3.1.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Panik bozukluk tedavisinde seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), etkinliğinin trisiklik antidepresanlardan farklı olmamasına rağmen ilk tercih edilen ilaç konuma

gelmelerinin sebebi yan etki profilinin daha güvenilir olmalarıdır. Panik bozukluk tedavisinde fluvoksamin SSRI'ler arasında ilk çalışılan antidepresan olarak bilinir. Bu gruptaki ilaçların etkileri bir birine yakın olduğu belirtilmektedir. Tedavi başlangıcında düşük dozlarda kullanılmaya başlanması gerekmektedir aksi takdirde anksiyete belirtilerinde artış gözlenmiştir. Anksiyete belirtilerinin artmasından sorumlu olduğu düşünülen postsinaptik 5-HT reseptörlerin hassasiyetinin artmasıdır (20).

3.3.2. SSRI Grubu İlaçlar

Sertralin: Sertralin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri SSRI olarak adlandırılan bir grup ilaçta bir antidepresandır. Sertralin beyindeki depresyon, panik, endişe veya obsesif-kompulsif belirtileri olan kişilerde dengesiz olabilecek kimyasalları etkiler. Sertralin, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları (panik bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu dahil), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve adet öncesi disforik bozukluğu (PMDD) tedavi etmek için kullanılır. (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00715> Erişim tarihi:10 Nisan 2019)

Fluoksetin: Fluoksetin hidroklorür, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olarak bilinen antidepresanlar sınıfının birinci maddesidir. Fluoksetin, R ve S enantiyomerlerinin rasemik bir karışımıdır ve eşdeğer farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bu sınıftaki bileşikler arasındaki belirgin yapısal farklılıklara rağmen, SSRI'lar benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir. Diğer antidepresan ajanlarda olduğu gibi, klinik bir etki görülmeden önce birkaç hafta tedavi gerekebilir. SSRI'lar, nöronal serotonin geri alımının güçlü inhibitörleridir. Akut kullanım sırasında, SSRI'lar serotonin geri alımını bloke eder ve somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otorektörlerinin serotonin stimülasyonunu arttırır. Kronik kullanım, somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otorektörlerinin duyarsızlaşmasına neden olur. Artan ruh hali ve azalmış anksiyetenin genel klinik etkisinin, nöronal fonksiyondaki artmış serotonerjik nörotransmisyonu açan adaptif değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı, baş dönmesi, uyuşukluk, cinsel işlev bozukluğu ve baş ağrısıdır. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar ve genellikle trisiklik antidepresanlarla gözlemlenenden daha az şiddetli ve sık görülür. Fluoksetin majör depresif bozukluğu (MDB), orta ile şiddetli bulimia nervoza, obsesif-

kompulsif bozukluğu (OKB), premenstrüel disforik bozukluğu (PMDD), agorafobi olan veya olmayan panik bozukluğu ve tedaviye dirençli olan zafin ile birlikte tedavi etmek için kullanılabilir veya bipolar depresyon. Fluoksetin en anoreksik ve uyarıcı SSRI'dır (17).

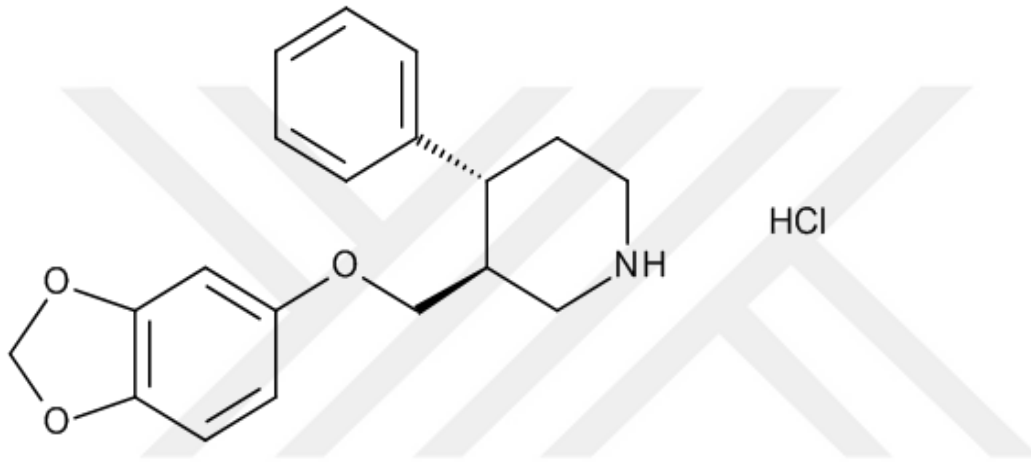
Sitalopram: Sitalopram, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olarak bilinen bir antidepresan madde sınıfına aittir ve depresyon semptomlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Kimyasal yapısı diğer SSRI'lar veya trisiklik, tetrasiklik veya diğer reçete edilen antidepresanlarla ilişkili değildir. Sitalopram ayrıca Celexa olarak da bilinir ve tablet ve çözelti formlarında bulunur. Bu ilaç ilk olarak 1998'de FDA tarafından onaylanmıştır (18).

Essitalopram: Sitalopramın S-enantiyomeri olan essitalopram, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) olarak bilinen bir antidepresan madde sınıfına aittir. Bu sınıftaki bileşikler arasındaki belirgin yapısal farklılıklara rağmen, SSRI'lar benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir. Diğer antidepresan ajanlarda olduğu gibi, klinik bir etki görülmeden önce birkaç hafta tedavi gerekebilir. SSRI'lar, nöronal serotonin geri alımının güçlü inhibitörleridir. Norepinefrin veya dopamin geri alımına etkisi çok azdır veya hiç etkisi yoktur. A veya ren-adrenerjik, dopamin D2 veya histamin H1 reseptörlerini antagonize etmez. Akut kullanım sırasında, SSRI'lar serotonin geri alımını bloke eder ve somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otorektörlerinin serotonin stimülasyonunu artırır. Kronik kullanım, somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otorektörlerinin duyarsızlaşmasına neden olur. Artan ruh hali ve azalmış anksiyetenin genel klinik etkisinin, nöronal fonksiyondaki artmış serotonerjik nörotransmisyonuna yol açan adaptif değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı, baş dönmesi, uyuşukluk, cinsel işlev bozukluğu ve baş ağrısıdır. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar ve genellikle trisiklik antidepresanlarla gözlemlenenden daha az şiddetli ve sık görülür. Esitalopram majör depresif bozukluğu (MDB) ve yaygın anksiyete bozukluğunu (GAD) tedavi etmek için kullanılabilir (19).

Fluvoksamin: Fluvoxamine, seçici serotonin geri alım inhibitörü olarak farmakolojik olarak işlev gören bir antidepresandır. Diğer SSRI ilaçları ile aynı sınıfta olmasına rağmen, en çok obsesif-kompulsif bozukluğun tedavisinde kullanılır. Fluvoxamine,

1983'ten beri klinik uygulamada kullanılmaktadır ve yaklaşık 35.000 hastadan oluşan bir klinik araştırma veritabanına sahiptir. Aralık 1994'te ABD'de ve 1999'da Japonya'da piyasaya sürüldü. 1995'in sonu itibarıyla dünya genelinde 10 milyondan fazla hasta fluvoxamine ile tedavi edildi. (<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00215>Erişim tarihi: 10 Nisan 2019)

3.4. Paroxetin



Şekil 3.1 Paroxetin'in molekül yapısı

1980'lerde, trisiklik antidepresanlar veya monoamin oksidaz inhibitörlerine göre çok daha az yan etkiye sahip olan SSRI'ların ortaya çıkması, öncelikle yetişkin olmak üzere çocuk ve ergenlerde duyuşsal hastalıkların tedavisinde önemli bir adım olarak görüldü. SSRI'lar depresyon tedavisinde ilk seçenek olarak trisiklik antidepresanların yerine geçmiştir ve şu anda A.B.D'de en çok reçete edilen antidepresanlar arasında yer almaktadır. Depresyon ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan 6 tip SSRI bulunmaktadır (19). Paroxetin 1990'ların başlangıcından bu yana mevcut olarak kullanılan ve SSRI'lar arasında kabul edilmiş ilk iki antidepresandan birisidir. SSRI'ların nispeten daha iyitlere edilebiliyor olması seçiciliği ile ilişkilendirilmiştir. Paroxetinde dahil olmak üzere SSRI'lar günümüzde en yaygın olarak kullanılan antidepresanlardır (20). Paroxetin günümüzde sosyal fobi, panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon tedavisindeki etkinliği kabul edilmiş, geniş bir

spektrum etkinliğine sahip güçlü bir SSRI'dır. SSRI sınıfı içerisindeki en güçlü serotonin geri alım inhibitörüdür. İnsan beyinde serotonin içeren nöronlar büyük ölçüde beyin sapı vespinal kortta yaygın olarak bulunur ve beyin çeşitli bölgelerinden projeksiyonlar almaktadırlar. Bu yaygın dağılım nedeniyle serotonin nöronlarının disfonksiyonu major depresyon da dahil olmak üzere çeşitli birçok hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Bu durum aynı zamanda serotonin geri alım inhibitörlerinin neden birçok farklı etkiye sahip olduklarını ve anksiyete bozuklukları, major depresyon ve çeşitli hastalıklarda kullanışlı olduklarını açıklamaktadır. SSRI'lar serotonin geri alımını etkilemeleri bakımından seçicidirler ve histaminik, adrenerjik gibi diğer çeşitli otoreseptörleri etkilemeden serotonin geri alımının inhibisyonunu sağlamak amacı ile geliştirilmişlerdir (21).

3.4.1. Etki Mekanizması

SSRI'lar ile serotonin geri alımının inhibisyonu ile ekstraselüler serotonin seviyesini arttırmaya çalışırlar. Oluşan bu etkinin temel mekanizma olduğu düşünülmekte ve tam olarak nasıl etki ettikleri henüz bilinmemektedir (22). SSRI'ların doğrudan etki mekanizmasına ilişkin olarak serotonin seviyesinin ilgili fizyolojik süreçlerin düzenlendiği farklı bölgelerde serotonin reseptörlerinin alt tiplerinde arttığı ve orta beyinde rafenukleusunda somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin desensitize olduğu düşünülmektedir. Oluşan desensitizasyon önemli beyin bölgelerinde serotonin seviyesini arttırmaktadır. Serotonin, anksiyete, duygu durumu ve düşünmeyi etkileyen dopamin, norepinefrin ve GABA arasındaki homeostazisi düzenler. Bu denge bozulduğunda depresyon oluşmakta, SSRI'lar ise bu dengeyi yeniden kurmaktadır. SSRI'ların prefrontal kortek, basal gangliyonlar, limbik sistem ve hipotalamus üzerinden etki gösterdikleri düşünülmektedir. Paroxetin somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otoreseptörler 5-HT_{1B/1D} reseptörlerinde adaktif değişiklikler meydana gelmesine neden olur (23). Normalde 5-HT_{1A} somatodendritik otoreseptörlerin uyarılması nöronal ateşlemeleri azaltır ve dolayısıyla projeksiyon alanlarında serotonin seviyesi azalır. Bu etki aynı zamanda SSRI'ların akut etkisinde de görülmektedir. Ancak kronik SSRI tedavisinde 5-HT_{1A} desensitize hale gelir, ardından nöronal ateşlemede dişinhibisyon oluşur ve serotonerjik norotransmisyon

artar. Bu sayede sürekli SSRI varlığında ekstrasselluler serotonin seviyesi artmaya devam eder (24).

3.4.2. Etkinliği ve Yan Etki Profili

Tüm SSRI'lar serotonin geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta kimiktarını arttırmaları bakımından aynı özelliğe sahiptirler fakat farmakolojik özellikleri birbirinden oldukça farklıdır. Beyinde bazı özel bölgelerde serotonin seviyesinde meydana gelen artış SSRI'ların tedavi edici özelliklerini göstermesini sağlar. Fakat SSRI'ların serotonin taşıyıcısı üzerindeki etkisi sadece belli bir bölgeye özgü değildir ve serotonin seviyesini santral ve periferel sinir sisteminde de artırır. Bunun sonucunda bazı yan etkiler ortaya çıkar. SSRI'ların en yaygın yan etkisi mide bulantısı, baş ağrısı ve tremor olarak bildirilmiştir (25).

Diğer bazı araştırmacılar SSRI'larda görülen en yaygın diğer bir yan etkinin seksuel disfonksiyon olduğunu rapor etmişlerdir. Oluşan bazı yan etkilerin serotonin geri alım inhibisyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. SSRI'lar yalnızca serotonin geri alımını inhibe etmezler, paroxetin gibi ilaçlar daha çok noradrenerjik geri alım inhibisyonu sağlamaktadır (26). Paroxetin, trisikliklere kıyasla kateşolaminerjik, dopaminerjik veya histaminerjik sistemlere karşı çok az affiniteye sahiptir, dolayısıyla santral ve otonomik yan etki oluşturma eğilimi daha azdır. Serotonin geri alımının inhibe edilmesi ile reseptorlerle etkileşime girecek olan serotonin miktarı artmaktadır. Dolayısıyla SSRI yan etkileri doz veserotonerjik etkilerle ilişkilidir. SSRI'lar arasında paroxetin en fazla yan etkiye sahip ve dolayısıyla en yüksek bırakma oranına sahip olan antidepresanlardan birisidir. Uzun vadeli SSRI tedavisinde en rahatsız edici yan etkiler seksuel disfonksiyon, kilo alımı ve uyku bozukluklarıdır. SSRI'lar ayrıca iştahla ilişkili olan serotonin reseptörlerini azaltarak düzenlediği ve desensitizasyona uğrattığı için kilo alımına neden olma potansiyeline sahiptir (27). Bazı SSRI'lar tedavinin ilk aşamasında kilo kaybına neden olsa da 6 ay sonrasında sıklıkla kilo alımının olduğu gözlenmiş ve paroxetin yaklaşık 6 aylık bir tedavide 10,8 kg kilo alımına neden olduğu görülmüştür. Paroxetin'in uyanıklık durumunu arttırdığı, REM ve yavaş dalga uykusunu, toplam uyku zamanı ve verimliliğini azalttığı görülmüştür. Antidepresanların yan etkileri arasında seksuel disfonksiyon giderek yaygınlaşmaktadır.

Antidepresan kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakmalarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. SSRI'lar ilk kez ortaya çıktığında oluşturdukları yan etkiler önemsenmemiş fakat sonrasında yapılan çalışmalar, SSRI kullanımı ile ilişkilendirilen seksüel disfonksiyon vakalarının %24-73 arasında olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar paroksetinin diğer SSRI'lara kıyasla daha fazla seksüel disfonksiyon oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. SSRI grubu antidepresanlar içerisinde erektil disfonksiyon, vajinal lubrikasyon zorlukları ve libido azalışı her 2 cins için de özellikle tedavinin ilk ayında en çok paroksetinde görülmektedir. Ejekülasyonda geçikme, anorgazm ve libidoda azalma, hastaların yaklaşık %60'ında görülebilmektedir ve oluşan bu etkiler tedavi devam ettiği sürece sürmektedir. SSRI'ların seksüel disfonksiyonu oluşturma mekanizması birçok faktöre bağlı olmakla birlikte temel olarak 5-HT_{2C} reseptörleri nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (28). SSRI'lar, çocuk ve ergenlerde kullanımı artmış intihar riskiyle ilişkilendirilip kullanımına ilişkin uyarı yapılmadan evvel pediatrik depresyon tedavisinde oldukça yaygın bir şekilde kullanılan antidepresanlardı. Sonrasında tüm SSRI'ların pediatrik kullanımının intihar riskini arttırdığına genel olarak bir uyarım meydana gelmiştir. Çocuklarda kullanımı resmi kabul alan tek SSRI fluoksetindir. A.B.D de dahil farklı ülkelerde yapılan çalışmalar paroksetinin major depresyon tedavisinde 18 yaş altı hastalarda kullanımının uygun olmadığını ve intihar riskini 2 kat arttırdığını göstermiştir (28). Paroxetin hidroklorür ve paroxetin mesilat, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) olarak bilinen bir antidepresan madde sınıfına aittir. Bu sınıftaki bileşikler arasındaki belirgin yapısal farklılıklara rağmen, SSRI'lar benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir. Diğer antidepresan ajanlarda olduğu gibi, klinik bir etki görülmeden önce birkaç hafta tedavi gerekebilir (29). SSRI'lar, nöronal serotonin geri alımının güçlü inhibitörleridir. Norepinefrin veya dopamin geri alımına etkisi çok azdır veya hiç etkisi yoktur ve α - veya β -adrenerjik, dopamin D₂ veya histamin H₁ reseptörlerini antagonize etmez. Akut kullanım sırasında, SSRI'ler serotonin geri alımını bloke eder, stimülasyonunu artırır. Kronik kullanım, somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otoreseptörlerinin duyarsızlaşmasına neden olur. Artan ruh hali ve azalmış anksiyetenin genel klinik etkisinin, nöronal fonksiyondaki artmış serotonerjik nörotransmisyona yol açan adaptif değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (30).

SSRI madde sınıfındaki bileşikler arasındaki belirgin yapısal farklılıklara rağmen, SSRI'lar benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir. Diğer antidepresan ajanlarda olduğu gibi, klinik bir etki görülmeden önce birkaç hafta tedavi gerekebilir. SSRI'lar, nöronal serotonin geri alımının güçlü inhibitörleridir. Norepinefrin veya dopamin geri alımına etkisi çok azdır veya hiç etkisi yoktur ve α - veya β -adrenerjik, dopamin D2 veya histamin H1 reseptörlerini antagonize etmez. Akut kullanım sırasında, SSRI'ler serotonin geri alımını bloke eder ve somatodendritik 5-HT1A ve terminal otorektörlerinin serotonin stimülasyonunu artırır. Kronik kullanım, somatodendritik 5-HT1A ve terminal otorektörlerinin duyarsızlaşmasına neden olur. Artan ruh hali ve azalmış anksiyetenin genel klinik etkisinin, nöronal fonksiyondaki artmış serotonerjik nörotransmisyona yol açan adaptif değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (31).

Paroxetin, depresyon, panik atak, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), anksiyete bozuklukları ve travma sonrası stres bozukluğunu tedavi etmek için kullanılır. Beyindeki belirli bir doğal maddenin (serotonin) dengesinin düzeltilmesine yardımcı olarak çalışır (32).

Paroxetin, seçici bir serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) olarak bilinir. Bu ilaç ruh halinizi, uykunuzu, iştahınızı ve enerji seviyenizi iyileştirebilir ve günlük yaşama ilginizi yeniden kazanmanıza yardımcı olabilir. Korkuyu, kaygıyı, istenmeyen düşünceleri ve panik atak sayısını azaltabilir. Ayrıca günlük yaşama müdahale eden tekrarlanan işler (el yıkama, sayma ve kontrol gibi zorlamalar) yapma dürtüsünü azaltabilir (33).

3.5. Panik Bozukluğu Tedavisinde Paroxetinin Rolü

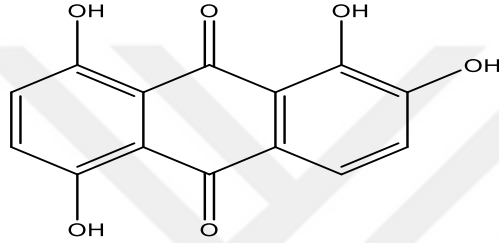
Panik bozukluk tedavisinde paroxetin en fazla çalışılan SSRI'lerden biridir. On hafta süresince 273 hastaya günlük 10, 20, 30 ve 40 mg dozda paroxetin ve plasebo verilerek yapılan çalışmanın sonucunda plaseboya karşı paroxetinin üstün olduğu söylemiştir (34).

Yapılan başka bir çalışmada ise üç hafta plasebo kullanımından sonra on iki hafta paroxetin ve plasebo farklı hastalarda kullanılmıştır. Sonuç olarak paroxetinin panik atakları azalttığı ve bütün dozları tolere ettiği açıklanmıştır.

Panik bozukluk tedavisinde SSRI'lerin yan etkileri azalttığı her ne kadar belirtilmiş olsalarda tedavinin ilk evrelerinde hastaların tedavi uyumunu bozabilmektedir (35).

3.6. Quinalizarin

Quinalizarin (1,2,5,8-tetrahidroksiantrakinon), $C_{14}H_8O_6$ formülüne sahip bir polifenolik bileşiktir. Orijinal olarak pigmentler ve boyalar endüstrisinde kullanılır. Resmen antrakinondan, dört hidrojen atomunun hidroksil (OH) grupları ile değiştirilmesiyle türetilmiş birçok tetrahidroksiantrakinon izomerinden biridir.



