



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLONİDİN HİDROKLORÜR İLE OLUŞTURULAN METAL  
KOMPLEKSLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

SENA BAYRAKTAR  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi SERAP KARADERİ

İSTANBUL

2019





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KLONİDİN HİDROKLORÜR İLE OLUŞTURULAN METAL  
KOMPLEKSLERİNİN SPEKTROFOTOMETRİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

SENA BAYRAKTAR  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi SERAP KARADERİ

İSTANBUL

2019

# TEZ ONAY

## TEZ ONAY FORMU


Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Program türü : Yüksek Lisans  
Anabilim Dalı : Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans  
Tez Sahibi : Sena BAYRAKTAR  
Sınav Tarihi ve Saati : 27/12 /2019 , Saat 11:00  
Tez Başlığı :Klonidin Hidroklorür ile Oluşturulan Metal Komplekslerinin Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvan, Adı-Soyadı (Kurum Adı)	İmza
Danışman	Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD	
Üye	Doç.Dr.Üyesi Dilek Bilgiç ALKAYA Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Duygu TAŞKIN Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya ABD	

## ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....08.01.2020.....tarih ve .....24.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **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 çalışmayla 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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

SENA BAYRAKTAR

İSTANBUL, 2019

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmamın her safhasında, ilgisini, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman Hocam Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ'ye sonsuz şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim üyelerinin Yüksek Lisans Tez kapsamında göstermiş oldukları ilgiden dolayı kendilerine şükranlarımı sunuyorum.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgilerini ve güvenlerini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-C-YLP-110718-0440 numaralı proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
1.ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Hipertansiyon.....	4
4.2. Anestezi.....	4
4.2.1. Genel Anestezi.....	5
4.2.2. Lokal Anestezi.....	5
4.2.3. Bölgesel Anestezi.....	5
4.3. Klonidin Hidroklorür.....	5
4.3.1. Alfa-2 Agonist.....	6
4.3.1.1. Klonidin hidroklorür'ün kimyasal ve fiziksel özellikleri.....	7
4.3.1.2. Klonidin hidroklorür'ün farmakokinetik ve farmakolojisi özellikleri.....	8
4.3.1.3. Klonidin hidroklorür ile yapılan bilimsel çalışmalar.....	8
4.4. Metaller.....	11
4.4.1. Çinko ( Zn ).....	11
4.4.2. Bakır (Cu).....	11
4.4.3. Kadmiyum (Cd).....	12
4.4.4. Kalsiyum (Ca).....	12
4.4.5. Magnezyum (Mg).....	13
4.5. Işığın Absorpsiyonu ve Spektroskopi.....	13
4.5.1. Absorpsiyon Yasası.....	15
4.5.1.1. Beer Yasası.....	15
4.5.1.2. Lambert Yasası.....	15
4.5.1.3. Lambert-Beer Yasası.....	15

4.5.2. Moleküler Absorpsiyon ve Emisyon .....	16
4.6. Kompleks Stokiyometrisinin Tayini .....	18
4.6.1. Devamlı (sürekli) değişmeler yöntemi .....	18
4.6.2. Mol Oran Yöntemi .....	19
4.7. Yöntemin Validasyon Testi .....	20
4.7.1. Doğruluk .....	20
4.7.2. Kesinlik .....	20
4.7.3. Aralık .....	21
4.7.4. Seçicilik ve Hassasiyet .....	21
4.7.5. Doğrusallık ve Kalibrasyon eğrisi .....	21
4.7.6. Miktar tayin alt sınırı (LOQ) .....	21
4.7.7. Gözlenebilme sınırı (LOD) .....	21
4.7.8. Kararlılık .....	22
4.7.9. Sağlamlık .....	22
<b>5. YÖNTEM ve MATERYAL .....</b>	<b>23</b>
5.1. Kullanılan kimyasal Ham Maddeler ve Kimyasallar .....	23
5.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması .....	24
5.2.1. Klonidin hidroklorür çözeltisi .....	24
5.2.2. Bakır (II) çözeltisi .....	24
5.2.3. Kadmiyum (II) çözelti .....	24
5.2.4. Çinko (II) çözeltisi .....	24
5.2.5. Magnezyum (II) çözeltisi .....	25
5.2.6. Kalsiyum (II) çözeltisi .....	25
5.3. Deneysel Çalışmaların Optimum Koşullarının Belirlenmesi .....	25
5.3.1. pH .....	26
5.3.2. Kompleks stokiyometrisinin belirlenmesi .....	26
5.4. Klonidin Hidroklorür' ün Geri Kazanımı .....	26
<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
6.1. Klonidin hidroklorür ve metal komplekslerin spektrumları .....	28
6.2. Kompleks Stokiyometrisinin(Bileşiminin )Tayini .....	38

6.3. Validasyon Parametreleri.....	41
6.3.1. Doğrusallık ve ölçü eğrisi .....	41
6.3.2. Ölçüm sınırı (LOD) ve miktar tayin alt sınırı (LOQ).....	43
6.3.3. Kesinlik ve tekrarlanabilirlik.....	43
6.3.4. Klonidin Hidroklorürün geri kazanımı .....	44
<b>7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>45</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>47</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>54</b>

## KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

<b>CLN</b>	: Klonidin hidroklorür
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Cd</b>	: Kadmiyum
<b>Cu</b>	: Bakır
<b>Dk</b>	: Dakika
<b>DKB</b>	: Küçük tansiyon
<b>HPLC</b>	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<b>L</b>	: Ligand
<b>LOD</b>	: Tespit sınırı
<b>LOQ</b>	: Tayin sınırı
<b>M</b>	: Metal
<b>Mg</b>	: Magnezyum
<b>mg/mL</b>	: Miligram/mililitre
<b>µg/mL</b>	: Mikrogram/mililitre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>ng/mL</b>	: Nanogram/mililitre
<b>RE</b>	: Relative (Bağıl) hata
<b>RSD</b>	: Bağıl standart sapma
<b>S</b>	: Standart sapma
<b>SKB</b>	: Büyük tansiyon
<b>SSRI</b>	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
<b>Sn</b>	: Saniye

**UV** : Ultra-viyole  
**Zn** : Çinko  
**x** : Ortalama

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Klonidin hidroklorür'ün kimyasal yapısı .....	7
Şekil 2. Elektromanyetik spektrum .....	14
Şekil 3. Elektronik enerji seviyelerinin arasında oluşan geçişler .....	17
Şekil 4. Kompleks bileşiminin devamlı değişmeler metodu ile tespiti .....	18
Şekil 5. Kompleks stokiometrik oranın mol oran yöntemiyle tespiti .....	19
Şekil 6. Klonidin hidroklorür'ün ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) spektrumu .....	28
Şekil 7. Klonidin hidroklorür – $\text{Cu}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) spektumu.....	29
Şekil 8. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b)Klonidin hidroklorür- $\text{Cu}^{2+}$ .....	29
( $2,0 \times 10^{-3}$ M).....	29
Şekil 9. a)Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), .....	30
b)Klonidin hidroklorür- $\text{Cu}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) – metanol:su (50:50, h/h) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları .....	30
Şekil 10. Klonidin hidroklorür - $\text{Ca}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) karışımı spektrumu .....	30
Şekil 11. a)Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b)Klonidin hidroklorür - $\text{Ca}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ $\text{M}$ ) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları .....	31
Şekil 12. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b)Klonidin hidroklorür - $\text{Ca}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ $\text{M}$ ), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M)- metanol:su (50:50, h/h) spektrumları...31	31
Şekil 13. Klonidin hidroklorür – $\text{Cd}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) karışım spektrumu .....	32
Şekil 14. a)Klonidim hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b) Klonidin hidroklorür - $\text{Cd}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ $\text{M}$ ) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları.....	32
Şekil 15. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b) Klonidin hidroklorür - $\text{Cd}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ $\text{M}$ ), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) – metanol:su (50:50, h/h) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları .....	33
Şekil 16. a) Klonidin hidroklorür - $\text{Mg}^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) karışım spektrumu.....	33

Şekil 17. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b) Klonidin hidroklorür - $Mg^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları .....	34
Şekil 18. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b) Klonidin hidroklorür - $Mg^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) –metanol:su (50:50, h/h) spektrumları ..	34
.....	35
Şekil 19. a) Klonidin hidroklorür - $Zn^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) karışım spektrumu .....	35
Şekil 20. a) Klonisin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b) Klonidin hidroklorür - $Zn^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları .....	35
Şekil 21. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), b) Klonidin hidroklorür – $Zn^{2+}$ ( $2,0 \times 10^{-3}$ M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$ M) – metanol:su (50:50 h/h) spektrumları ..	36
Şekil 22. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $[Cu^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $\lambda_{max} = 272$ nm)	38
.....	38
Şekil 23. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $[Ca^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $\lambda_{max} = 272$ nm)	39
.....	39
Şekil 24. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $[Ca^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $\lambda_{max} = 272$ nm)	39
.....	39
Şekil 25. Mol oran yöntemi ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $[Mg^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $\lambda_{max} = 272$ nm)	40
.....	40
Şekil 26. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $[Zn^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3}$ M, $\lambda_{max} = 272$ nm)	40
.....	40
Şekil 27. Klonidin hidroklorürün ölçü eğrisi .....	41
.....	42
Şekil 28. a) CLN hidroklorür ( $0,666 \mu\text{g/mL}$ ), b) CLN hidroklorür ( $0,533 \mu\text{g/mL}$ ), c) CLN hidroklorür ( $0,399 \mu\text{g/mL}$ ), d) CLN hidroklorür ( $0,260 \mu\text{g/mL}$ ), e) CLN hidroklorür ( $0,133 \mu\text{g/mL}$ ), f) CLN hidroklorür ( $0,066 \mu\text{g/mL}$ ) ait spektrumlar...	42

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Deneysel çalışma sırasında kullanılan kimyasallar .....	23
Tablo 2. Klonidin hidroklorür ile metal komplekslerinin oluşumunda optimum deneysel koşulları .....	37
Tablo 3. Klonidin hidroklorürün ölçü eğrisine ait istatistiksel sonuçlar. ....	42
Tablo 4. Klonidin hidroklorür için UV-Vis Görünür Bölge Spektrofotometrisi yönteminin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerlerinin sonuçları .....	44
Tablo 5. Klonidin hidroklorürün geri kazanımı .....	44

**Klonidin Hidroklorür ile Oluşturulan Metal Komplekslerinin Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi**  
**Öğrencinin Adı:** Sena BAYRAKTAR  
**Danışman:** Dr. Öğr. Üyesi Serap KARADERİ  
**Anabilim Dalı:** Analitik Kimya

## 1.ÖZET

**Amaç:** Klonidin hidroklorür ile metal katyonlar arasında meydana gelen komplekslerin, stokiyometrik oranı belirlenerek doğru ve kolay ultraviyole görünür bölge spektrofotometrik bir yol geliştirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma için Klonidin hidroklorür ile  $Mg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  ve  $Ca^{2+}$  metal iyonları arasında oluşan komplekslerin UV-Vis spektrofotometrede spektrumları alındı. Klonidin hidroklorür'ün metal iyonlar ile oluşturdukları komplekslerin stokiyometrisinin tayini için mol oran yöntemi belirlendi. Yapılan bu yöntemin doğruluğu istatistiksel validasyon parametreleri kullanarak tespit edildi.

**Bulgular:** Klonidin hidroklorür için dalga boyu 190-400 nm, kalibrasyon eğrisi 0,066-0,666  $\mu g/L$  konsantrasyon aralığında doğrusal bulundu. Klonidin hidroklorür ile  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  ve  $Zn^{2+}$  metal iyonları arasındaki mol oran yönteminde stokiyometrisi 1:1 bulunurken,  $Ca^{2+}$  kompleksinin 1:2 olarak bulundu. Klonidin hidroklorür'ün LOD değeri 0,0028  $\mu g/mL$ , LOQ ise 0,0039  $\mu g/mL$  olarak bulundu. Klonidin hidroklorür'ün geri kazanımı %100,8 değerinde bulundu.

**Sonuçlar:** Klonidin hidroklorür için bulunan deneysel sonuçlar arasında anlamlı bir fark görülmemesi, sistemin spektrofotometrik yöntemeye uygunluğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Klonidin hidroklorür, hipertansiyon, UV-Vis spektrofotometresi

## **Spectrophotometric examination of metal complexes formed by Clonidine Hydrochloride**

**Student's Name:** Sena BAYRAKTAR

**Supervisor:** Asst. Prof. Serap KARADERİ

**Department:** Analytical Chemistry

### **2. SUMMARY**

**Aim:** The aim of this study was to determine the stoichiometric ratio of the complexes formed between clonidine hydrochloride and metal cations.

**Material and Method:** The UV-Vis spectrophotometer spectra of complexes formed between clonidine hydrochloride and  $Mg^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  ve  $Ca^{2+}$  metal ions were taken for this study. The mole ratio method was determined to determine the stoichiometry of the complexes formed by clonidine hydrochloride with metal ions. The accuracy of this method was determined using statistical validation parameters..

**Results:** For clonidine hydrochloride, the wavelength was 190-400 nm and was found to be linear in the concentration range the calibration curve was linear in the concentration range 0,066-0,666  $\mu g/L$ . The stoichiometry was found to be 1:1 in the öolar ratio method between clonidine hydrochloride and  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  and  $Zn^{2+}$  metal ions, while the  $Ca^{2+}$  complex was found to be 1:2. Clonidine hydrochloride had an LOD value of 0,0028  $\mu g/L$ , a LOQ of 0,0039  $\mu g/L$  and a correlation coefficient of 0.9992. The recovery of clonidine hydrochloride was found to be %100,8.

**Conclusion:** The lack of a significant difference between experimental results for clonidine hydrochloride shows that the system is system is suitable for spectrophotometric method.

**Key words:** Clonidine hydrochloride, hypertension, UV-Vis spectrophotometer

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon, çoğu insanların yaşamlarının bir sürecinde karşı karşıya kaldıkları sağlık sorunlarından biridir. Hipertansiyon, gün içinde kan basıncının yüksek olması olarak tanımlanır ve kalp-damar hastalığı olarak bilinmektedir. Kan basıncı yüksekliği, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmakta.

İnsan vücuduna belirli yollarla alınan (hava su ve yemek gibi) bakır ve kadmiyum metalleri insan metabolizması için uygun bir seviyede tutulmalıdır aksi takdirde bu değerler altında veya üzerinde olması insan metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Çinko, kalsiyum ve magnezyum metalleriyle klonidin hidroklorürün vücuda alınmasıyla oluşabilecek komplekslerin sonucunda metallerin miktarlarında düşmeye sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenlerden dolayı klonidin hidroklorür' ün  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  ve  $Mg^{2+}$  ile oluşturacağı kompleks oluşumları insan metabolizması açısından önemlidir.

İlaç etken maddesi potansiyel azot donör atomlara sahip olması nedeniyle ligant olarak kullanılmıştır. Yapılan bu deneysel çalışmada, klonidin hidroklorürün  $Cu^{+2}$ ,  $Cd^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  metal iyonlarıyla oluşacak kompleksleri hızlı, güvenilir, kolay, az maliyetli bir UV-Vis spektrometrik ve mol oran yöntemi geliştirmek amaçlanmıştır.

## **4. GENEL BİLGİLER**

### **4.1. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, kan basıncının beklenen değerden fazla olması olarak tanımlanan bir kalp damar hastalığıdır. Kan basıncı sistolik (büyük tansiyon ) ve diyastolik (küçük tansiyon ) olarak iki değerden oluşur. SKB için 140 mmHg dan ve DKB için de 90 mmHg dan büyük değerler yüksek kan basıncı değerleri yani hipertansiyon olarak kabul edilir. Primer kan basıncı yüksekliği (hipertansiyon) belirli bir neden olmaksızın yükselmesidir ve hipertansif hastaların %95' lik büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Sekonder hipertansiyon ise temelde var olan bir hastalık belirtisi ile ilgilidir ve bu hastalığın komplikasyonu olarak gelişir. Hipertansif hastaların yaklaşık %5-10 ' luk küçük bir kısmını oluşturmakta ve genç yaştaki insanlarda görülmekte (Sağlam ve ark., 2008; Dilek ve Arık, 2017; Çağlı ve Aras, 2009; Alpert ve Rippe, 2003).

### **4.2. Anestezi**

Anestezi kelime anlamı olarak “hissizlik, duygusuzluk” olarak açıklanmaktadır. Anestezi bir uzman doktor tarafından uygulanması gereken işlemdir. Ameliyat sürecinin güvenli, sağlıklı, hastanın ağrı duymaması amaçlanarak yapılan ve hastanın ameliyat sonrasında bu süreci hatırlamaması için geliştirilmiş tıbbi uygulamanın adıdır. Uygulanan anestezi sonrasında titreme hasta üzerinde en çok rastlanan komplikasyonlardan olup, genel anesteziden sonra %5-65, epidural anestezi sonrasında ise %30 oranında görülmektedir. Genel anestezi, bölgesel anestezi olmak üzere üç çeşit anestezi vardır ( Ekin ve ark., 2013).

#### **4.2.1. Genel Anestezi**

Hastanın yapılan anestezi tarafından bilincinin tamamıyla kapalı olduğu durumdur. Genel anestezinin uygulanma şekli damardan yapılarak ya da solunum yoluyla verilmektedir. Her hastanın sağlık problemlerine ve özelliklerine göre ayarlanarak uygulanmaktadır.

