



SİPROFLOKSASİN TAYİNİ İÇİN NANOPARTİKÜL TEMELLİ DUYARLI SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM GELİŞTİRİLMESİ

DEVELOPMENT OF NANOPARTICLE BASED SENSITIVE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF CIPROFLOXACIN

Hakan BALCI^{1,2*} , Zehra Özden ERDOĞAN¹ , Alperen ÖZDEMİR¹ 

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, 06291, Ankara,
Türkiye

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 60250
Tokat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Siprofloksasin, pek çok bakteriyel enfeksiyon ile savaşta kullanılan bir florokinolon grubu antibiyotiktir. Bu çalışmanın amacı, siprofloksasinin spektrofotometrik tayini için nanopartikül temelli hızlı ve duyarlı bir yöntem geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Yöntem geliştirilmesinde metal nanopartikül olarak AgNP kullanıldı. Siprofloksasinin spektrofotometrik tayininde, AgNP'nin 395.5 nm'deki lokalize yüzey plazmon rezonans (LSPR) absorpsiyon bantı kullanıldı. Deneysel çalışmalarda kullanılan fosfat tampon çözeltisinin optimum pH değerini belirlemek için, farklı pH değerlerindeki siprofloksasin-AgNP'nin absorbans değerindeki değişiklikler incelendi. Dinamik Işın Spektrometresi (DLS) ölçümleri ile AgNP boyutundaki değişiklikler tespit edildi.

Sonuç ve Tartışma: Çalışmamızda siprofloksasinin farmasötik preparatlarda tayini için AgNP'ye dayalı yeni bir spektrofotometrik yöntem geliştirildi. Geliştirilen yöntem için doğrusal çalışma aralığı, pH 6.0 fosfat tamponunda 0.003-3.313 mg/L ve pH 8.0 fosfat tamponunda 0.025-2.50 mg/L olarak belirlendi. Oftalmik solüsyondaki siprofloksasin miktarının belirlenmesi için yapılan geri kazanım çalışmasında geri kazanım değeri %87±3.3 olarak bulundu. Bu veriler ışığında, siprofloksasin tayini için geliştirilen AgNP bazlı yöntemin klinik analizlerde etkili bir analiz yöntemi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AgNP, siprofloksasin, spektrofotometri

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hakan Balci
e-posta / e-mail: hbalci88@gmail.com, Tel. / Phone: +905377352071

Gönderilme / Submitted : 11.08.2022

Kabul / Accepted : 26.10.2022

Yayınlanma / Published : 20.01.2023

ABSTRACT

Objective: *Ciprofloxacin is a fluoroquinolone antibiotic used in the fight against many bacterial infections. The aim of this study is to develop a rapid and sensitive method for the spectrophotometric determination of metal nanoparticle-based ciprofloxacin.*

Material and Method: *AgNP was used as metal nanoparticle to develop the method. The localized surface plasmon resonance (LSPR) absorption band of AgNP at 395.5 nm was used for the spectrophotometric determination of ciprofloxacin. In order to determine the optimum pH value of the phosphate buffer solution used in the experimental studies, the changes in the absorbance value of ciprofloxacin-AgNP at different pH values were examined. Changes in AgNP size were detected by DLS measurements.*

Result and Discussion: *In our study, a new spectrophotometric method based on AgNP was developed for the determination of ciprofloxacin in pharmaceutical preparations. The linear working range for the developed method was determined as 0.003-3.313 mg/L in pH 6.0 phosphate buffer and 0.025-2.50 mg/L in pH 8.0 phosphate buffer. In the recovery study performed to determine the amount of ciprofloxacin in the ophthalmic solution, the recovery value was found to be 87±3.3%. In the light of these data, it is thought that the AgNP-based method developed for the determination of ciprofloxacin can be used as an effective analysis method in clinical analysis.*

Keywords: *AgNPs, ciprofloxacin, spectrophotometry*

GİRİŞ

İkinci nesil florokinolon grubu bir antibiyotik olan siprofloksasin (kimyasal adı; 1-siklopropil-6-floro-4-okso-7-(piperazin-1-yl)-1.4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit) güçlü antimikrobiyal aktivite ve önemli farmakokinetik özellikler sergiler. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, bazı deri, kemik, yumuşak doku enfeksiyonları ve pnömoni dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için klinik uygulamalarda son otuz yıldır iyi bir etkinlik gösterdiği bilinmektedir [1]. Siprofloksasin Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüberküloz (TB) tedavisinde kullanılan birinci basamak anti-TB tedavisine direnç veya intolerans gelişen vakalarda ikinci basamak ilaç olarak önerilmiştir [2].

