

## BALDA OKSİTETRASİKLİN(OTC) VE SÜLFAMEZATİN(SM)'İN TÜREV SPEKTROFOTOMETRİK TAYİNİ

### SIMULTANEOUS DETERMINATION OF OXYTETRACYCLINE (OTC) AND SULPHAMEZATHINE(SM) IN HONEY BY DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY

Meral TURABİK, Türker AŞAN

Fırat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü, ELAZIĞ

**ÖZET:** Özgeçmiş bilinmeyen bal örneklerindeki oksitetrasiklin (OTC) ve sülfamezatin (SM)'in birlikte tayini standart ekleme yönteminden yararlanılarak türev spektrofotometrisi ile yapıldı. Analiz için alınacak bal örneği miktarı 0,5 g olarak saptandı. Yöntem, ön ayırma işlemlerine ihtiyaç duyulmadan uygulanabilmektedir.

OTC, 2° türev spektrumunda 230,5 nm de; SM ise 2° türev spektrumunda 254,6 nm de tayin edildi.

Bal'a ilave edilen OTC'nin geri kazanma oranı 2° türev spektrumunda 370 nm de, SM in ise 1° türev spektrumunda 252 nm de belirlendi ve %90'ın üzerinde verim elde edildi.

**ABSTRACT:** Simultaneous determination of oxytetracycline (OTC) and sulphamezathine (SM) in honey with an unknown previous history was performed by using standard addition method and derivative spectrophotometry. Previous separation procedures was not required. The optimum sample size for the analysis was 0,5 g.

OTC was determined at 230,5 nm using the 2° derivative while SM was determined at 254,6 nm using 1° derivative.

2° derivative and 370 nm was used for determining the recoveries of OTC added to honey and 1° derivative and 252 nm was used for SM. The recoveries were over %90.

## GİRİŞ

Oksitetrasiklin (OTC) ve sülfamezatin (SM) arırcılar tarafından bal arılarındaki (*Apis mellifera* L.) Amerikan ve Avrupa tipi yavru çürüğü hastalığının kontrolünde kullanılmaktadır. Bu iki ilaç arı kolonilerinin tedavisinde ayrı ayrı veya iki ilacın karışımı halinde arıların yiyeceklerine ilacın ilavesi şeklinde kullanılmaktadır. Gıdalarda istenmeyen kalıntı riski yaratmalarının yanısıra, hassas kişilerde alerjik ve toksik reaksiyonlara neden olduklarından, bu ilaçların analitik olarak kontrolleri gerekmektedir.

Öte yandan, sağlık otoriteleri gıdalarda ilaç kalıntısı bulunmaması hususunda ısrarlı olduklarından, birçok ülkede ithal ballardan ilaç içermediğini gösteren sertifika istenmektedir (NEVADO ve ark. 1991, SALINAS ve ark. 1991).

Tetrasiklinlerin ve sülfonamidlerin tayini için birçok yöntem önerilmiş veya geliştirilmiştir (MURILLO ve ark. 1990, NEVADO ve ark. 1991, NEVADO ve ark. 1992, SALINAS ve ark. 1991). Tetrasiklin ve türevlerinin tayininde bunların amonyum vanadat ve sodyum kobalt nitrit ile oksidasyonuna dayanan spektroskopik yöntem ile OTC'nin metal iyonlarıyla kompleks oluşturma yeteneği ve katyonlarla kelat teşkil etme özelliğinden yararlanan yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülfonamidlerin tayini için ise Bratton-marshall tekniğini esas olan değişik yöntemler geliştirilip otomatize edilmiştir (SALINAS ve ark. 1991). Bu yöntemlerin, aşırı maliyet, ön işlem gerektirme, uzun zaman isteme ve hassaslığın sınırlı olması gibi kısıtlayıcı yönleri vardır.

Son yıllarda, farmasötik preparatların analizinde türev spektroskopisi yönetiminden yararlanıldığı görülmektedir (ACAR ve ONUR 1991, ONUR ve ACAR 1989). Yöntemin, spektrumları üst üste çakışan maddelerin birbirinden ayrılmasında ve absorbans hatalarının elimine edilmesinde geniş bir uygulama alanı bulunmaktadır. İncelenen uluslararası literatürde, baldaki pestisit ve ilaçların tayininde, yöntemin kullanıldığı görülmektedir (NEVADO ve ark. 1991, SALINAS ve ark. 1991).

Ülkemizde, gıdalardaki ilaç miktarlarının belirlenmesiyle ilgilenen araştırmacı ve yayın sayısı sınırlıdır. Balla ilgili tüm araştırma sayısı ise birkaçı geçmemektedir. Oysa, "apymycin", "tetramezatin", "fumidil-A", "fumidil-B" gibi ticari adlarla reçetesiz olarak satılan ve etken madde olarak antibiyotik-sülfonamid içeren ilaçların Elazığ yöresinde bile arıcılar tarafından yaygın olarak kullanıldığı gözlenmektedir (YAPAR, 1995)

Bu çalışmada, Elazığ yöresinde satışa sunulan süzme ballarda oksitetrasiklin ve sülfamezatin tayininde türev spektroskopisi yönteminin kullanılabilirliği incelenmiştir.