Şekil 3.2 Quinalizarin'in kimyasal yapısı

Biyolojik olarak parçalanamadığı ve suda yaşayan organizmalar için toksik olduğundan dolayı birçok endüstri sanayisinde atık sularda kirletici madde olarak ölçülmüştür. Quinalizarin, farklı asimetric bir kimyasal yapı sunan, birçok tetrahidroksiantrakinon izomerinden biridir. Nötr / asidik solüsyonda turuncu, hafif bazda mavi, güçlü bazda mor renkte olan bir indikatör olarak çalışır, bu nedenle sırasıyla bir veya iki hidroksil grubunun varlığını gösterir. Renkli şelat üretme özelliği sayesinde farklı metal iyon konsantrasyonlarının belirlenmesi için iyi bir reaktiftir. Bu uygulamanın birçok örneği, bor, uranyum, molibden ve alüminyum tespiti için 1950'lerin başından beri yapılmıştır. Günümüzde, biyolojik numunelerde ve suda talyum ve manganez tayini için, quinalizarin kompleksleşme reaksiyonuna dayanan uygun bir spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır. Farmasötik tabletlerde iki antiepileptik (pregabalin ve gabapentin) tayini için benzer bir yöntem elde edilmiştir. Ayrıca, kanser araştırmalarında quinalizarin, çeşitli tümör hücrelerinde (meme kanseri), prostat kanserinde lösemi T hücrelerinde ve anjiyogenezde etkili olarak kullanılmıştır. İnsan gansiklovirsensitif ve gansiklovir dirençli sitomegalovirusa karşı umut verici bir ilaç prototipi olarak öne sürülmüştür. İnsan periferel kan mononükleer

hücrelerinde HIV büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. 2009'da quinalizarin, bilgisayar destekli sanal tarama ve biyokimyasal değerlendirme yoluyla protein kinaz, CK2'nin güçlü ve seçici bir inhibitörü olarak tanımlandı ve HEK-293 ve Jurkat hücrelerinde endojen CK2'yi inhibe edebilen bir hücrede geçirgen özellik bileşik olduğu gösterildi. (36)

3.7. Yük Aktarım Kompleksi

Yük transferi (CT) veya proton transferi (PT) kompleksleri, yeterince düşük iyonlaşma potansiyeline sahip bir elektron vericisi ile yüksek bir elektron afinitesine sahip bir alıcı arasındaki zayıf etkileşimlerden oluşur. Bu tür bir kompleksin oluşumu genellikle, UV'nin görülebilir bölgesinde, kompleksin tanımlanmasında kullanılabilecek yoğun, geniş bir elektronik absorpsiyon bandının ortaya çıkması ile karakterize edilir ancak hem elektron vericinin hem de alıcı türevinin absorpsiyon spektrumunda bu tür bant görünmez. BT veya PT etkileşimleri, önemli kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmüştür. Yük aktarma kompleksi ilk olarak Mulliken tarafından tanıtıldı ve genel olarak Foster tarafından tartışıldı. Mulliken, klasik iyonik, kovalent ve hidrojen bağlanma bileşenlerinin koordinasyon modellerine uymayan belirli molekül sınıflarının davranışlarını açıklamak için yeni bir tür eklenti tanımlamayı amaçladı. Bu tür eklentiler, bileşenlerin özelliklerinden bazılarını büyük ölçüde korurken, çözünürlük, diyamanyetik ve paramanyetik duyarlılık gibi bazı değişiklikler açıkça görülüyor. Elektrokimyasal tekniklerde başka farklılıklar da bulunmuştur. Bazı kompleksler normal stokiyometri ve yapı kristalleri olarak izole edilebilir. Yük transfer komplekslerinin bir özelliği, kompleksin birleşme sabitinin sıcaklık arttıkça azalmaktadır. Bunun etkisi kompleksin bileşenlerinin termal hareketlerden kaynaklanmaktadır. Mulliken ayrıca, bir elektron vericisinden ve bir elektron alıcısından oluşan bir moleküler kompleks içindeki yük transferi etkileşimlerinin bir yük transferiyle bir rezonans içerdiğini göstermiştir.

Transfer kompleksi, biyokimyasal, biyoelektrokimyasal enerji transfer yöntemlerinde, biyolojik sistemlerde ve ilaç reseptör bağlama mekanizması gibi enzim katalizinde, ilaç etkisinde, lipofilik membranlardan iyon transferlerinde bazı ilaçların farmasötik preparatlardaki kabul edilen alıcılar farmasötik analizlerinde ve saf formda başarıyla kullanılmıştır. Son zamanlarda, çeşitli ilaç türleri ve norfloxacin, siprofloksasin,

sulfadoxin ve morfolin elektron vericiler gibi çeşitli türlerde n-elektron ve seçilmiş elektron alıcıları ile elektron vericiler gibi farklı ilaç türleri arasındaki hızlı etkileşimler hakkında birçok çalışma bildirilmiştir. Öte yandan, elektron verici-alıcı (EDA) etkileşimi, yoğunlaşma, ekleme ve ikame etme gibi kimyasal reaksiyonlar için kaygı duymaktadır. Elektrik iletkenlikleri ve astar olmayan optik malzemeler, ikinci dereceden astar olmayan optik aktivite, mikro emülsiyon, yüzey kimyası, fotoğraf katalizörleri gibi birçok uygulama alanında ve konuda büyük önem arz etmektedir. Dendrimers, güneş enerjisi depolaması, organik yarı iletkenler ve ayrıca redoks işlemlerini inceliyorlar. Özel etkileşimlerinden dolayı organik türlerin kullanıldığı yük aktarma kompleksleri yoğun olarak kullanılıyor. Bir elektronun vericiden alıcıya transferine eşlik eden incelenmiştir. Ek olarak, elektron verici grubun asidik alıcılardan protonlanması genellikle iyon çifti eklenmesi için bir yoldur (37). Bir yöntem; bir tekniğin belirli bir matristeki belirli bir analite uygulanmasıdır. Bir analitik yöntemi seçmek için analitik yapının açıkça tanımlanması gerekir. Böyle bir tanım, aşağıdaki parametrelerin açıklanmasını gerektirir (38).

3.8. Doğrulama Parametreleri

3.8.1. Spesifiklik

Spesifiklik bir metodun aranan analiti diğer analitlerin bulunduğu örnek içinde ayırt edebilme yeteneğine denir. Spesifitenin belirlenebilmesi için kör numune ve değişik numunelere aranan analit eklenerek girişim oluşturup oluşturmadığı incelenir. Spesifite aynı zamanda prensip olarak farklı bir metotla karşılıklı çalışılarak belirlenebilir.

3.8.2. Kesinlik

Kesinlik ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ifadesidir. Aynı yöntemle alınan sonuçların birbirine benzerliğine kesinlik denir. Bağımsız analiz sonuçları arasındaki tutarlılığı gösterir.

3.8.3. Doğruluk

Doğruluk, tahmin edilebilir sonuç ile bulunan bir deneyin sonucunun yakın olduğuna dair bir ölçüdür. Elde edilmesi gereken sonuç ile elde edilen sonuç arasındaki fark, genellikle öngörülebilir sonuçlara bölünür ve göreceli hata yüzdesi olarak bildirilir.

$$\% \text{ Hata} = (\text{elde edilen sonuç} - \text{beklenen sonuç}) / (\text{beklenen sonuç}) \times 100$$

Analitik yöntemler, göreceli hatalarının kendilerine dayanarak üç gruba ayrılabilir. Deneysel bir sonuç doğru sonucun %1'i içinde olduğunda, analitik yöntem oldukça doğrudur. %1 ile %5 arasında bağıl hatalara neden olan yöntemler orta derecede doğrudur, ancak düşük doğrulukta yöntemler %5'ten daha büyük göreceli hatalar üretmektedir (37).

Bağıl Hata: Mutlak hatanın gerçek değere oranıdır.

Gerçek değere ne kadar yaklaşıldığının oransal bir şekilde gösteren bir hata çeşididir. Çoğu problemde bağıl hata mutlak hatadan daha fazla anlam ifade etmektedir.

3.8.4. Hassaslık

Bir örnek birkaç kez analiz edildiğinde, bireysel sonuçlar nadiren aynıdır. Bunun yerine, sonuçlar rastgele dağılmış durumda. Kesinlik, bu değişkenliğin bir ölçüsüdür. Bireysel analizler arasındaki veriler ne kadar yakınsa, sonuçlar o kadar net olur. Kesinlik, verilerin merkezi bir değere yayılmasının bir ölçüsüdür ve aralık, standart sapma veya varyans olarak ifade edilebilir. Hassasiyet genellikle iki kategoriye ayrılır: tekrarlanabilirlik ve yinelenebilirlik. Tekrarlanabilirlik, aynı ölçüm ve ekipmanı kullanarak tek bir laboratuvar çalışması süresince tüm ölçümler aynı analist tarafından yapıldığında elde edilen hassasiyettir. Öte yandan, yinelenebilirlik, analistler arasında veya tek bir analist için laboratuvar oturumları dahil olmak üzere, diğer şartlar altında elde edilen hassasiyettir. Yinelenebilirlik ek değişkenlik kaynakları içerdiğinden, bir analiz yinelenebilirliği tekrarlanabilirliğinden daha iyi olamaz. (38)

3.8.5. Ölçüm Limiti (LOD) / Tespit Limiti (LOQ)

Ölçüm limiti (Bir numune içindeki en düşük analit miktarının, uygun bir hassasiyet ve doğrulukla nicel olarak belirlenebilmesi) ve Tayin limiti (bir numune içindeki tespit edilebilen, en düşük analit miktarı) ve Ulusal Konferansı'na (International Conference of Harmonization-ICH) uygun olarak analitik prosedürler için "Validasyon Kuralları" belirlenmiştir.

Tayin limitinin hesaplanmasında kullanılan yöntem; En küçük ölçülebilen konsantrasyon değerinin, tekrarlanabilirlik denemeleriyle hesaplanmış "Standart Sapma değerinin (SD)" 3 katını almaktır.

$$LOD = 3 \times (SD / a)$$

Ölçüm limitinin hesaplanmasında kullanılacak yöntem ise "Standart sapma değerinin (SD)" 10 katını almaktır.

$$LOQ = 10 \times (SD / a)$$

a; kalibrasyon eğrisinin eğimi iken,

SD; korelasyon doğrusunun y ekseninden standart sapmasıdır (39).

3.8.6. Standart Sapma Değeri

Mutlak standart sapma (SD), bireysel ölçümlerin ortalama değere yayılımını ifade etmekte ve verilerin ortalama değerinden "ortalama" sapmasının istatistiksel ölçüsü olarak tanımlanmaktadır. SD, genellikle nispi bir şekilde ifade edilir. Bu yüzden hesaplamalar "Bağıl Standart Sapma değerine (RSD)" göre yapılır.

$$RSD = SD / \bar{X} \text{ (}\bar{X}: \text{Örneklem ortalaması) (39)}$$

3.9. Analiz (Nitel ve Nicel Analiz)

Bir örnekte hangi bileşen ve/veya bileşenlerin (atom, iyon, molekül) olduğunun tayinine nitel (kalitatif) analiz denir. Bileşenin miktar veya derişiminin tayinine de nicel (kantitatif) analiz denir. Yine analiz Klasik (Yaş) ve Enstrümental analiz şeklinde de sınıflandırılabilir. Klasik (Yaş) Analiz: Terazî, etüv, fırın gibi temel laboratuvar

cihazlarının kullanılmasıyla major ve/veya minör düzeydeki bileşenlerin tayin edilmesine denir. Katyon ve anyon analizleri klasik (yaş) nitel analize örnek verilebilirken; gravimetrik ve volumetrik analiz ise klasik (yaş) nicel analizi oluşturur. Enstrumental Analiz: Bir örnekteki herhangi bir bileşenin cinsi veya derişimiyle orantılı sinyal üreten cihazlarla yapılan analize Enstrumental Analiz denir. Enstrumental Analiz 4 grupta sınıflandırılabilir (40).

1. Spektroskopik Metodlar,
2. Elektrokimyasal Metodlar,
3. Kromatografik Metodlar,
4. Termal Analiz Metodları.

3.9.1. Spektroskopi

Işın-madde etkileşmesini inceleyen bilim dalına spektroskopi denir. UV-GB bölgedeki her geçişe karşı farklı bir dalga boyu absorplanır. Absorplanan ışığın miktarı absorbans olarak ölçülür. Absorbans molekülün yapısına, ışığın dalga boyuna, ışığın çözelti içinde aldığı yolun uzunluğuna ve çözelti derişimine bağlıdır.

Bilinen artan derişimlerdeki çözeltilerin absorbansları ölçülüp, derişim absorbans grafiği çizerek bir kalibrasyon doğrusu elde edilir. Bilinmeyen derişimdeki maddenin aynı şartlarda absorbansı okunarak kalibrasyon doğrusu yardımıyla derişimi bulunabilir.

Spektroskopik yöntemler; atomik ve moleküler spektroskopiye dayanan geniş bir analitik yöntemler grubudur. İnorganik ve organik bileşiklerin kalitatif ve kantitatif analizlerinde spektroskopik yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır.

Bir örnekteki atom, molekül veya iyonların bir enerji düzeyinden diğerine geçişleri sırasında absorplanan veya yayılan elektromanyetik ışımının ölçülmesi ve yorumlanmasına “spektroskopi” denir. Atom, molekül veya iyonun elektromanyetik ışımaya ile etkileşimi sonucu dönme, titreşim ve elektronik enerji seviyelerinde değişiklikler spektroskopinin temelini oluşturur. Eskiden sadece elektromanyetik ışımaya ile madde arasındaki etkileşimlerle ilgilenilirdi; ancak bugün için spektroskopinin kapsamı madde ve diğer enerji türleri arasındaki etkileşimleri de içerecek şekilde genişletilmiştir (40).

3.9.1.1. Atomik Spektroskopisi (AAS)

Metallerin kalitatif ve kantitatif analizinde kullanılır. ppm, ppb derecesinde eser element analizi yapılabilir. Her elementin elektron dizilişi farklı olduğu için elementler farklı dalga boylarında absorpsiyon ve emisyon yaparlar. Çalışılan dalgaboyuna göre elementlerin kalitatif analizi yapılabilir. Çalışılan dalga boyunda absorpsiyon veya emisyon şiddeti ise madde konsantrasyonu ile orantılıdır. UV-GB bölgesi ışını kullanılır ve değerlik elektronları ile ilgilidir. Gaz halde metal atomlarının ışın absorpsiyonuna ve gaz halde metal atomlarının ısı enerjisi ile uyarıldıktan sonra temel seviyeye dönerken ışın yaymasına dayanır (41).

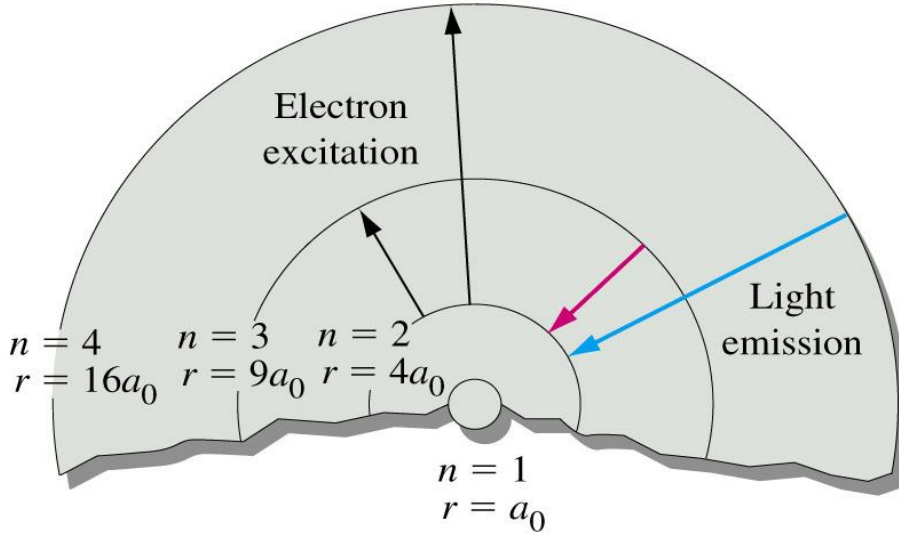
Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi: Temel düzeydeki element atomlarının UV-Görünür bölgedeki monokromatik ışınları Lambert-Beer yasasına göre absorplaması ilkesine dayanmaktadır.

Lambert-Beer yasasına göre, absorplanan ışık miktarı $A = \Sigma.b.C$ eşitliğiyle verilmektedir.

AAS tek ışık yollu ve çift ışık yollu spektrofotometreler şeklinde dizayn edilmiştir.

Atomik Emisyon Spektroskopisi: Atomların veya iyonların uyarılmış enerji düzeyine çıkmaları bunların UV-Görünür bölge ışınlarını absorplamaları dışında bir prosesle olmuş ise yayılan ışınların ölçülmesi yöntemine atomik emisyon spektroskopisi (AES) denir. En şiddetli emisyon hattı seçilir.

Atomik Kütle Spektroskopisi: Atom veya moleküllerden gaz fazında iyonlar oluşturularak, bu iyonlar kütlelerine göre ayrılır ve kaydedilir. İyonların bağlı miktarlarının (kütle/yük) oranına göre çizilen grafiğe kütle spektrumu denir. Pozitif ve negatif iyonlar incelenebilmelerine karşın genellikle pozitif iyonlar incelenir. Katı, sıvı ve gaz örnekler incelenebilir (41).



Şekil 3.3 Elektronun uyarılması ve emisyonu

3.9.1.2. Moleküler Spektroskopisi

•**Moleküler Kütle Spektroskopisi:** Atom veya moleküllerden gaz fazında iyonlar oluşturularak, bu iyonlar kütlelerine göre ayrılır ve kaydedilir. İyonların bağlı miktarlarının (kütle/yük) oranına göre çizilen grafiğine kütle spektrumu denir. pozitif veya negatif iyonlar incelenebilmelerine karşın genellikle pozitif iyonlar incelenir. Katı, sıvı ve gaz örnekler incelenebilir.

•**Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR Spektroskopisi):** Manyetik alanda tutulan ve spini olan (dönme hareketi olan) bir çekirdeğin uygun frekanstaki bir radyo dalgası fotonu ile rezonansa girmesi ilkesine dayanır. Ya manyetik alan değeri sabit tutulur, radyo dalgası fotonunun frekansı değiştirilir ya da fotonun frekansı sabit tutulur, manyetik alanın değeri değiştirilerek rezonans gerçekleştirilir. Absorpsiyon nedeniyle foton şiddetinde oluşan fark çok küçük olduğundan ölçülmesi çok zordur. Üst spin enerji düzeyindeki çekirdek temel düzeye dönerken yaydığı enerjinin ölçülmesiyle daha kolay NMR sinyali elde edilir.

Dıştan manyetik alan uygulandığında çekirdeği saran elektron bulutunda dış manyetik alana ters yönde bir manyetik alan oluşur. Elektronların bu etkisine perdeleme etkisi denir. Farklı kimyasal çevreye sahip çekirdeklerin farklı manyetik alanlarda rezonansa girmesine “kimyasal kayma” denir.

Organik maddelerin büyük bir kısmında hidrojen atomu bulunduğundan, yöntem önce protonlar için uygulanmıştır. Böylece NMR yöntemiyle örnekte hidrojen olup olmadığı varsa ne kadar bulunduğu ölçülebilir. Uygulanan dış manyetik alana protonun etrafını saran elektronlar ters yönde manyetik alan oluşturduklarından rezonansın gerçekleşmesi için daha fazla dış manyetik alan uygulanmalıdır (42).

•**Kızılötesi (infrared) Spektroskopi:** Molekülleri oluşturan atomlar sürekli bir hareket içinde olduklarından, molekülün öteleme hareketleri, bir eksen etrafında dönme hareketleri ve bir kimyasal bağın uzunluğunun periyodik olarak azalıp çoğalmasına veya moleküldeki açılarda periyodik olarak değişmesine neden olan titreşim hareketleri doğar.

N tane atom bulunan bir molekülde $3n$ tane hareket türünden üçü öteleme: 3 ü X, Y, Z eksenleri etrafında periyodik dönme ve; $3n - (3+3) = 3n - 6$ (doğrusal molekülde $3n - 5$) tanesi titreşim hareketlerine aittir. Bu titreşimlerde atom veya atom grupları birbirlerine yaklaştıklarında elektronları birbirlerini iterler, böylece titreşim hareketi doğar. Bu titreşimler gerilme ve eğilme hareketlerini oluşturur.