Ağırlıklı olarak Gram pozitif ve Gram negatif organizmaların neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlar küresel olarak önemli bir sağlık tehdidini işaret etmektedir ve hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğundan sorumludur, bu da geniş ölüm oranlarına ve küresel sağlık sistemleri üzerinde yüke neden olmaktadır [3,4]. İlave olarak farklı direnç seviyelerine sahip antibiyotiklere dirençli patojenlerin ortaya çıkması mortalitedeki önemli artışla ilişkilendirilmektedir [5]. Günümüzde de bu tür patojenlerin dünya genelinde yaygın olduğu klinik bulgular görülmekte ve bu patojenlerle mücadelede kullanılan siprofloksasinin de etkisinin doza bağlı olduğu bildirilmektedir [6]. Dolayısıyla bu enfeksiyonlara karşı verilen mücadelede kullanılan siprofloksasin dozunun özellikle plazma düzeyinin belirlenmesi hem ilaç dozunun terapötik aralıkta kalmasını yani hastalığın kontrol altında tutulabilmesini kolaylaştıracak hem de ilacın yan etki profilini azaltmamıza sebep verecek ve bakteriler tarafından sentezlenen β -laktamlara karşı direnç gelişmesinin önüne geçilmesine olanak sağlayacaktır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde pek çok antibiyotik için (sefalosporinler, ampicilin-sulbaktam kombinasyonu gibi beta laktam-beta laktamaz antibiyotikler) uygun spektrofotometrik yöntemin belirlendiği ve bu yöntem doğrultusunda belirtilen ilaçların çeşitli numunelerde tayininin yapıldığı görülmektedir [7,8]. Çalışmamızda kullandığımız ve klinik olarak kullanım alanı da oldukça geniş olan siprofloksasin tayini için de literatürde çeşitli yöntemlerin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Siprofloksasin tayininde HPLC [9, 10], kapiler elektroforez [11], akış enjeksiyon analizi [10], LC-MS [12], elektrokimyasal analiz [13,14] ve ayrıca UV-Spektrofotometri yöntemlerinin kullanıldığı bildirilmiştir [15,16]. Ancak literatürdeki mevcut çalışmalarda düşük derişimlerde ve nanopartiküller bazda siprofloksasin tayininin yapıldığına dair bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bir kantitatif analiz yöntemi olan spektrofotometri, farmasötik analizlerde hala en sık kullanılan yöntemdir; diğer yöntemlere göre daha hızlı ve önemli ekonomik avantajlar sağlamaktadır [17]. Spektrofotometrik analizlerde metal nanopartiküllerin kullanımı; sahip oldukları yüzey plazmon özelliğinden dolayı daha duyarlı analiz yapılmasına olanak sağlar. Yüzey plazmon rezonans (SPR);

enerji taşıyan ışık fotonu ile metal yüzeyinin elektronlarının birleşmesine ya da ışık fotonu ile metal yüzey arasındaki enerji transferine dayanmaktadır. Birleşmenin ve/veya enerji transferinin gerçekleştiği ışık geliş açısı, metal yüzeyine ve çevresine göre değişiklik gösterir. Işık fotonları ile metal yüzeyi arasında bir eşleşme ve/veya rezonans yakalandığında enerji transferi gerçekleşir [18]. SPR de ışık fotonu ve metal yüzey arasındaki etkileşimler sonucu oluşan yüzey rezonans dalgaları kullanılır. Yüzey rezonans dalgaları metallerin yüzeylerinde oluşur ve serbest elektron plazmaları gibi davranırlar [19]. SPR’de kullanılacak metal uygun ışıkla eşleşme ya da rezonansa girebilecek iletken bant elektronlarına sahip olmalı ve sensör uygulamalarında kullanılan gerekli modifikasyonlar için uygun özellikte olmalıdır [20]. Bu özellikleri sağlayan birçok metal arasında gümüş en yaygın kullanılanıdır. Metal yüzeylerin SPR özellikleri kullanılarak düşük miktarlarda tayin yapılabilecek yöntemler geliştirilebilir.