## MATERYAL VE METOT

### Materyal

Bal: Süpermarketlerde satışa sunulan farklı firmalara ait hazır süzme ballardan 0,5 kg'lık cam ambalajda ve her markadan birer adet olmak üzere 4 ve 0,5 kg'lık 2 karakovan süzme balı örneği tesadüfi örnekleme yöntemiyle sağlandı. Etiket bilgileri kaydedilip, örnek ve üretici firma kodu verildikten sonra analize kadar oda sıcaklığında saklandı.

Reaktifler: Oksitetrasiklin HCl (OTC) ve sülfamezatin (SM) Doğu İlaç firmasından sağlandı. İlaçların firma tarafından belirlenen minimum ve maksimum etken madde miktarına göre çözeltilerin hazırlanmasında ortalama etken madde miktarı (OTC=861 µg/mg, SM=995 µg/mg) kullanıldı.

Kullanılan diğer analitik kalitedeki kimyasallar Merck firmasından sağlandı. Reaktiflerin hazırlanmasında damıtık su kullanıldı.

OTC ve SM Standart Stok Çözeltileri: 200 ppm etken madde içeren OTC ve SM çözeltileri her çalışma için taze olarak (çözeltiler bekletildiğinde maksimum absorpsiyon veren dalga boyunda sapma ve OTC çözeltisinde renk değişikliği gözlemlendi için) hazırlandı.

Asetat Tamponu (pH=4,8): 20 ml 0,2 M asetik asit ve 30 ml 0,2 M sodyum asetat çözeltisi alınarak su ile 100 ml'ye tamamlandı.

Ekipman: Klavye ve mikroprosesörü bulunan CİTIZEN D-120 yazıcıya bağlanmış SECOMAM Marka SF-0086 model, sabit slit aralıklı UV-Görünür Bölge Spektrofotometre ve 1 cm'lik kuvarz küvetler kullanıldı.

### Örneğin Analize Hazırlanması

0,5 g miktardaki bal örnekleri 50 ml'lik beherlere tartıldı. 2 ml. asetat tampon çözeltisi ile bir miktar damıtık suda çözüldü. 50 ml'lik balon jöjeye aktarılıp damıtık su ile hacme tamamlandı.

### Analizde Kullanılacak Bal Miktarının Belirlenmesi

0,1 g; 0,5 g; 1,0 g ve 2,0 g miktardaki bal için çözeltilerin 200-400 nm arasında normal spektrumları ile 1°-4° arasında türev spektrumları incelenerek analizde kullanılacak uygun bal miktarı saptandı.

### Spektrofotometre Parametrelerinin Seçimi

Bal, OTC, SM ile bal+OTC, bal+SM ve bal+OTC+SM'in normal spektrumları ve bunların 1° -4° türevleri; tarama hızı 100-600 nm/dakika, rezolusyon 0,3-20 nm ve türev alma aşama sayısı 1-5 koşullarında ayrı ayrı denenip en iyi sonuç veren parametreler seçildi.

### Dalga Boyu Seçimi

0,5 g bal çözeltisinin yanısıra 0,5 g bal + OTC, 0,5 g bal + SM ve 0,5 g bal + OTC + SM çözeltileri farklı miktar ve oranlarda OTC, SM ve OTC+SM içerecek şekilde hazırlandı. Çözeltilerin normal spektrumları ve 200-270 nm, 270-340 nm ile 340-400 nm arasında 1° - 4° türev spektrumları incelenerek ilaçların ayrı ayrı ve birlikte tayini ile geri kazanımı için elverişli dalga boyları araştırıldı.

### OTC + SM İçeren Balda OTC ve SM Tayini

Standart ekleme yöntemi ile 0,5 g balda belirli konsantrasyonlarda ve oranlarda OTC, SM ve OTC+SM bulunacak şekilde örnek çözeltileri hazırlandı.

OTC için 230.5 nm 2° türev spektrumlarında SM için 254.6 nm 1° türev spektrumlarında absorban-konsantrasyon ilişkileri değerlendirildi, OTC ve SM regresyon denklemleri ve kalibrasyon grafikleri elde edildi. Bütün bal örneklerinde OTC ve SM miktarları belirlendi.

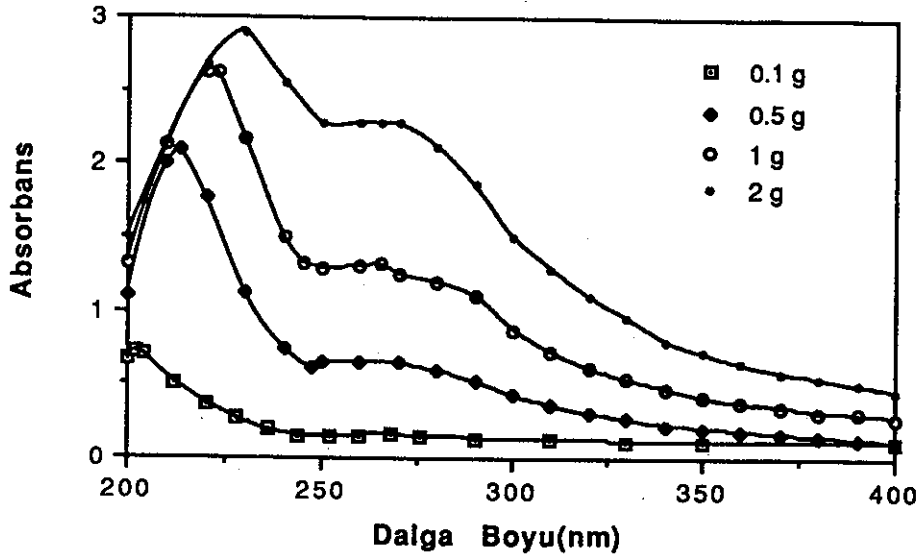
#### OTC ve SM İçeren Balda OTC ve SM'in Geri Kazanılma Miktarları

Değişik miktar ve oranlarda OTC+SM içeren bal örneklerinden OTC ve SM'in geri kazanılma miktarları ve oranları belirlendi.