Gerilme titreşimleri, eğilme titreşimlerinden daha büyüktür. Titreşim enerjisi ancak belirli değerleri alabilir ve uygun frekanstaki foton absorpsiyonunun diğer bir şartı titreşim sırasında molekülde periyodik bir dipol momentin oluşması zorunluluğudur. H_2 , N_2 , O_2 ve C_2H_2 'nin gerilme titreşimleri sırasında dipol momentini değişmediğinden IR inaktiftirler. IR bölgesi 2500 – 15000 nm ($4000 - 650 \text{ cm}^{-1}$) aralığıdır. IR bölgesinin $4000 - 1300 \text{ cm}^{-1}$ arasındaki bölgede karşılaşılan bantlar moleküldeki çeşitli fonksiyonel gruplara ait belirgin bantlardır. Halojenveya ağır metal atomları ağır atom olduklarından uzak IR bölgede gözlenirler.

Titreşim frekansını moleküldeki hidrojen bağları konjugasyon (çift bağlar) ve rezonans etkiler.

IR bölgesinin $1300 \text{ cm}^{-1} - 650 \text{ cm}^{-1}$ ($7500 - 15000 \text{ nm}$) frekans aralığı tamamen moleküle özgü molekül yapısından etkilendiğinden bu frekans aralığına parmak izi bölgesi denir (42).

Moleküller iki tür titreşim yapar

- **Gerilme** – Bağ hattı boyunca titreşim
- **Simetrik**



Copyright © 1997 Charles S. Abramo

symmetric

Asimetrik



Copyright © 1997 Charles S. Abramo

asymmetric

- **Eğilme** – düzlem boyunca titreşim



makaslama

sallanma

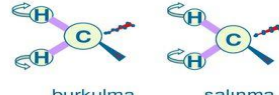
Düzlem içi



Copyright © 1997 Charles S. Abramo



Copyright © 1997 Charles S. Abramo



burkulma

salınma

Düzlem dışı



Copyright © 1997 Charles S. Abramo

62

Şekil 3.4 IR' de molekül titreşimleri

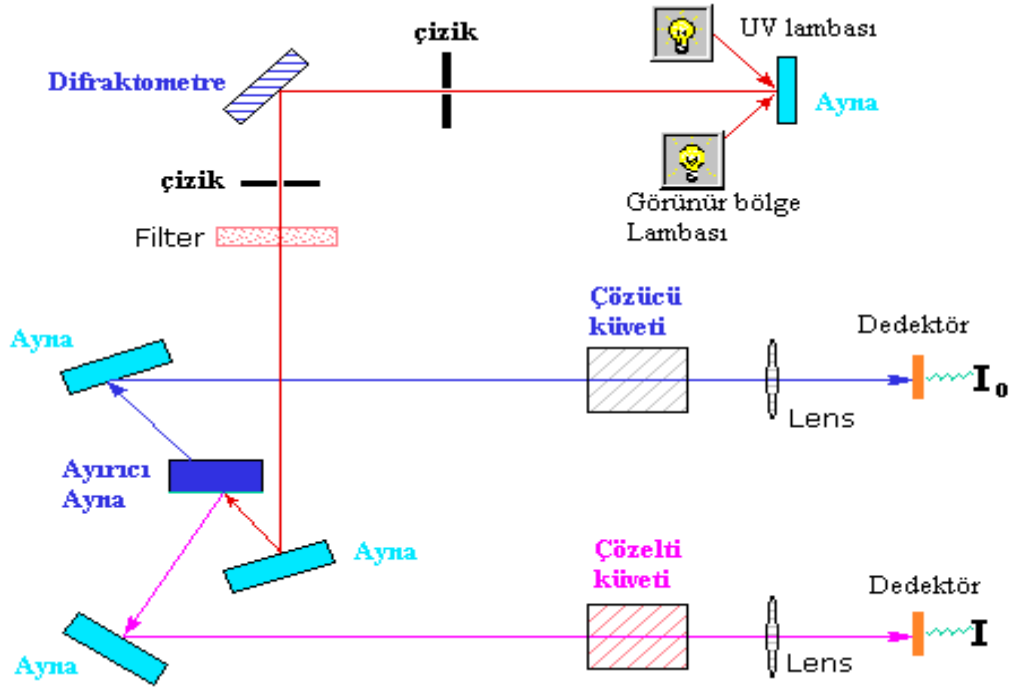
(<https://slideplayer.biz.tr/slide/11955377/> Erişim tarihi: 10/05/2019)

3.9.2. UV-GB Spektroskopi

Ultraviyole ve görünür bölge absorpsiyon spektrometrisi, kimyacıların nicel analizlerde en çok yararlandıkları yöntemlerden biridir. Maddenin yapısındaki moleküler bağlar ile ışığın etkileşimi sonucunda elektronların uyarılmasında, fonksiyonel grupların tanımlanmasında ve bu grupları bulunduran bileşiklerin analizinde kullanılmaktadır.



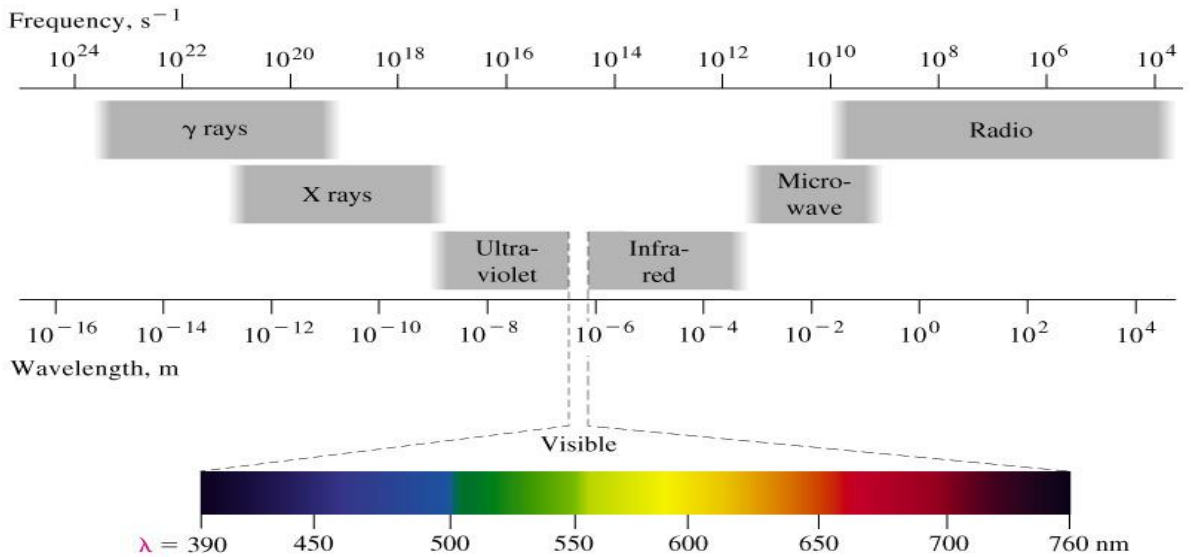
Şekil 3.5 UV spektrofotometre cihazı



Şekil 3.6 Spektrofotometre cihazının çalışma prensibi

UV-GB Spektroskopisi 390 – 760 nm dalga boyu aralığındaki ışığın madde tarafından absorpsiyonunu veya geçirimini ölçmeye dayanmaktadır.

UV-GB spektroskopisi genellikle çözeltideki moleküler veya inorganik iyon ve komplekslerin ölçümünde kullanılır. Farklı moleküller farklı dalga boylarını absorplarlar. Bir absorpsiyon spektrumu molekülün yapısını gösteren birçok absorplama bantlarından oluşmaktadır (43).



Şekil 3.7 Elektromanyetik dalga spektrumu

Ultraviyole ve görünür ışık (UV-GB) absorpsiyon spektroskopisi bir ışın demetinin bir örnekten geçtikten veya bir örnek yüzeyinden yansıtıldıktan sonraki azalmasının ölçülmesidir. Işığın şiddetinin azalması absorpsiyonun artışı gösterir.

Bir çözeltiden geçen ışık miktarı, çözelti konsantrasyonu ile logaritmik olarak ters orantılı, emilen ışık miktarı ise çözelti konsantrasyonu ile logaritmik olarak doğru orantılıdır.

İçerisinde organik moleküller bulunan bir çözeltiden görünür bölge ışınları geçerse, çözelti bu ışınların bir kısmını seçimli olarak soğurur (absorpsiyon), diğerlerini ise çok az soğurur veya olduğu gibi geçirir.

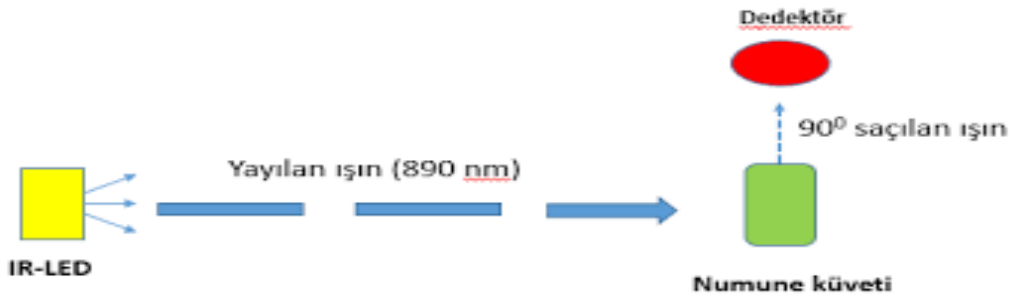
Çözeltiden çıkan ışık şiddetinin çözeltilere giren ışık şiddetine oranı (I/I_0), **transmittans (T)** olarak tanımlanır.

- I ve I_0 arasındaki fark kullanılan lamba, cihaz ya da başka etkilerden dolayı yer durum ve cihaza bağlı olarak da değişiklik gösterebileceğinden, yüzde geçirgenlik "Transmittans" kullanılmalıdır.

- Doğru bir ölçüm için, geçen ışığın dedektör tarafından rahat okunması önemlidir. Bunun için oldukça seyreltik çözeltilerde UV alınır (43).

3.9.2.1. UV-GB Başlıca Kısımları

- Işık kaynağı,
- Monokromatör (dalga boyu seçicisi),
- Örnek kabı,
- Dedektör (algılayıcılar),
- Kaydedici.



Şekil 3.8 UV-GB spektrofotometrenin şematik gösterimi

a. Işık kaynağı

UV-görünür bölgede D2, W, H2, Xe ark lambası, civa buhar lambası gibi sürekli ışık kaynakları kullanılır.

b. Monokromatör

Işık kaynağından gelen polikromatik ışıktan tek bir dalga boyunda monokromatik ışık elde edilmesini gerçekleştiren düzeneklerdir. Monokromatör; filtreli fotometrelerde ışık filtresidir, spektrofotometrelerde ise ışık prizmasıdır.

Işık filtreleri; camdan yapılmış ve uygun boya ile boyanmış filtrelerdir. Portatif olup kullanıcı istediği zaman uygun dalga boyundaki filtreyi cihaza takar. Filtrelerin üzerinde geçirdikleri dalga boyu yazılıdır. Filtrenin rengi, ölçüm yapılacak çözeltinin rengine göre seçilir; örneğin, mavi ışığı tutan (sarı) bir maddenin ölçümünde sadece mavi ışığı geçiren filtre kullanılır.

Işık prizmaları; cam veya kuartz olabilir. Özellikle düşük UV ışınları iyi geçirmedeğinden cam prizma görünür bölge için uygundur. Kuartz prizmalar ise hem UV ışınlarını hem de görünür ışığı iyi geçirir ve IR'e yakın bölgelerde çalışmaya elverişlidir. Kuartz prizmalar pahalı spektrofotometrelerde bulunur.

c. Örnek kabı

Çözelti ve çözücü koymaya yarayan şeffaf kaplar ve bunların yerleştirildiği bölmelerdir; kuartz olabilir.

d. Dedektör

Maddenin ışığı absorplayıp absorplamadığını anlamak için ışık kaynağından gelen ışığın şiddetinin ölçülmesi amacıyla kullanılan düzenektir. Işıma enerjisini elektrik enerjisine dönüştüren kısımdır.

UV-GB de kullanılabilen üç tür dedektör vardır:

1. Fotovoltaik dedektörler,
2. Foto tüp,
3. Fotoçoğaltıcı tüp,

e. Kaydedici

Dedektörde dönüştürülen enerjinin değerini gösteren cihaz, dalga boyunu ve ışığın şiddetini gösteren göstergedir.

Spektrofotometre'nin çalışma prensibi:

İncelenecek örnek spektrometre ile fotometre arasına ve küvet olarak adlandırılan, genellikle sert plastikten ya da kuartzdan yapılan özel tüp içine yerleştirilir. Farklı örnekler farklı dalga boylarını absorbladıkları için öncelikle bu aralığın bulunması gerekir. Maddenin absorpsiyon aralığı bulunduktan sonra spektrometre ile bu aralıkta örneğe monokromatik (belirli bir dalga boyuna ait) bir ışın gönderilir. Spektrofotometreler gönderdiği ışığın dalga boyuna göre çeşitlidir. Gönderilen ışık, küvetin içindeki örnekten geçtikten sonra fotometreye ulaşır. Spektrometreden gönderilen ışık ile fotometreye ulaşan ışık arasındaki fark bize absorblanma miktarını verir. Absorplanan ışığın miktarı absorbans olarak ifade edilir. Absorbans maddenin cinsine, ışığın dalga boyuna, ışığın çözelti içinde aldığı yolun uzunluğuna ve çözelti derişimine bağlıdır.

Absorbans, Lambert-Beer Kanunu (Beer-Lambert teoremi)'ndan hesaplanır.

$$A = \log_{10} (I_0/I_t)$$

Beer-Lambert Teoreminden absorbans hesabı $A = \epsilon \cdot b \cdot c$ ile ifade edilir.

A: Absorbans

I_0 : Çözeltiye giren ışığın şiddeti, spektrometreden gönderilen ışığın yoğunluğu

I_t : Çözeltiden çıkan ışığın şiddeti, küvetten geçtikten sonraki ışığın yoğunluğu

ϵ : Çözünen maddeye ve ışığın dalga boyuna bağlı absorptivite katsayısı (L/mol.cm)

l : Işığın çözelti içinde aldığı yol (cm)

C : Çözelti derişimi (mol/L)

Spektrofotometre ile yapılan ölçümler sonucunda derişim-absorbans grafiği çizilebilir. Burada dikkat edilmesi gereken husus derişim-absorbans fonksiyonunun belirli bir değere kadar lineer daha sonra da negatif artış göstererek sabit bir değere yaklaşmasıdır. Bunun sebebi çözültideki madde miktarının belirli bir seviyeden sonra ışığın geçeceği aralıkların moleküller tarafından dolması, dolayısıyla da maddenin tüm ışığı absorblamasıdır (44).

3.9.2.2. UV Enerji Geçişleri--İlaç Etken Maddeleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Birçok molekül ultraviyole veya görünür ışığı emer. Bir çözeltinin emiciliği, ışının zayıflaması ile artar. Absorbans emici türlerin yol uzunluğu konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Farklı moleküller farklı dalga boylarında radyasyonu emer. Bir absorpsiyon spektrumu, molekül içindeki yapısal gruplara karşılık gelen bir dizi absorpsiyon bandını gösterecektir. Örneğin, asetonda karbonil grubu için UV bölgesinde gözlenen absorpsiyon, dietil ketondaki karbonil grubundan emilim ile aynı dalga boyundadır.

(<https://teaching.shu.ac.uk/hwb/chemistry/tutorials/molspec/uvGBab1.htm>Erişim tarihi: 20 nisan 2019)

3.9.3. Elektronik Geçişler

UV veya görünür radyasyonun emilimi, dış elektronların uyarılmasına karşılık gelir.Dikkate alınabilecek üç tür elektronik geçiş vardır.

P, s ve n elektronlarını içeren geçişler,

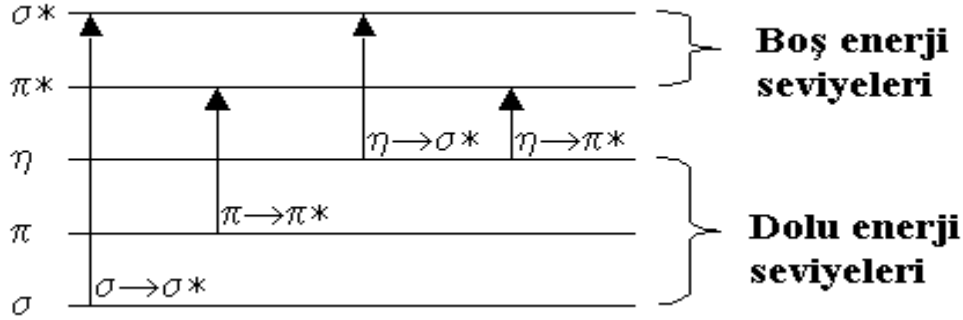
Bir atom veya molekül, enerjiyi absorpladığında, elektronlar, temel durumlarından uyarılmış bir duruma yükseltilir. Bir molekülde, atomlar birbirlerine göre dönebilir ve titreşebilirler.Bu titreşimler ve dönüşümler ayrıca her elektronik seviyenin üstünde paketlenmiş olarak düşünölebilecek ayrı enerji seviyelerine sahiptir.



Şekil 3.9 Elektronik geçişler

P, s ve n elektronlarını içeren türlerin absorplanması:

Ultraviyole ve görünür radyasyonun organik moleküllerde emilmesi, düşük uyarma enerjisine sahip değerlik elektronları içeren belirli fonksiyonel gruplarla (kromoforlar) sınırlandırılmıştır. Fonksiyonel grup içeren bir molekülün spektrumu karmaşıktır. Bunun nedeni, elektronik geçişler üzerindeki dönme ve titreşim geçişlerinin üst üste binmesinin üst üste gelen çizgilerin bir kombinasyonunu vermesidir. Bu sürekli bir emme bandı olarak görünür (45).



Şekil 3.10. s, p ve n elektronlarının olası elektronik geçişleri

s → s* Geçişleri

Bir bağlanma orbitalindeki bir elektron, karşılık gelen bağ orbitaline uyarılır. Diğer geçişlere oranla bu geçişler daha fazla enerji gerekir. Örneğin metan (sadece C-H bağlarına sahiptir) ve metanda bulunan bağlar 125 nm'de maksimum bir absorbans gösterir.

n → s* Geçişleri

Hidrojenle doymuş bileşikler fonksiyonel grup taşıyorlarsa bu grupta ortaklanmamış ve çifti bulunabilir. Bu geçişler genellikle s → s* geçişlerinden daha az enerjiye ihtiyaç duyar. Dalga boyu 150- 250 nm aralığında enerji geçişi yaparlar. UV bölgesindeki n → s piklerine sahip organik fonksiyonel grupların sayısı az olduğundan kullanışlı değildir.

$n \rightarrow p^*$ ve $p \rightarrow p^*$ Geçişleri

Organik bileşiklerin çoğu absorpsiyon spektroskopisi, n veya p elektronlarının uyarılmış durumuna geçişlerine dayanır. 200 - 700 nm dalga boyundaki ışığı absorplar. Bu geçişler, p elektronlarını sağlamak için molekülde doymamış bir gruba ihtiyaç duyar.

$n \rightarrow p^*$ geçişler, Molar emilim göreceli olarak düşüktür ve 10 ila 100 L mol⁻¹ cm⁻¹ arasındadır. $p \rightarrow p^*$ geçişleri normal olarak 1000 ila 10.000 L mol⁻¹ cm⁻¹ arasında molar emicilik sağlar. Emici türlerin çözündüğü çözücünün, türlerin spektrumu üzerinde de bir etkisi vardır. $n \rightarrow p^*$ geçişlerinden kaynaklanan tepe noktaları, artan çözücü polaritesiyle daha kısa dalga boylarına (mavi kayma) kaydırılır. Bu kayma, n orbitalinin enerjisini düşüren yalnız çiftin artan çözünmesinden kaynaklanmaktadır. Genellikle (ancak her zaman değil), $p \rightarrow p^*$ geçişleri için ters (yani kırmızı kayma) görülür. Bu, hem uyarılmış hem de açık olmayan durumların enerji seviyelerini düşüren, çözücü ve emici arasındaki kutuplaşma kuvvetlerinden kaynaklanmaktadır. Enerji farkı azalması kırmızı kaymaya neden olur. Bu etki aynı zamanda $n \rightarrow p^*$ geçişlerini de etkiler.

Birçok inorganik tür, yük transfer emilimini gösterdiğinden yük transfer kompleksleri olarak adlandırılır. Bir kompleksin şarj-transfer davranışını göstermesi için, bileşenlerinden birinin elektron verici özelliklere sahip olması ve diğer bir bileşenin elektronları alması gerekir. Radyasyon absorpsiyonu, bir elektronun alıcı ile ilişkili bir orbitaline transferini içerir.

Yük aktarma absorpsiyonundan molar absorpsiyonlar büyüktür (>10.000 Lmol⁻¹cm⁻¹) (46).