Bu çalışmanın amacı; UV spektrofotometri yöntemi kullanarak siprofloksasinin tayinini gerçekleştirmek ve bu tayin işleminde kliniği yansıması açısından daha düşük derişimlere inebilmek için metal nanopartikülün (AgNP) yüzey plazmon özelliklerinden faydalanarak tayin işlemleri yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cihaz ve Kimyasallar

Siprofloksasin ve gümüş nanopartikül (AgNP, 20 nm) Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) diğer kimyasallar ise Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, ABD) ve Tekkim'den (İstanbul, Türkiye) temin edildi. Spektrofotometrik analizler RAYLEIGH UV 1601 UV-Vis spektrofotometresi (Pekin, Çin) ile gerçekleştirildi. Çözeltilerin pH değerlerini ölçmek için Ohaus Starter 2100 pH metre ve kombine pH elektrodu kullanıldı. Tüm sulu çözeltiler Microtest saflaştırma sisteminden elde edilen distile su ile günlük olarak hazırlandı. Dinamik Işın Spektrometresi (DLS) ölçümleri Ortadoğu Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarında (Ankara, Türkiye) yapıldı.

Standart ve Kalibrasyon Çözeltilerinin Hazırlanması

37.0 mg siprofloksasin 10 ml’lik kalibre edilmiş balon jodede distile su içinde çözülerek standart stok solüsyonu hazırlandı. 0.004-3.85 mg/l konsantrasyon aralığında siprofloksasin kalibrasyon çözeltileri standart stok çözeltinin seyreltilmesi ile elde edildi.

Siprofloksasinin Spektrofotometrik Tayin Prosedürü

Distile su ile çözündürülerek hazırlanan stok siprofloksasin çözeltisinin (3315.0 mg/l) 0.1 M fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile seyreltilmesiyle farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin çözeltileri hazırlandı. Standart AgNP (20 mg/l) çözeltisi de 1:10 oranında 0.1 M fosfat tampon çözeltisi ile seyreltildi. Nanopartikül ve siprofloksasin çözeltisi kullanılarak hazırlanan karışım çözeltileri kuvars küvete alınarak 200.0-500.0 nm dalga boyu aralığında UV-Vis spektrumları kaydedildi. Siprofloksasin tayini, $Abs_{Sip_{272.5nm}}/Abs_{AgNP_{395.5nm}}$ absorbans oranı ile gerçekleştirildi. Tüm spektrofotometrik ölçümler oda sıcaklığında üç tekrar halinde alındı.

Farmasötik Preparasyon

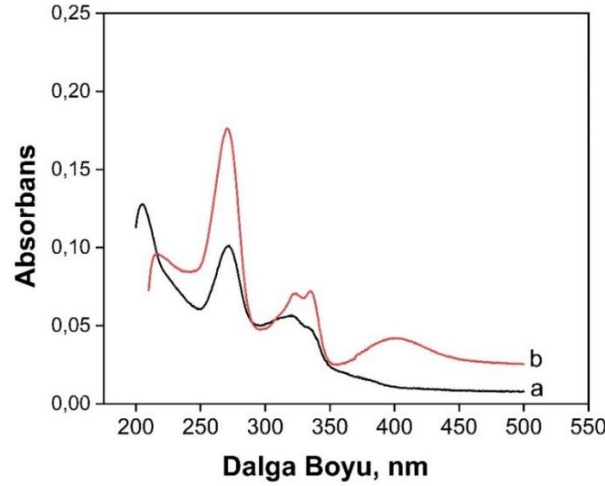
3.5 mg/ml siprofloksasin içeren ticari bir oftalmik çözeltisi (Bilim İlaç San. Ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye tarafından üretilen Siprogut® ilacı) analiz edildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