### BULGULAR

#### Analizde Kullanılacak Bal Miktarı:

0,1 g-2,0 g bal içeren çözeltilerin normal spektrumları incelendiğinde (Şekil 1), 1,0 g ve fazla miktarda bal içeren çözeltilerin yüksek absorpsiyon yapmaları sonucu analiz sınırlarını aştıkları gözlenmiştir. 0,1 g bal örneklerinin ise normal ve türev spektrumlarında çok belirgin pikler vermedikleri saptanmıştır, ayrıca örnek miktarının çok düşük olmasının analizlerin güvenilirliğini olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmüştür.



Şekil 1. Farklı Miktarlarda Bal İçeren Çözeltilerin Spektrumları

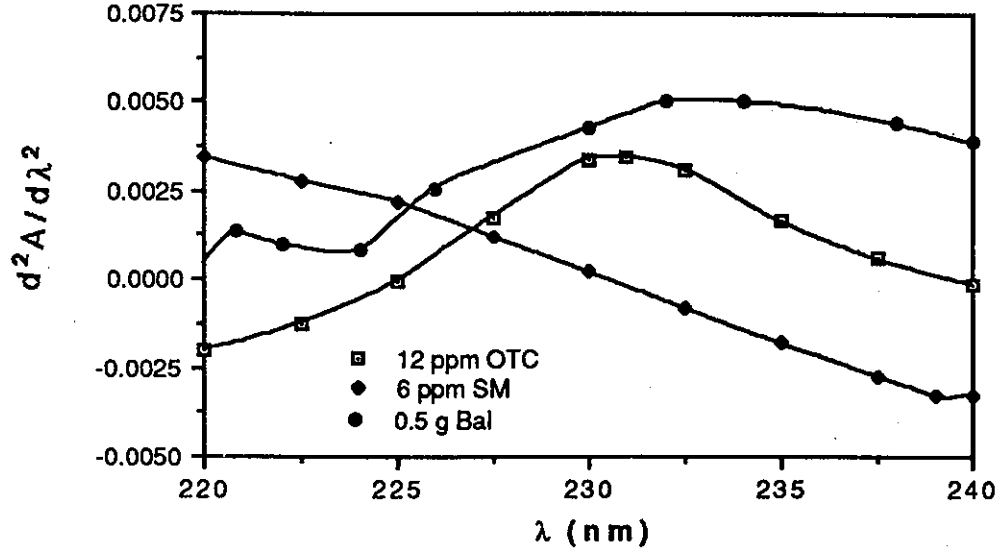
0.5 g bal örneğinin absorpsiyon piklerinin uygun olduğu belirlenerek, çalışmada 0,5 g bal örnekleri kullanılmıştır.

#### Spektrofotometre Parametreleri

Tarama hızı = 200 nm/dakika, rezolusyon = 0,3 koşullarında tekrarlanabilir doğru sonuçların alındığı saptanarak, çalışmanın tamamında bu koşullar uygulandı.

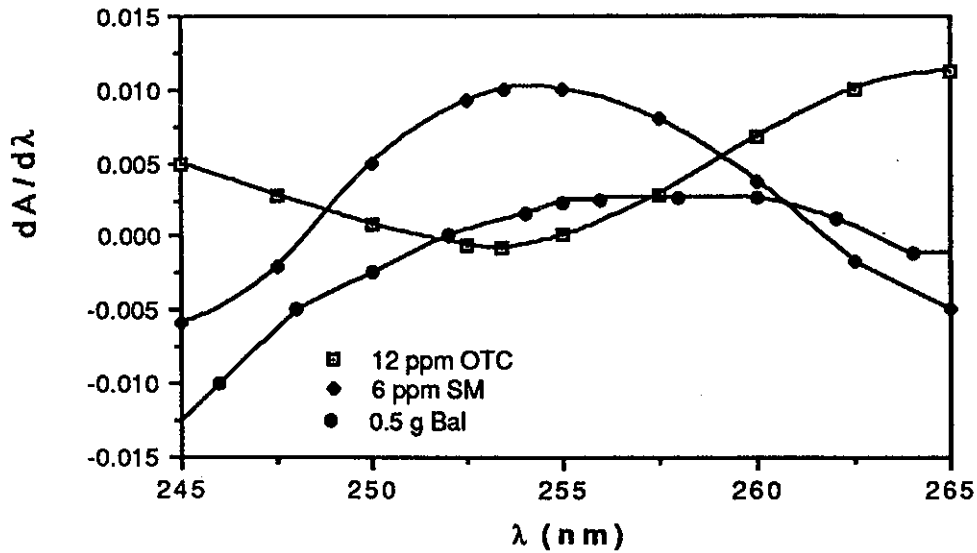
#### Dalga Boyu

Bal, OTC, SM ile bal+OTC, bal+OTC, bal+SM ve bal + OTC +SM örneklerinin normal spektrumları ve 1° - 4° türev spektrumları karşılaştırıldı. Saf çözeltilerinde OTC ve SM'in tayinine olanak sağlayan 2° türev spektrumunda (TURABİK, 1995), OTC'in tayin edildiği 230,5 nm de bal örneğinin pik vermesine karşılık SM'in vermediği (SM=0), ancak SM'İN tayin edildiği 239,5 nm'de SM ile balın pik verdikleri ama karışımlarında bu piklerin birbirlerini etkiledikleri saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. Bal, OTC ve SM'in 220-240 nm Aralığında 2° Türev Spektrumları