3.10. İlaç Etken Maddeleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Rodrigues ve arkadaşları; plazma örneklerinde sertralin, mirtazapin, fluoksetin, sitalopram, paroxetin, imipramin, nortriptilin, amitriptilin ve desipramin tayini için hassas ve tekrar üretilebilir bir karıştırma çubuğu emici ekstraksiyon ve sıvı kromatografi (SBSE / LC-UV) yöntemi açıklamıştır. Ekstraksiyon süresi, pH, iyonik kuvvet, plazma proteinlerinin etkisi ve desorpsiyon koşulları: çözücüler, modlar (manyetik karıştırma, ultrasonik), süre ve desorpsiyon adımlarının sayısı gibi SBSE

verimliliğinin optimizasyonundaki önemli faktörleri tartışmışlardır. SBSE / LC – UV yöntemi, ölçüm limitinden (LOQ) 1000.0 ng/mL'e kadar değişen bir konsantrasyonda doğrusal olduğunu göstermiş, LOQ değerleri 10.0 ng/mL⁻¹ 40.0 ng/mL arasında değişmiştir. SBSE / LC – UV yönteminin gün içi hassasiyetini %15'ten daha düşük varyasyon katsayısını göstermiştir. Sonuçlara bakılarak SBSE / LC-UV metodunun antidepresan analizleri için terapötikten toksik terapötik seviyelere kadar yeterli olduğunu göstermiştir. Önerilen klinik kullanım yöntemini değerlendirmek için yaşlı depresyon hastalarından plazma örneklerinin analizine SBSE / LC – UV yöntemi uygulamışlardır (47).

Duverneuil ve arkadaşları, en yaygın reçete edilen 11 nontrisiklik antidepresan ve iki metabolitin insan plazmasında tayini için yeni hızlı ve hassas yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi geliştirmişlerdir. Fluoksetin, norfluoksetin, sertralin, paroksetin, sitalopram, floroksamin, moklobemid, sitalopram, floroksamin, moklobemid, sirolopemin milnasipram, toloksaton, venlafaksin, desmetil venlafaksin ve viloksazin sıvı-sıvı özütleme prosedürlerini ve ardından üç sabit dalga boyunda (220, 240 ve 290 nm) fotodiyot dizisi UV tespitine bağlı sıvı kromatografisini içerir. Bileşikler, 1.0 mL/dk akış hızında asetonitrilfosfat tamponu kullanılarak 5 µm'lik C₁₈ (ThermoHypersil) analitik kolonunda (250 x 4.6 mm, örn.) ayrılmış, toplam analiz süresi numune başına sadece 18 dk olduğu görmüşlerdir. Ekstraksiyon geri kazanımları 11 bileşik için %74-109 aralığında, fakat moklobemid için %59 ve toloksaton için %10'dan az olduğu görülmüştür. Kalibrasyon eğrileri, tüm bileşikler için 25 ila 1000 ng/mL aralığında doğrusal, hepsinde belirleme katsayıları (R² değerleri) ≥ 0.999 idi. Tespit sınırları (LOD), toloksaton (10 ng / mL) hariç, 2.5 ile 5 ng/mL arasında değiştiğini gözlemlemişlerdir. Test içi ve analizler arası hassasiyet ve doğruluk iki konsantrasyon seviyesinde (50 ve 500 ng/mL) çalışıldı. Tüm bileşikler için varyasyon katsayıları (CVs) %7,6 idi ve tüm interassay CV'leri milnasipram (%14,8) hariç %11,5'in altında bulmuşlardır. Tüm bileşiklerinin doğruluğu, 50 ng/mL'de %88,4 ve %105,9 ve 500 ng / mL'de %87,2 ve %100,5 arasında bulmuşlardır. Yöntemin performansı, en çok reçetesiz antiseptik antidepresan ilaçların terapötik ilaç izlenmesinin yanı sıra toksikolojik taramada kullanımına izin verir (48).

Uysal ve arkadaşları, yüksek lisans tez çalışması kapsamında ilaç piyasasında geniş bir kullanım alanına sahip olan amlodipin besilat, valsartan ve amlodipin besilat-valsartan etken maddelerini içeren ilaç preparatlarına tayini için spektrofotometrik yöntemler geliştirmişlerdir. Amlodipin etken maddesini tek başına içeren preparatlarda etken madde tayini için ultraviyole spektrofotometrik ve birinci türev UV spektrofotometrik yöntemler önerilmiştir. Bu yöntemlerde kullanılan dalga boyları, çalışma denklemi, geri kazanım sonuçları hesaplanarak karşılaştırma istatistik testleri yapılmıştır. Valsartan etken maddesini tek başına içeren preparatlarda etken madde tayini için ultraviyole spektrofotometrik ve birinci türev UV spektrofotometrik yöntemler önermişlerdir. Bu yöntemlerde kullanılan dalga boyları, çalışma denklemi, geri kazanım sonuçları hesaplanarak karşılaştırma istatistik testleri yapılmıştır. Amlodipin besilat ve valsartanı birlikte içeren ilaç preparatlarında ise her birinin tayini için öncelikle birinci türev spektrofotometri önerilmiş ve bu yöntemle elde edilen sonuçlar spektrum oranları birinci türev spektrofotometresiyle karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda laboratuvarında sentetik olarak karışımlar hazırlanıp geri kazanım değerleri hesaplamışlardır. Uysal ve arkadaşlarının yaptığı hesaplamalar sonucu ulaşılan değerler yöntemlerin kesinlik ve doğruluğunu oldukça iyi olduğunu göstermiştir (49).

Çiltaş ve arkadaşları; UV-Görünür Bölge Absorbsiyon Spektrofotometride, çözeltilerinin absorbans değerleri 282 nm'de ölçmüşlerdir. Birinci derece türev spektrofotometride; absorbans değerleri 264 ve 298 nm de ölçülmüştür. Kare dalga voltametrinde örnek çözeltilerinin pik akım değerleri 1.28 potansiyel değerinde ölçülmüş. GC-MS yöntemi ile de analiz gerçekleştirmişlerdir. Doğrusallık, kesinlik, doğruluk, stabilite, tayin edilebilme sınırı ve miktar belirleme sınırı gibi parametreler ICH Guidelines'e göre çalışılmıştır. UV-Görünür Bölge Absorbsiyon Spektrofotometri ve Birinci Türev Absorbsiyon Spektrofotometri yönteminin kalibrasyon eğrileri 2-14 g ml⁻¹ derişim aralığında, Kare Dalga Voltametrinde 1.5-17.5 g ml⁻¹ derişim aralığında, GC-MS yönteminde 0.25-5 g ml⁻¹ derişim aralığında doğrusaldır. Gün-içi ve günler arası kesinlik değerleri %3,64' den ve doğruluk (bağlı hata) %3,25' den küçüktür. Geliştirilen bu yöntemler ile diklofenak etkin maddesini içeren üç farklı ilaç preparatında (Diclomec, Dicloflam ve Voltaren) diklofenak miktar tayini yapılmıştır. Elde edilen analiz sonuçları değerlendirilmiş ve geliştirilen

yöntemler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, diklofenakın farmasötik preparatlarda miktar tayini için UV-Görünür Bölge Absorbsiyon Spektrofotometri, Birinci Türev Absorbsiyon Spektrofotometri, Kare Dalga Voltametri ve GC-MS yöntemleri geliştirilmiştir (50).

Knoeller ve arkadaşları; insan plazmasındaki paroxetin tespiti için UV saptamalı bir HPLC metodu oluşturmayı amaçlamışlardır. Metot 6 ile 100 ng ml⁻¹ konsantrasyon aralığında doğrulanmıştır. Güvenilir miktarın alt sınırı (LLQ) 6 ng ml⁻¹ idi. Ekstraksiyon verimliliği bu aralığa göre %67,1 ile 85,5 arasında değişmiştir. Üç ayrı çalışmanın her birinde üç konsantrasyonda hesaplanan doğruluklar %99,4 ile %109,6 arasında ve kesin veriler %1,86 ile %9,1 arasında bulunmuştur. Tüm konsantrasyonlarda gün içi hassasiyetin araçları %2,77 ile %7,32 arasındadır. Doğruluk verilerine karşılık gelen değerler %102,4 ile %106,3 arasındaydı (51).

Zhang ve arkadaşları; bir bakır iyonu ve diyet flavonoid kersetin (QU) ve iki glikoziti arasındaki kompleks oluşum spektroskopik ölçüm ve kemometrik ölçümlerin kullanımıyla hiperin (HY) ve rutin (RU) çalışmışlardır. pH titrasyonunun spektral değişiklikleri, art arda oluşturulmuş iki onaylanmamış türünü ortaya çıkardılar. İlk oluşan tür olan QU'nun onaylanmamış 3-hidroksil grubu olduğu ve ikincisi ise B halkasındaki hidroksil grupları elde edildikten sonra oksidasyonla oluşturulan kinon QU formunda yüksek pH değerlerinde iki protonlu türün oluşmasıyla HY ve RU için benzer sonuçlar elde edilmiştir. UV / görünür spektroskopisi, pH 6.0'da art arda CuL₂ ve CuL QU türlerinin oluşumunu göstermiştir. Bu pH'ta HY ve RU için sadece Cu₂L oluşturulmuştur. Flavonoidlerin C halkasındaki glikozit kısımları, flavonoidler ve Cu²⁺ arasındaki bağıntı sabitletiği görülmüştür (52).

Kyona ve arkadaşları; sığır kaplı yeni sınırlanmış bir erişim moleküler baskılı polimer önermişlerdir. Serum albümini (RAMIP-BSA), uygulanan çok boyutlu kromatografik bir sistemde kullanılmıştır. Seçici serotonin geri alım inhibitörünün (SSRI) doğrudan tedavi edilmiş insan plazmasından analizi örnekleri şablon olarak fluoksetin, metakrilik asit ve etilen glikol dimetakrilat kullanılmış, fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcı, baskılı polimer ile kaplanmıştır. BSA'nın amin grupları arasındaki ara bağlantılarla sığır serum albümin (BSA) tabakası çapraz bağlayıcı olarak glutaraldehid kullanılmıştır. İnsan plazmasından, proteinlerin % ~100'ü numuneden

elde edilen RAMIP-BSA, SSRI' lar doğrudan çıkarıldı. Seçiciliği fluoksetin (şablon) için venlafaksin, duloksetin ile karşılaştırıldığında katsayılar hesaplanmıştır. Sitalopram, fluvoksamin, paroksetin ve sertralin ve değerleri, her durumda > 1 idi; baskılı polimerde bağlanma yerlerinin varlığı yöntemin analitik aralıkları olarak kullanılmıştır. 20- 500 µg / L ve bütün SSRI'lar için korelasyon katsayısı > 0.99 (fluoksetin, venlafaksin, duloksetin, sitalopram, fluvoxamin ve sertralin) idi. Hassasiyet ve doğruluk sunulan varyasyon katsayıları ve göreceli hatalar <%14,5 ve sırasıyla -19.18 ile 3,8 arasında değişmektedir. Her durumda, görünen geri kazanımlar > %85 idi. Önerilen yöntem, başına üç numuneyi analiz edilmiştir. Süre ve her sütun performansında önemli bir değişiklik olmadan en az 50 kez kullanılmıştır (53).

Diyet takviyeleri tüketimi tüm dünyada her yıl artmasına bağlı olarak sentetik ilaçlarla birlikte tüketilen ürünlerde artmıştır. Müller ve arkadaşları; analitik yöntemlerle bu sahte takviyelerin uygulamalarını tespit etmek için diyet takviyelerindeki sentetik ilaçların varlığının test edilmesine ihtiyaç duymuştur. Furosemid, hidroklorotiyazid, klortalidon ve amilorid (diüretikler), fluoksetin ve paroksetin ile ilgili çalışmaları açıklamış. Antidepresanlar ve fenolftalein (müshil) ve amfepramon (anoreksik) 'te pazarlanan diyet takviyelerindedir. Brezilya'da kilo kaybı ve fiziksel uygunluk iddiaları için internet sitelerinden veya mağazalardan toplam 113 ürün satın alındı. Bu çalışmada uygulanan analitik yöntem, bileşiklerin bir kapiller bölge elektroforezi ile ayrılmasında, 20 mmol L⁻¹ fosfat tamponda (pH 9,2) %30 (h / h) metanolden oluşan ve elektrolitik olarak çalışan elektrolit temassız iletkenlik algılama ve aynı zamanda UV algılama metodu ile Analitik Topluluklar Birliği'nin (AOAC) uygun rehberi ve analize başarıyla uygulamışlardır. İncelenen diyet takviyesi örneklerinden hidrokloro tiyazid çalışılan örneklerin 14'ünde mevcuttu. Sunulan örneklerde diüretik olarak işlev gören hidrokloro tiyazid ek olarak furosemid rastlanmıştır (54).

Sisplatinin yapısal eşdeğerlerinin (Pt (NH₃)₂Cl₂), DNA ile ana ilaçla benzer şekilde reaksiyona girmesi nedeniyle, yeni platin bazlı antitümör ilaç adaylarının, ilaç direncini ve ciddi yan etkileri aşan yüksek antitümör aktivitesi göstermesi beklenmektedir. Bu amaçla Rema ve arkadaşları; N- (piridin-2-il) metilen benzenamin ligandın (L) PtCl₂ kompleksi sentezledi ve karakterize ettiler. Pt (L) Cl₂'nin baldır timus DNA'sına ve serum albüminlerine bağlanma kabiliyeti (BSA ve HSA) incelenmiş, Pt (L) Cl₂ kompleksi ve DNA arasındaki etki mekanizmasını açıklamak

için spektroskopik ölçümler yapılmıştır. Pt kompleksi ile muamele edilmiş DNA'nın elektronik absorpsiyon spektrumları, ısıl davranış, florometrik titrasyonu elektrostatik olarak DNA ile ilişkili bileşik belirtilmiştir. Spektroskopik ve viskometrik ölçümler, Pt (L) Cl₂'nin de serum proteinleri ile elektrostatik olarak etkileşime girdiğini göstermiştir. Bir triptofan kalıntısı etrafındaki kutupluluğun arttığı ve hidrofobikliğini her iki proteine bağlı olarak arttığı ve protein üzerindeki Pt (L) Cl₂'nin etkileşim bölgesini bulmak için detaylı FTIR analizinden net bir kanıt elde edilmemiştir (55).

Tezcan ve arkadaşları; trazodonu karşılaştırmak, geriatrik depresyon için referans bir antidepresan sunmak amacıyla çalışmışlardır. Çalışma grubu tanı alan 40 hastadan oluşmuştur. Aralık 1996'da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nda Yaşları 60 tan büyük hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D), Hamilton anksiyete ölçeği ve mini mental muayene her hastaya psikiyatrik görüşme sonrasında ve tedavi öncesi yapılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmış. Her iki grupta 50 mg / gün trazodon ve 20 mg / gün paroxetin vardı. Doz, yeterince yanıt vermeyen durumlarda kademeli olarak arttırıldı. Hastalar pediatrik HAM-D ölçek, Hamilton anksiyete ölçeği ve mini mental muayeneye ek olarak birinci, ikinci, 4.ve 6. Haftalardapsikiyatrik muayene yapılmış ve tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir. Altıncı haftada hastalarda iyileşme belirtileri her iki grupta istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, asgari bir üstünlük olmasına rağmen iki ilacın karşılaştırılması Trazodon hakkında ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Trazodonda baş dönmesi ve sedasyon paroxetin grubunda grup ve titreme ve terleme gibi belirgin yan etki gösterdiği belirlenmiştir (56).

Kollroser ve arkadaşları; spesifik ve hassas direkt enjeksiyonlu yüksek performanslı sıvı kromatografisi atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon kütle spektrometresi (HPLC-APCI-MS-MS) yöntemi citalopram'ın hızlı tanımlanması ve kantitatif tayini için geliştirmişlerdir, fluvoxamine ve insan plazmasında paroxetin %0,1 formik asit ile seyreltmeden sonra, plazma numuneler LC-MS-MS sistemine enjekte edilmiş. Proteinler ve diğer büyük biyomoleküllerbir örnek temizleme basamağı sırasında çıkarılmıştır. Tüm bileşikler için değişkenlik katsayıları <0%11'dir. Toplam analiz süresi numune başına 6 dakikaydı. Önerilen yöntem, plazma örneklerinin zaman alıcı örnek hazırlığı olmadan doğrudan analizine izin verdiği görülmüştür (57).

Eap ve arkadaşları; bir gaz kromatografisi-kütle spektrometre yöntemi sunmuşlardır. Bu yöntem plazmanın eşzamanlı olarak belirlenmesini sağlamış, seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin konsantrasyonları sitalopram, paroxetin, sertralin ve farmakolojik olarak aktif N-dimetilat metabolitler (desmetilcitalopram, didesmetilcitalopram vedesmetilsertralin) sonrası reaktif N-metilbis (trifloroasetamid) ile türevlendirmede girişim yokluğunda endojen bileşikler aşağıdaki altı farklı insandan plazma örneklerinin çıkarılması konuları çalışılmıştır. Standart eğriler bir çalışma boyunca doğrusaldır. Gün içi ve günler arası katsayı varyasyonu üç konsantrasyon aralığında belirlenmiş. Sitalopram ve metabolitleri için %3 ile %11, Paroxetin için %15 ve sertralin için %5 ile %13 desmethylsertraline aralığındadır. Yöntemin miktarının sınırları sitalopram ve paroxetin için 2 ng/mL'dir. Sertralin için 1 ng/mL ve desmetilsikitalopram, didesmetilsikitalopram ve desmetilsertralin için 0.5 ng/mL değerleridir. Antidepresan ilaçlar bu hassas ve özel yöntemde tek doz farmakokinetik için kullanılabilir. Terapötik ilaç takibi için faydalı ilaçlar uyarlanmış olabilir, diğer iki seçici serotoninin miktar tayini piyasadaki geri alım inhibitörleri fluoksetin ve fluvoxamine' dir (58).

Juana Rodrguez ve arkadaşları; akıl hastalığının tedavisinde en çok kullanılan altı antidepresanın etken maddelerinin (klomipramin, paroxetin, fluoksetin, sitalopram, fluvoxamine ve trazodon) ayrılması için bir kılcal zon elektroforezi yöntemi önermişlerdir. Etken maddelerin ayrılmaları için optimum koşullar araştırıldı. Oluşan bir arka plan elektrolit çözeltisi pH 2.0'a ayarlanmış 50 mM fosfat tamponu, hidrodinamik enjeksiyon ve ayırma voltajı olarak 25 kV kullanılmıştır. Nispi standart sapmalar (RSD), göç süresi ve düzeltilmiş tepe alanı için sırasıyla %0,08 ve %2,93 idi (n = 24). Altı antidepresan için elde edilen tespit sınırları 0.03 ile 0.11 mg L⁻¹ arasında değişmiştir. Solüsyonların stabilitesi, doğrusal konsantrasyon aralığı, doğruluk ve hassasiyet, metodun validasyonu sırasında incelenmiştir. Plackett-Burman'ın fraksiyonel modeli kullanılarak bu yöntemin sağlamlık testi yapılmıştır. Üç farklı seviyede yedi faktörün etkisinin farklı elektroforetik sonuçlar üzerinde test edilmiştir. Elektroforetik sonuçların istatistiksel değerlendirmesi, Youden ve Steiner'in metoduyla yapılmıştır. Açıklanan yöntem hızlı, hassas ve sağlamdır ve farmasötik

içerik analizi için test edilmiş ve nominal içeriğe göre %95,6 ile %99,1 arasında geri kazanım sağladı (59).

Nevin ve arkadaşları; antidepresan madde paroxetin hidroklorür (POT), siklik voltammetri (CV), diferansiyel pulse voltammetri (DPV) ve osteryoung kare dalga voltammetrisi (OSWV) ile incelemiştir. POT'un saf halde ve insan plazmasında belirlenmesi için hassas bir yöntem tarif edilmiştir. Konsantrasyon ile pik akımı arasındaki doğrusal ilişki, 2.105 – 8.104 M konsantrasyon aralığında POT'un CV, DPV ve OSWV ile miktar tayinine izin vermiştir. Tabletlere ve insan plazma analizine uygulanabilirliği gösterilmiştir. Ayrıca, diyot dizisi algılamalı bir HPLC yöntemi geliştirilmiştir. POT için 2 107-6 105 M arasında doğrusallık belirlenmiştir. Açıklanan yöntemler, insan plazmasındaki toplam ilaç içeriğinin ve POT'un farmasötik dozaj formlarının tahmini için yüksek derecede hassasiyet ve doğrulukla başarıyla kullanılmıştır (60).