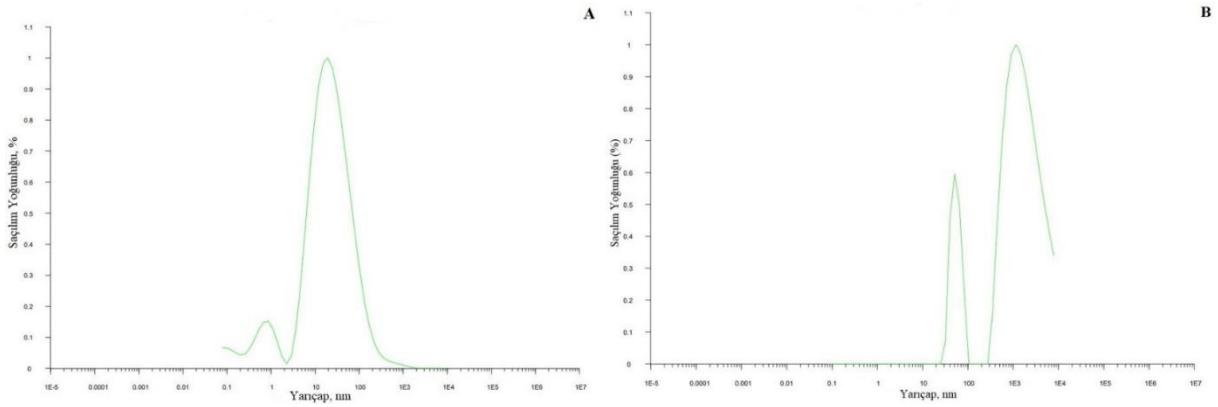
Siprofloksasinin spektrofotometrik tayini, AgNP’nin 395.5 nm dalga boyundaki rezonans absorbans değeri kullanılarak gerçekleştirildi. Nanopartiküllerin spektrofotometrik çalışmalarda kullanılması daha hassas ve düşük konsantrasyon analizlerine olanak sağlar. Geliştirilen yöntemde AgNP kullanılarak Abs_{Sip}/Abs_{AgNP} değerindeki değişimler incelenerek siprofloksasin analizi yapıldı (Şekil 1).

AgNP dayalı siprofloksasin tayininde, nanopartiküllerin agregasyon özelliğinden yararlanıldı. Siprofloksasin ile etkileşimden sonra nanopartiküllerdeki değişiklikleri değerlendirmek için Dinamik

Işın Spektrometresi (DLS) ölçümlerinden yararlanıldı (Şekil 2). DLS ölçümleri incelendiğinde, siprofloksasin eklenmesinden sonra AgNP'lerin hidrodinamik boyutunun 20.0 nm'den 1000.0 nm'ye yükseldiği gözlemlendi (Şekil 2A-2B). Hidrodinamik boyuttaki artış AgNP çözeltisine siprofloksasin eklenmesiyle karakteristik parçacık agregasyonunun meydana geldiğini göstermektedir.



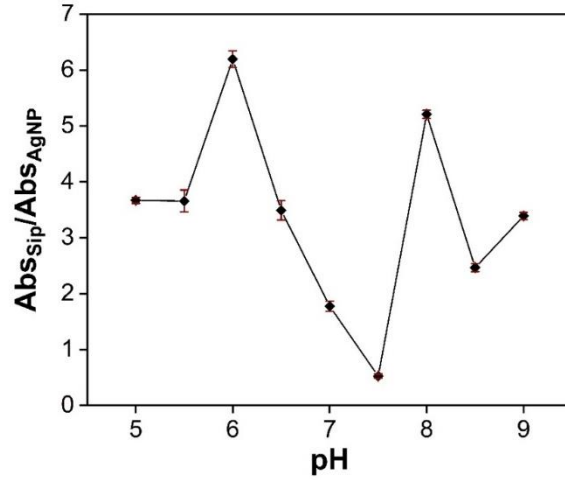
Şekil 1. A) Siprofloksasin çözeltisinin spektrofotometrik yanıtı, B) AgNP-Siprofloksasin çözeltisinin spektrofotometrik yanıtı ([AgNP]: 10.79 mg/l, [Sip]: 3.31 mg/l μ M)