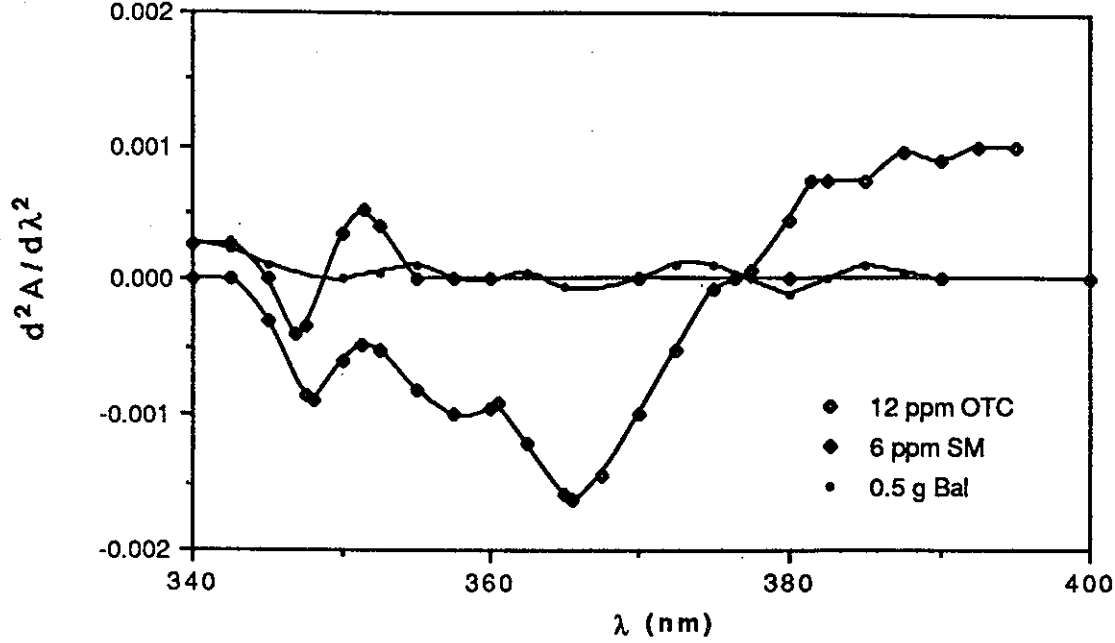
Öte yanda, 245-265 nm aralığında bal, OTC ve SM'in 1 türev spektrumlarında 254,6 nm dalga boyunda SM ve balın pik verdikleri, buna karşılık OTC'nin vermediği (OTC=0) belirlendi (Şekil 3).



Şekil 3. Bal, OTC ve SM'in 245-265 nm Aralığında 1° Türev Spektrumları

Bu nedenle; OTC ve SM içeren ballarda OTC'nin tayin edilmesi için 2° türev spektrumunda 230.5 nm, SM tayini için ise 1° türev spektrumunda 254,6 nm dalga boyları seçildi.

Bal, OTC ve SM'in 340-400 nm aralığında elde edilen 2° türev spektrumlarında OTC'nin 370 nm de pik vermesine karşılık bal ve SM'in absorpsiyon yapmadıkları (bal=0, SM=0) belirlendi (Şekil 4). Bunun yanısıra, 245-265 nm ağırlığında elde edilen 1° türev spektrumlarında SM'in 252 nm de pik vermesine karşılık bal ve OTC'nin absorpsiyon yapmadıkları (bal=0, OTC=0) saptandı (Şekil 3).



Şekil 4. Bal, OTC ve SM'in 340-400 nm Aralığında 2° Türev Spektrumları (OTC'nin geri kazanılması için dalga boyu= 370 nm, Bal = 0, SM = 0).

Bu nedenle, bal örneklerine ilave edilen OTC'nin geri kazanılma miktarlarının belirlenmesinde 2° türev spektrumunda 370 nm, SM'in geri kazanılma miktarları için ise 1° türev spektrumunda 252 nm dalga boyları seçildi.

#### OTC+SM İçeren Balda OTC ve SM Miktarları

4-16 ppm OTC-SM içeren bal örneklerinde standart ekleme yöntemiyle OTC ve SM miktarlarının belirlenmesi için geliştirilen regresyon denklemleri ve saptanan ilaç miktarları Çizelge 1 ve 2'de görülmektedir. İlaç konsantrasyonlarıyla absorpsiyon arasındaki ilişkiyi gösteren türev spektrumları Şekil 5 ve 6'da verilmiştir.