Walash ve arkadaşları; dozaj formlarında her sertralin (SER) ve paroxetin HCl'nin (PXT) belirlenmesi için basit ve duyarlı bir spektrofotometrik yöntem geliştirmişlerdir. Yöntem PXT ve SER'nin reaksiyonuna dayanır renkli ürünler oluşturmak için 2,4-dinitroflorobenzen (DNFB) ile yapılır. Ürünlerin emilimi sırasıyla SER ve PXT için 375 ve 390 nm'de ölçülmüştür. Absorbans konsantrasyon grafikleri doğrusaldı 0.11 ve 0.28 µg düşük tespit limitleri (LOD) ile 1-10 ve 2-20 µg / mL konsantrasyon aralığında tespit edilmiştir. SER ve PXT için sırasıyla miktar limitleri (LOQ), 0.32 ve 0.85 µg/mL bulunmuştur. Geliştirilen SER ve PXT tayini için dozaj formlarında başarıyla uygulanmıştır. Ortak yardımcı maddeler, katkı maddeleri tespitlerine etki etmemiştir. Sonuçlar arasında anlamlı bir fark olmamıştır. Önerilen t-testi ile varyasyon oranına ilişkin referans yöntemlerden elde edilen sonuçlar gözönüne alınarak F testi önerilmiştir (61).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Kullanılan Cihazlar

1. UV-GB Spektrofotometre Cihazı (SHIMADZU UV-2600)
2. Hassas terazi (OHAUS)
3. Derin donduruculu buzdolabı (ARÇELİK)
4. Termostatlı karıştırıcı (MX-S DRAGONLAB)
5. pH metre (HANNA)
6. Ultra saf su cihazı (MILLIPORE)
7. Masaüstü bilgisayar
8. FCM güç kaynağı

4.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. Metanol (MERCH, SİGMA)
2. Etanol (MERCH)
3. Aseton (MERCH)
4. Asetonitril (MERCH)
5. Distile su (Millipore)
6. Kloroform (SİGMA)

Paroxetin etkin maddesi olarak kullanılan dökme toz, Ali Arif İlaç San. Tic. A.Ş. firması tarafından tüm testleri yapılmış (saflık, erime noktası, çözünürlük v.s.) olan sertifikalı saf standarttır.

Kullanılan Paxera tabletleri (Aris- Türkiye), her tablette 10 mg Paroxetin dozaj formu, etiketli ürün yerel eczaneden alınmıştır.

4.2.1. Standartların Hazırlanması

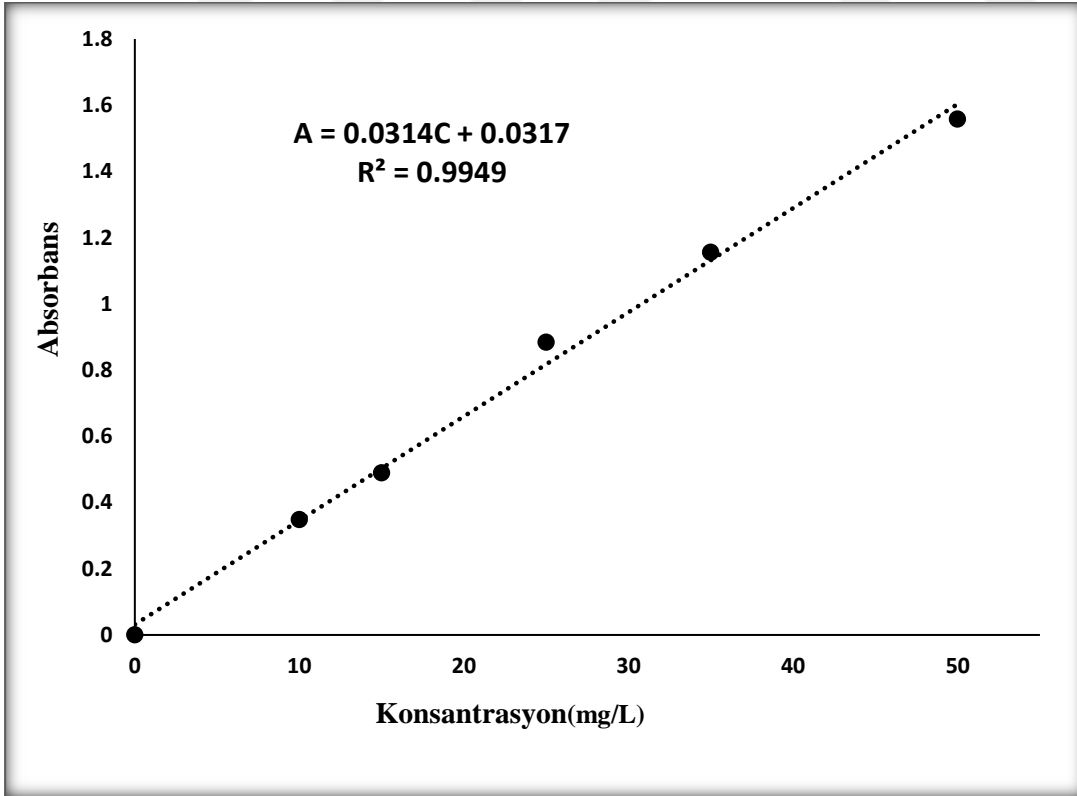
Paroxetin etken maddesi standart çözeltisi 100 mg/L konsantrasyonda metanol çözücüsü ile stok çözelti balon jodede hazırlandı.

4.2.2. Reaktif Çözeltilerinin Hazırlanması

Quinalizarin reaktifi Aldrich Türkiye' den temin edilmiştir. Metanol ile konsantrasyonu 0,5 mM olacak şekilde 100 mL lik balon jodelerde günlük olarak hazırlandı.

4.3. Kalibrasyon Eğrisinin Çizimi

Hazırlanan stok paraoksetin çözeltisinden alınan 10-50 mg/L konsantrasyon aralığında alındı, 1 mL, 0,5 M quinalizarin çözeltisi ilave edildi, metanol ile balon jodede 10mL' ye tamamlandı. Hazırlanan paroxetin ve quinalizarin çözeltisi karışımı çalkalandığında turuncu renkli ürünün oluştuğu gözlemlendi. 30 dk oda sıcaklığında beklendikten sonra turuncu renkli ürünün kör çözeltiliye karşı 574 nm' de ölçülmüştür. Paroxetin konsantrasyonuna karşı absorbans değerleri ile doğrusal kalibrasyon grafiği (Şekil 4.1) çizilmiştir.



Şekil4.1 Paroxetin'in kalibrasyon grafiği

4.4. Yük Transfer Kompleksi Stokiyometrisi

Paroxetin ve quinalizarin arasında oluşan yük aktarım kompleksinin stokiyometrik oranları Job yöntemine (61) atfedilen sürekli varyasyon yöntemiyle belirlendi. 100 mg/L paroxetin çözeltisi ile $0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin reaktif çözeltisi kullanıldı. Hazırlanan karışım metanol ile 10 mL ye tamamlanarak seri çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltiler paroxetin çözeltisi içermeyen, quinalizarin çözeltisi ve metanol' den oluşan kör çözeltiliye karşı UV' de optimum dalga boyundan ölçülmüştür.

4.5. Farmasötik Formülasyonlarda (Tabletlerde) Uygulama

Tablet başına 10 mg Paroxetin etken maddesi Paxera tablet yerel bir eczaneden alınmıştır. Her bir tablet ölçülmüş ortalama tablet kütlesi 152 mg olarak bulunmuştur. Tartımı yapılan 10 adet tablet toz haline getirildi. Toz haline getirilen paxera tabletlerden 50 mg paroxetin'e eşdeğer kısmı hassas terazide tartıldı. Tartımı alınan tablet üzerine 20 mL metanol eklendi ve karışım 15 dk termostatlı karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra süzgeç kağıdı yardımıyla süzüldü. Süzüntü 50 mL'lik bir balon jojeye aktarıldı ve 50 mL ye metanol ile seyreltildi. Çalışma konsantrasyon aralıklarını kapsayan çözeltiler, 10 mL'lik hacimli şişelere aktarıldı ve yük aktarım kompleks yöntemi uygulandı. Tabletlerin içerikleri, absorbansları yardımıyla kalibrasyon grafiği kullanılarak belirlendi. Farmasötik formülasyondan (Paxera tabletlerden) paroxetin analizi için geliştirilen işlem uygulandı (Tablo 5.9).

4.6. Katı Yük Transfer Kompleksini Sentezleme

Quinalizarin reaktifinin, Paroxetin ilaç etken maddesinin ve iki maddenin karışımı olan kompleks kızılötesi spektrumları (IR) alındı. IR' da ölçüm alınması için potasyum bromür (KBr) ile şeffaf tablet oluşturularak ölçüm alındı. Her maddeden 10 mg alınıp, 100 mg KBr ile karıştırıldı ve bir şeffaf tablet elde etmek için birkaç ton basınç uygulandı. Daha sonra örnek, spektrometreye aktarıldı ve spektrumlar kaydedildi.

Katı yük transfer kompleksinin kompleks ürününün sentezi için. İki şişede paroxetin ve quinalizarin'in eşit mol sayısındaki doygun çözeltileri metanol çözücüsünde karıştırılarak hazırlandı. Şeffaf tablet çözelti elde edildi. Daha sonra, düşük basınç ve sıcaklıkta metanol uçuruldu. Elde edilen katı ürün kızılötesi spektrumu alındı.

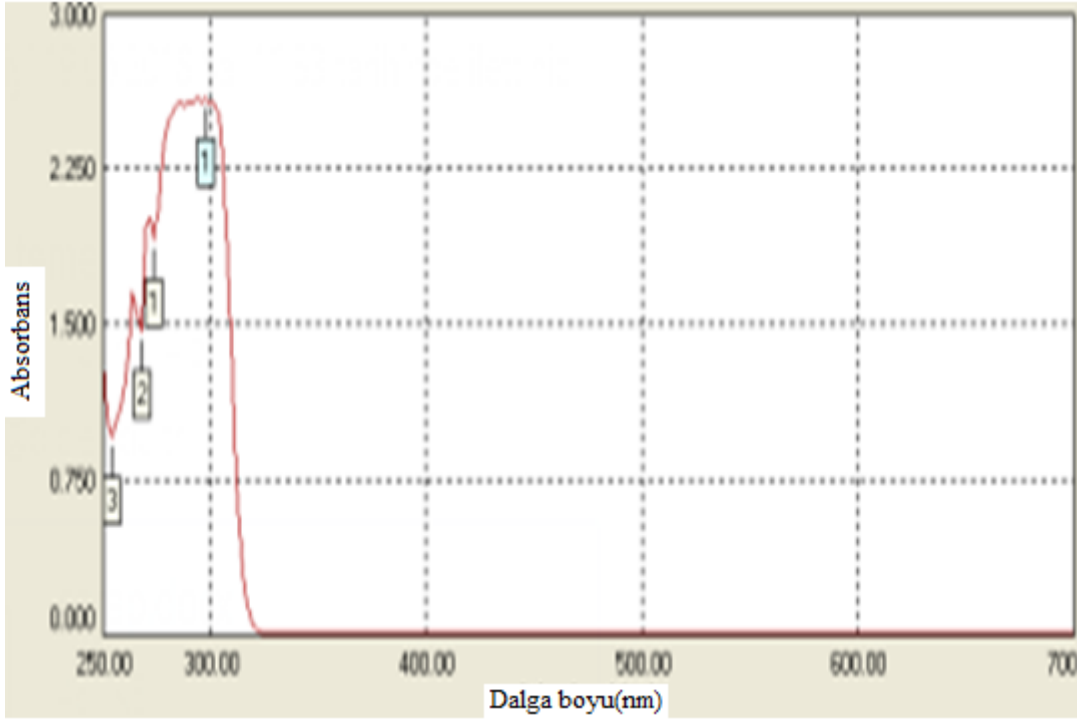
5. BULGULAR

5.1. Absorbsiyon Spektrumu

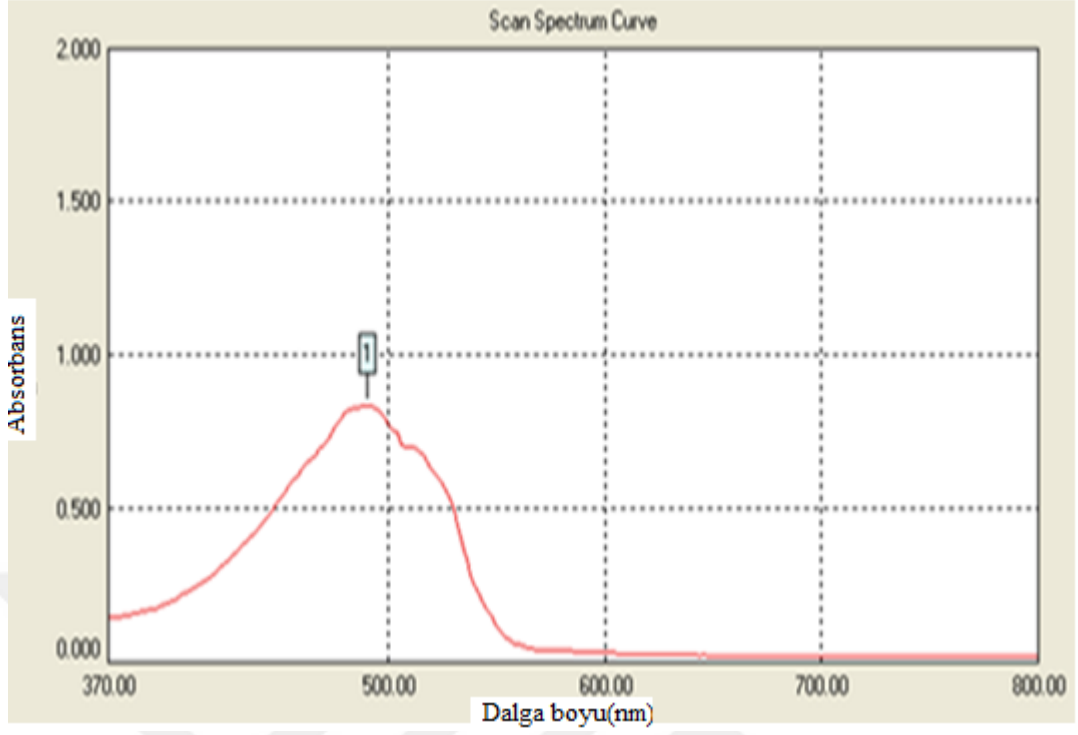
Paroxetin ilaç etken maddesinin quinalizarin ile yük transfer kompleksinin oluşmasına bağlıdır. Oluşan renkli yük transfer ürünü, görünür bölgede UV' de ölçülebilmesi açısından önemlidir. Yük transfer yöntemi ile paroxetin etken madde tayini aşamaları; Birinci aşama; deney koşullarının optimum hale getirilmesidir. Çözücü etkisi, Quinalizarin optimum konsantrasyonu, optimum süre, optimum pH, optimum sıcaklık değerlendirmeleri yapıldı.

İkinci aşamada; tepkime mekanizmasının doğrulanmasıyla reaksiyonun incelenmesi ve Job yöntemi ile reaksiyonun stokiyometrisinin değerlendirilmesi yapıldı.

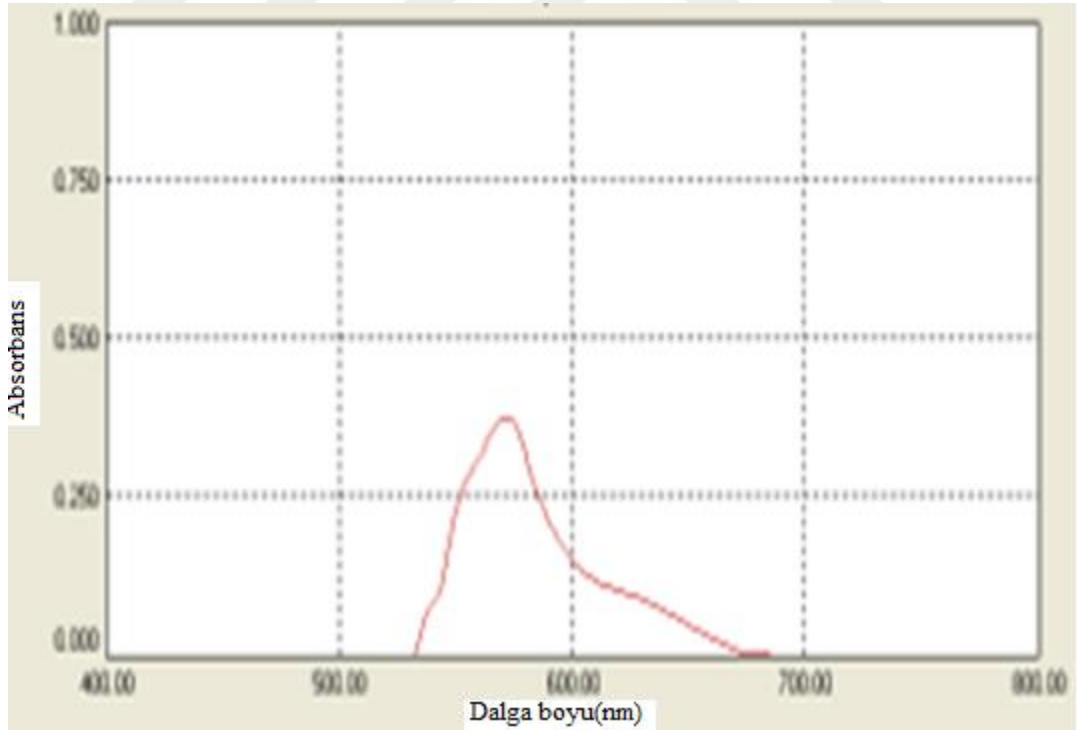
Optimum koşullarda, ilaç ve quinalizarin kompleksinin 578 nm' de absorpsiyon gösterdiği görülmüştür.



Şekil 5.1 Metanole karşı Paroxetin'in absorpsiyon spektrumu



Şekil 5.2 Metanole karşı Quinalizarin Absorbsiyonu



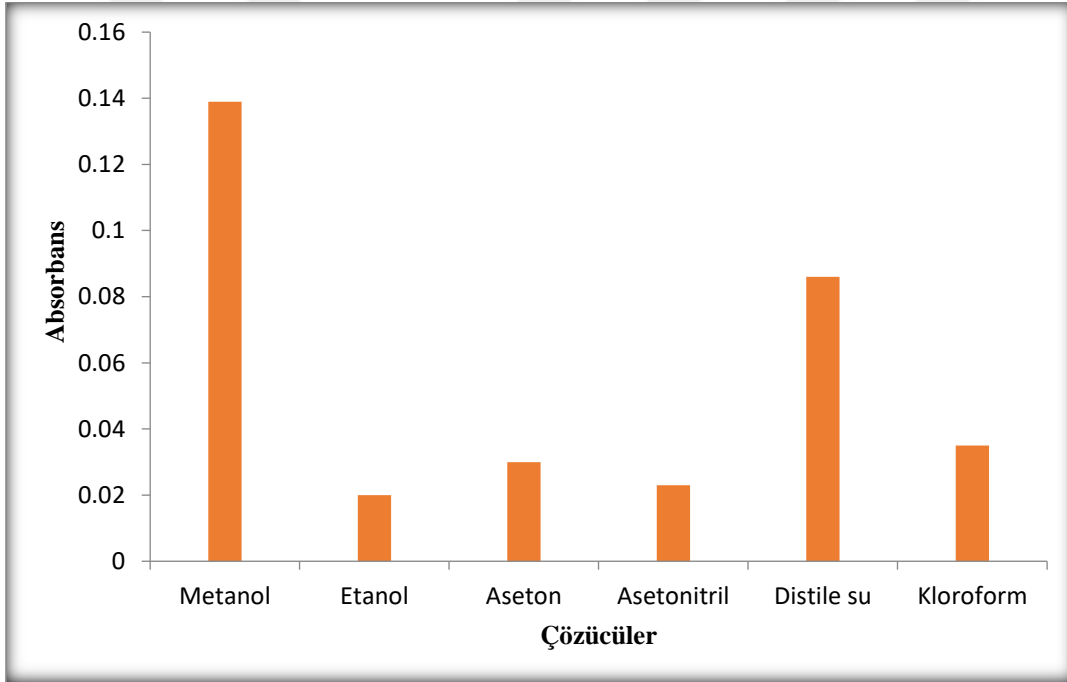
Şekil 5.3 Quinalizarin ve Paroxetin yük transfer kompleksinin absorpsiyon spektrumu

5.2. Deney Çalışması Koşullarının Optimizasyonu

Paroxetin'in yük transfer kompleksinin oluşumunda max renk değişiminin ortaya çıkması için uygun ortam sağlanmıştır. Aşağıdaki parametreler test edilerek optimum koşullar bulunmuştur (61).

5.2.1. Çözücü Etkisi

Yük transfer yönteminde kullanılan çözücünün etkisi önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle kompleks üzerine çözücü etkisini görmek için; Metanol, etanol, aseton, asetonitril, distile su, kloroform çözücüleri denendi. Çözelti hazırlanmaları aşağıda verilmiştir.