Şekil 2. A) AgNP'nin DLS sonuçları, B) AgNP-siprofloksasin DLS sonuçları

Deneysel Şartların Optimizasyonu

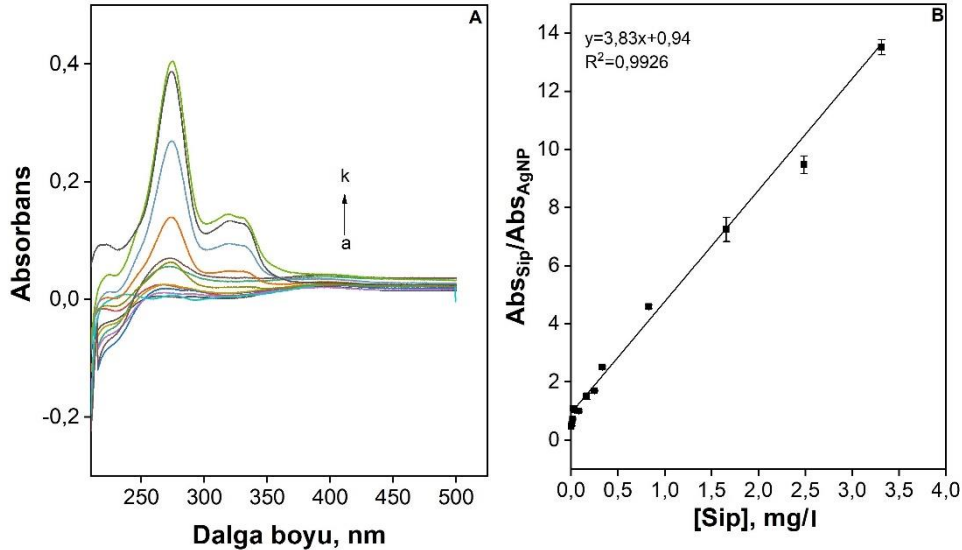
Metal nanopartiküllere dayalı spektrofotometrik analizler çalışma ortamının pH'sından etkilenir. Bu nedenle optimum çalışma pH'sının belirlenmesi son derece önemlidir. Bu nedenle AgNP kullanılarak yapılan spektrofotometrik analizde en iyi absorbans oranını bulmak için farklı pH değerleri 3.31 mg/l siprofloksasin varlığında optimize edildi. Absorbans oranının (AbsSip/AbsAgNP) pH bağımlılığı 5.0-9.0 pH aralığında test edildi (Şekil 3). AgNP'lere dayalı analizde maksimum absorbans oranı pH 6.0 ve pH 8.0'de elde edilmiştir. AgNP'nin çevre koşullarında agregasyonu ve çözünmesi üzerine pH'ın etkisi hakkında fazla literatür bilgisi olmamasına rağmen gözlemlenen çevresel koşullar AgNP'ler için pH 5.0-8.0'dir [21]. Bu durum göz önüne alındığında optimum pH değeri (6.0 ve 8.0) AgNP'lere dayalı analiz için uygundur.