#### **4.2.2. Lokal Anestezi**

Küçük cerrahi işlemler için yani hastanın sadece uygulama yapılacak alanının uyuşturulması işlemine lokal anestezi denir.

#### **4.2.3. Bölgesel Anestezi**

Vücutun belirli bir kısmının (göğüs, parmak, bacak vb.) lokal anestezi ilaçlarının ilgili sinirlere yakın olan yere uygulanarak uyuşturulmasıdır. Bölgesel anestezinin epidural, spinal ve sinir bloğu gibi çeşitleri bulunmaktadır ( Ekin ve ark., 2013; Karaaslan ve Öztürk S., 2009; <http://webb.deu.edu.tr/anestezi/index.php/anestezi-hakk-nda-hasta-bilgilendirme/197-anestezi-nedir> Erişim Tarihi: 10 Kasım 2019).

#### **4.3. Klonidin Hidroklorür**

Klonidin hidroklorür  $\alpha$ -2 reseptörlü antihipertansif bir ajandır. Klonidin (Catapresan), esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Narkotik, alkol ve uzun süreli nikotin (sigara) kullanımını hafifletmede kullanılmaktadır (Bergendahl, 2002).

Klonidin, santral ve periferik sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak kan basıncını düşürdüğü görülmüştür. Bu olay kan damarlarının rahatlamasını ve kalbin daha yavaş atmasını sağlamaktadır ( Houston C. Mark, 1981, Sülayman O. ve ark., 2008, <https://saglik.sozlugu.org/clonidine-hydrochloride/> Erişim Tarihi: 10 Kasım 2019 ).

Klonidin, antihipertansif, analjezik, sedasyon ve titreme önleyici etkisi olan bir  $\alpha$ -2 adrenerjik agonisttir ( Panduwaty ve ark., 2015).

Spinal anestezi sırasında klonidin, bloğun başlangıcını azaltmak, derinliğini arttırmak, süresini uzatmak, cerrahi alanda kanama miktarını azaltmak için ve ek lokal anestezi olarak kullanılmaktadır. Lokal anestetik dozu, sistemik absorpsiyonu azaltır ve bu nedenle yan etkileri önlemiş olur ( Braga ve ark., 2016; Gönül ve ark., 2009; Hekimoğlu ve ark., 2007).

Klonidin merkezi olarak hareket eden, bazı  $\alpha$ -1 agonist özelliklere sahip seçici bir  $\alpha$ -2 adrenerjik agonisttir. Klinik çalışmalarda lokal anestetik selüzyonlara klonidin eklenmesi, daha hızlı bir başlangıç süresine, ameliyat sırasında duyu bloğunun uzamasına postoperatif analjeziye neden olmaktadır (Anindya ve ark., 2018; Hekimoğlu ve ark., 2007 ).

Klonidin, çocuklarda temel olarak benzodiazepinler ile birlikte yatıştırıcı olarak ve yoğun bakım ünitelerinde uzun süre sakinleştirici ilaçların uygulanmasından sonra yoksunluk semptomlarını önlemek için kullanılır.

Klonidin, şiddetli kanser ağrısının tedavisinde , menopoz ile ilişkili migren baş ağrısı ve sıcak basması gibi huzursuzlukları azaltmaya yardımcı. Aynı zamanda ishal, dışkı tutamama, bağırsak yetmezliği ve kolera ile ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır ( Ashley ve ark., 2004).

#### **4.3.1. Alfa-2 Agonist**

Alfa-2 adrenerjik agonistler, beyinden orijin olarak inen noradrenerjik sistemler medulla spinalis seviyesinde ağrı kontrolüne katkıda bulunmaktadır.  $\alpha$ -2reseptörler, merkezi ve periferik sinir sistemi süresince özellikle, pontin locus coeruleus, medullospinal yollar, rostral ventrolateral medulla ve omuriliğin dorsal boynuzunda yayışmaktadır. Alfa-2 agonist ajanları, bu merkezlerde nöromodülasyona neden olmakta ve bu da solunum tahribatı üzerinde çok az etkisi olan sedasyon, analjezi, vazodilatasyon ve brodikardiyaya neden olmaktadır.

Bu grupta 2 çeşit ilaç bulunmaktadır bunlar, klonidin ve deksmedetomidindir. Yoğun bakım ünitesinde veya daha küçük prosedürler için sedasyon sağlanması, genel ve bölgesel anestezi, analjezi ve premedikasyon ajanı olarak yer almaktadır (Gürel ve Timlioğlu, 1996; Giovannitti ve ark., 2015).

#### 4.3.1.1. Klonidin hidroklorür'ün kimyasal ve fiziksel özellikleri

**Kimyasal ismi:** N-(2,-diklorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amin;hidroklorür.

**Kapalı formülü:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub> dür.

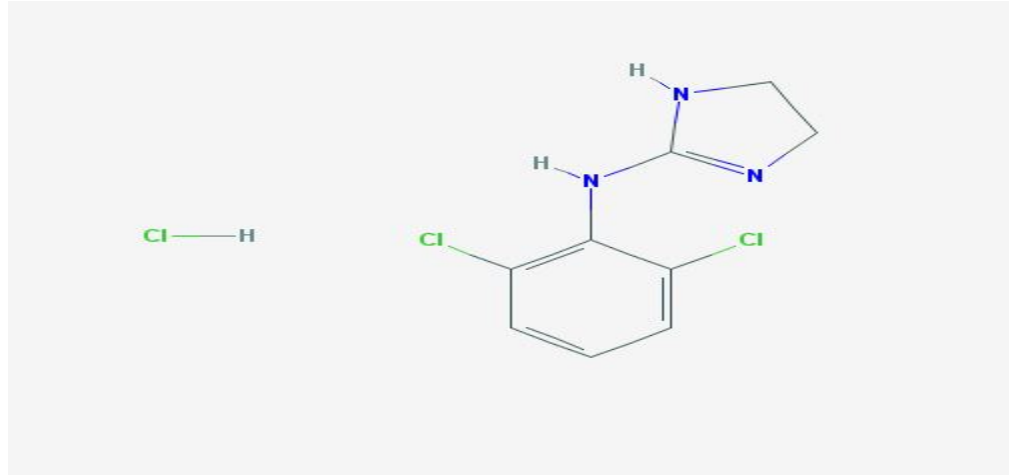
**Molekül kütlesi:** 266,55 g/mol' dür.

**Kimyasal olarak:** Beyaz renkli billur yapıda bir tozdur.

**Çözünme:** Su ve metanolde serbest çözünme göstermektedir.

**pKa değeri:** 3,5 ~ 5,5

**Kimyasal görünümü:**



Şekil 1. Klonidin hidroklorür'ün kimyasal yapısı

#### **4.3.1.2. Klonidin hidroklorür'ün farmakokinetik ve farmakolojik özellikleri**

Klonidin selektif alfa-2 adenoreseptört agonisti olmakla birlikte merkezi sempatik akışı inhibe etmektedir. Sempatikliği azaltır, temel kan basıncının, kalp atım hızını ve kardiyak outputu düşürmektedir. Opioidlerden farklı olarak depresyonu meydana getirmez fakat periferik alfa 1 reseptörlerini uyararak geçici bir vazokonstriksiyon yapabilir. Uygulanan tedavi birden kesildiği takdirde hastada hipertansiyon gelişebilir. Klonidin opioid kesilmesi sırasında hastada görülebilecek semptomları ortadan kaldırır.

Klonidin hidroklorür farmakokinetik etkisi oral olarak 30-60 dakikada başlar ve 8 saat sürmektedir. Analjezik etkisi epidural spinal analjezide ise 30-60 dakika içerisinde başlayıp 3-4 saate sürmektedir

([http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/raporlar/agri\\_v\\_akilci\\_analje/18.pdf](http://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/raporlar/agri_v_akilci_analje/18.pdf) Erişim Tarihi: 6 Aralık 2019).

#### **4.3.1.3. Klonidin hidroklorür ile yapılan bilimsel çalışmalar**

Goede A.L., ve arkadaşları sulu bir klonidin hidroklorür formülasyonu geliştirmişler. Klonidin hidroklorür analizi için HPLC yöntemini kullanmışlardır. Mobil faz olarak 45:55 (h/h) 1,0 mL/dak akış hızında, kolon sıcaklığı  $40 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  tutulmuş. Dalya bayu 230 nm olarak bulunmuşlardır ( Goede ve ark., 2012).

Haggag R. S., ve arkadaşları klonidin hidroklorür' ün belirlenmesi için hızlı, hassas ve seçici üç yöntem geliştirmişler. İlk yöntem için 0,98-4,8 mg/mL konsantrasyonda 228,4 nm' de spekturum ilk türev sinyalleri alınmış. İkinci yöntemde 2,6-dikloroanalinin ilk türev tepkisinin 2,4-16,8 mg/mL konsantrasyonda 300,8 nm' de kloninidin hidroklorür'den etkilenmeden ölçülmesini sağlamışlar. Üçüncü yöntemde 0,8-4,0 mg/mL konsantrasyonda 498nm' de ölçülmüş. Çalışma sonucunda klonidin hidroklorürün türev oranlı spektrofotometrik yönteminde uyum içinde olduğu bulunmuş (Haggag ve ark., 2010).

Walters M. S., ve Stanys B. D. Klortalidon ve klonidin hidroklorür' ün kombinasyonlarının belirlenmesi için hızlı, ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografik yöntemi uygulanmışlar. 15 mg/ tablet klortalidon %50 metanol ile 5-6nm' de küresel silika üzerinde kromatografiye tabi tutulmuş. Klonidin hidroklorür'ü ise 0,1 veya 0,2 mg/mL tablet ağırlığında, pH-7,9 fosfat tampon mobil fazında %65 metanol ile 5-6 nm' de küresel silika üzerinde kromatografiye tabi tutmuşlar. Her ikisi de 245 nm' de spektrofotometrik dedektör ile belirlenmiş. Numuneden gelen ilaçların ortalama geri kazanımları sırasıyla %100,3 ile %99,7 bulunmuş (Walters ve arkadaşı, 1983).

El-Yazbi A. F., ve arkadaşları klonidin hidroklorür' ün belirlenmesi için iki yöntem uygulamışlar. Renkli ürün oluşturmak için ilacı 2,3-dikloro-5,6-dikiano-1,4-benzokinon ile reaksiyonuna dayanan basit ve hızlı bir spektrofotometrik yöntem 455 nm' de maksimum emilim sağlamışlar. Yüksek bir türev elde etmek için ise klonidin hidroklorürün 1-dimetilaminonaftalen-5-sülfonil klorür ile reaksiyonuna dayanan çok hassas florimetrik bir yöntem geliştirmişler. Her iki yöntem içinde göreceli standart sapmanın %2' den az olduğu belirlenmiş (El-Yazbi ve ark., 1986).

Gondaliya K., ve arkadaşları farmasötik formülasyonlarda Klonidin hidroklorür ve hidroklorotiyazidin eşzamanlı tahmini için ters fazlı yüksek performanl sıvı kromatografik yöntem geliştirmişler. Ayrılma mobil faz olarak kolonu, asetonitril ve metanol ile 0,7 mL/dk akış hızında ve 217 nm gerçekleştirilmiş. Klonidin hidroklorür ile hidroklorotiyazidin tutulma süreleri sırasıyla 6,77 ile 5,46 dk, doğrusallıkları ise 0,5-10 µg/mL ve 50-250 µg/mL olarak bulunmuş. Geri kazanım yüzdeleri %99,00-101,00 arasında olduğu tespit edilmiş. Geliştirilen yöntemin her iki madde içinde doğru, kesin, seçici ve hızlı olduğu belirlenmiştir (Gondaliya ve ark., 2014).

Danafar H., ve Hamidi M., insan plazmasında Klonidin hidroklorürünün atanması için basit ve hassas yüksek performanslı sıvı kromatografi- elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi yöntemi uygulanmış. Asetonitril-su 60:40 (h/h) ve %0,2 formik asit 20 µL numuneden oluşan mobil faz bir ZORBAX-XDS kolonu kullanılarak kromatografik olarak analiz edilmiş. Standart eğri 0,01-10,0 ng/mL konsantrasyon aralığında doğrusal ölçüm sınırı ise (LOQ) 0,01 ng/mL (Danafar ve Hamidi, 2016 ).

Wei Q. Y., ve arkadaşları nötr kromatografisi ile birleştirilmiş iyon çifti HPLC kullanarak Zhenju Jiangya tabletlerinde klonidin Hidroklorürü belirlemek için yöntem geliştirmişler. Numune, nötr Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve asidik pH'ta ters fazlı iyon çifti kromatografisi ile ölçülmüş. CLN 1,1-11,0 µg/mL (r=0,9993) aralığında ve ortalama geri kazanımı %96,5-99,3 ( RSD 2,1-4,8) olarak belirlenmiş ( Wei ve ark., 2006).

Epstein J. B ve arkadaşları nöropatik ağrı ve nevrалji tanısı konulan hastalar üzerinde çalışma yapmışlar. Klonidin (0,2 mg/g) krem bazda hazırlayıp ağrı olan bölgelere günde dört kez uygulamışlar. Nöropatik ağrısı olan hastalarda yanma şiddetinde %3' lük bir azalma görülmüş. Nevralji özellikleri olan hastalarda ise %54' lük azalma görülmüş. Yapılan bu klinik çalışmada, tropikal klonidin oral nevrалji benzeri ağrılı hastaların tedavisinde etkili olabileceği görülmüştür ( Epstein ve ark., 1997 ).

PJ D ve arkadaşları, perioperatif olarak klonidin ve aspirini uygulamak için hastaları iki gruba ayırmışlar. Klonidin oral uygulanacak hastalara ameliyat öncesi 2 mg , ameliyattan 72 saat sonra 0,2 mg klonidin/ gün salınımı olarak verilmiş. Aspirin uygulanacak olan hastalara ise ameliyat öncesi 200 mg oral uygulama ve ameliyat sonrası 100 mg/gün verilmiş. Yapılan bu istatistiksel değerlendirmeler sonucunda klonidin ve aspirin alan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (PJ D. ve ark., 2014).

Panduwaty L., ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada spinal anestezi ile sezaryen yapılan hastalarda titreme insidansını azaltmada klonidin ile tramodal kullanımını karşılaştırmışlardır. İstatistiksel olarak t testi, ki-kare testi ve Fisher's Exact testini uygulamışlar. Klonidin grubunda üreme insidansının hem ameliyathanede (%3,44 ve %10,34) hem de iyileşme odasında (%3,44 ve 17,24 ) tramadol grubundan daha az olduğunu görmüşler. Yaptıkları bu çalışma sonucunda, sezaryen için spinal anestezi öncesi intravenöz olarak 0,5 mg/kg klonidin intravenöz olarak uygulanmasının titreme yan ekilerinin azaldığını göstermiştir ( Panduwaty ve ark., 2015).

## **4.4. Metaller**

### **4.4.1. Çinko ( Zn )**

Çinko, insan vucudunda demirden sonra en fazla bulumakta olan ikinci element olmakla birlikte dışarıdan alınması zorunlu olup, normal büyüme ve düzenli bir metabolizma için gereklidir. İnsan vucudunda sürekli alınmasına rağmen dokularda birikimn meydana gelmemektedir. Baklagiller, tahıl ürünleri, fındık, ceviz, bitkilerde, deniz ürünlerinde ve hayvansal ürünlerde (kırmızı et) yüksek miktarda bulunmaktadır. İnsan vucudunda enzimatik fonksiyon aktivitesinin devamı bakımından önemli olmakla birlikte kimyasal özelliklere bağlı kalınarak, biyolojik anlamdada yararları bulunmaktadır.

Çinkonun insan vucudunda, metabolik olaya katkı sağladığı , toksikolojik etki göstermekle birlikte eksikliğinde ise, büyüme ve gelişmede gerilik, kemiklerde ağrı, vücutta açılan yaraların uzun sürede iyileşme göstermesi ve çinkonun eksikliği bağışıklık sisteminide negatif yönde etkilediği bilinmektedir.

Çinkonun organizma içinde bulunduğu yerlerden bir tanesi de vücut sıvısıdır ve hücrenin iç kısmında düzenleyici etkiye sahiptir. Çinko, proteinlerin iç yapısına girerek hareketli blgesibe bağlanmakta ve çeşitli reaksiyonların oluşmasını sağlamaktadır ( Akdeniz ve ark., 2016; Dündar ve ark., 2012 ).

### **4.4.2. Bakır (Cu)**

Bakır, tabiatta farklı bir çok kltelerde, minerallerde bulunmakla birlikte ayrıca insan vucudu açısından oldukça önem taşıyan mikro besin elementi olarak bilinmektedir. İnsan vucudundaki iç organların bazılarında değerli bir bileşeni oluşturmakla birlikte, insan metabolizması için gerekli olan eser elementlerden birisi ve biyokatalizör göreve sahiptir.

Bakır insan vucudundaki demerin hemoglobine bağlanması için önemli bir elementtir. Bakır yoğunluğunun fazla olması durumunda dokulardaki konsantrasyonunun yüksek değerlere ulaşmasından dolayı bir çeşit toksit element

olarak bilinmektedir. İnsan vücudunda bakırın eksikliği sonucunda, anemi (kansızlık), zeka geriliği, kemik yapısında bozukluklar ve cilt hastalıklarına sebep olduğu belirlenmiştir (Dündar ve ark., 2012; Ozbolat ve ark., 2016).