Şekil 5.4 Farklı çözücülerde ilacın yük aktarım komplekslerinin absorpsiyonu

Metanol

10 ppm 100 ml metanolde ilaç çözeltisi hazırlandı (0,001 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede metanolla 100 ml ye tamamlandı).

$0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi metanolde hazırlandı (0,0136 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede metanolla 100 ml ye tamamlandı).

1 ml ilaç çözeltisi + 4 ml metanol + 5 ml quinalizarin çözeltisi karışımı hazırlandı ve oda sıcaklığında karıştırıcıya alındı. Kör çözelti; 5 ml metanol ve 5 ml quinalizarin çözeltisi kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan çözelti 30 dk termostatlı karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra hazırlanan üç örnek çözelti küvetlere konularak UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçümleri alındı.

Etanol

10 ppm 100 ml etanolde ilaç çözeltisi hazırlandı (0,001 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede etanolle 100 ml ye tamamlandı).

$0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi etanolde hazırlandı (0,0136 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede etanolle 100 ml ye tamamlandı).

1 ml ilaç çözeltisi + 4 ml etanol + 5 ml quinalizarin çözelti karışımı hazırlandı. Hazırlanan çözelti oda sıcaklığında karıştırıcıya alındı. Kör çözelti; 5 ml etanol ve 5 ml quinalizarin çözeltisi kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan çözelti 30 dk karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra hazırlanan üç örnek çözelti küvetlere konularak UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçümleri alındı.

Aseton

10 ppm 100 ml asetonda ilaç çözeltisi hazırlandı (0,001 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede asetonla 100 ml ye tamamlandı).

$0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi asetonda hazırlandı (0,0136 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede asetonla 100 ml ye tamamlandı)

1 ml ilaç çözeltisi + 4 ml aseton + 5 ml quinalizarin çözeltisi hazırlandı. Oda sıcaklığında karıştırıcıya alındı. Kör çözelti; 5 ml aseton ve 5 ml quinalizarin çözeltisi kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan çözelti 30 dk karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra üç örnek çözelti küvetlere konularak UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçümleri alındı.

Asetonitril

10 ppm 100 ml asetonitrilde ilaç çözeltisi hazırlandı (0,001 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede asetonitrille 100 ml ye tamamlandı).

$0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi asetonitrilde hazırlandı (0,0136 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede asetonitrille 100 ml ye tamamlandı).

1 ml ilaç çözeltisi + 4 ml asetonitril + 5 ml quinalizarin çözeltisi hazırlandı. Oda sıcaklığında karıştırıcıya alındı. Kör çözelti; 5 ml asetonitril ve 5 ml quinalizarin

çözeltisi kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan çözelti 30 dk karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra üç örnek çözelti küvetlere konularak UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçümleri alındı.

Distile su

10 ppm 100 ml distile suda ilaç çözeltisi hazırlandı (0,001 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede distile su ile 100 ml ye tamamlandı).

$0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi distile suda hazırlandı (0,0136 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede distile su ile 100 ml ye tamamlandı).

1 ml ilaç çözeltisi + 4 ml distile su + 5 ml quinalizarin çözeltisi hazırlandı. Oda sıcaklığında karıştırıcıya alındı. Kör çözelti; 5 ml distile su ve 5 ml quinalizarin çözeltisi kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan çözelti 30 dk karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra çözeltiler küvetlere konularak UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçümleri alındı.

Kloroform

10 ppm 100 ml kloroformda ilaç çözeltisi hazırlandı (0,001 gram paroxetin tartımı alındı balon jodede kloroform ile 100 ml ye tamamlandı).

$0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi kloroformda hazırlandı (0,0136 gram quinalizarin tartımı alındı balon jodede kloroform ile 100 ml ye tamamlandı).

1 ml ilaç çözeltisi + 4 ml kloroform + 5 ml quinalizarin çözeltisi hazırlandı. Oda sıcaklığında karıştırıcıya alındı. Kör çözelti; 5 ml kloroform ve 5 ml quinalizarin çözeltisi kullanılarak hazırlandı. Hazırlanan çözelti 30 dk karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra çözelti küvetlere konularak UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçümleri alındı. Uygun çözücü olarak Grafik 5.4' tebelirtilen sonuçlara bakılarak metanol çözücüsü seçildi.

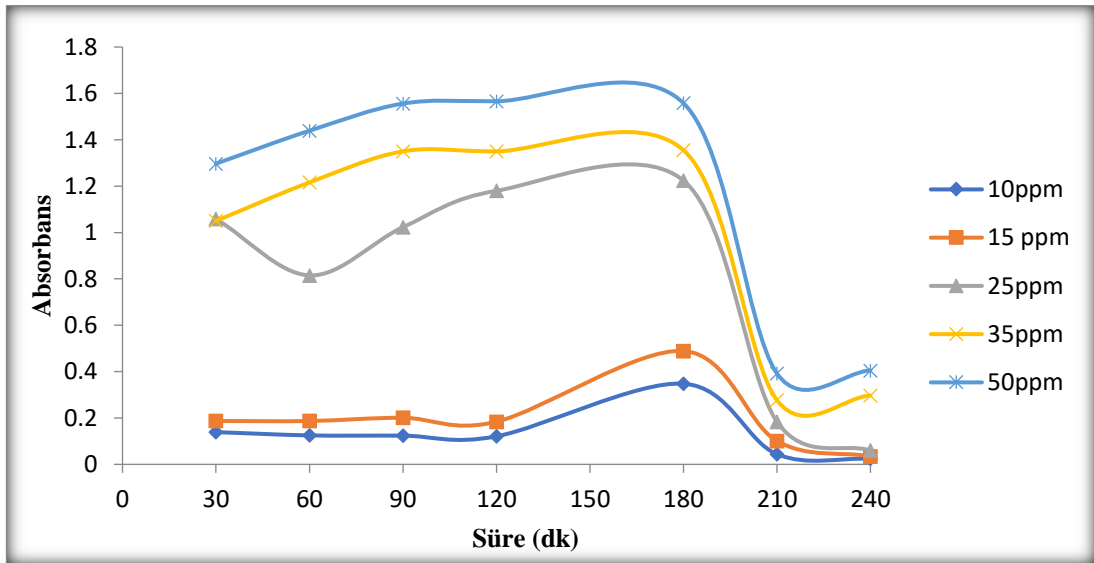
5.2.2. Konsantrasyon ve Süre Etkisi

Hazırlanan stok paroxetin çözeltisi metanol ile seyreltilerek 10 ppm, 15 ppm, 25 ppm, 35 ppm ve 50 ppm konsantrasyonlarda çözelti hazırlandı. $0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi metanolde hazırlandı. Paroxetin ve quinalizarin çözeltisi karışımından hazırlanan üç örnek çözelti termostatlı karıştırıcıda 30 dk karıştırıldı. Kör çözeltiye karşı UV' de ölçüldü.

Tablo5.1 Konsantrasyona karşı süre

<u>Süre</u>	<u>nm</u>	<u>10 ppm</u>	<u>15 ppm</u>	<u>25 ppm</u>	<u>35 ppm</u>	<u>50 ppm</u>
30	294	0,139	0,187	1,059	1,05	1,297
60	294	0,125	0,187	0,815	1,216	1,439
90	294	0,124	0,201	1,023	1,35	1,556
120	294	0,121	0,184	1,18	1,35	1,566
180	294	0,348	0,489	1,224	1,355	1,558
210	302	0,044	0,101	0,184	0,277	0,392
240	302	0,024	0,035	0,06	0,297	0,405

Hazırlanan paroxetin ve quinalizarin üç örnek çözeltisi karışımın; 30dk, 60 dk, 90 dk, 120 dk ve 180 dk aralıklarla UV' de kör çözeltiye karşı ölçümü alındı. Ekonomik olması gözönünde bulundurularak 15 ppm konsantrasyon ve 180 dk da çalışılmasına karar verildi. (Şekil 5.5)

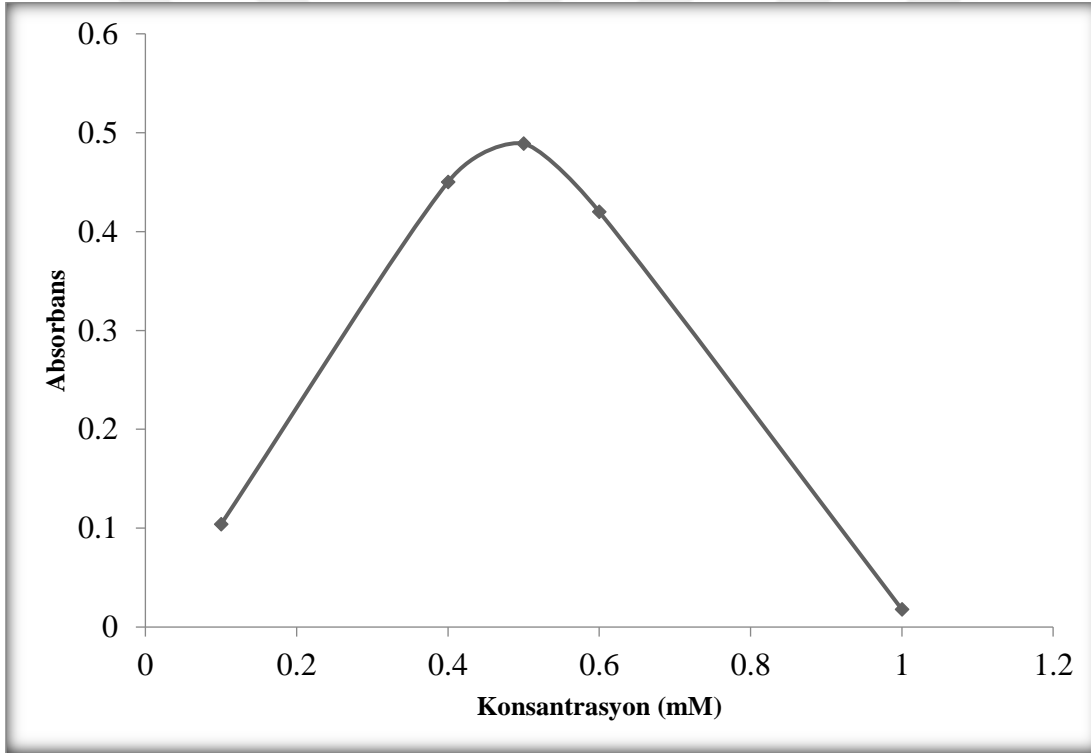


Şekil 5.5 Farklı konsantrasyon ve sürelerde absorbanz değişimi

5.2.3. Reaktif Konsantrasyonunun Etkisi

Spektrofotometrik analitik yöntemlerde, reaktif konsantrasyonu belirlenmesi gereken önemli bir parametredir. Quinalizarin reaktifinin etkisini araştırmak amacıyla; 15 ppm paroksetin çözeltisi hazırlandı. 5 ml ilaç çözeltisi ile 5 ml lik $0,1 \cdot 10^{-2}$ M, $0,1 \cdot 10^{-3}$ M, $0,5 \cdot 10^{-3}$ M, $0,1 \cdot 10^{-4}$ M, $0,5 \cdot 10^{-4}$ M konsantrasyonlarda quinalizarin çözeltisi alındı. Her bir konsantrasyondan hazırlanan üç örnek çözelti 25°C ' de 180 dk termostatlı karıştırıcıda karıştırıldı. Kör çözeltiliye karşı UV' de ölçüm alındı.

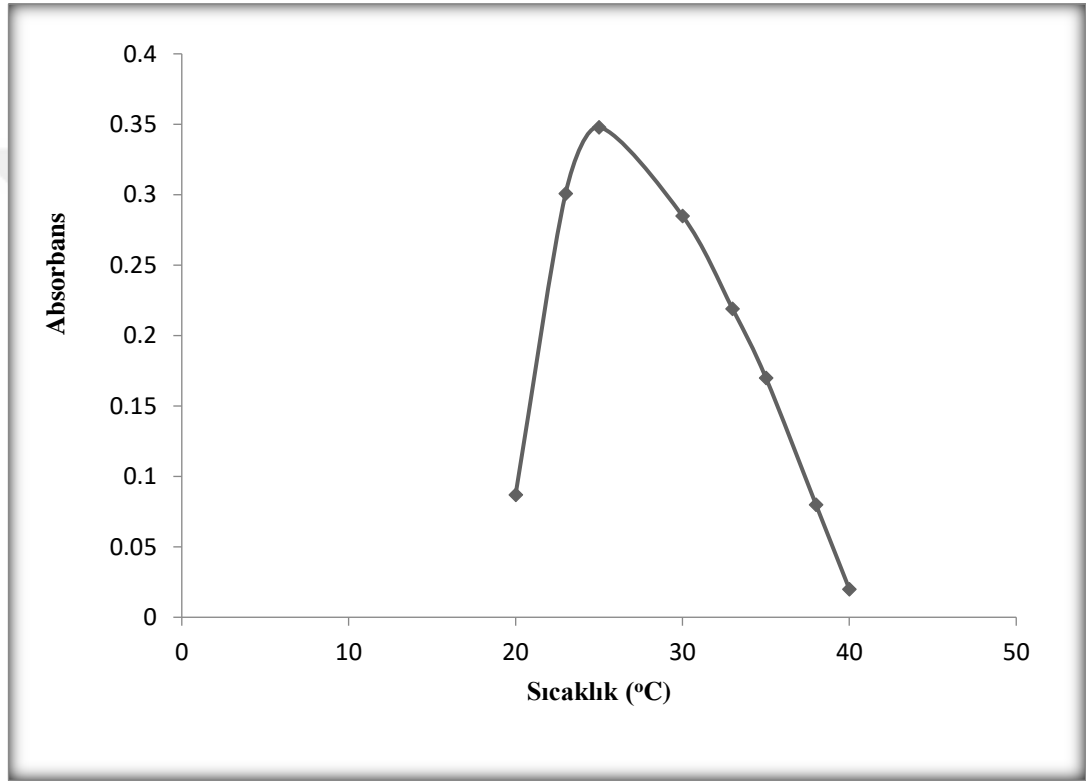
Sonuçlar değerlendirildiğinde; max quinalizarin konsantrasyonu $0,5 \cdot 10^{-3}$ M olarak bulunmuştur. (Şekil 5.6)



Şekil 5.6 Paroksetin ve quinalizarin reaksiyonunda absorbansa, konsantrasyonun etkisi

5.2.4. Sıcaklık Etkisi

Hazırlanan stok çözeltisi metanol ile seyreltilerek 15 mg/L ilaç çözeltisi elde edildi. $0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi hazırlandı. 5 ml ilaç çözeltisi, 5 ml quinalizarin çözeltisiyle 10 ml ye tamamlandı. Hazırlanan üç örnek çözelti; 20°C, 23°C, 25°C, 30°C, 33°C, 35°C, 38°C, 40°C sıcaklıklarda 180 dk süreyle termostatlı karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra UV cihazında kör çözeltiye karşı ölçüm alındı.

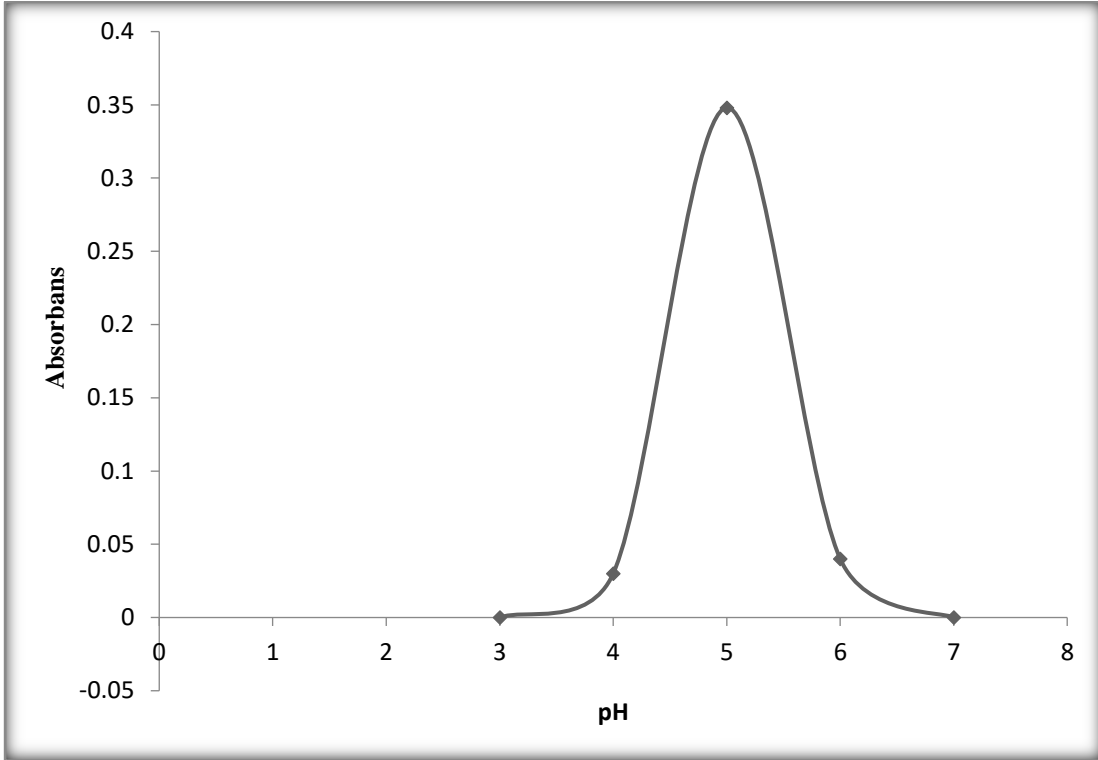


Şekil 5.7 Paroksetin ve quinalizarin reaksiyonunda absorbansa, sıcaklık etkisi

Sonuç olarak yapılan çalışmada sıcaklık arttırılırken yük aktarım kompleksinin emiciliği artmıştır. 25°C'den sonra sıcaklık yükseldikçe absorbans değeri azalmıştır. Şekil 5.7'de gösterilmiştir. Optimum sıcaklık 25°C olarak belirlenmiştir.

5.2.5. pH Deneyi

Hazırlanan stok ilaç çözeltisi 15 mg/L konsantrasyona metanol ile seyreltildi. $0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi metanolde hazırlandı. 15 mg/L lik ilaç çözeltisi metanolde hazırlandı. 1,5 ml ilaç çözeltisi + 3,5 ml metanol + 5 ml quinalizarin çözeltisi karıştırıldı. pH metre ile hazırlanan üç örnek çözeltinin pH'ı 5 olarak ölçüldü. pH; 3,4 aralığı tampon 4 ile ayarlandı. pH 6 ve 7'ye tampon 9 ile ayarlandı. 25°C sıcaklıkta, 180 dk karıştırıcıda karıştırıldı. UV'de ölçüm alındı. Sonuçlar şekil 5.8'de gösterilmiştir.



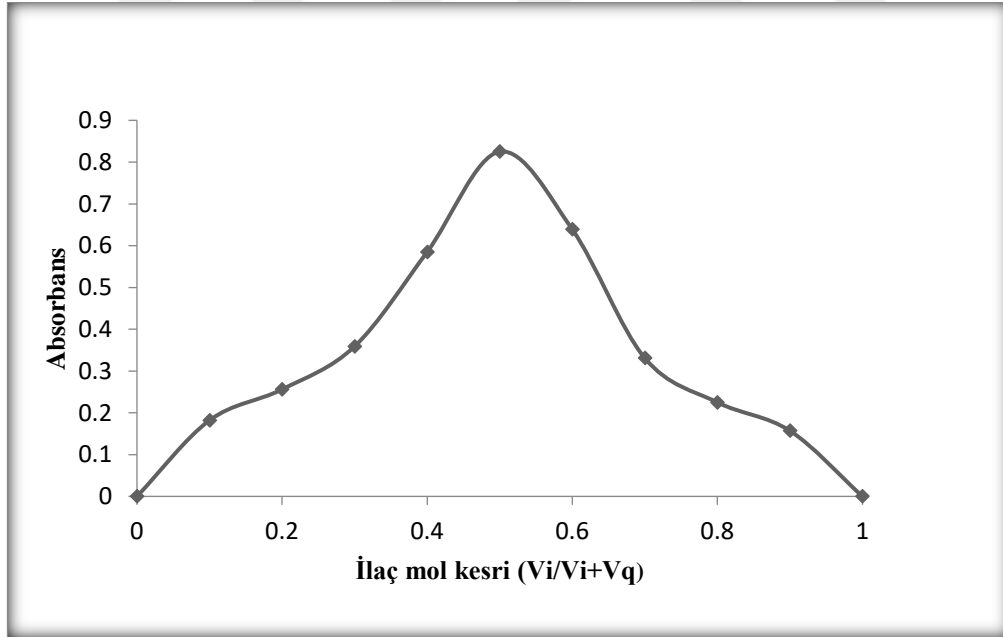
Şekil 5.8 Paroksetin ve quinalizarin reaksiyonunda absorbansa, pH etkisi

5.3. Yük Transfer Kompleksinin Stokiyometrisi

Hazırlanan stok ilaç çözeltisi 15 mg/L konsantrasyona metanol ile seyreltildi. $0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi hazırlandı. 15 mg/L ilaç çözeltisi konsantrasyonu ve $0,5 \cdot 10^{-3}$ M quinalizarin çözeltisi ile deneye başlandı.