#### OTC ve SM'in Geri Kazanılması

0,5 g miktardaki bal örneklerine ilave edilen 0-20 ppm OTC veya SM'in geri kazanılma miktarlarının belirlenmesinde: OTC için saf OTC çözeltilerinin 370 nm de 2° türev absorpsiyon değerleri (bal=0, sm=0) kullanılarak elde edilen

$$Y_{OTC} = (4,30 \times 10^{-6}) + (8,99 \times 10^{-5})C_{OTC}$$

regresyon denklemi ve kalibrasyon grafiğinden, SM için ise aynı şekilde saf SM çözeltilerinin 252 nm de 1° türev absorpsiyon değerleri (bal=0, OTC=0) kullanılarak elde edilen

$$Y_{SM} = (2,63 \times 10^{-4}) + (1,43 \times 10^{-3})C_{SM}$$

regresyon denklemi ve kalibrasyon grafiğinden yararlanıldı.

Çizelge 1. Bal Örneklerinde Bulunan OTC Miktarları ve Regresyon Denklemleri

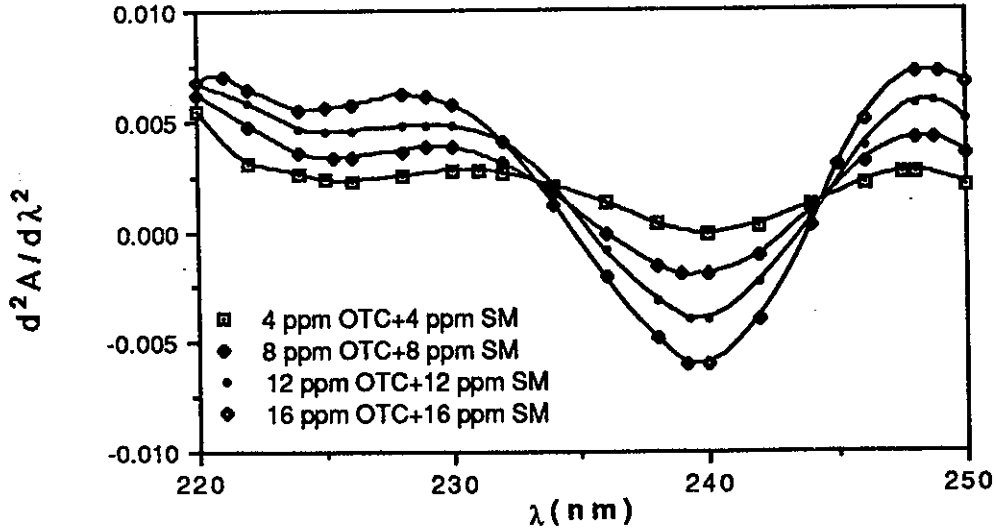
Marka Kodu	Denklem	R	OTC*(ppm)
A	${}^2D_{230.5} = 1.691 \times 10^{-3} + 2.422 \times 10^{-4} C$	0.998	6.98
B	${}^2D_{230.5} = 5.948 \times 10^{-4} + 2.210 \times 10^{-4} C$	0.994	2.69
C	${}^2D_{230.5} = 4.505 \times 10^{-3} + 2.717 \times 10^{-4} C$	0.991	16.58
D	${}^2D_{230.5} = 5.209 \times 10^{-3} + 2.901 \times 10^{-4} C$	0.993	17.95
E	${}^2D_{230.5} = 2.618 \times 10^{-3} + 2.700 \times 10^{-4} C$	0.995	9.69
F	${}^2D_{230.5} = 3.359 \times 10^{-3} + 2.758 \times 10^{-4} C$	0.992	12.18

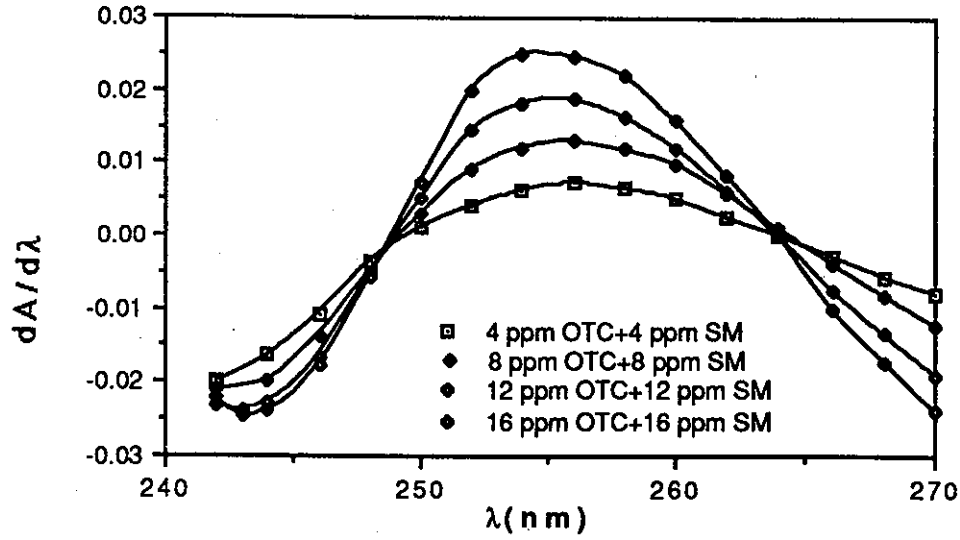
\* (8 örnek x 2 analiz ortalaması)  ${}^2D_{230.5} = 2^\circ$  türev, 230.5 nm