#### **4.4.3. Kadmiyum (Cd)**

Kadmiyum, ağır metal ve toksitte olmakla birlikte topraklarda yetişmekte olan yeşil sebzelerde, kereviz, havuç, patates ve tahıl çeşitlerinde kontamine halinde olmasına bağlı olarak yüksek derişimlerde bulunmaktadır. Kadmiyum seviyesinin oldukça fazla olduğu besinler, deniz canlıları ve yaban mantarları olarak belirlenmiştir. Kadmiyumun insan vücuduna alınmasının en kolay yolu içme sularından geçmektedir. İnsan vücudunda bulunmakta olan örnek olarak çinko, kalsiyum, demir ve bakır gibi, istenilen seviyede olmaması durumu vücut içerisindeki kadmiyum seviyesini arttırmaktadır. Uzun süreli kadmiyuma maruz kalındığında en çok etkilenecek organ böbrekler olmakla birlikte düşük derimlerde kadmiyum ile temas etmeye karşılık olarak kemiklerde kayıplara sebep olabileceği belirlenmiştir (Çağlarımak ve Hepçimen 2010; Ören ve ark., 2011)

#### **4.4.4. Kalsiyum (Ca)**

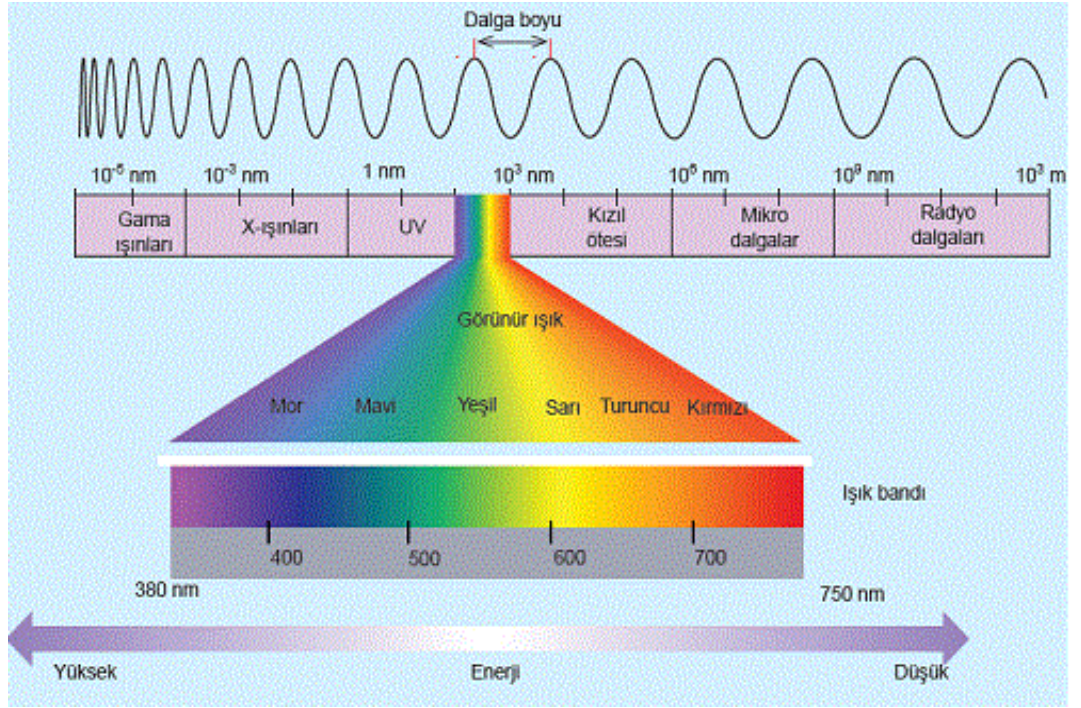
İnsanlarda en çok bulunmakta olan mineraldir ve beden sağlığı açısından zaruridir. Sinir sistemi, kas, kemik ve tiş sağlığı açısından değerli bir mineraldir. Kalsiyum vücuttaki emiliminin gerçekleşmesi için, C ve D vitaminleriyle birlikte alınması ön görülmüştür. Brokoli, tofu, kapari ve süt ürünleri kalsiyum bakımından oldukça zengindir. Kalsiyumun eksik alınması durumuna karşılık dişlerde bozulmalara, kemik yapısının yumuşamasına ve buna bağlı olarak gelişim bozukluklarına neden olduğu görülmüştür. Vücuda fazla miktarda alınması durumunda ise, böbreklerde taş, tansiyon problemleri ve vücudun içerisinde kireçlenmelere sebep olmaktadır (Bakla,2018), <https://getappvice.com/tr/kalsiyum-yararlari-iceren-besinler-ve-kalsiyum-eksikliginin-sonuclari/> 6 Aralık 2019).

#### **4.4.5. Magnezyum (Mg)**

Magnezyum, deniz mahsülleri, yeşil sebzeler, tahıl ve etlerde bolca bulunmakta olan değerli bir besin kaynağıdır. Vücuttaki magnezyum, kan basıncını normal seviyelerde tutmada, kan şekerini düzenlemede ve hücrelerde enerji üretimini sağlamaktadır. Vücutta magnezyum eksikliğine sebep olan nedenler arasında, yeteri kadar dinlenmemekten meydana gelen halsizlik, düzenli beslenme alışkanlığının olmaması ve istifra sayılmaktadır. Magnezyum eksikliğinde ise, odaklanma problem, dikkat dağınıklığı ve kaslarda şiddetli krampların oluşabileceği belirtilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, magnezyum değerinin vücutta bulunması ön görülen değerlerde tutulması gerekmektedir (Özgürtaş ve ark., 2002).

#### **4.5. Işığın Absorpsiyonu ve Spektroskopi**

Farklı dalga boylarında ışın içeren bir demet şeffaf ortamdan geçerken içerisindeki bazı dalga boylarının kaybolmasıyla gerçekleşen bu olaya ışığın absorblanması adı verilir. Absorpsiyon ışık enerjisi maddesinin molekül, iyon veya atom gibi taneciklere aktarılır. Böylece ışının enerjisini absorbe etmesiyle yüksek enerji seviyelerine ulaşarak molekül uyarılmış duruma geçer. Uyarılmış haldeki atom ya da molekül absorpladığı ışık enerjisini geri vererek tekrar ilk haline yani temel haline döner. Bir maddedeki temel ve uyarılmış durumdaki haller arasındaki enerji seviyeleri birbirinden farklıdır ve her maddeye özgün absorpsiyon spektrumları vardır.



Şekil 2. Elektromanyetik spektrum

Elektromanyetik spektrumdaki maddelerin veya cisimlerin özelliklerini ışık ve parçacık gibi etkenler kullanılarak çeşitli tekniklerle incelenmesine spektroskopi adı verilir.

Spektroskopik yöntemler yapılan çalışma esnasında, madde tarafından absorblanan ışınımın dalga boylarının saptanmasına "spektrofotometri" adı verilir (Gündüz, 1999; Xing ve ark., 2018; Şengül, 1984; Tunalı ve Özkar, 2009).

#### 4.5.1. Absorpsiyon Yasası

##### 4.5.1.1. Beer Yasası

Monokromatik bir ışık bir çözültiden geçerken absorpsiyona uğraması sonucu, gücündeki azalış çözültideki çözünmüş madde konsantrasyonuna bağlı olduğunu gösterir. Beer yasası, ışın demetindeki zayıflama ile absorplayıcı türün derişimi ve demetin numunedeki kat ettiği kat ettiği yol arasındaki ilişkiyi gösterir. Bunun matematiksel olarak denklem 1' de gösterilmekte olup, Beer yasası olarak bilinmektedir.

$$A = \log T = \log \frac{I}{I_0} = k' C \quad (1)$$

##### 4.5.1.2. Lambert Yasası

Monokromatik yani tek dalga boyundaki ışık saydam bir ortamdan geçtiği sırada gücündeki azalış ortamın kalınlığına bağlıdır. Bu durum aşağıdaki denklem 2'de gösterilmektedir.

$$\log \frac{I}{I_0} = -k b \quad (2)$$

$P_0$ : Gelen ışığın şiddeti

$P$ : Ortamdan geçmiş olan ışığın şiddeti

$b$ : Ortamın kalınlığı (cm)

$k$ : Işığın dalga boyuna ve absorblayıcı ortamın cinsine bağlı katsayı

##### 4.5.1.3. Lambert-Beer Yasası

Bu iki yasa , denklem 1 ve denklem 2 tek bir yasa halinde birleşmesi sonucunda Lambert-Beer yasası elde edilmiştir ve denklem 3' de gösterilmiştir.

$$\log \frac{I}{I_0} = -k' C b \quad (3)$$

a, absorptivite sabitidir, birimi;  $L.g^{-1}.cm^{-1}$  dir. Eğer birimi mol/L olursa absorptivite yerine molar absorptivite olarak adlandırılır ve sembolü  $\epsilon$  ifadesi ile gösterilir.

Bu yasa konsantrasyonu değiştikçe disasyasyon derecesi ve kompleksleşme derecesi değişen çözeltilerde uygulanamaz (Gündüz, 1999; Biryol, 1995; Kılıç ve Yılmaz, 2004; Rocha ve ark., 2018) .

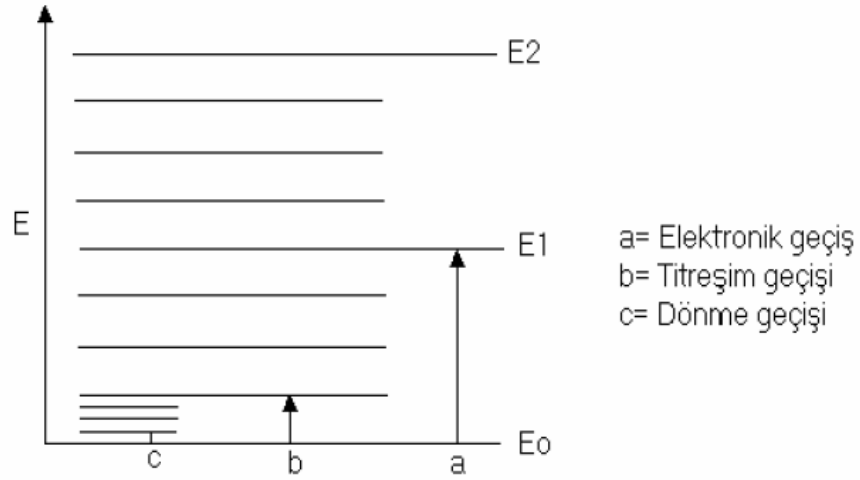
#### 4.5.2. Moleküler Absorpsiyon ve Emisyon

Moleküler emisyon; moleküller, atomlar gibi ideal enerjiye sahip fotonlarla etkileşerek fotonları absorbe ederler ve uyarılmış bir hal alırlar yani kararsız duruma geçerler. Fazla enerjiye sahip moleküllerse bu halden kurtulmak için enerjilerini yayarlar ve kararlı bir hal alırlar.

Moleküler spektrum, elektronik düzeyler arasındaki geçişlere ilave olarak dönme ve titreşim enerji seviyeleri arasındaki geçişleride içerir. Böylece molekülün toplam enerjisi,

$$E_{\text{toplam}} = E_{\text{dönme}} + E_{\text{elektronik}} + E_{\text{titreşim}}$$

eşitliği ile belirlenir. Bir UV veya görünür bölge absorpsiyon spektrum bantları, moleküldeki bağ elektronlardan herhangi bir tanesinin absorplaması sonucunda moleküle ait elektronik enerjisinin beraberinde, dönme veya titreşim enerji düzeylerini de değiştirebilir. Bu nedenle moleküllerin atomik absorpsiyon spektrum bantlarının farklı dalga boylarında keskin çizgiler halinde olmasına yol açarken, moleküler absorpsiyon spektrum bantlarının ise, birçok dalga boyunu içerisine alan geniş çizgiler şeklinde olmasına neden olur. Dolayısıyla, bu olayda atomik absorpsiyon spektrum bantlarının birbirinden ayrılması sağlanmış olur. Dönme enerjisi, yaklaşık  $10^{-12}$  ila  $10^{-13}$  saniye, titreşim enerjisi ise  $10^{-14}$  saniye kadar bir sürede tamamlanırken, elektronik etkileşim ise  $10^{-15}$  saniye de gerçekleşir.



**Şekil 3.** Elektronik enerji seviyelerinin arasında oluşan geçişler

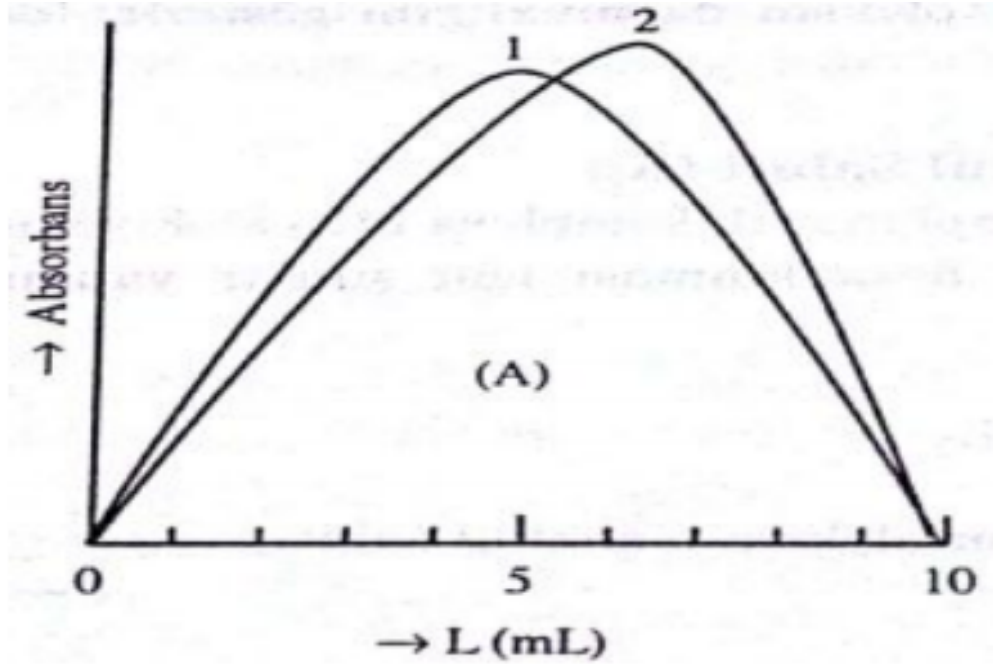
Atomlar birbirine yeteri kadar yaklaşması sonucunda moleküller oluşurken, enerjileri birbirine yakın olan atomik orbitallerin örtüşmesi sonucu moleküler orbitaller oluşmaktadır. Moleküldeki elektronlarda bu moleküler orbitallere Pauli Dışlama ilkesi ve Hund kurallarına göre yerleşir. Diatomik bir molekülde, her bir atoma yönelik bir çift orbitalden bir çift moleküler orbital oluşur. Bunlardan birisi, enerjisi atom orbitallerinin enerjisinden daha az olan, yani molekülü oluşturduğu atomlardan daha kararlı kılan moleküler bağ orbitalleridir. Diğeri ise, enerjisi atomik orbitalden daha çok olan moleküler karşı bağ orbitalidir.

Bağlayıcı moleküler orbitaller sembolleriyle gösterilirken karşıt bağlayıcı orbitalleri belirtirken ise sembollerin üzerlerine bir yıldız konulur ve  $\delta^*$ ,  $\pi^*$  şeklinde gösterilir. S orbitaliyle başka bir s orbitalinin örtüşmesi sonucunda  $\delta$  ve  $\delta^*$  moleküler orbitalleri oluşur. Bir  $P_x$  orbitali ile başka bir  $P_x$  orbitalinin üst üste örtüşmesi sonucunda düşük enerjili molekül bağ orbitalleri oluşurken,  $P_y$  ve  $P_z$  orbitallerinin yan yana örtüşmesi sonucunda ise  $\pi$  ve  $\pi^*$  sembolleri ile gösterilen moleküler orbitaller ortaya çıkmakta. Ayrıca, moleküllerde bağlanmaya katılmamış serbest elektronların yerleştiği orbitaller n orbitaliyle gösterilmektedir (Tunalı ve Özkar, 2009; Kılıç ve Yılmaz, 2004).