Job'un sürekli varyasyon yöntemi, metanol ortamında yük transfer reaksiyonunu stokiyometrisini belirlemek için kullanıldı. İncelenen paroxetin ilacının ve quinalizarin reaktifinin, karışımdaki ilacın ve reaktifin konsantrasyonunun oranı değişirken, molar konsantrasyonlarının toplamının sabit tutularak optimum dalga boyunda, karışımların absorbansları hazırlanan uygun bir kör çözeltiliye karşı deneyin her noktası için ölçüm yapılmış (Şekil 5.9) gösterildiği gibi, π -alıcı reaktifi ile reaksiyonunda en iyi absorbansı sağlayan paroxetin molar oranı; 0,5 olmuştur.

Bu reaksiyon sonucunda mekanizma göz önüne alındığında, paroxetin içinde var olan karbon atomundaki serbest elektronun, quinalizarin molekülünün eksik yük pozisyonuna transfer edilmiş olduğu kabul edildi. Kompleks ligand oranı ML olarak belirlenmiştir.

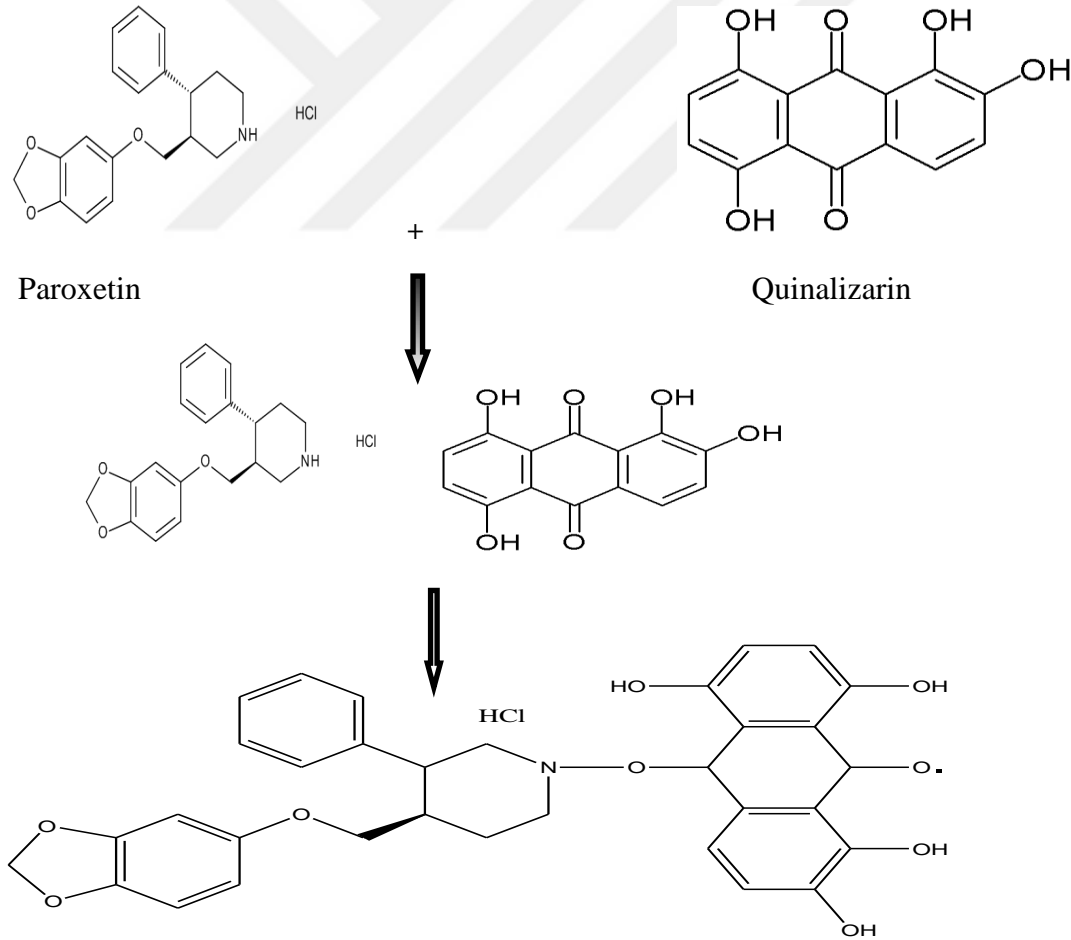


Şekil 5.9 Paroxetin ile quinalizarin arasındaki Job'un sürekli varyasyon yöntemi

5.4. Yük Transfer Kompleks Reaksiyonunun Mekanizması

Metanol çözücüsü ile hazırlanan quinalizarin çözeltisi, 496 nm'de max bir absorpsiyon bandı oluştururken, metanol ile hazırlanan paroksetin çözeltisi, 400-700 nm aralığında absorpsans göstermedi. Metanollü quinalizarin çözeltisine, paroksetin eklenmesi ile yeni bir karakteristik bandın oluşmasıyla, optimum dalga boyunda maksimum absorpsiyon spektrumunda değişikliğe neden oldu ve bu veriler Tablo 5.4' de kaydedildi.

Yük transferinin moleküler kompleksleri apolar çözücülerde oluşturulurken, radikal anyon türleri polar çözücülerde baskındır (62). Yalnız bir çift elektron içeren bazik bileşiklerin eklenmesi ile paroksetin gibi (n- π) tipi yük transfer komplekslerinin oluştuğu sonucuna inanılmaktadır. Bu tip kompleksler, polar çözücülerde radikal anyon oluşturan "ara moleküler birleşme bileşiği" olarak ölçülebilir. Bu durumda, radikal anyonlar toplam yük transferinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.10).



Şekil 5.10 Paroksetin ile Quinalizarin Yük transfer kompleksi

5.5. Validasyon Yöntemi

Önerilen Spektrofotometrik yöntemin validasyonu; doğrusallık (linearite), doğruluk, hassasiyet, sağlamlık, kesinlik ve ölçüm limiti (LOQ) – tespit limiti (LOD) parametrelerini içeren çalışmamız “Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı” kurallarına göre kontrol edilmiştir (37).

5.5.1. Doğrusallık (Linearite)

Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı’nda alınan kararlar (62) doğrultusunda belirlenen yöntem kullanılarak regresyon denklemi elde edildi. Paroxetin için alınan konsantrasyon aralığında korelasyon katsayısının (R^2) doğrusal olduğu belirlenmiştir. Yapılan analiz sonucunda; $y=0,0134x +0,0137$ denklemi bulunmuştur. Hesaplanan parametreler tablo 5.5’ de verilmiştir.

Tablo 5.5 Önerilen yöntemle Paroxetin tayini için analitik parametreler

Parametreler	Değerler
Dalgaboyu (λ max)	532
Konsantrasyon aralığı ($\mu\text{g/mL}$)	10-50
Korelasyon katsayısı (R^2)	0,9949
Korelasyon denklemi	$y=0,0134x +0,0137$
Eğim	1,78
Kayma değeri	5,94
Tayin Limiti ($\mu\text{g/mL}$)	0,0134
Ölçüm Limiti ($\mu\text{g/mL}$)	0,0137
Molar absorptivite (L/mol.cm)	$7,6.10^3$

5.5.2. Ölçüm Limiti (LOQ) ve Tayin Limiti (LOD)

Uluslararası Uyumlaştırma Konferansı’nda alınan kararlar (62) doğrultusunda, analitin güvenilir şekilde tespit edilebileceği minimum seviyenin belirlenmesine “Ölçüm limiti” ölçülebilen en düşük konsantrasyon limitinin tespit edilmesine “Tayin limiti (LOQ)” denir. LOQ- LOD hesaplamaları tablo 5.5’ de verilmiştir.

5.5.3. Kararlılık

Optimum deney koşulları belirlendikten sonra, oluşturulan yük transfer kompleksinin zamana karşı kararlılığı için deney yapıldı. Bu deney için 3 farklı konsantrasyonda kompleks oluşturulmuş, 3 gün boyunca sabah, öğle ve akşam absorban değerleri Tablo 5.6'da gösterilmiştir. Deney sonucu, farklı konsantrasyonların tamamında günüçi ve günlerarası absorban değerlerinde düşme eğiliminin devam ettiği görülmüştür. Bunun; yük transfer kompleksi yapısınının, zamanla bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 5.6 Yük transfer kompleksi yapı kararlılığının günüçi ve günlerarasında izlenmesi

Kararlılık	1.Gün			2.Gün			3.Gün		
	Sabah	Öğle	Akşam	Sabah	Öğle	Akşam	Sabah	Öğle	Akşam
10 mg/L, A	0,390	0,335	0,328	0,321	0,309	0,299	0,285	0,283	0,282
25 mg/L, A	0,512	0,485	0,478	0,475	0,473	0,468	0,465	0,464	0,460
50 mg/L, A	0,845	0,650	0,645	0,643	0,640	0,635	0,630	0,620	0,616

5.5.4. Doğruluk ve Kesinlik

Yöntemin doğruluğu ve kesinliği, paroxetin saf etken maddesinin doğrusallık seviyesinde üç farklı konsantrasyonda ölçüm alındı ve alınan ölçümler değerlendirildi. Alınan her bir konsantrasyon, on defa tekrarlanarak ölçümü yapıldı ve sonuçlar Tablo 5.7'da verildi. Göreceli standart sapma (% RSD) değerinin yüzdesi, yöntem için %2'den daha az olarak hesaplandı. Bu sonuç geliştirmiş olduğumuz yöntem için kesinlik değerlerinin iyi sayılabileceğini göstermiştir. Önerilen yöntemin doğruluğu hesaplandığında; bağıl hata (RE%) %1'den az olarak hesaplandı ve bu değer önerilen yöntemin doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Tablo 5.7 Önerilen yöntemle doğruluk ve kesinlik

Ölçülen Değer µg/mL	Bulunan Değer ^a µg/mL	RE ^b %	SD µg/mL	RSD %	Geri Kazanım %
10	10,08	0,80	0,093	0,92	102,11
25	25,18	0,72	0,105	0,42	100,72
50	49,86	0,38	0,191	0,29	99,72

5.5.5. Sağlamlık

Yöntemin sağlamlığı; 180 ± 5 dakikada, eklenen quinalizarin konsantrasyonu $0,5 \pm 0,01$ mM gibi küçük hataların etkisinin incelenmesi için optimum koşullarda iki deney yapıldı. Tekrarlanan deneysel sonuçlarda; değişkenlerden, paroxetin etken madde ölçümünün önemli seviyede etkilenmediği gözlemlendi. Sonuçlar tablo 5.8’ de verilmiştir.

Tablo 5.8 Sağlamlık testi sonuçları

Değiştirilen parametreler		Geri Kazanım (%)	RSD (%)
Eklene Reaktif hacmi	3,0 + 0.1	99,5	0,183
	3,0 – 0.1	99,4	0,164
Bekleme süresi	180 + 5	100,1	0,304
	180 – 5	99,6	0,272

5.5.6. Paroxetin Formülasyonunu İlaç İçin Uygulama

Bu çalışma; farmasötik dozaj formundaki paroxetin tayini için yük aktarım kompleksi oluşturulması yönteminin doğruluğunu ve güvenilirliğini belirler (63). İstatistiksel olarak t-testinden %95 güven seviyesinde değer hesaplandı. Sonuçlar tablo 5.9’ de verilmiştir. Geri kazanım yüzdesinin yüksek olması ilaçta etken madde haricinde bulunan diğer maddelerden kaynaklı hatadan elimine edilmesi avantajının olduğunu gösterdi.

Tablo 5.9 Önerilen yöntemin formülasyon değeri için istatistik sonuçları

Ticari Marka	Etiket Üzeri Miktarı	Bulunan Değer ^a \pm SD
Paxera	10 mg	9,94 \pm 0,04
		t-test ^b = 1,712
		t-testi % 05 = 2,262
		Geri kazanım%99,4

5.6. Yük Transfer Kompleks Reaksiyonun Ürününün Kızılötesi Spektrum ile Karakterizasyonu

Quinalizarin ile Paroksetin arasındaki reaksiyon sonucu oluşan renkli kompleks ürününe ait kızıl ötesi spektrumları Şekil 5.10'da gösterilmiştir. Elektron verici olan Paroksetinden, π -alıcıya olan elektron bağış süreci (Şekil 5.10)'da gösterilen reaksiyon üzerinden meydana gelebilir. Paroksetin ile alıcı quinalizarin'in, kızılötesi spektral bantlarının karşılaştırılmasından, frekanslardaki kaymaların yanı sıra, bant kuvvetlerindeki azalmalar, yük transfer kompleksi oluşumunun mümkün olduğunu göstermektedir. Değerlerdeki bu kaymalar, kompleks oluşumlar üzerindeki reaktanların moleküler simetrilerinden ve elektronik yapılarında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanıyordu (64). Spektrumdaki bu değişikliklerden ve spesifik absorpsiyon bantlarındaki değişimlerden, paroksetin'in toplam yük transferinden quinalizarin'in radikal bir anyon oluşumunu gösterdiğini de anlamaktayız.

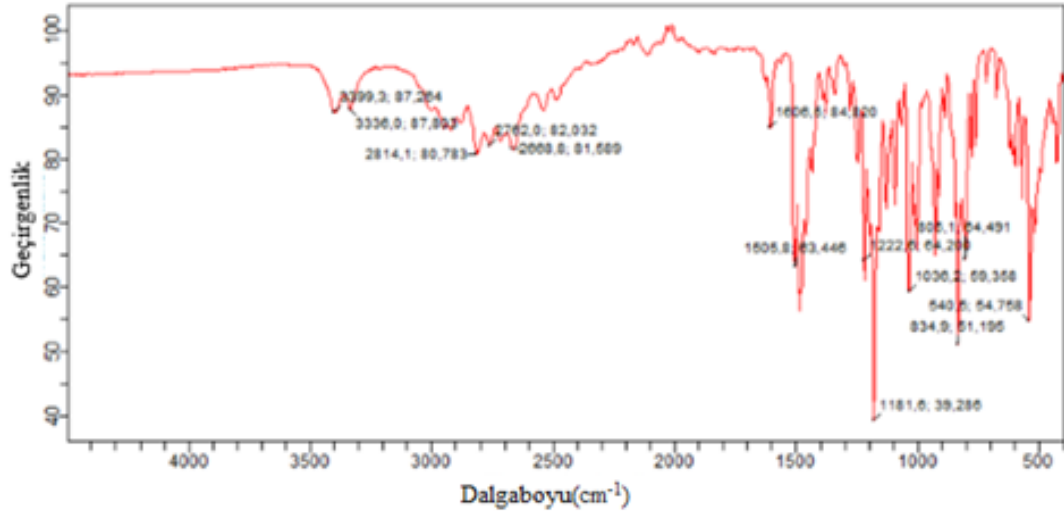
Tablo 5.10 Paroksetin, Quinalizarin ve Yük Transfer Kompleksinin kızılötesi frekans karakteristikleri

Bileşik İsmi	Frekans	Bağ Yapısı
Paroksetin	1647vs	δ (C-O)
	3362 vs	ν (- OH)
	3235vs	δ (-NH)
	2922vs	-CH (aromatic)
	1580 w	C- C (aromatic)
Quinalizarin	1319s	δ (C-O)
	1226m	ν (C-O)
	1438vs	ν (-OH)
Kompleks	3399vs	ν (- OH)
	2930 vs	-CH (aromatic)
	1654vs	δ (-NH))def

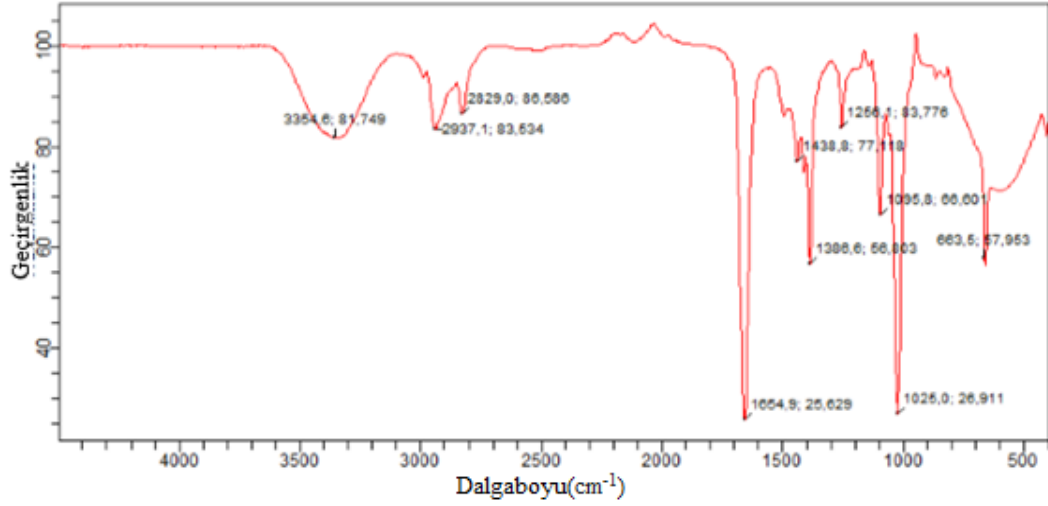
m: medium (orta) ; s: strong(güçlü); v: very çok; w: weak zayıf),

def: deforming (bozulmuş)

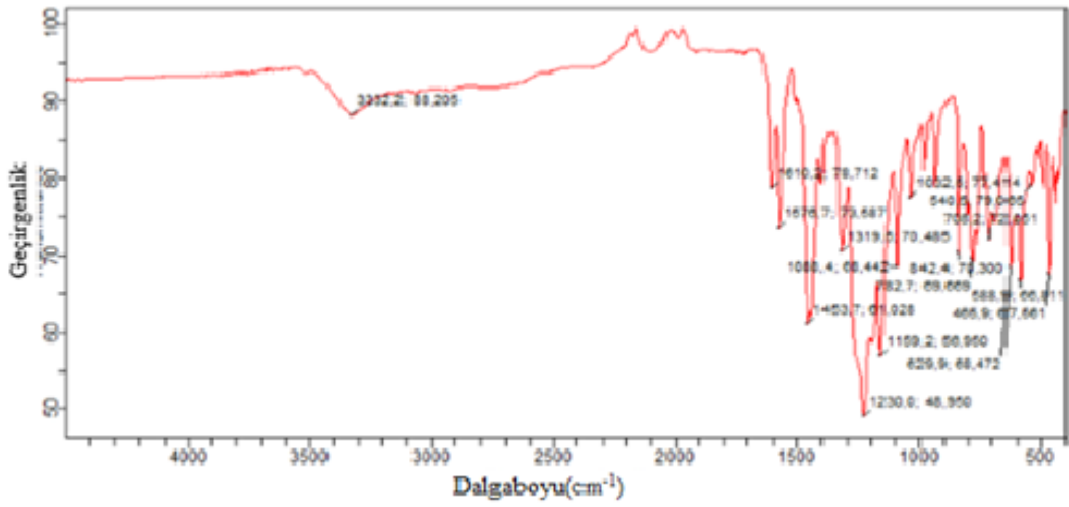
ν : stretching (gerilme) ; δ : bending(eğilme).



Şekil 5.11 Paroxetin' in Kızılötesi Spektrumu



Şekil5.12 Paroxetin Quinalizarin Kızıl Ötesi Spektrumu



Şekil 5.13 Kompleks' in Kızılötesi spektrumu

6. TARTIŞMA

Antidepresan ilaç olarak kullanılan Paroxetin, (PXT), (3S, 4R)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-yloxy) methyl]-4-phenylpiperidine hydrochloride ($C_{19}H_{21}NO_3HCl= 347.84$), SSRI (Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri) adı verilen bir ilaç grubuna dahildir.