Şekil 3. AgNP'ye dayalı siprofloksasin analizinde optimum pH değerlerinin belirlenmesi

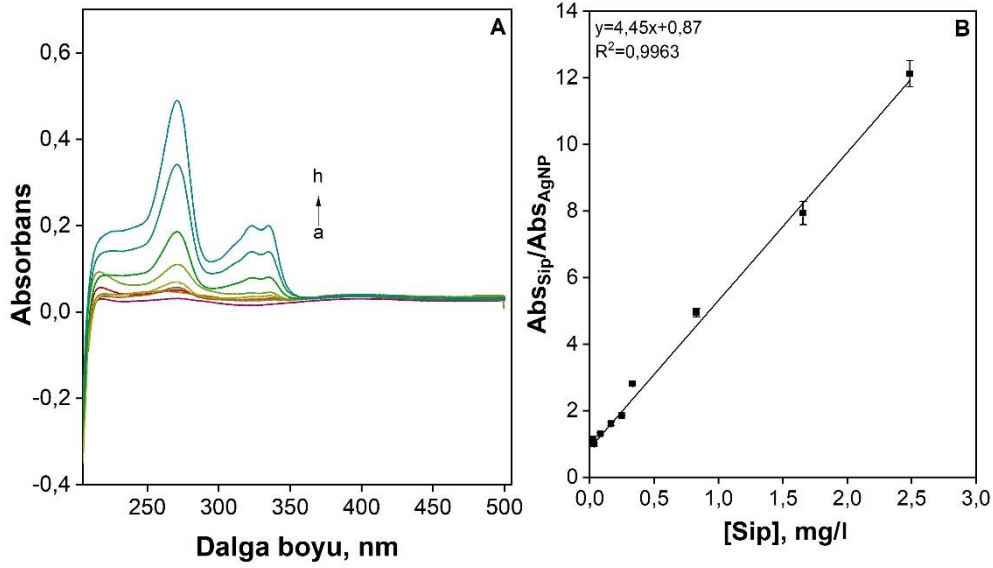
Performans Parametreleri

AgNP'ye dayalı spektrofotometrik yöntem ile siprofloksasin tayini 0.1 M pH 6.0 fosfat tamponu sabit bir AgNP konsantrasyonu ve farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin karışımlarının absorban değerleri ölçülerek gerçekleştirildi. AgNP'ye dayalı yöntem pH 6.0'da 0.003-3.313 mg/l siprofloksasin derişim aralığında doğrusal bir yanıt gösterdi (Şekil 4). AgNP'ye dayalı yöntem için gözlenebilir sınıırı (LOD) 0.003 mg/l olarak hesaplandı (LOD=3.3sb/m, burada sb, farklı 0.003 mg/l siprofloksasin çözeltilerinden gelen yanıtların standart sapmasıdır ve m, kalibrasyon eğrisinin eğimidir). Metal nanopartiküle dayalı yöntemin LOD'si daha önce bildirilen spektrofotometrik çalışmalardan daha düşüktür [22-24].



Şekil 4. A) UV absorpsiyon spektrumu ve B) AgNP dayalı spektrofotometrik yöntemin kalibrasyon grafiğı (a-k: 0.003-3.313 mg/l, pH 6.0 Fosfat tamponu)

AgNP'ye dayalı spektrofotometrik yöntem ile siprofloksasin tayini 0.1 M pH 8.0 fosfat tamponu sabit bir AgNP konsantrasyonu ve farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin karışımlarının absorbans değerleri ölçülerek incelendi. AgNP'ye dayalı yöntem pH 8.0'de 0.025-2.50 mg/l'lık siprofloksasin derişim aralığında doğrusal bir yanıt meydana getirdi (Şekil 5). AgNP'ye dayalı yöntem için gözlenebilir sınırlar (LOD) 0.006 mg/l olarak hesaplandı ($LOD=3.3sb/m$, burada sb, farklı 0.025 mg/l siprofloksasin çözeltilerinden gelen yanıtların standart sapmasıdır ve m, kalibrasyon eğrisinin eğimidir). Metal nanopartiküle dayalı yöntemin LOD'si daha önce bildirilen spektrofotometrik çalışmalardan daha düşüktür [22-24].