Çizelge 2. Bal Örneklerinde Bulunan SM Miktarları ve Regresyon Denklemleri

Marka Kodu	Denklem	R	SM*(ppm)
A	${}^1D_{254.6} = 3.774 \times 10^{-3} + 1.401 \times 10^{-3} C$	0.996	2.69
B	${}^1D_{254.6} = 7.952 \times 10^{-3} + 1.351 \times 10^{-3} C$	0.997	5.88
C	${}^1D_{254.6} = 1.416 \times 10^{-3} + 1.260 \times 10^{-3} C$	0.998	1.12
D	${}^1D_{254.6} = 1.942 \times 10^{-3} + 1.086 \times 10^{-3} C$	0.994	1.78
E	${}^1D_{254.6} = 3.960 \times 10^{-3} + 1.246 \times 10^{-3} C$	0.994	3.17
F	${}^1D_{254.6} = 1.620 \times 10^{-2} + 1.202 \times 10^{-3} C$	0.991	13.48

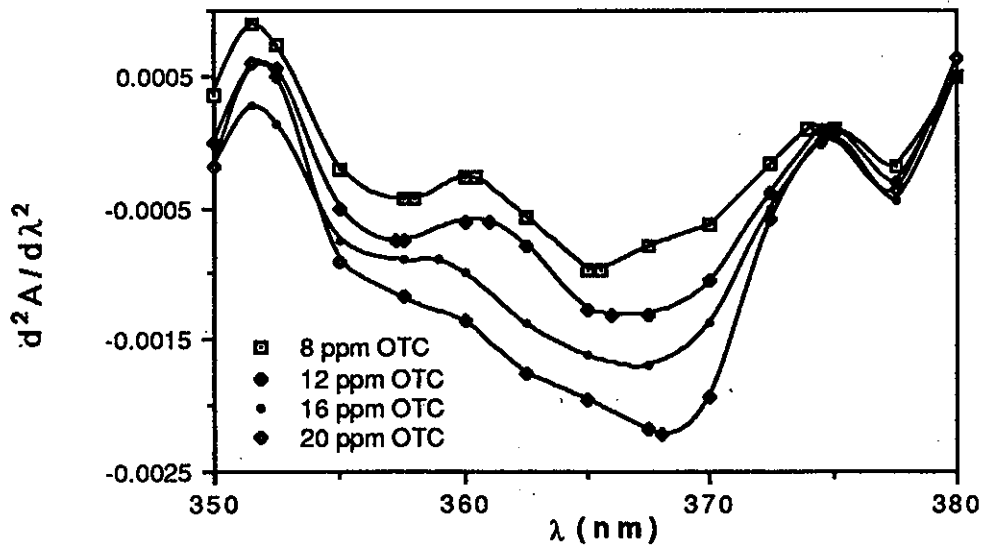
\* (8 örnek x 2 analiz ortalaması)  ${}^1D_{254.6} = 1^\circ$  türev, 254.6 nm

Şekil 5. 4-16 ppm OTC ve SM İçeren Bal Örneklerinin 220-250 nm Aralığında  $2^\circ$  Türev Spektromları

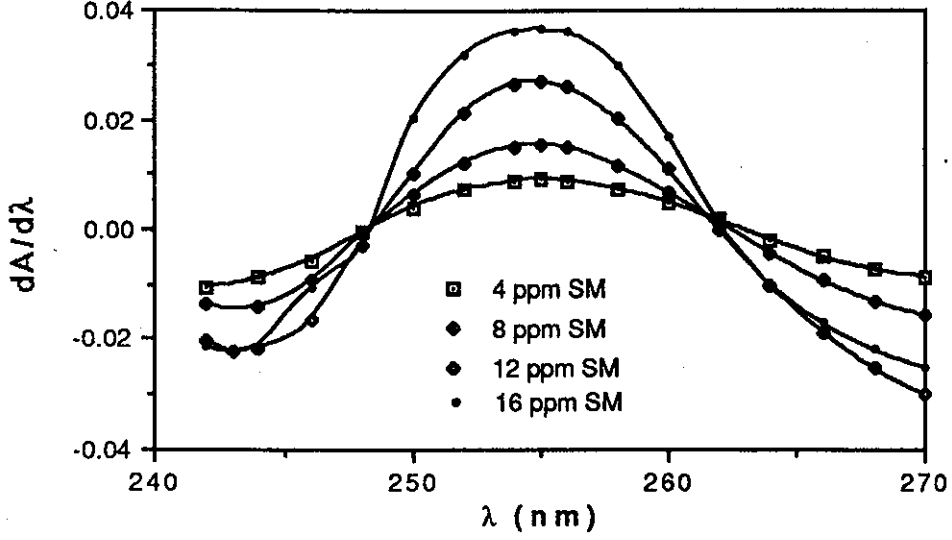


Şekil 6. 4-16 ppm OTC ve SM İçeren Bal Örneklerinin 240-270 nm Aralığında 1° Türev Spektrumları