Çalışmamızın temel amacı, PXT'nin saf formda ve farmasötik preparatlarda belirlenmesi için doğru, basit ve pahalı olmayan bir spektrofotometrik yöntem geliştirmektir. Bu nedenle yöntem; PXT'nin renkli ürün oluşturmak için bir reaktif olan Quinalizarine (1,2,5,8-Tetrahidroksiantrazen-9,10-dion) ile, yük aktarım kompleksi oluşturma mekanizması üzerinden, reaksiyonuna dayanır. Bu tez kapsamında literatür araştırması yapılırken PXT'in yük transfer mekanizması üzerinden spektrofotometrik davranışlarına ait herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak tez kapsamında yürütülen bu çalışmada ilaç analizlerinde kromatografik ve optik yöntemlere alternatif yöntem olarak nitelendirilen UV-GB spektrofotometrik teknik kullanılarak, paroxetin'in miktar tayininde kullanılacak farklı bir yöntem geliştirilmiş, kompleksin yük transfer reaksiyon ait mekanizmaya ışık tutması düşüncesiyle çeşitli parametreler (konsantrasyon, pH, sıcaklık, çözücü etkisi vs.) hesaplanmıştır.

Uygulanacak yönteme ait deneylere başlamadan önce Ali Raif İlaç Firması'ndan sağlanan paroxetin'in standart maddesinin saflığını araştırmak amacıyla UV ve IR spektrumları alınmıştır. Elde edilen verilere göre maddenin bu çalışmayı yürütmek için yeterli saflıkta olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda ilk önce Paroxetin etken maddesinin metanol içerisinde çözülerek 500 $\mu\text{g/mL}$ stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözeltiden yararlanarak kalibrasyon eğrisi çizildi ve sonuçlar Şekil 4.1' de görülmektedir. Bu kalibrasyon grafiğinin R^2 değeri 0.9949 ve denklemi $y= 0.0314X+0.0317$ olduğu tespit edildi. Bununla birlikte Linearite, 10-100 $\mu\text{g/mL}$ aralığında elde edilmiş, $LOD=1,78 \text{ mg/L}$ ve LOQ değeri 5,94 mg/L olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmanın devamında Yük transfer kompleksinin stokiyometresi Job Yöntemiyle yapıldı. İncelenen paroxetin ilacının ve quinalizarin reaktifinin, karışımdaki ilacın ve reaktifin konsantrasyonunun oranı değişirken, molar konsantrasyonlarının toplamının sabit tutularak optimum dalga boyunda, karışımların absorbansları hazırlanan uygun bir kör çözeltiye karşı deneyin her noktası için ölçüm yapılmış (Şekil 5.9) gösterildiği gibi, π -alıcı reaktifi ile reaksiyonunda en iyi

absorbansı sağlayan paroxetin molar oranı; 0,5 olmuştur. Bu reaksiyon sonucunda mekanizma göz önüne alındığında (Şekil 5.10), paroxetin içinde var olan karbon atomundaki serbest elektronun, quinalizarin molekülünün eksik yük pozisyonuna transfer edilmiş olduğu kabul edildi. Kompleks ligand oranı ML olarak belirlenmiştir. Paroxetin, Quinalizarin ve yük transfer kompleks ürününe ait kızıl ötesi spektrumları (Şekil 5.5, Şekil 5.6 ve Şekil 5.7) 'de gösterilmiştir. Böylece, Paroxetin ile kompleksleştirici boyar madde olan Quinalizarin'in IR spektrumları incelenerek, etki mekanizmasının moleküler düzeyde aydınlatılmasına çalışıldı.

Çalışmada ayrıca çözücü seçimi yapıldı. Paroxetin ile quinalizarin için en iyi çözücünün metanol olduğu tespit edildi (Şekil 5.4). Çalışmamızda optimum parametreler olarak; Sıcaklığın 25 °C, bekleme süresinin 30 dakika, pH'nın 5 ve reaktif hacminin de 3 mL olduğu tespit edildi (Şekil 5.5- 5.8).

Bu tür çalışmalarda validasyon çalışmaları için; hem cihazın, hem de çalışmanın performansı için çok önemlidir. Bizim çalışmamızın performansı Tablo 5.5'de verilmiştir. Önerilen yöntemin doğruluğu ve kesinliği, saf Paroxetinin lineerite aralığında bulunan üç farklı konsantrasyon (10, 25 ve 50 mg/L) seviyesinin ölçümü ile değerlendirildi, her konsantrasyon, on kez (n=10) okunarak ölçüm yapıldı ve sonuçlar Tablo 5.6' da sunuldu. Göreceli standart sapma (% RSD) değerinin yüzdesi, yöntem için %2'den azdı ve bu da geliştirmiş olduğumuz yöntem için kesinlik değerlerinin iyi olduğunu gösteriyor. Önerilen yöntemin doğruluğu, yüzde bağıl hata (RE%) %1'den az olarak hesaplandı. Değer önerilen yöntemin doğruluğunu göstermektedir.

Çalışmanın bir önemli parametresi ise sağlamlıktır. Önerilen yöntemin sağlamlığı, (25 °C) reaksiyon sıcaklığı ortamındayken, reaksiyon zamanı (180 ± 5 dakika), eklenen reaktif hacmi ($3,0 \pm 0,1$ mL) gibi prosedür değişkenlerinde küçük değişikliklerin etkisinin değerlendirilmesi için optimize şartlar korunarak iki deneme yapılmıştır. Elde edilen tekrarlanabilir sonuçlar (Tablo 5.7), bu test değişikliklerinin hiçbirinin Paroxetin ölçümünde, önemli derecede etkilemediğini göstermiştir.

Çalışmada önerilen yöntem, farmasötik dozaj formlarındaki Paroxetinin tespiti için kullanılmıştır. t-testinden % 95 güven düzeyinde istatistiksel değer elde edilmiştir. Önerilen yük aktarma kompleksleşme yönteminin, güvenilir ve doğru olduğunu göstermektedir. Geri kazanım değerinin yüksek yüzdesi, bu yöntemin ilaç katkı

maddelerinden kaynaklanan muhtemel sıkıntılardan kurtulma avantajına sahip olduğunu göstermektedir.

Spektrofotometrik incelemenin standart madde üzerinde yapılmasından sonra her iki teknik de paroxetin'in ticari preparatı olan Paxel/Paxera® drajelere uygulanmıştır. Drajeler iyice toz haline getirilip daha önceki bölümlerde anlatıldığı gibi çözeltileri hazırladıktan sonra deneysel işlemler yapılmış, student t-testi ve geri kazanım çalışmaları için örnekler hazırlanmıştır. Bu örneklerden alınan absorbanslardan ve hesaplanan % geri kazanım değerlerinin yüksek olmasından dolayı draje içerisindeki katkı maddelerinin yük aktarma kompleksleşme yöntemimizi etkilemediği ve geliştirilen yöntemin paroxetin etken maddesi için seçici olduğu ve yöntemin uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 5.8).

Dolayısıyla, geliştirilen bu spektrofotometrik tekniğin doğruluğu, kesinliği, duyarlılığı, uygulanabilirliği ve seçiciliğini gösterebilmek için validasyon çalışmaları yapılmış ve elde edilen sonuçlarla yöntemlerin tekrar edilebilirliği, duyarlılığı, doğruluğu, seçiciliği ve tablet preparatlarına uygulanabilirliği gösterilmiştir.

7. SONUÇ

Yapılan tez çalışmasında; saf halde ve farmasötik formülasyonlardaki Paroxetin'in tayini için spektrofotometrik olarak, basit bir alternatif yöntem olarak geliştirildi. Yöntem; numunede bulunan analitin kabul edilebilir düşük seviyelerdeki konsantrasyonlarının belirlenmesine olanak sağlayan, hassasiyet ve seçicilik sunmuştur. Geliştirilen yöntem, çift ışınli spektrofotometre sayesinde düşük ekipman maliyeti ve çalışma maliyeti ile avantajlara sahiptir. Önerilen yöntem aynı zamanda; sadece bir çözücü içindeki, Paroxetin ile quinalizarin arasındaki yük transfer reaksiyonu olma avantajına sahiptir ve geliştirilebilir olma özelliği de vardır. Farmasötik formülasyonlarda bulunan dolgu maddelerinden izolasyonuna gerek kalmadan, ısıtmaksızın, tampon veya başka çözücülere ihtiyaç duyulmadan, ilaç etken maddenin kantitatif tayini için basit ve uygulanabilir bir işlemdir.

Yöntemde deneysel optimum koşullar belirlenmiş ve kompleks–ligand oranı belirlenmiştir. Linearite, 10-100 µg/mL aralığında elde edilmiş, LOD değeri 1,78 mg/L ve LOQ değeri 5,94 mg/L olarak hesaplanmıştır. Bu nedenle, önerilen yük aktarma kompleksi reaksiyonu, kalite kontrol laboratuvarlarında Paroxetin'in rutin analizlerinde pratik ve ekonomik bir seçenektir. Buna ek olarak, kızılötesi spektroskopisi sayesinde, oluşan kompleksin, yük transfer kompleksinin karakterizasyonu verilmiştir.

Sonuç olarak; bu yöntemin hiçbir ayırma işlemi gerektirmemesi, doğru, basit ve ekonomik olması nedeniyle tüm kalite kontrol, kriminal, üniversite, araştırma ve klinik laboratuvarlarında PXT'nin rutin analizleri için uygun olduğu tespit edilmiştir.

8. KAYNAKLAR

1. Altunöz Erdoğan D, Bazı Antidepresan İlaç Etken Maddelerinin Tayini İçin Elektrokımyasal Yöntemler Geliştirilmesi ve Bunların Analitik Uygulamaları, Ankara Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, doktora tezi, 2011, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Esmâ KILIÇ)
2. Cıngı, M. I, Erol, K Farmakoloji, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Açıköğretim Fakültesi Yayınları, No:223, Eskişehir, Şubat, 1993: 20-23
3. Pamukçu G., Paroxetine Bağlı Akut Pankreatit, Department of Medicine, 2010; 4(1), 15-37
4. Yüksel, N., Psikofarmakoloji. Çizgi Tıp Yayınevi, 2003; 717 s., Ankara
5. Bourin M., Use of paroxetine for the treatment of depression and anxiety disorders in the elderly, Psychopharmacol Clin Exp, 2005; 18(1), 185-190
6. Alper Y, Bütün yönleriyle depresyon. 1997; Gandaş,147 s., İstanbul.
7. Gambi F., Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder. J Clin Psychopharmacol, 2006; 26 (3), 26-45.
8. Blaya C., The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. Int Clin Psychopharmacol, 2007; 22(1) 153-158.
9. Katona C.E., Hunter B.N. and Bray J., A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. Int J Geriatr Psychiatry, 1998; 13,100-108
10. Alkım T., Birinci basamakta panik bozukluğu tedavisi. Klinik Psikiyatri, 2002; 5(Ek), 22-31
11. Cerra D., Trimepramine for refractory panic attacks. J. Psychiatry. 1993; 163(3), 20-37
12. Maron E., Shlik J., Serotonin function in panic disorder Neuropsychopharmacology. 2006; 31, 1-11
13. Van Vliet IM., MAO inhibitors in panic disorder: clinical effects of treatment with brofaromine. A double blind placebo controlled study. Psychopharmacology, 1993; 12(4):483-489.
14. Spila M, Szumillo A., Gabapentin (GBP) in panic disorders-case report. Psychiatr Pol, 2006; 40(6): 1061-1068
15. Stahl SM., Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition, Klinik Psikiyatri 2005; 5(2), 17-24.
16. Orsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar, Klinik Psikiyatri, 2004; 4: 17-24.

17. Orsel S., Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar, Klinik Psikiyatri 2004; 4(1), 17-24.
18. Bourin M, Chue P, Guillon Y., Paroxetine: A Review, CNS Drug Rev, 2001;7(1), 25-47
19. Baldwin D, Mayers A., Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. Advances in Psychiatric Treatment, 2003; 9(3), 202-210.
20. Belson M.G, Kelley T.R., Bupropion exposures: Clinical Manifestations and Medical Outcome, J Emerg Med, 2002; 23(3): 223-230
21. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression, Psychother Psychosom, 2007; 76(1), 5-14.
22. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual, side-effects of contemporary antidepressants: review, Psychiatry, 2009; 43(9): 795-808.
23. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. Int J Clin Pract 2005; 59(12), 1428-1434.
24. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA., A comparative review of escitalopram, paroxetine and sertraline, Int Clin Psychopharmacol, 2014; 29, 185-196.
25. Ferguson MJ., SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability, Psychiatry 2001; 3(1): 22.
26. Vaswani M. Linda F.K. Ramesh S., Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric, 1999; 5, 67-85
27. Demyttenaere K, Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects, Psychopharmacol, 2008; 22(7), 792-804.

28. Dvoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the Pharmacology and Clinical (NDDI) plus melatonergic agonism. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10(05): 575-578.
29. Covington A.K., Ion-Selective Electrodes, Anal. Chem., *CRC Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 1974; 5, 355-406.
30. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M ve ark., Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder, J. Psychiatry, 1998; 155(1), 36-42.
31. Garland EJ. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. Can Med Assoc J 2004; 170(4): 489-491.
32. Hetrick S.E, McKenzie J.E, Merry S.N., The use of SSRI in children and adolescents, Curr Opin Psychiatry, 2010; 23, 53-57.
33. Gunduz, T, Instrumental Analiz, Gazi Kitapevi, Altıncı Baskı, Ankara, 101-229, 1116-1357, 2002

34. Skoog, D A, Leary, JJ, Principles of Instrumental Analysis, 4th Edition Harcourt Brace College Publishers, New York, 1992; 116, 134-139
35. Adamovics, J. A, Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals, 2 Edition ReGBed and Expanded Marcel Dekker. New York, 1997; 135-184
36. Christian, G.D., Analytical Chemistry. 6th Edition John Wiley & Sons Inc, New Jersey, 2004.
37. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. Clev Clin J Med 2006; 73 (4): 356-61
38. Luypaert J, Massart DL, and Heyden YV, Talanta 72, no. 3, 2007, p: 865-883.
39. Stahl S.M., review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor Prim Care Companion. J Clin Psychiatry. 2004; 6(4); 159-166
40. Hernández C, Peris-García E, García-Alvarez-Coque M. C, Ruiz Ángel M. J, Suitability of 1-hexyl-3-methylimidazolium ionic liquids for the analysis of pharmaceutical formulations containing tricyclic antidepressants. Journal of Chromatography. 2018; 1559(1); 118–127
41. Liangliang Z, Yuchen L, Yongmei W, Erkek x, Xinyu H, UV – GB spektroskopisi ile üç diyet flavonoidin bakır iyonları ile etkileşimleri. Journal of Chromatography. 2010; 42(2); 85-92
42. Yardımcı A., Antidepresan olarak kullanılan bupropiyon, paroksetin ve agomelatinin erkek sıçanlarda puberteye geçiş üzerindeki etkileri, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015, Elazığ (Danışman: Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR)
43. Luypaert J, Massart DL, and Heyden YV, "Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis." Talanta 72, no. 3, (2007), p: 865-883
44. Malinin DR and Yoe JH, "Development of the Laws of Colorimetry: A Historical Sketch", J. Chem., Ed. 1961, p: 38, 129.
45. O'Haver TC, Begley T, Anal. Chem., 53, 1961; 1876–1878.
46. Ertugay MF, Başlar M, "Gıdaların Kalite Özelliklerinin Belirlenmesinde Kızıl Ötesi (IR) Spektroskopisi", Gıda, 2011; 36 (1), 49-54.
47. Rodrigues Chaves A, Macial Silva S, Helena Costa Queiroz R, Mauro Lanças F, Eugenia Costa Queiroz M, Stir bar sorptive extraction and liquid chromatography with UV detection for determination of antidepressants in plasma samples. Journal of Chromatography, 2007; 850(2); 295-302 43
48. Duverneuil C, Grandmaison D, Geoffroy L, Mazancourt P, Alvarez j. C., A High-Performance Liquid Chromatography Method with Photodiode-Array UV Detection for Therapeutic Drug Monitoring of the Nontricyclic Antidepressant Drugs. Therapeutic Drug Monitoring. 2003; 25(5); 565–573 44

49. Uysal H, Bazı ilaç Etken Maddelerin Tayini için Türev Spektrofotometrik Yöntem Geliştirilmesi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2014, Konya (Danışman: Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI)
50. Çiltaş U., Diklofenak Etkin Maddesinin Farmasötik Preparatlarda Analitik Yöntemlerle Miktar Tayini. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek lisans tezi, 2014, Erzurum (Danışman: Doç. Dr. Bilal YILMAZ)
51. Knoeller J, Vogt R, Schenkel M, Brett A, A simple and robust HPLC method for the determination of paroxetine in human plasma. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1995; 13(4); 635-638
52. Kyona Muniz Sirgom da Silva K, Bergamin Boralli V, Wisniewski C, Costa Figueiredo E, On-Line Restricted Access Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Directly from Untreated Human Plasma Samples Followed by HPLC-UV Analysis. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016; 40(1); 108–116
53. Sabo Müller L, Tomazi Muratt D, Ramos Dal Molin T, Gonzales Urquhart C, Viana C, Machado de Carvalho L, Analysis of Pharmacologic Adulteration in Dietary Supplements by Capillary Zone Electrophoresis Using Simultaneous Contactless Conductivity and UV Detection. *Chromatographia*, 2018; 81(1); 689–698
54. Rema A, Ibrahim A, Synthesis, characterization and binding behaviour of platinum(II) complex containing n-(pyridine-2-yl) methylene benzamine with DNA, HSA and BSA using spectroscopic techniques, *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2017; 72(1); 7
55. Ay M. A, Tezcan E, Kuloğlu M, Namlı M, Yaşlılık Depresyonunda Trazodon ve Paroxetinin rastgele tek-kör karşılaştırılması, *Düşünen Adam*. 1998; 11(2); 38-41
56. Kollroser M, Schober C, An On-Line Solid Phase Extraction- Liquid Chromatography- Tandem Mass Spectrometry Method for the Analysis of Citalopram, Fluvoxamine, and Paroxetine in Human Plasma. *Chromatographia*. 2003; 57(3); 133-138
57. Eap C. B., Bouchoux G, Amey M, Cochard N, Savary L, Baumann P, Simultaneous Determination of Human Plasma Levels of Citalopram, Paroxetine, Sertraline, and Their Metabolites by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science*. 1998; 36; 365-367
58. Juana Rodríguez Flores Juan J., Berzas Nevado Ana M, Conento Salcedo Maria P, Cabello D, Development of a Capillary Zone Electrophoretic method to determine six antidepressants in their pharmaceutical preparations. *J. Sep. Science*. 2004; 27(1); 33 – 40
59. Erk N, Biryol I. Voltammetric and HPLC techniques for the determination of paroxetine hydrochloride. *Pharmazie*. 2003; 58(2); 699–704
60. Walsh M. I, Belal F, El-Enany N, El-Mansi H, Spectrophotometric Determination of the Antidepressants Sertraline and Paroxetine HCl using 2,4-Dinitrofluorobenzene. *International journal of Biomedical science*. 2010; 6(3); 252-259

61. Amini khouzani A. ve ark., A spectroscopic study on calf thymus dna binding properties of nickel (II) complex with imidazole derivatives of 1,10-phenanthroline ligand. Iranian Chemical Communication.2018;31(6); 30-38
62. Kelani, Khadiga, Bebawy LI, Abdel-Fattah L, and Ahmad Aks, 'Spektrofotometrikc determination of some n-donating drugs using DDQ'. Analytical Chemistry. 9 (1939); 133–203.
63. Shawkat Issa B., A Novel Spectrophotometric Method For Determination Of Modafinilin Pharmaceutical Formulations Using Quinalizarin, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, yüksek lisans tezi, 2017, Elazığ (Danışman: Prof. Dr. Habibe ÖZMEN
64. Schneider J, Huh MM, Bradlow HL, and Fishman J, The Journal of Biological Chemistry; 1984, vol: 259, no: 8, p: 4840–4845.



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	SERAP	Soyadı	TEMEL
Doğum Yeri	DİYARBAKIR	Doğum Tarihi	01/07/1985
Uyruğu	TC	Tel	05301736981
E-posta	seraptemel_40@hotmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Tezsiz Yüksek Lisans	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ	2012
Lisans	DİCLE ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ KİMYA BÖLÜMÜ	2010
Lise	YUNUS EMRE LİSESİ	2002

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
KİMYA ÖĞRETMENİ	MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI	2015-

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	83.661	82.051	65.369

10.ORJİNALLİK RAPORU

serap

ORIJİNALLİK RAPORU

%**23**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**21**

İNT ERNET
KAYNAKLARI

%**6**

YAYINLAR

%**13**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

documents.mx
İnt ernet Kaynağı

%**4**

2

docplayer.biz.tr
İnternet Kaynağı

%**2**

3

acikarsiv.oxforddictionaries.com
İnternet Kaynağı

%**1**

4

web.hitit.edu.tr
İnternet Kaynağı

%**1**

5

acikarsiv.ankara.edu.tr
Öğrenci Ödevi

%**1**

6

www.scribd.com
Öğrenci Ödevi

%**1**

% 1