## 4.6. Kompleks Stokiyometrisinin Tayini

### 4.6.1. Devamlı (sürekli) değişmeler yöntemi

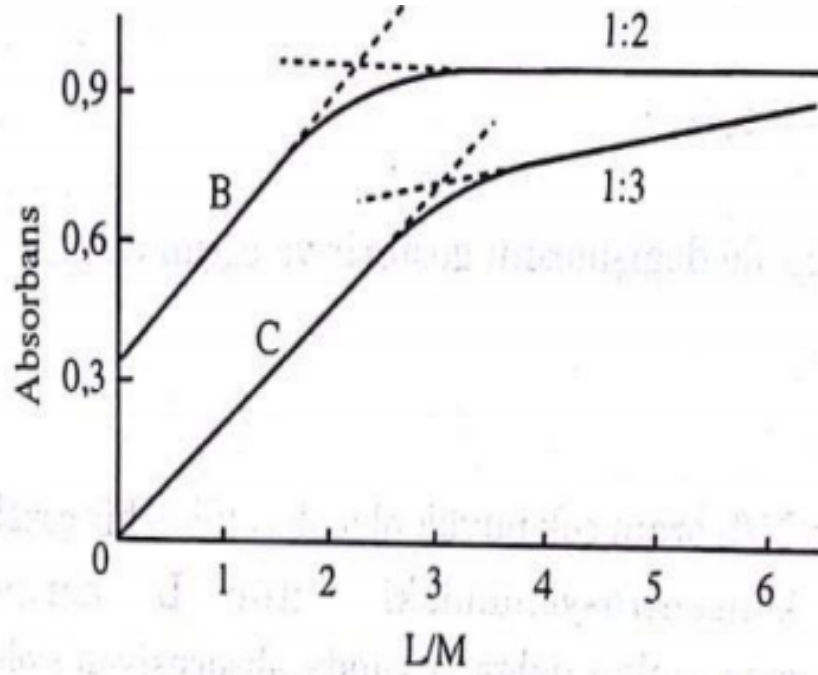
Bir geçiş metali iyonu, kompleksindeki metal/ligand oranı, yani kompleksin stokiyometrisi belirlenir. Öncelikle bir metal iyonu (M) ile bir ligantın (L) uygun bir çözücü ile maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunun bulunması gerekmektedir. Maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunu tespit edebilmek için, bir metal iyonu ve ligandan oluşan karışım kompleksin spektrumu alınır.  $C_M$  ve  $C_L$  için uygun çözücü kullanılarak, ligand:metal oranı 10:0 ve 0:10 arasında olan birkaç dizi kompleks çözeltisi hazırlandıktan sonra maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyunda fotometrik olarak absorbans değerleri ölçülür. Ayarlanmış olunan dalga boyunda absorbans değerleri ölçülür. Bu absorbans değerleri ligandın hacmine karşılık grafiğe geçirilir ve böylece şekil 4' deki gösterilmiş olunan grafik elde edilir.



Şekil 4. Kompleks bileşiminin devamlı değişmeler metodu ile tespiti

#### 4.6.2. Mol Oran Yöntemi

Mol oran yönteminde stokiyometrisi bilinmeyen kompleks için metal iyonun sabit tutulup farklı konsantrasyonlarda ligand içeren bir dizi çözelti hazırlanır. Daha sonra uygun konsantrasyonda ligand ve metal iyonu çözeltisinden alınan belirli bir hacimdeki çözeltiler karıştırılır ve karışımın spektrumu alınır. Spektrumda komplekse ait absorpsiyon piklerinden maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu belirlenir. Ardından değişen değişimlerde ligand ya da metal iyonu içeren bir dizi çözelti hazırlanır. Bu çözeltilerdeki M/L derişim oranı 0,1-10 ya da L/M oranı 0,1,2,3...10 arasında olacak şekilde ayarlanır ve çözeltilerin absorbansları kompleksin maksimum absorbans yaptığı dalga boyuna (boyunda) ayarlanıp sırasıyla ölçülür. Bulunan bu absorpsiyon değerleri, M/L 'ye veya L/M 'ye karşı grafiğe geçirilir. Böylece kompleksin stokiyometrik oranı şekil 5 'deki eğrilerin birbirine doğru uzatılmasıyla bulunur (Dölen, 2002; Gündüz, 1999).



Şekil 5. Kompleks stokiyometrik oranının mol oran yöntemiyle tespiti

#### **4.7. Yöntemin Validasyon Testi**

Validasyon yöntemin, sistemin veya cihazın önceden ayarlanmış optimum koşullarına uygunluk derecesini belirlemek amacıyla yapılmakta olunan işlemlerin hepsi olarak bilinmektedir. Yöntemin geçerlilik testi için kullanılmakta olunan istatistiksel parametreler şöyle sıralanmaktadır;

1. Doğruluk
2. Kesinlik
3. Aralık
4. Seçicilik ve hassasiyet
5. Doğrusallık ve kalibrasyon eğrisi
6. Miktar tayin alt sınırı (LOQ)
7. Gözlenebilme sınırı (LOD)
8. Kararlılık
9. Sağlamlılık

##### **4.7.1. Doğruluk**

Bir analitik metodun doğruluğu, bu metot ile elde edilen analiz sonuçlarının gerçek (teorik) değerlere olan yakınlığıdır. Bir başka ifade şekliyle doğruluk, eklenen ve bilinen madde miktarının geri kazanım yüzdesi ya da verimi olarak açıklanır.

##### **4.7.2. Kesinlik**

Bir analitik yöntemin kesinliği, önceden belirlenen koşullarda aynı örnekten birden fazla hazırlanan çözeltilerin ve tekrar tekrar yapılan analizlerin analiz sonuçlarının birbiriyle olan uyum ve yakınlığı olarak ifade edilir. Bağlı standart sapma %BSS ile verilir (Kılıç ve Yılmaz, 2004; Çağlar, 2011).

Tekrarlanabilirlik; Tekrarlanabilirlik, örnek matriksi içerisindeki aynı çözelti, aynı kişi, aynı cihaz, aynı laboratuvar ile 4-5 paralel tayin arasındaki uyum ve uygunluğu olarak tanımlanır.

Tekrar yapılabilirlik; Tekrar yapılabilirlik, farklı laboratuvarlar arası denemeler ile karar verilir (Türkmen, 2012; Çağlar, 2011).

#### **4.7.3. Aralık**

Kalibrasyon eğrisinde tayin edilebilen en düşük derişimden, doğrusallıktan sapma gösterdiği derişime kadar olan derişim aralığıdır.

#### **4.7.4. Seçicilik ve Hassasiyet**

Bir analitik yöntemin seçiciliği veya özgülüğü, beklenen kimyasal/fiziksel girişimler varlığında söz konusu analitin doğru şekilde ölçülebilme kabiliyeti. Yöntemin seçiliği tayin edilecek maddeyi, diğer maddelerin varlığında doğru ve güvenilir bir şekilde belirlenmesiyle sağlanır (Gonzales ve Herradar, 2007; Türkmen, 2011).

#### **4.7.5. Doğrusallık ve Kalibrasyon eğrisi**

Bir analitik işlemde bulunan minimum konsantrasyon ile maksimum konsantrasyona kadar bir seri çözelti hazırlayarak yapılmakta olunan bu işleme doğrusallık denilmektedir. Aralıklar belirlendikten sonra kullanılan çözeltinin konsantrasyon değerine karşılık gelen değerler grafiğe yazılarak bir kalibrasyon eğrisi elde edilmiş olunur. Elde edilen kalibrasyon eğrisinden faydalanarak, standart eğrinin korelasyon katsayısı, doğrunun denklemi, doğru eğimi ve kayım noktalarının standart sapması hesaplanır (Mazı, 2018; Demir, 2017).

#### **4.7.6. Miktar tayin alt sınırı (LOQ)**

Bir analitik yöntemin tayin alt sınırı belirlenen analiz koşullarında bir numunedeki en düşük analitik miktarı olmakla birlikte Kabul edilebilir doğruluk ve tekrarlanabilirlik ile tayin edilebilecek en küçük analitik konsantrasyonudur.

#### **4.7.7. Gözlenebilme sınırı (LOD)**

Bir yönteme ait gözlenebilme sınırı, yöntem ile gözlenebilen fakat kesin bir değer olarak nicelendirilemeyen en küçük analit konsantrasyonudur.

Yöntemin enstrümantal olup olmadığına bağlı olarak gözlenebilme sınırını belirleyebilmek için sinyal bazında, görsel değerlendirmeye ve eğimin standart sapmasına bağlı olarak yapılması gereken işlemlerdir (Gonzales ve Herradar, 2007; Srivatava ve Kumar, 2017; Çağlar, 2011).

#### **4.7.8. Kararlılık**

Kararlılık, yöntemin analiz süresine kadar saklanan numunelerin bozunmaya uğrayıp uğramadığından emin olabilmek için yapılan işlemlere kararlılık adı verilir. Analit çözeltisinin sıcaklık, hava, nem gibi parametrelere maruz kaldığında numunenin bozunmadan aynı kaldığı zaman tespit edilmeli ve tespit edilen bu bilgiler de literatür bilgileri ile desteklenmelidir ( Mazi, 2018).

#### **4.7.9. Sağlamlık**

Bir yöntemin sağlamlığı, aynı numunelerin çeşitli koşullar altında analiz yapılmasıyla elde edilen sonuçlar yöntemin güvenilirliğini ve tekrarlanabilirlik derecesini göstermektedir. Sağlamlığı etkileyen parametreler olarak farklı laboratuvarlar, farklı analistler (analizci) farklı reaktifler, sıcaklık, zaman, ortam koşulları olarak gösterilebilir (Tiwari ve Tiwari, 2010; Garcia ve ark., 2011; Srivatava ve Kumar, 2017).

## 5. YÖNTEM ve MATERYAL

### 5.1. Kullanılan kimyasal Ham Maddeler ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalar için Shimadzu UV-2550 (Almanya) markalı UV-Vis spektrofotometresi kullanıldı. Ölçümler esnasında, 1cm ışın yoluna ait kuvarz küvet kullanıldı. Kimyasal ve standart maddelerin tartımı için Scaltec Sba31 markalı analitik terazı, pH'sı ölçümü için Toledo markalı pH metre ile çalışıldı. Standart ve kimyasal maddelerin çözeltilerinin hazırlanması için bidestile su cihazı kullanıldı. Vorteks cihazı çözeltilerin homojen bir düzeyde karıştırılması amacıyla kullanıldı. İlaç etken maddesi ile metaller arasında oluşan komplekslerin stokiyometresinin belirlenmesinde kullanılmış kimyasal maddeler tablo 1' de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Deneysel çalışma sırasında kullanılan kimyasallar

Kimyasal maddeler	Alınan firma
$C_9H_{10}Cl_3N_3$	Sigma
$CH_4O$	Merck
$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Merck
$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Merck
$Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	Merck
$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$	Merck
$Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$	Merck

## 5.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması

### 5.2.1. Klonidin hidroklorür çözeltisi

Klonidin hidroklorür etken maddesinden 0,0333g tartılarak metanol:su (50:50 h/h) ile çözündürülüp ardından son hacme tamamlandı. Böylece  $5,0 \times 10^{-3}$  mol/L' lik stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak son konsantrasyon  $2,0 \times 10^{-3}$  mol/L' dir.

### 5.2.2. Bakır (II) çözeltisi

$\text{Cu}^{2+}$  nin stok çözeltisini hazırlamak için 0,0604g  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  tartıldı. Hazırlanan metanol:su (50:50 h/h) çözücüsü ile çözündürülüp son hacme tamamlandı. Böylece  $5,0 \times 10^{-3}$  mol/L' lik stok çözeltimiz hazırlanmış oldu. Stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak son konsantrasyon  $2,0 \times 10^{-3}$  M' dir.

### 5.2.3. Kadmiyum (II) çözeltisi

$\text{Cd}^{2+}$  için 0,0771g  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  alınarak metanol:su (50:50 h/h) çözündürülüp stok çözeltisi hazırlandı. Hazırlanmış  $5,0 \times 10^{-3}$  M' lik stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak son konsantrasyon  $2,0 \times 10^{-3}$  M' dir.

### 5.2.4. Çinko (II) çözeltisi

0,0744g  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  önceden hazırlanmış olan metanol:su (50:50 h/h) ile son hacme tamamlandı. Çalışma çözeltisi  $5,0 \times 10^{-3}$  M' lik stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak son konsantrasyon  $2,0 \times 10^{-3}$  M' dir.

### 5.2.5. Magnezyum (II) çözeltisi

Mg<sup>2+</sup> stok çözeltisi hazırlamak için 0,0641 g Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O metanol:su (50:50 h/h) karışımıyla 5,0x10<sup>-3</sup>M' lik çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltisinden gerekli seyreltmeler yapılarak son konsantrasyon 2,0x10<sup>-3</sup> M' dir.

### 5.2.6. Kalsiyum (II) çözeltisi

Ca<sup>2+</sup> için 0,0590g Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O tartılarak metanol:su (50:50 h/h) karışımı yardımıyla çözündürülüp son hacmine tamamlandı. Hazırlanan çalışma çözeltisi 5,0x10<sup>-3</sup>M' lik stok çözeltiden gerekli seyreltmeler yapılarak son konsantrasyon 2,0x10<sup>-3</sup> M' dir.

## 5.3. Deneysel Çalışmaların Optimum Koşullarının Belirlenmesi

Klonidin hidroklorürün Cu<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> ve Zn<sup>2+</sup> metal iyonları ile arasındaki kompleks oluşumlarının bulunmasına dayanan spektrofotometrik tayin için öncelikle analiz işleminde çözücü miktarını belirleyerek, değişik oranlarda metanol:su (20:60, 40:50 ve 50:50 h/h) karışımı hazırlayarak ilaç etken maddemiz klonidin hidroklorür' de çözünürlüğüne bakıldı ve en uygun çözücü ortamı metanol:su (50:50, h/h) karışımı olarak belirlendi. Klonidin hidroklorürün spektrumunu belirlemek için 5,0x10<sup>-3</sup> mol/L çözeltisinin 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı spektrumları alınarak absorbansı ölçüldü. Daha sonra, 5,0x10<sup>-3</sup> mol/L klonidin hidroklorür çözeltisinden 2,5x10<sup>-3</sup> mol/L ve 2,0x10<sup>-3</sup> mol/L çözeltilerini hazırlayıp 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı en uygun çalışma çözeltisi 2,0x10<sup>-3</sup> mol/L olarak tayin edildi.

Klonidin hidroklorürün metallerle oluşturduğu komplekslere ait spektrumların maksimum dalga boyunu belirlemek için çalışmalar yapıldı. Bu amaçla 5 deney tüpüne sırası ile 2,0x10<sup>-3</sup> mol/L lik klonidin hidroklorür çözeltisinden 1,0 mL ilave edildi. Daha sonra, bu tüplere ilave olarak 2,0x10<sup>-3</sup> mol/L lik Cu<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> ve Zn<sup>2+</sup> çözeltilerinden 1,0 mL ilave edilip tüplerin ağzı kapatıldı. 1-2 dakika boyunca vorteks yardımıyla karıştırıldıktan sonra her bir tüpün tanık deney çözeltisine karşı

190-400 nm aralığında spektrumları alındı. Ardından, kompleks çözeltilerin absorpsanları ölçülüp maksimum dalga boyları belirlendi.

Klonidin hidroklorürün LOD ve LOQ tayinleri için 6 farklı konsantrasyonda (0,066, 0,133, 0,266, 0,399, 0,533 ve 0,666 µg/mL) çözeltileri hazırlanarak 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltisine karşı spektrumları alınıp, absorpsanları ölçüldü. Ölçümler sonrası miktar tayini alt sınırı (LOQ) ve tespit sınırı (LOD) için günler içi ve günler arası 3 er kez tekrarlanarak yapıldı.

### 5.3.1. pH

pH' ı belirleyebilmek için ilk olarak  $2,0 \times 10^{-3}$  mol/L klonidin hidroklorür ile  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  karışımları 25,0 mL balon jøjede hazırlandı. Kompleks karışımların pH metre yardımıyla pH ölçümü yapıldı. Sonuç olarak klonidin hidroklorürün  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  arasında meydana gelen kompleksler için pH değeri 6,08 olarak ölçüldü.

### 5.3.2. Kompleks stokiyometrisinin belirlenmesi

$\text{Cu}^{2+}$ - klonidin hidroklorür,  $\text{Ca}^{2+}$ - klonidin hidroklorür,  $\text{Cd}^{2+}$ - klonidin hidroklorür,  $\text{Mg}^{2+}$ - klonidin hidroklorür ve  $\text{Zn}^{2+}$ - klonidin hidroklorür komplekslerinin stokiyometresi belirlenmesi için mol oran yöntemi göz önüne alınarak yapıldı. Bunun için  $2,0 \times 10^{-3}$  mol/L  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  çözeltileri hazırlandı.

Klonidin hidroklorürün  $\text{Mg}^{2+}$  metal iyonu için mol oranı 0-2 arasında olması koşuluyla standart çözeltileri hazırlandı. Ardından her tüp 2-3 dakika boyunca vorteks yardımıyla karıştırıldı ve kompleksler için önceden belirlenmiş olunan maksimum dalga boyunda absorpsan değerleri  $C_{\text{Ligand}}/C_{\text{metal}}$  oranları kullanılarak grafiğe geçirildi. Diğer 4 metal içinde aynı koşullar altında aynı işlemler yapıldı.

### 5.4. Klonidin Hidroklorürün Geri Kazanımı

Klonidin hidroklorürün geri kazanım hesabı için  $5,0 \times 10^{-3}$  M' lık stok çözeltisinden 1,0 , 1,5 , 2,0 , 2,5 ve 3,0 mL hacimler alınarak 10,0 mL' lik 5 ayrı balon jøjeye

aktarıp metanol:su karışımıyla tamamlandı. Hazırlanmış bu çözeltilerin 3' er defa 190-400 nm aralığında absorbans değerlerini ölçülüp ortalama değerleri alındı. Absorbans değeri ile konsantrasyon arasında grafik çizilerek ölçü eğrisi elde edildi.