Şekil 5. A) UV absorpsiyon spektrumu ve B) AgNP dayalı spektrofotometrik yöntemin kalibrasyon grafiği (a-h: 0.025-2.50 mg/l, pH 8.0 Fosfat tamponu)

Geliştirilen AgNP temelli spektrofotometrik yöntemin performans değerlendirmesi, siprofloksasin tayini için literatürde rapor edilen çeşitli yöntemlerle elde edilen sonuçların karşılaştırılması ile gerçekleştirildi. Tablo 1'deki sonuçlar, geliştirilen yöntemin bildirilen diğer yöntemlerle daha iyi ve/veya karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Siprofloksasin tayini için literatürde rapor edilen çeşitli yöntemlerin performans özelliklerinin geliştirilen AgNP temelli spektrofotometrik yöntem ile karşılaştırılması

| Probe | Tayin Yöntemi | Doğrusal Çalışma Aralığı (mg/l) | LOD (mg/l) | Ref. |
|--|------------------|---|----------------|------------|
| Fe ₃ O ₄ /GO-COOH nanokompozit | Spektrofotometri | 0.03-1.5 | 0.005 | [22] |
| Fe ³⁺ -GR çözeltisi | Spektrofotometri | 0.5-50 | 0.2 | [23] |
| Fe ³⁺ | Spektrofotometri | 2.5-120 | 2.5 | [24] |
| b-CD/MWCNT | Elektrokimya | 3.31-26.51 | 0.017 | [25] |
| AIS QDs | Floresans | 1.0-19.5 | 0.12 | [26] |
| RFFS/GMPA@CdTe-QDs | Floresans | 0-0.015 | 0.300 | [27] |
| AgNP | Spektrofotometri | 0.003-3.313 (pH 6.0) 0.025-2.50 (pH 8.0) | 0.003 0.006 | Bu çalışma |

Analytik Uygulanabilirlik

AgNP dayalı spektrofotometrik yöntemin analitik uygulanabilirliği, oftalmik solüsyonda siprofloksasinin absorbans oranları kullanarak (AbsSip/AbsAgNP) kantitatif tayini yapılarak araştırıldı. Ticari oftalmik solüsyonu için siprofloksasin miktarı 3.00 mg/ml idi. 1/1000 oranında seyreltilmiş ticari numune spektrofotometrik analizlerde kullanıldı. Hazırlanan bu numune çözeltisi kullanılarak siprofloksasin miktarı doğrudan kalibrasyon yöntemiyle ve geri kazanım değeri hesaplandı. Numune analizi sonucunda elde edilen sonuçlar Tablo 2’de gösterildi. Geri kazanım değerlerinin %83.33-%90.0 aralığında olması AgNP’ye dayalı olarak geliştirilen yöntemin farmasötik preparatlarda siprofloksasin tayininde başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 2. Geliştirilen AgNP temelli spektrofotometrik yöntem kullanılarak ilaç numunesinde doğrudan kalibrasyon yöntemi ile elde edilen geri kazanım sonuçları

| Sip miktarı, mg/ml | Bulunan, mg/ml | % Geri Kazanım |
|--------------------|----------------|----------------|
| 3.0 | 2.6 | 86.67 |
| 3.0 | 2.5 | 83.33 |
| 3.0 | 2.7 | 90.00 |
| | 2.6±0.1 | 86.67±3.3 |

Bu çalışmada siprofloksasin analizi için plazmonik nanopartikül olarak bilinen AgNP kullanarak yeni bir spektrofotometrik yöntem geliştirildi. AgNP, rezonans absorbans bantları sayesinde düşük konsantrasyonlarda siprofloksasin tayinine olanak sağladı. Geliştirilen yöntem geniş bir çalışma aralığı ve düşük gözlenebilirlik sınırı gösterdi. AgNP dayalı spektrofotometrik yöntem için doğrusal denklem pH 6.0 ve 8.0’de sırasıyla $Abs_{\text{oran}} = 1.25[\text{Sip}] + 0.84$ ($R^2 = 0.9926$) ve $Abs_{\text{oran}} = 1.47[\text{Sip}] + 0.97$ ($R^2 = 0.9960$) olarak bulundu. Geliştirilen nanopartikül bazlı spektrofotometrik yöntemin analitik kullanılabilirliği ticari oftalmik solüsyondaki siprofloksasin tayini ile ortaya kondu ve kazanım değeri %87±3.3 olarak bulundu. Plazmonik nanopartiküle dayalı geliştirilen yöntemin siprofloksasin tayininde iyi performans sergilemesi nedeniyle rutin analizlerde kullanılması öngörülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında desteklenmiştir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: H.B., Z.Ö.E.; Tasarım: H.B., Z.Ö.E.; Denetim: H.B., Z.Ö.E.; Kaynaklar: H.B., Z.Ö.E., A.Ö.; Malzemeler: H.B., Z.Ö.E., A.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: H.B., Z.Ö.E., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorumlama: H.B., Z.Ö.E., A.Ö.; Literatür Taraması: H.B., Z.Ö.E.; Makalenin Yazılması: H.B., Z.Ö.E.; Kritik İnceleme: H.B., Z.Ö.E.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