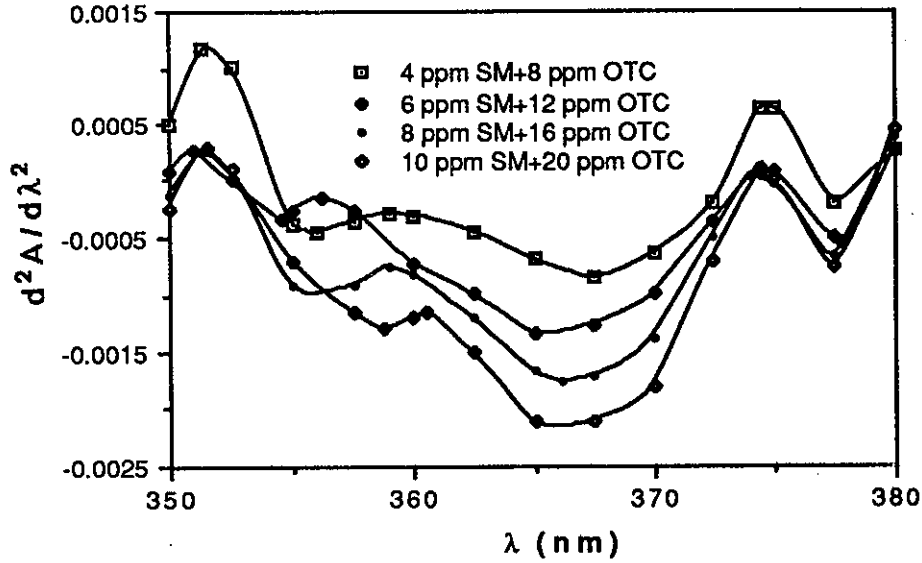
Farklı miktarlarda OTC ve SM ile OTC+SM içeren bal örneklerinde ilaç konsantrasyonu ile absorbans arasındaki ilişki Şekil 6, 7, 8 ve 9'da görülmektedir. Bala ilave edilen OTC, SM ve OTC+SM'in geri kazanım miktarları ve oranları Çizelge 3'de verilmiştir.



Şekil 7. 8-20 ppm OTC İçeren Bal Örneklerinin 370 nm'de 2° Türev Spektrumları



Şekil 8. 4-16 ppm SM İçeren Bal Örneklerinin 252 nm'de 1° Türev Spektrumları



Şekil 9. Değişik Oranlarda OTC ve SM İçeren Bal Örneklerinin 370 nm de 2° Türev Spektrumları

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Son yıllarda bala verilen uluslararası önem, çevre kirliliği indikatörü olması nedeniyle artmış, balın coğrafi kaynağı, polen tipleri, kompozisyonu, besleyici değeri ve kalitesi ile kirlilik düzeyi bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Öte yanda, birden fazla etken madde içeren ilaçların üretimi ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tür ilaçların klasik yöntemlerle özellikle gıdalarda analizi, ön ayırma işlemlerini gerektirmekte veya çeşitli renk reaksiyonlarından yararlanmayı zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda türev spektrofotometrisi; az bilgi veren, kolay değerlendirilemeyen spektrumları yararlı kılan, normal spektrumda görünmeyen özellikleri ortaya çı-



Çizelge 3. Bala İlave Edilen OTC ve SM'in Geri Kazanılma Miktar ve Oranları

Örnek	Tayin Edilen	İlave Edilen Miktar (ppm)	OTC/SM Oranı	Geri Kazanılan Miktar (ppm)	Geri Kazanma Oranı (%)
Bal + OTC	OTC	4.0		4.1*	102
		8.0		7.3	91
		12.0		11.3	94
		16.0		14.7	91
		20.0		18.6	93
Bal+SM	SM	4.0		3.8	9.5
		8.0		7.5	9.4
		12.0		11.8	9.8
		16.0		15.4	9.6
		20.0		19.0	9.5
Bal+OTC+SM	OTC	5.0	1:1	4.5	9.0
		10.0	2:1	9.4	9.4
		15.0	3:1	14.3	9.5
	SM	5.0	1:1	4.8	9.6
		10.0	1:2	9.5	9.5
		15.0	1:3	14.5	9.6

\* (8 Örnek x 2 analiz ortalaması)

karan yeni bir tekniktir. Bir maddenin spektrumuna istenmeyen bir maddenin etkilerinin elimine edilmesi, normal spektrumları üst üste gelen maddelerin absorpsiyon bantlarının birbirinden ayrılması ve daha bir çok konuda araştırmacılar bu yöntemle güvenilir sonuçlar almaktadırlar.

Türev spektroskopisinin gıda analizleri ve kalite kontrolünde de emniyetle kullanılabileceğine işaret eden araştırmalar bulunmaktadır: FLETOURIS ve ark. (1993), proteinlerde kalite tesbiti çalışmalarında, normal spektrumda görülen etkileşimleri, türev spektrumu yardımıyla elimine etmişlerdir. SANCHEZ ve ark. (1990), romdaki vanillin ve siringaldehit konsantrasyonlarının, BOTSOGLOU (1991) pamuk çiğitindeki toksik aldehit gopipolun miktarının türev spektroskopisiyle saptanabileceğini göstermişlerdir.

Bu laboratuvarında daha önce yapılan çalışmalarda: saf OTC ve SM'in UV-bölgesinde absorpsiyon yapıtları, OTC'nin 275 nm de SM'in ise 262 nm de normal absorbans değerlerinden tayin edilebileceği, iki ilacı birlikte içeren çözeltilerde spektrumlar birbirini etkilediği için güvenilir sonuç alınmadığı saptandı. Buna karşılık, OTC+SM içeren çözeltilerdeki OTC miktarının 230,5 nm de (SM= 0) ve SM'in 239,5 nm de (OTC = 0) 2° türev spektrumu yardımıyla belirlenebileceği gösterildi (TURABİK, 1995).