Geri kazanımı hesaplayabilmek için 5 tablet ağırlığında çalışıldı. %80, %100 ve %120 için 2 tablet ağırlığında etken maddesi ile plasebo tartılarak havanda homojen şekilde karıştırıldı. Bu elde edilen karışımın içinden %80, %100 ve %120 için 1 tablet ağırlığı alınarak metanol:su (50:50 h/h) karışımıyla çözelti hazırlandıktan sonra süzgeç kağıdı yardımıyla süzüldü.

%80 verim için çözeltinin içinden 1,5 mL alınıp 3,5 mL seyreltildi, %100 için 1,0 mL alınıp 3,0 mL seyreltildi ve son olarak %120 için ise 1,0 mL alınıp 3,8 mL ye seyreltme işlemi yapıldı. Elde edilen çözeltiler 3' er kez 190-400 nm aralığında absorbans değerleri ölçüldü ve ortalama değerleri alındı. Absorbans değerleri ile ölçü eğrisinden elde etmiş olduğumuz regresyon denkleminde yerine konulup, grafik yardımıyla bilinmeyen örneğin konsantrasyon değeri bulundu. Son olarak aşağıdaki eşitliği kullanarak 1 tabletteki klonidin hidroklorürün miktarını ve üç farklı yüzdelerde geri kazanımları hesaplandı.

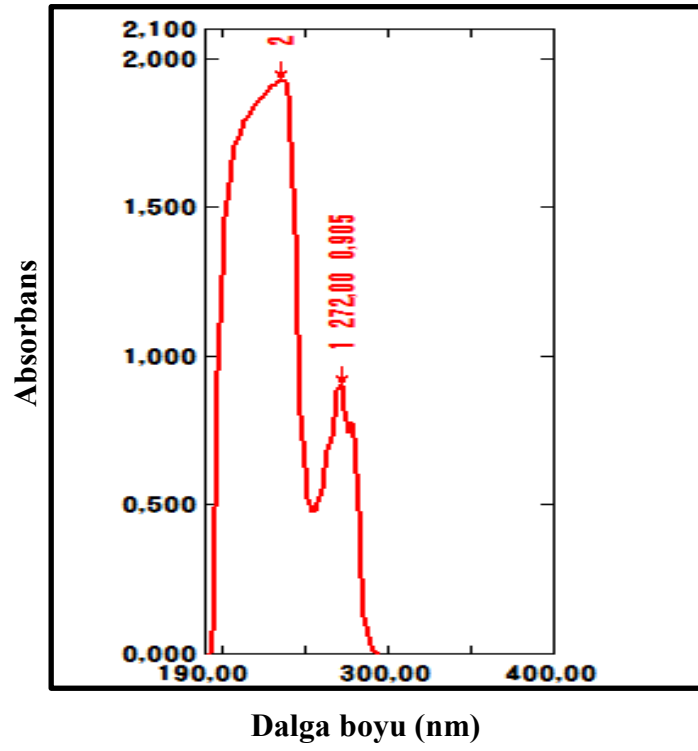
$$n(\text{mg}) = (C \text{ mol/L}) \times (\text{Molekül ağırlığı}) \times (50,0 \text{ mL} / 1 \text{ tablet}) \times (\text{seyreltme faktörü}) = \dots \text{ mg} / 1 \text{ tablet}$$

$$\% \text{ geri kazanım} = (\text{Bulunan CLN HCl miktarı}) / (\text{Tartılan CLN HCl miktarı}) \times 100$$

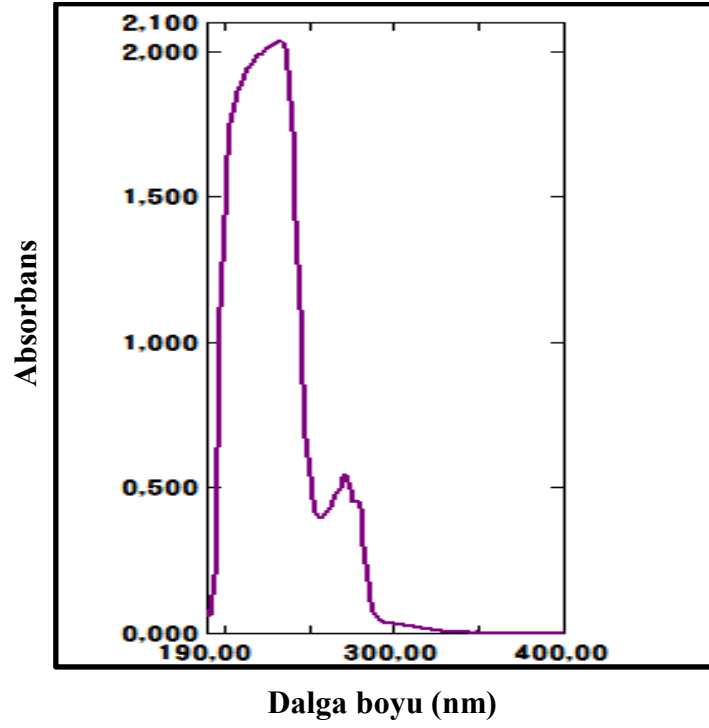
## 6. BULGULAR

### 6.1. Klonidin hidroklorür ve metal komplekslerin spektrumları

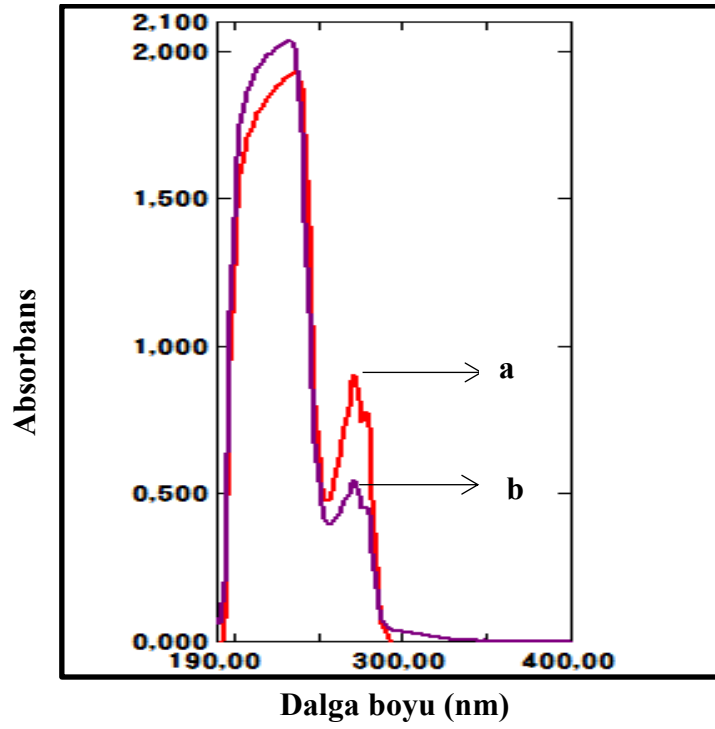
Çalışma çözeltileri 190-400 nm dalga boyu aralığında tanık deney çözeltilisine karşı absorpsiyon spektrumları alındı.



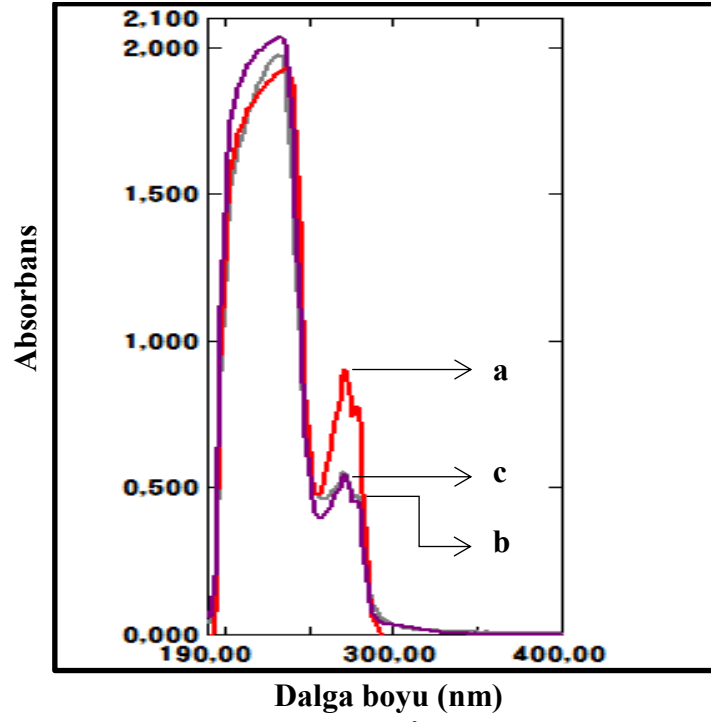
Şekil 6. Klonidin hidroklorür' ün ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) spektrumu



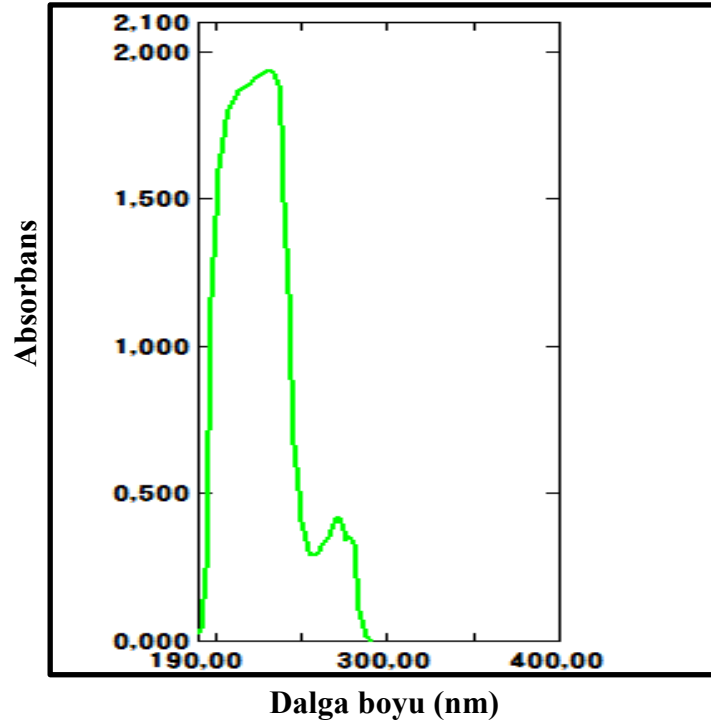
Şekil 7. Klonidin hidroklorür – Cu<sup>2+</sup> (2,0x10<sup>-3</sup> M) spektumu



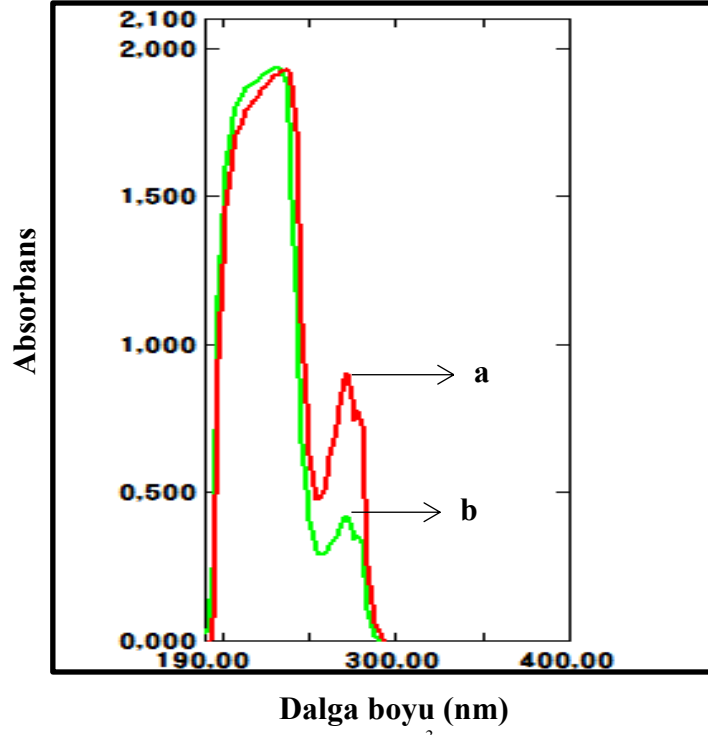
Şekil 8. a) Klonidin hidroklorür (2,0x10<sup>-3</sup> M), b) Klonidin hidroklorür- Cu<sup>2+</sup> (2,0x10<sup>-3</sup> M)



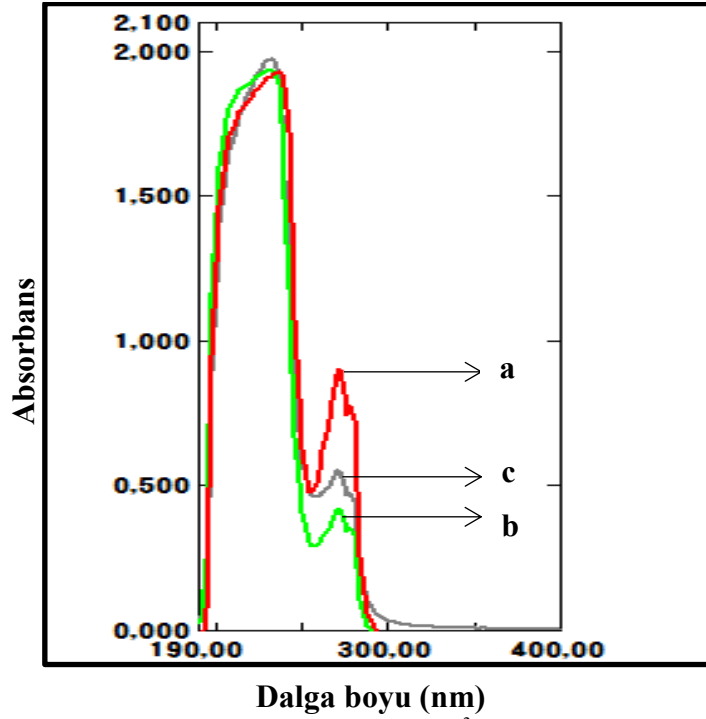
Şekil 9. a)Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M),  
 b)Klonidin hidroklorür-  $\text{Cu}^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M ) –  
 metanol:su (50:50, h/h) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları



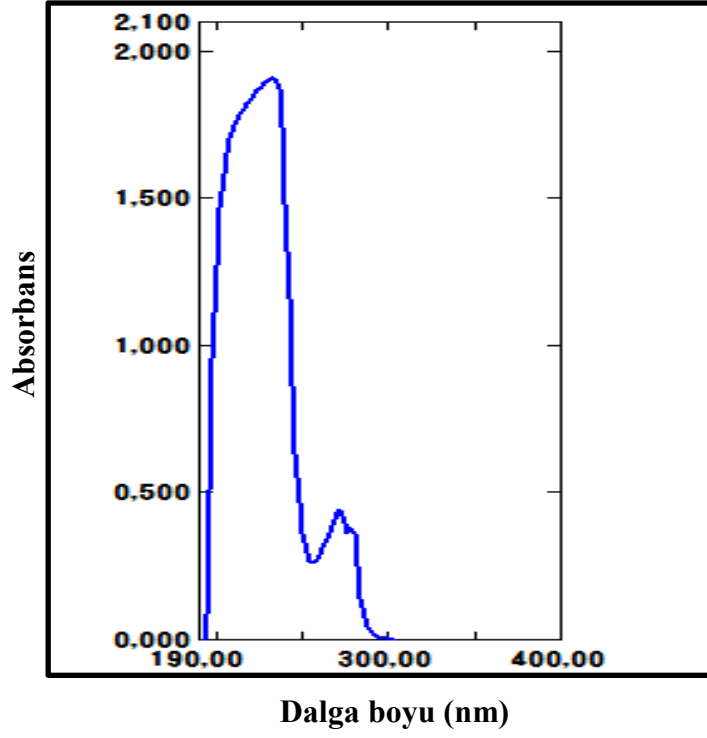
Şekil 10. Klonidin hidroklorür -  $\text{Ca}^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışımı spektrumu



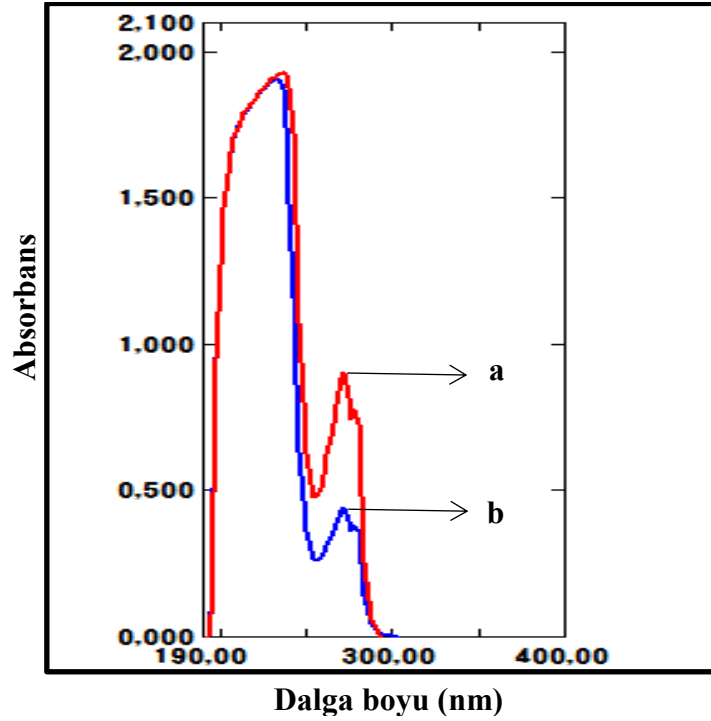
**Şekil 11.** a)Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3} M$ ), b)Klonidin hidroklorür -  $Ca^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3} M$ ) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları



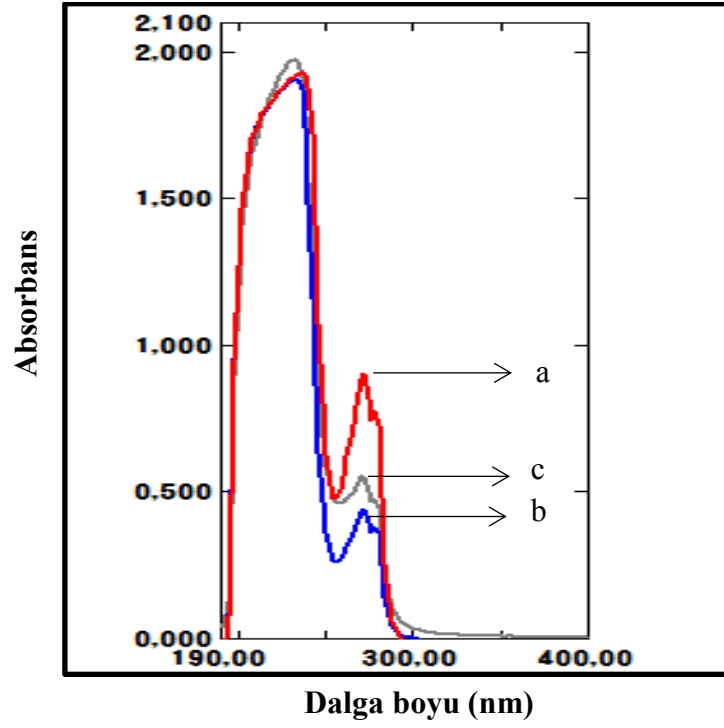
**Şekil 12.** a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3} M$ ), b)Klonidin hidroklorür -  $Ca^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3} M$ ), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3} M$ )- metanol:su (50:50, h/h) spektrumları



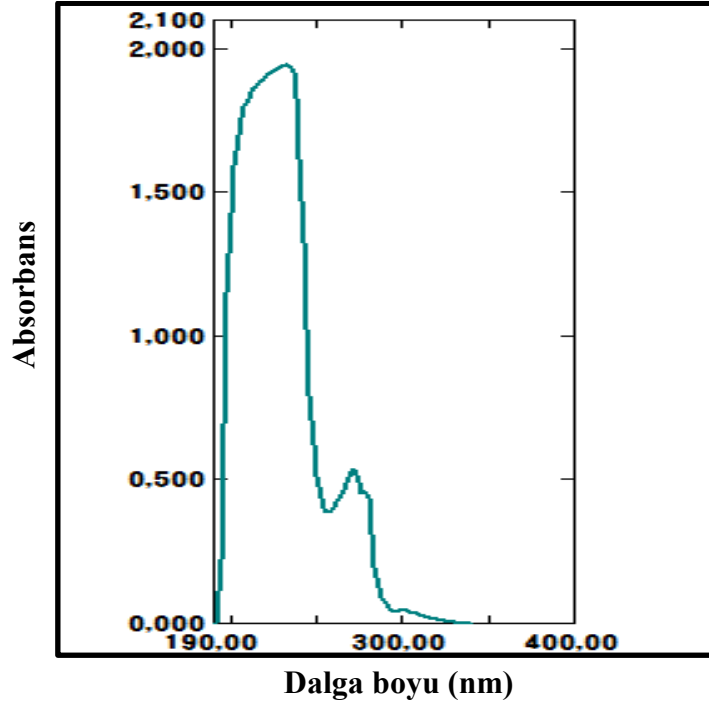
Şekil 13. Klonidin hidroklorür –  $\text{Cd}^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışım spektrumu



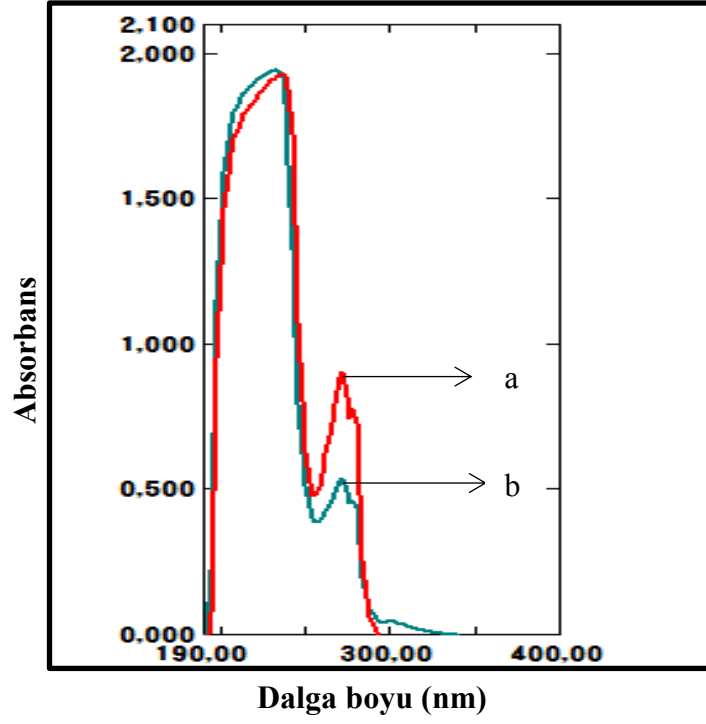
Şekil 14. a) Klonidim hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), b) Klonidin hidroklorür -  $\text{Cd}^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları



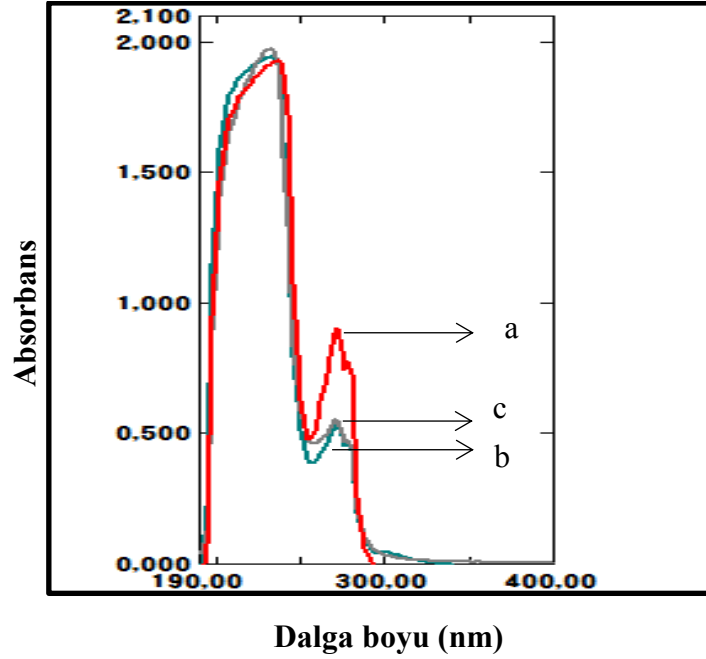
Şekil 15. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), b) Klonidin hidroklorür -  $\text{Cd}^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) – metanol:su (50:50, h/h) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları



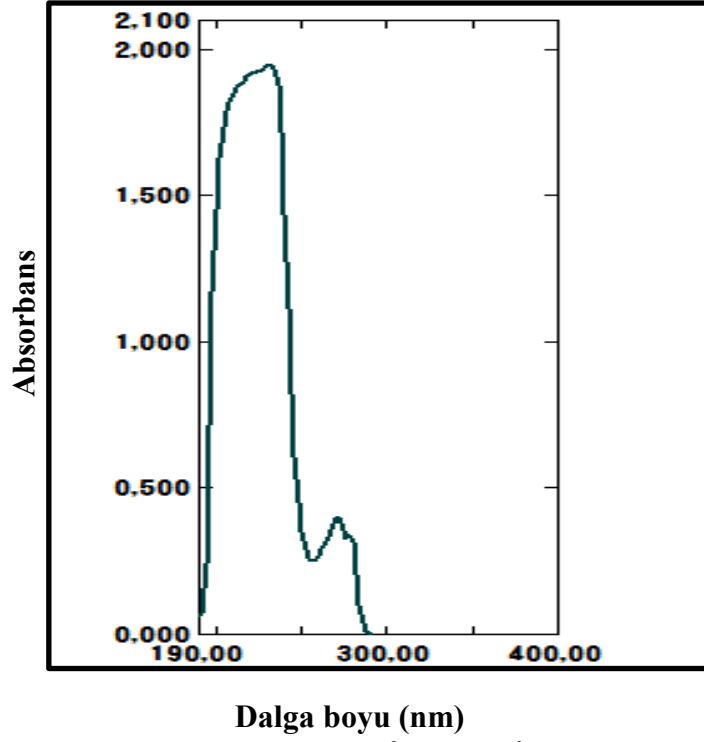
Şekil 16. a) Klonidin hidroklorür -  $\text{Mg}^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışım spektrumu



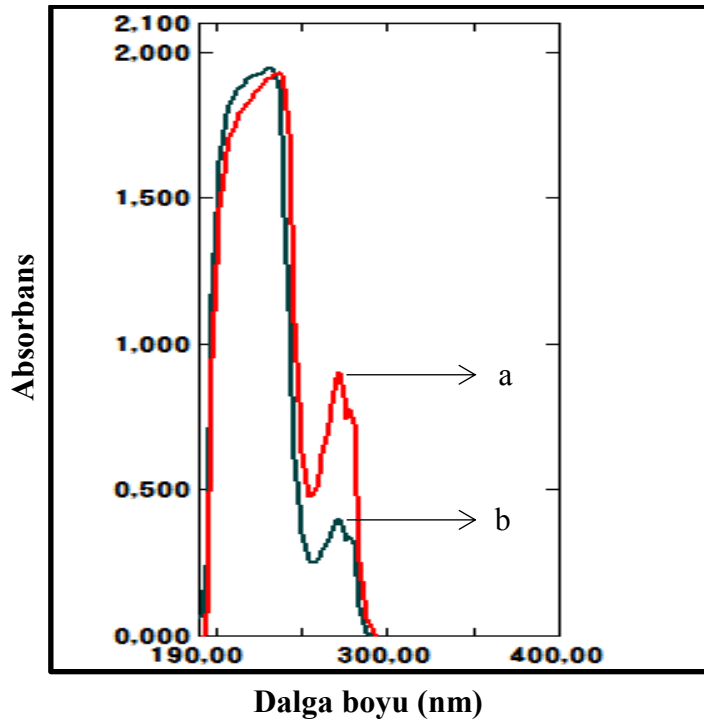
Şekil 17. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), b) Klonidin hidroklorür -  $Mg^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları



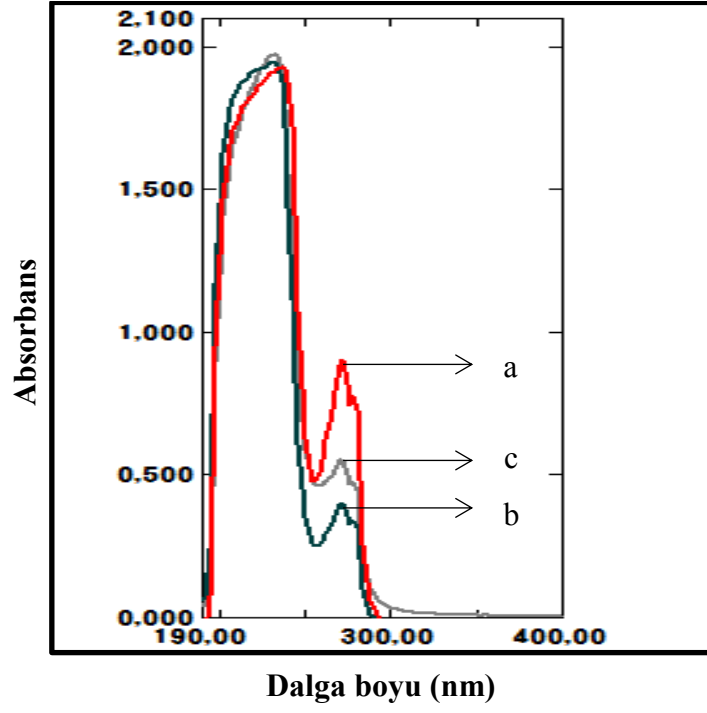
Şekil 18. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), b) Klonidin hidroklorür -  $Mg^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) -metanol:su (50:50, h/h) spektrumları



Şekil 19. a) Klonidin hidroklorür -  $Zn^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışım spektrumu



Şekil 20. a) Klonisin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), b) Klonidin hidroklorür -  $Zn^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) karışımına ait çözeltilerinin spektrumları



Şekil 21. a) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), b) Klonidin hidroklorür –  $Zn^{2+}$  ( $2,0 \times 10^{-3}$  M), c) Klonidin hidroklorür ( $2,0 \times 10^{-3}$  M) – metanol:su (50:50 h/h) spektrumları

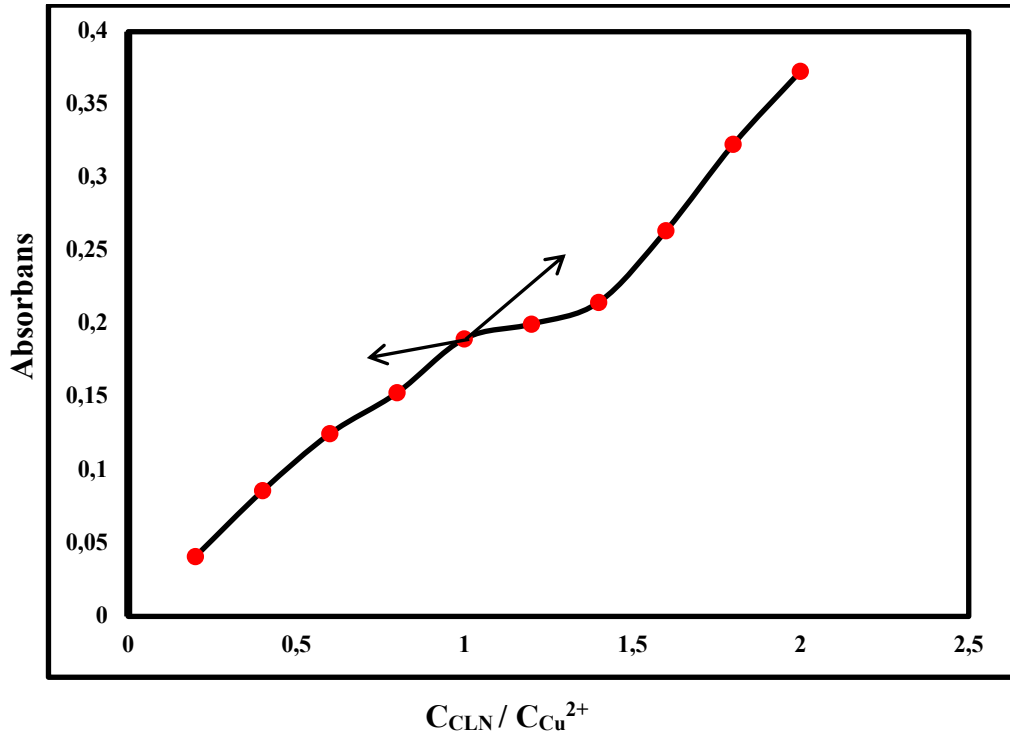
Klonidin hidroklorürün  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  metal iyonları için belirlenen optimum koşullar tablo 2’de belirtildi.

**Tablo 2.** Klonidin hidroklorür ile metal komplekslerinin oluşumunda optimum deneysel koşulları

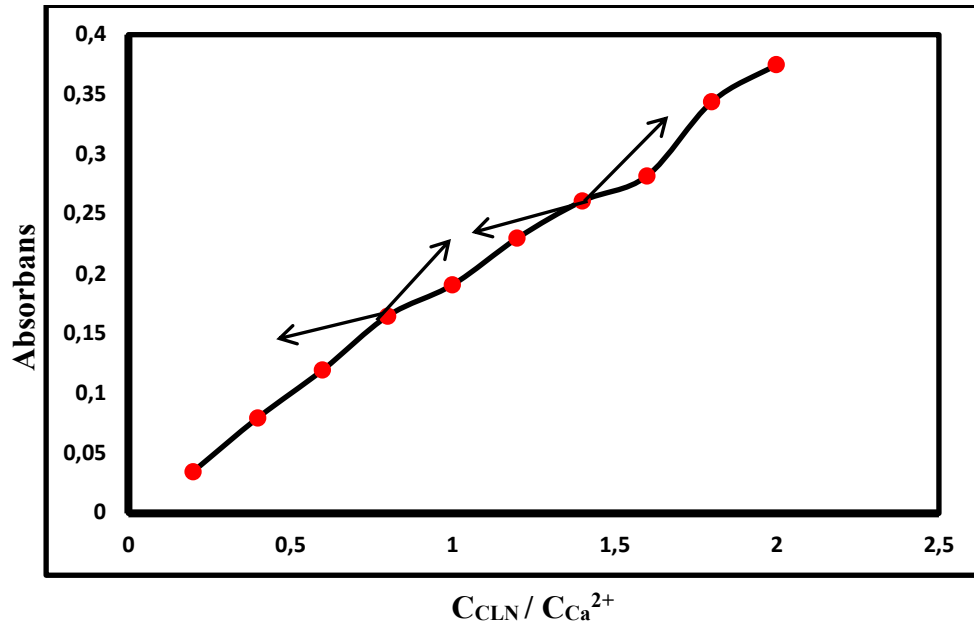
<b>Kompleks</b>	<b>Dalga boyu(nm)</b>	<b>Absorbans(A) değerleri</b>	<b>Uygunluk sağlayan Derişim (mol/L)</b>	<b>Uygunluk sağlayan Çözücü (h/h)</b>	<b>pH ortamı</b>
<b><math>\text{Cu}^{2+}</math>-CLN hidroklorür</b>	272 232	0,402 1,947	$2,0 \times 10^{-3}$	Metil alkol:su (50:50)	5,46
<b><math>\text{Ca}^{2+}</math>-CLN hidroklorür</b>	272 232	0,421 1,934	$2,0 \times 10^{-3}$	Metil alkol:su (50:50)	5,46
<b><math>\text{Cd}^{2+}</math>-CLN hidroklorür</b>	272 234	0,539 1,944	$2,0 \times 10^{-3}$	Metil alkol:su (50:50)	5,46
<b><math>\text{Mg}^{2+}</math>-CLN hidroklorür</b>	272 232	0,442 1,911	$2,0 \times 10^{-3}$	Metil alkol:su (50:50)	5,46
<b><math>\text{Zn}^{2+}</math>-CLN hidroklorür</b>	272 234	0,578 1,990	$2,0 \times 10^{-3}$	Metil alkol:su (50:50)	5,46

## 6.2. Kompleks Stokiyometrisinin (Bileşiminin) Tayini

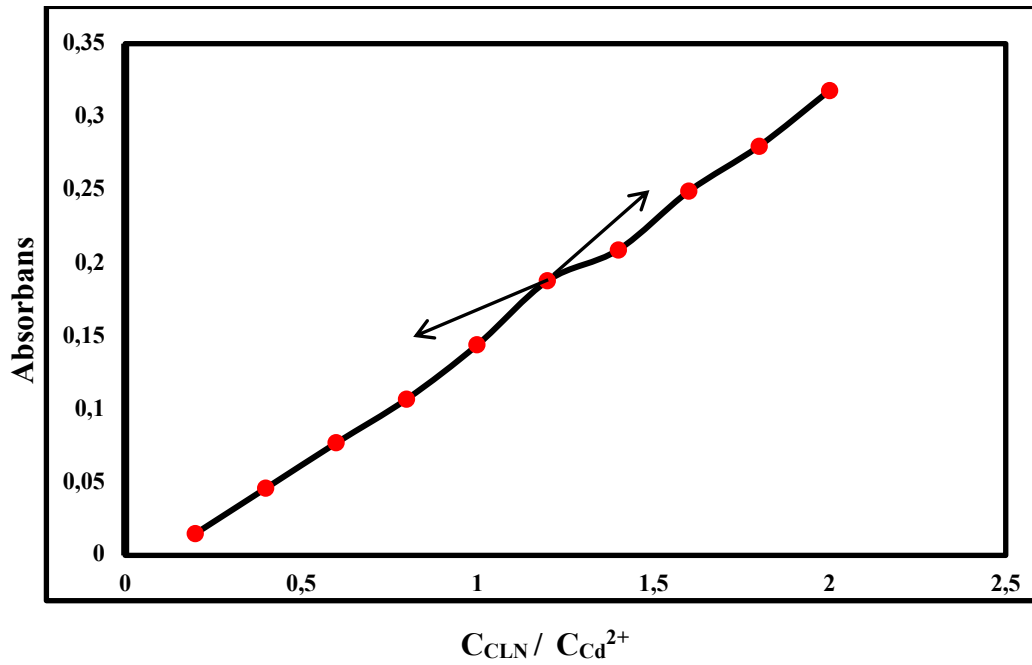
Klonidin hidroklorür ile  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  metal iyonlarının arasında oluşan komplekslerin stokiyometrisi için mol oran yöntemi kullanıldı. Klonidin hidroklorürün metal katyonuna oranı 0-2,50 değerleri aralarında alabilecek değerler için bir dizi kompleks çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerin metal ile ligand aralarında gerçekleşebilecek komplekslerin absorbanları ölçüldü.



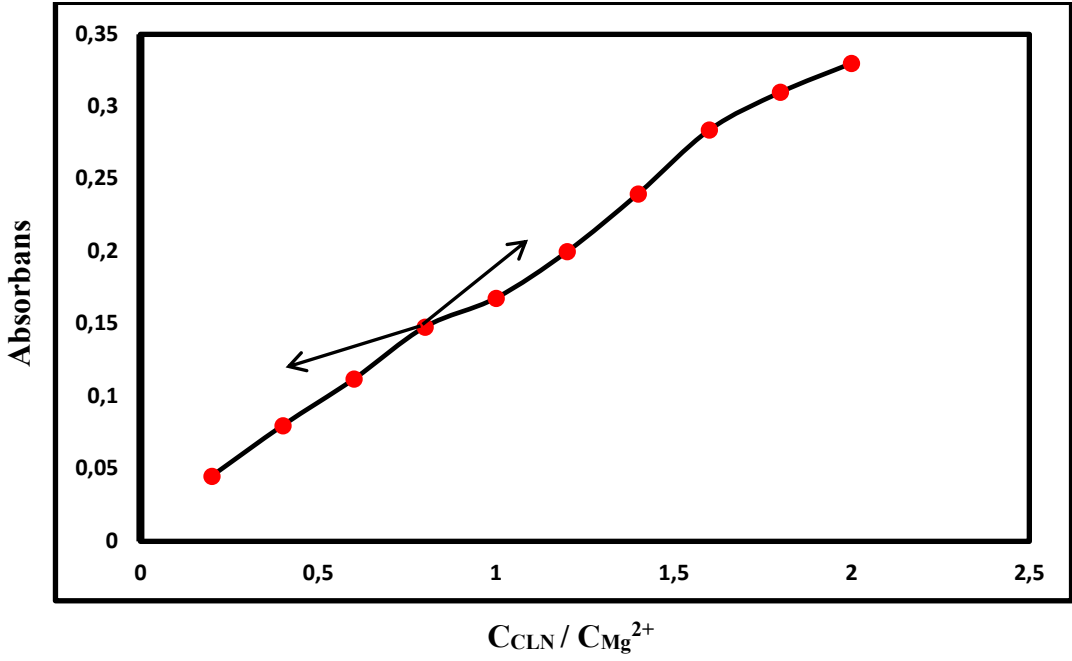
Şekil 22. Mol oran metodu ( $[\text{CLN}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[\text{Cu}^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\text{max}} = 272 \text{ nm}$ )



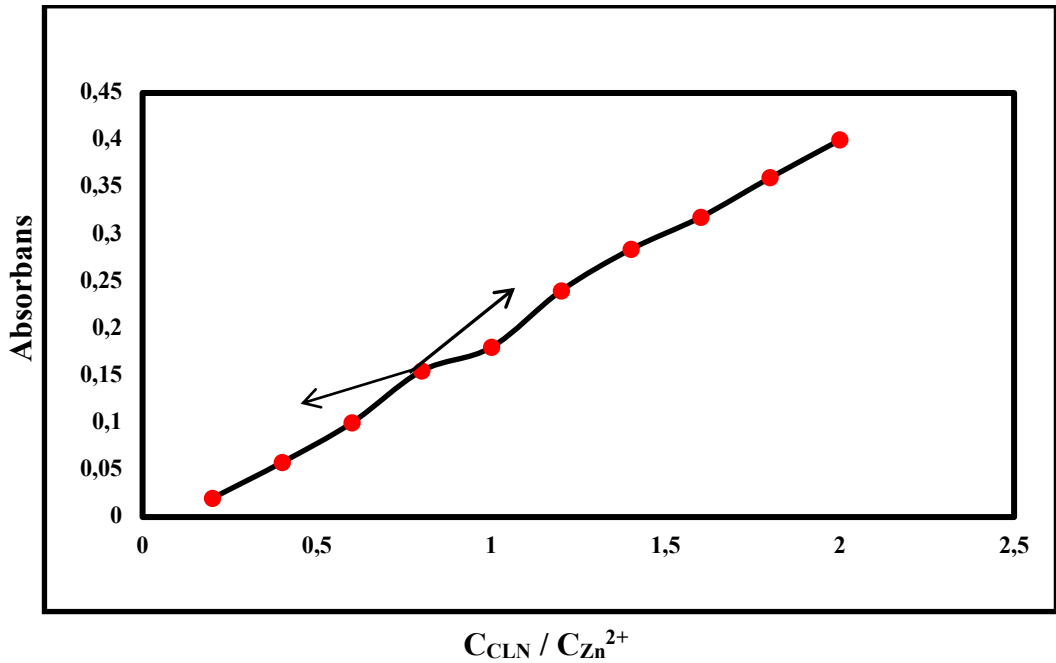
Şekil 23. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3} M$ ,  $[Ca^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3} M$ ,  $\lambda_{max} = 272 \text{ nm}$ )



Şekil 24. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3} M$ ,  $[Ca^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3} M$ ,  $\lambda_{max} = 272 \text{ nm}$ )



Şekil 25. Mol oran yöntemi ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[Mg^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ )

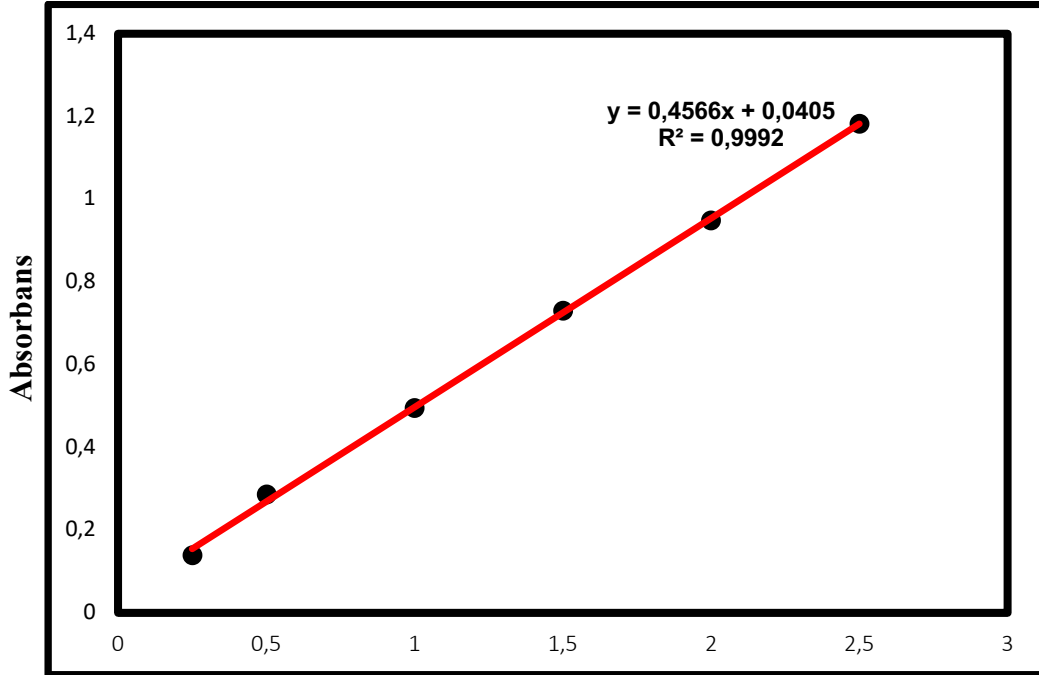


Şekil 26. Mol oran metodu ( $[CLN] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $[Zn^{2+}] = 2,0 \times 10^{-3} \text{ M}$ ,  $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$ )

### 6.3. Validasyon Parametreleri

#### 6.3.1. Doğrusallık ve ölçü eğrisi

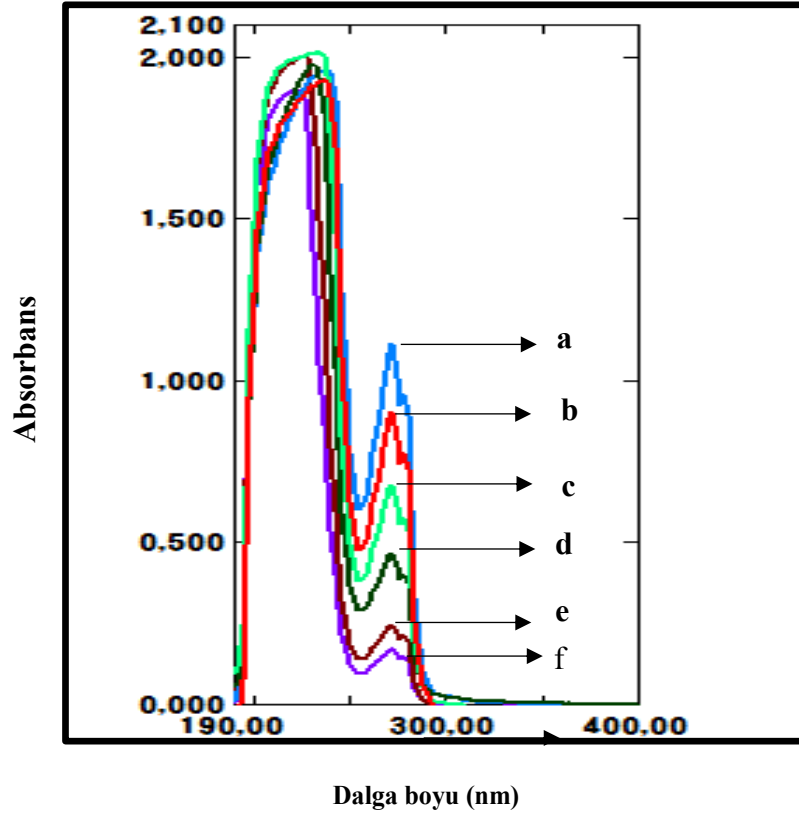
Klonidin hidroklorürün stok çözeltisi içinden 0,066-0,666 µg/mL konsantrasyonları aralığında 6 farklı derişimlerde çözeltiler hazırlandı. Bu çözeltiler 190-400 nm aralığında tanık deney çözeltilisine karşı absorbansları alındı. Bu ölçülen konsantrasyonların karşısına gelen absorbans değerlerini alarak bir ölçü eğrisi oluşturuldu. Daha sonra, hazırlanmış olan her bir çalışma çözeltilerin absorbansları üç defa daha ölçülüp, bu absorbansların ortalama değerleri derişime karşı olacak şekilde grafikte ölçü eğrisi hazırlandı. Şekil 27' de ölçü eğrisi gösterilmiştir.



Şekil 27. Klonidin hidroklorürün ölçü eğrisi

**Tablo 3.** Klonidin hidroklorürün ölçü eğrisine ait istatistiksel sonuçlar.

İstatistiksel Parametreler	Uv-Görünür Bölge Spektrofotometri metodu
Dalga Boyu (nm)	272 236
Doğrusal Aralık	0,066-0,666 µg/mL
Regrasyon Doğru Denklemi (y=mx+n)	y = 0,4566x + 0,0405
r <sup>2</sup> : Korelasyon Katsayısı	r <sup>2</sup> =0,9992
Sa: Regrasyon eğrisindeki kaymanın standart sapması	0,738
Sb: Regrasyon eğrisindeki eğimin standart sapması	0,234



**Şekil 28.** a) CLN hidroklorür (0,666 µg/mL), b) CLN hidroklorür( 0,533 µg/mL), c) CLN hidroklorür (0,399 µg/mL), d) CLN hidroklorür (0,260 µg/mL), e) CLN hidroklorür (0,133 µg/mL), f) CLN hidroklorür ( 0,066 µg/mL ) ait spektrumlar

### **6.3.2. Ölçüm sınırı (LOD) ve miktar tayin alt sınırı (LOQ)**

Klonidin hidroklorürün kalibrasyon eğrisinin en düşük değerinden daha küçük konsantrasyonlardan bir seri çözeltiler hazırlandı. Hazırlanan ligand çözeltisinin absorbansları ölçüldü ve spektrumları okundu. Bu elde edilen değerler yardımıyla Klonidin hidroklorürün LOD değeri 0,0028 µg/mL, LOQ değeri ise 0,0039 µg/mL olarak bulundu.