Balda OTC ve SM tayini için analize alınacak uygun bal örneği miktarını 0,5 g olduğu belirlenmiştir. Daha fazla miktarda alınan örnekler fazla absorpsiyon yapımları nedeniyle analiz üst sınırını aşmakta, düşük miktarlar bir yandan belirgin pik vermemekte öte yanda sonuçların doğruluğunu olumsuz yönde etkilemektedir (Şekil 1).

Tarama hızı = 200 nm/dakika, rezolasyon=0,3 koşullarında tekrarlanabilir, doğru sonuçlar alınmıştır.

Piyasadan sağlanan bal örneklerinde OTC analizi için 230,5 nm (SM = 0) de 2° türev (Şekil 2), SM analizi için 254,6 nm (OTC = 0) de 1° türev (Şekil 3) seçilerek standart ekleme yöntemi kullanılarak yapılan analizlerde balların 2,69 -17,95 ppm OTC ve 1,12-13,48 ppm SM içerdikleri saptandı (Çizelge 1,2). Avrupa ülkelerinde gıdaların ilaç kalıntısı içermemesi yönünde yasal düzenlemelere gidildiği, gıdalarda Arjantin ve Kanada'da en çok 7 ppm, Japonya'da 1 ppm OTC bulunmasına izin verildiği (SALDAMLI 1985) dikkate alındığında, aracılarımızın bilimsizce ilaç kullandıkları ortadadır.

İlaçların geri kazanılması deneylerinin sonuçları (Çizelge 3), bala farklı miktarlarda ve oranlarda ilave edilen ilaçların geri kazanılma oranının %90'ın üzerinde olduğunu göstermektedir. Bulgular, diğer ilaçlar için literatürde verilen rakamlarla uyum halindedir (MURILLO ve ark. 1990, NEVADO ve ark. 1991, 1992, ONUR ve ACAR 1989).

Sonuç olarak; balda OTC, SM, OTC+SM'in türev spektroskopisi yöntemiyle tayin edilebileceği gösterilmiştir. Yöntem herhangi bir ön381 işlem ya da ayırma prosesine ihtiyaç gerekmeden uygulanabilmektedir. Orijini ve özgeçmişini bilinen çok sayıda örnekle yöntemin test edilmesi yararlı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

- ACAR, N., and ONUR, F., 1991. Determination of Ephedrine Hydrochlor Nikethamide Combination by Second Derivative UV-Spectrophotometry. *J. Fac. Pharm. Gazi*, 8(2): 81-87.
- BOTSOGLU, N.A., 1991. Determination of Free Gossypol in Cottonseed and Cottonseed Meals by Second-Derivative Ultraviolet Spectrophotometry. *J. Agric. Food Chem.* 39: 478-482.
- FLETOURIS, D.F., BOTSOGLU, N.A., PAPAGEORGLU, G.E., and MANTIS, A.J. 1993. Rapid Determination of Tryptophan in Intact Proteins by Derivative Spectrophotometry. *J.AOAC. Int.* 76(6): 1168-1173.
- MURILLO, J.A., RODRIGUEZ, J.M., and ALANON, A., 1990. Determination of Amoxicillin and Cephalexin in Mixtures by Second-Derivative Spectrophotometry. *Analyst.* 115: 1117-1119.
- NEVADO, J.J.B., MAHEDERO, M.C., OLIBARES, J.A., and SALINAS, F., 1991. Determination of Amitraz in Honey by First-Derivative Spectrophotometry. *International Journal of Analytica Chemistry.* 43: 187-194.
- NEVADO, J.J.B., GALLEGRO, J.M.L., and Penaivo, G.C. 1992. Determination of Sulfamethoxazole and Trimethoprim by Ratio Spectra Derivative Spectrophotometry. *Fres. J. Anal. Chem.* 342:723-728.
- ONUR, F., and ACAR, N. 1989. Determination of Paracetamol and Phenoprobamate in Sugar-Coated Tablets by First-Derivative Ultraviolet Spectrophotometry. *J. Fac. Pharm. Gazi.* 6(1): 23-30.
- SALDAMLI, İ., 1985. Gıda Katkı Maddeleri ve İngrediyenler. H.Ü. Basımevi, Ankara, 197 sayfa.
- SALINAS, F., MANSILLA, A.E., and NEVADO, J.J.B. 1991. Simultaneous Determination of Sulfathiazole and Oxytetracycline in Honey by Derivative Spectrophotometry. *Microchemical Journal*, 43:244-252.
- SANCHES, F.G., 1990. Simultaneous Determination of Vanillin and Syringaldehyde in Rum by Derivative Spectrophotometry. *Analyst.* 115:121-1143.
- TURABİK, M., 1995. Elazığ Yöresinde Satılan Süzme Ballarda Türev Spektrofotometri ile Oksitetrasiklin ve Sülfamezatin Tayini. Yüksek Lisans Tezi. Fırat Üniv. Fen Bil. Enst. 61 Sayfa. Elazığ.
- YAPAR, Y., 1995. Şahsi Görüşme. İl Tarım Müdürü, Elazığ.