### **6.3.3. Kesinlik ve tekrarlanabilirlik**

Analitik metodun doğruluk, kesinlik ve tekrarlanabilirlik değerleri için gün içi ve günler arası ölçümleri kalibrasyon eğrisinin içindeki değerlerinden 4 farklı derişimden ( 0,199 0,333 0,466 ve 0,599 µg/mL) yapıldı. Klonidin hidroklorür çözeltileri için hesaplanan değerlerin ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapması (s), % bağıl hata, % bağıl standart sapma, doğruluk %BH ve kesinlik %RSD değerleri hesaplanarak tablo 4' de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Klonidin hidroklorür için UV-Vis Görünür Bölge Spektrofotometrisi yönteminin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk değerlerinin sonuçları

Gün içi ölçüm değerleri					Günler arası ölçüm değeri			
Bilinen değer $\mu\text{g/mL}$	Bulunan değer $\mu\text{g/mL}$	$\bar{x}\pm s$ $\mu\text{g/mL}$	% RE	% RSD	Bulunan değer $\mu\text{g/mL}$	$\bar{x}\pm s$ $\mu\text{g/mL}$	% RE	%RSD
0,12	0,150 0,167 0,171	0,16 $\pm$ 0,011	-18,5	6,79	0,152 0,183 0,187	0,17 $\pm$ 0,019	- 12,56	10,91
0,333	0,276 0,278 0,285	0,28 $\pm$ 0,005	-16,2	1,718	0,277 0,286 0,305	0,29 $\pm$ 0,014	- 13,21	4,84
0,466	0,404 0,408 0,411	0,41 $\pm$ 0,004	-12,6	0,98	0,407 0,433 0,420	0,42 $\pm$ 0,013	- 97,21	3,09
0,599	0,509 0,514 0,519	0,51 $\pm$ 0,005	- 14,19	0,97	0,519 0,530 0,536	0,53 $\pm$ 0,008	- 11,85	1,63
$\bar{x}$ : Ortalama, S: Standart sapma, RE: Bağlı hata, RSD: Bağlı standart sapma								

#### 6.3.4. Klonidin Hidroklorürün geri kazanımı

Klonidin hidroklorürün geri kazanım çalışması bölüm 5.5.'de anlatıldığı gibi yapıldı.

**Tablo 5.** Klonidin hidroklorürün geri kazanımı

	Tartılan Klonidin hidroklorür miktarı ( mg/1 tablet)	Bulunan Klonidin hidroklorür miktarları (mg/1 tabet)	% Geri kazanım
%80	39,68	32,60	82
%100	49,61	51,37	101,5
%120	59,53	70,90	119,1
Ortalama geri kazanım			100,8

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada klonidin hidroklorür'ün metal iyonları ile arasında oluşan kompleksler incelendi. Öncelikle, klonidin hidroklorür etken maddesi için uygun çözücü ortamı belirlenme çalışması yapıldı. Uygun çözücü ve oranın metanol : su (50:50 h/h) karışımı olduğu tayin edildi. Yapılan bu çalışmaların sonucunda çalışma konsantrasyonu  $2,0 \times 10^{-3}$  mol/L olarak belirlendi.

Kompleks çalışmaları için dalga boyu belirlendi ve bulunan değerler tablo 2' de verildi.

Klonidin hidroklorürün metal iyonları ile  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  arasında etkileşme sonucu oluşan komplekslerin stokiyometrik oranlarının bulunabilmesi için mol oran yöntemi kullanıldı. Mol oran yöntemine göre, Klonidin hidroklorür ile  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  metal iyonları arasında meydana gelen komplekslerin bileşimi 1:1 olarak bulundu. Klonidin hidroklorür ile  $\text{Ca}^{2+}$  arasında oluşan kompleksin stokiyometrisi mol oran yöntemine göre 1:2 olarak tayin edildi.

Klonidin hidroklorürün ölçüm sınırı ( LOD ) ile miktar tayin alt sınırı ( LOQ ) değerleri sırasıyla 0,0028-0,0039  $\mu\text{g}/\text{mL}$  olarak tayin edildi.

Klonidin hidroklorürün gün içi ile günler arası tekrarlanabilirlik değerleri hesaplandı ve ilgili sonuçlar tablo 3 de verildi.

Klonidin hidroklorürün plasebo tabletteki geri kazanımı üç farklı yüzdelik düzeyinde ( %80, %100, %120 ) gerçekleştirildi. Geri kazanımının belirlenmesi için öncelikle ölçü eğrisi oluşturuldu. Oluşturulan bu ölçü eğrisi yardımıyla  $r^2 = 0,9992$  olarak hesaplandı. %80' lik plasebo tabletindeki klonidin hidroklorürün madde miktarı 32,60 mg olarak bulundu ve geri kazanımı %82 bulundu. %100' lük geri kazanım için ilaç etken maddenin miktarı 51,37 mg olarak belirlendi ve geri kazanımı %101,5 olarak bulundu. Aynı şekilde %120 için plasebo tabletteki klonidin hidroklorür'ün ilaç etken maddesinin miktarı 70,90 mg olarak ve geri kazanımı ise %119,1 bulundu.

Yapılan bu çalışmalar sonucunda, hipertansiyon tedavisinde kullanılan klonidin hidroklorür ilaç etken maddesinin metal iyonlar ile oluşturduğu komplekslerin

vücutta metal eksikliğine neden olabileceği gibi tedavi bakımından da olumlu anlamda katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Klonidin hidroklorürün  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  metalleriyle oluşturduğu kompleksin tayini için basit, doğru, duyarlı ve maddi açıdan ekonomik olan bir UV-Vis spektrofotometrik metodu geliştirildi.

Literatür araştırmalarında, klonidin hidroklorürün  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  metal iyonları arasında etkileşim üzerine herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan deneysel çalışma sonucunda, klonidin hidroklorür ile  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  metal iyonları arasında oluşan etkileşimlere dair bir literatür bilgisi elde edildi ve bu çalışmanın literature katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 8. KAYNAKLAR

Ashley M, Classen DO, FAOCA, GARY M, Wimbish Phd, DABFT, Thomas C, Kupiec PhD. Stability of Admixture Containing Morphine Sulfate; Bupivacaine Hydrochloride and Clonidine Hydrochloride in an Implantable Infusion System. Journal of Pain and Symptom Management 2004; 28, 603-611.

Akdeniz V, Kınık Ö, Yerlikaya O, Akan E. İnsan Sağlığı ve Beslenme Fizyolojisi Açısından Çinkonun Önemi. Akademik Gıda 2016; 14, 307-314.

Bergendahl TG Henrik, Clonidine in Paediatric Anesthesia: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects. Stockholm 2002.

Braga MA, Martina MF, Picklholz M, Yokaichiya F, Franco MKD, Cabeça LF, Guilherme VA, Silva CMG, Limia CEG, Paula E. Clonidine complexation with hydroxypropyl – beta – cyclodextrin: From physico – chemical characterization to in vivo adjuvant effect in local anesthesia. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 2016; 119, 27-36.

Bakla M. Bupropiyon Hidroklorür ile Oluşturulan Metal Komplekslerinin UV-Vis Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi, Marmara Üniversitesi; Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018, İstanbul (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ).

Biryol İnci. Analitik Kimya Ders Kitabı, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara-1995, syf: 201-202.

Çağlı EK, Aras D. Sekonder Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. Türkiye Klinikleri J Cardiol- Special Topics. 2009 ;2(4):31-40.

Çağlar S. Rosuvastatin İçin Yeni Bir Yüksek Performanslı sıvı Kromatografisi Yöntemi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2011, İstanbul (Danışman: Doç. Dr. Sıdıka TOKER).

Dölen E. Analitik Kimyaya Giriş (Sulu Çözeltilerde Denge), 2. Basım, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları. İstanbul-2002, syf: 671.

Demir V. Rosuvastatin Kalsiyum ve Ezetimib'in Kombine Tabletlerden UV/VIS-Spektrofotometrik Yöntem Kullanılarak Birlikte Tayini. Marmara Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018, İstanbul (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Serap KARADERİ).

Dilek M, Arık N. Primer Hipertansiyon Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics. 2017; 10(1):1-7.

Dündar MŞ, Altundağ H, Kaygaldurak S, Şar V, Acar A. Çeşitli Endüstriyel atık Sularda Ağır Metal Düzeylerinin Belirlenmesi. SAÜ. Fen bilimleri Dergisi 2012 syf; 6-12.

Danafar H, Hamidi M. LC-MS Method for Studying the Pharmacokinetics and Bioequivalence of Clonidine Hydrochloride in Healthy Male Volunteers. Avicenna J Med Biotechnol 2016; 8(2): 91-98.

El-Yazbi FA, Bedair M, Korany MA. Spectrophotometric and fluorimetric determination of clonidine hydrochloride. From the journal : Analyst 1986.

Epstein JB, Miriam G, Le N. Topical Clonidine for Orofacial Pain: A Pilot study. Journal of Orofacial Pain. Fall 1997;11: 346-352.

Ekin A, Donmez F, Taspinar V, Dikmen B. Patient – Controlled Sedation in Orthopedic Surgery Under Regional Anesthesia: A New Approach in Procedural Sedation. Rev Bras Anesthesiol 2013 ;63(5):410-414.

Fen Mühendislik Bilimleri İçin Enstrümental Analiz. Açık Kaynak Ders notları 2010, syf: 17.

Gündüz T. İnstrümental Analiz. Ankara Gazi Kitapevi. 1999 (syf): 12-17, 18-26, 102.

Gonzalez AG, Herrador MA. A practical guide to analytical method validation, including measurement uncertainty and accuracy profiles. Trac Trends in Analytical Chemistry. 2007;26:227-238.

Garcia PL, Buffoni E, Quero JL. Analytical Method Validation. Wide Spectra Of Quality Control. 2012.

Goede de AL, Boedhram RR, Eckhardt M, Hanff LM, Koch BCP, Vermaat CH. Development and validation of a paediatric oral formulation of Clonidine hydrochloride. International Journal of Pharmaceutics. 2012; 433: 119-120.

Gondaliya K, Kapupara PP, Shah KV. Development and validation of RP-HPLC Method for simultaneous Estimation of Clonidine Hydrochloride and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical Formulation. International Bulletin of Drug Research. 2014;4(6):106-115.

Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 Adrenergic Reseptor Agonists : A Review of Current Clinical Applications. Anesth Prog. 2015; 62:31-38.

Gürel A, Timlioğlu Ö, Alpha-2 Adrenergic Agonists in Pain Management. T Klin Tıp Bilimleri. 1996, 16.

Haggag RS, Belal SF, Shaalan RA-A. Selective Stability-Indicating Methods for the Determination of Clonidine Hydrochloride and/or its Related Substance, 2,6-Dichloroaniline. Journal of Food and Drug Analysis. 2011;19:174-182.

Houston C. Mark, Clonidine Hydrochloride in paediatric anaesthesia: Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Stockholm 2002.

Hekimoğlu A, Kervancioğlu P, Çiçek R. Klonidinin Sıçan İleumunda Meydana getirdiği Gevşeme Yanıtları üzerine Nitrik Oksitin Rolü. Araştırma, 200721(2): 49-54.

Karaaslan D, Öztürk S. Anestezi Sonrası Titreme ve Termoregüstasyon. Türkiye Kilinikleri J Anest Reanim. 2009 ; 7(2): 98-104.

Kılıç E, Yılmaz H. Analitik Kimya Temel İlkeler. 8. Baskı 2. Cilt. 2004, Syf: 718-724, 723-740.

Kılıç E, Yılmaz H. Analitik Kimya Temel İlkeler 1. 8.Baskı – 2004, Syf: 93.

Mazı C. Valsartan, Vilazodon Hidroklorür ve Karışımları ile Oluşturulan Metal Komplekslerinin Spektrofotometrik Olarak İncelenmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2018,İstanbul (Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Serap KARADERİ).

Özbolat G. Ağır Metal Toksitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. Archives Medical Review Journal. 2016 ; 25(4) : 502-521.

Özgürtaş T. Magnezyum Metabolizması ve Ölçümü. T Klin J. Med. Sci. 2002; 22:530-534.

Örün E. Kurşun, Civa, Kadmiyum: Çocuk Sağlığına Etkileri ve Temasın Belirlenmesinde Saç Örneklerinin Kullanımı. Ankara Üniversitesi Çevre Bilimleri Dergisi. 2011;3 (sayfa): 73-81.

Sağlam M, İnce D, Savcı S. Hipertansiyon ve egzersiz, Hacettepe Üniversitesi-Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Şubat 2008.

Süleyman O, İlhan S, Aksulu H E. Clonidine prevents development of hypertension in N(omega)-nitro-L-arginine-treated rats, Anadolu Kardiyoloji Dergisi, April 2008, Vol.8, Issue 2, p104-110.

Sagiroglu G, Sagiroglu T, Meydan B. The effects of Adding Various Doses of Clonidine to Ropivacaine in Spinal Anesthesia, The Eurasian Journal of Medicine, 2009 Dec. Vol. 41(3), pp. 149-53.

Sara Arenas – Lopez, , Tibby S M. Riphagen S and et al., Use of oral clonidine for sedation in ventilated paediatric intensive care patients, Intensive Care Medicine, August 2004, Volume 30, Issue 8, pp 1625 – 1629.

Srivastava R. K., Kumar S. Senthil, An Updated Review: Analytical Method Validation, European Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2017,4(09), 774-784.

Şengün F. İnci, Analitik Kimya, İstanbul Üniversitesi Yayınları No:3258- Eczacılık Fakültesi Yayınları No:41, İstanbul 1984, Syf 337-356.

Tunalı K. Namık ve Özkar S., Anorganik Kimya Kitabı, Gazı Kitapevi, 7. Baskı, Eylül 2009, sayfa 1,5.

Türkmen Z. Acil Tıp Servislerinde Sıkça Karşılaşılan İlaç ve Toksik Maddelerin Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK) ve Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (GC/MS) yöntemleri ile Analizi, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul 2011, (Danışman: Prof. Dr. Salih CENGİZ) Sayfa 35.

Treschan T. A. and Kienbaum P., Kommentar Zu: perioperative Gabe von Clonidin oder Aspirin, Der Anaesthesist, June 2014, Volume 63, Issue 6, pp 517-518.

Tiwari G. and Tiwari R., Bioanalytical method validation: An updated review, Pharmaceutical Methods, Volume 1, Issue 1, October 2010, Pages 25-38.

Walters S. M. and Stanys D. B., Determination of Chlorthalidone and Clonidine Hydrochloride in Tablets by HPLC, Journal of Chromatographic Science, Volume 21, Issue 1, January 1983, Pages 43-45.

Wei Yin-Qin, Zau H-B, Yuan R-J. LC Determination of Clonidine Hydrochloride in Chinese and Western Combine Compound Hypotensor Tablets of Zhenju Jiangya, Chromatographia, August 2006, Volume 64, Issue 3-4, pp 2015-218.

Xing L, Zheng X, Sun W, Yuan H, Hu Lei. UV-vis spectral property of a multi-hydroxyl Schiff-base derivative and its colorimetric response to some special metal ions, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 203(2018) 455-460.

## EK : Spectrophotometric Investigation Of Metal Complexes With Clonidine Hydrochloride

Sena BAYRAKTAR, Serap KARADERİ, Caner MAZI

Marmara University, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy - 34668

Haydarpaşa, İstanbul, Turkey

(ssenabayraktar@gmail.com)

**Abstract:** Hypertension is defined as a cardiovascular disease or high blood pressure. High blood pressure can be decreased by hypertensive agents [1]. For instance, Clonidine hydrochloride provides to decrease high blood pressure to normal levels. At the same time, narcotics are used to alleviate withdrawal symptoms associated with the long-term use of alcohol, benzodiazepine and nicotine (smoking) [2,3]. In this study, the metal complex studies were investigated on related with copper and magnesium for Clonidine hydrochloride. In accordance to the studies, the intake of Clonidine hydrochloride may lead to formation of chelates with metals. This is significant in terms of biological activity of microorganisms. The metal complex ratios were determined by UV-Vis Spectrophotometric method with using mol ratio method for Cu-Clonidine hydrochloride and Mg-Clonidine hydrochloride. And also, structures of the metals complexes are supported by spectrophotometric method. The experimental data indicate the formation of metal:ligant 1:1 complexes for Cu-Clonidine hydrochloride and Mg-Clonidine Hydrochloride..

**Key words:** *Clonidine hydrochloride, metal complex, UV-Vis spectrophotometric method, mol ratio method.*

(1) Karakoç V. Esat ve ark., Birinci Basamakta Hipertansiyona Yaklaşım (Approach to Hypertension in Primary Care), Derleme, Smyrna Tıp Dergisi, 62, 2012.

(2)<http://turkish.nutritionsteroid.com/sale-9741919-clonidine-hydrochloride-cas-4205-91-8-pharmaceutical-materials-for-antihypertensive.html>

(3)<http://m.turkish.safestanabolic-steroid.com/sale-10286666d-clonidine-hydrochloride-clonidine-hcl-active-pharmaceutical-ingredient-cas-4205-91-8.html>

## 9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Sena	Soyadı	Bayraktar
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	12.02.1990
Uyruğu	TC	Tel	05333949725
Email	ssenabayraktar@gmail.com		

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans		
Lise		

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce			

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Keynote, Pages	Çok iyi
Microsoft Office	Çok iyi