ETİK KURUL ONAYI

Yazarlar bu çalışma için etik kurul onayının zorunlu olmadığını beyan etmektedir.

KAYNAKLAR

- Verderosa, A.D., de la Fuente-Núñez, C., Mansour, S.C., Cao, J., Lu, T.K., Hancock, R.E., Fairfull-Smith, K.E. (2017). Ciprofloxacin-nitroxide hybrids with potential for biofilm control. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138, 590-601. [\[CrossRef\]](#)

2. Nahid, P., Mase, S.R., Migliori, G.B., Sotgiu, G., Bothamley, G.H., Brozek, J.L., Cattamanchi, A., Cegielski, J.P., Chen, L., Daley, C.L., Dalton, T.L., Duarte, R., Fregonese, F., Horsburgh, C.R., Jr, Ahmad Khan, F., Kheir, F., Lan, Z., Lardizabal, A., Lauzardo, M., Mangan, J.M., Seaworth, B. (2019). Treatment of drug-resistant Tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(10), e93-e142. [\[CrossRef\]](#)
3. Hu, Y.Q., Zhang, S., Xu, Z., Lv, Z.S., Liu, M.L., Feng, L.S. (2017). 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 141, 335-345. [\[CrossRef\]](#)
4. Weinstein, R.A., Gaynes, R., Edwards, J.R. (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *clinical infectious diseases*. National Nosocomial Infections Surveillance System, 41(6), 848-854. [\[CrossRef\]](#)
5. Tay, S.B., Yew, W.S. (2013). Development of quorum-based anti-virulence therapeutics targeting gram-negative bacterial pathogens. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(8), 16570-16599. [\[CrossRef\]](#)
6. Zhang, G.F., Liu, X., Zhang, S., Pan, B., Liu, M.L. (2018). Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 599-612. [\[CrossRef\]](#)
7. Mahgoub, H., Aly, F.A. (1998). UV-spectrophotometric determination of ampicillin sodium and sulbactam sodium in two-component mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 17(8), 1273-1278. [\[CrossRef\]](#)
8. Shahrouei, F., Elhami, S., Tahanpesar, E. (2018). Highly sensitive detection of ceftriaxone in water, food, pharmaceutical and biological samples based on gold nanoparticles in aqueous and micellar media. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 203, 287-293. [\[CrossRef\]](#)
9. Wu, S.S., Chein, C.Y., Wen, Y.H. (2008). Analysis of ciprofloxacin by a simple high-performance liquid chromatography method. *Journal of Chromatographic Science*, 46(6), 490-495. [\[CrossRef\]](#)
10. Al-Momani, I., Haj-Hussein, A., Tahtamouni, A. (2008). Flow Injection Spectrophotometric and chromatographic determination of ciprofloxacin and norfloxacin in pharmaceutical formulations original paper. *Journal of Flow Injection Analysis*, 25(2), 151. [\[CrossRef\]](#)
11. Fierens, C., Hillaert, S., Van den Bossche, W. (2000). The qualitative and quantitative determination of quinolones of first and second generation by capillary electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 22(5), 763-772. [\[CrossRef\]](#)
12. Tong, L., Li, P., Wang, Y., Zhu, K. (2009). Analysis of veterinary antibiotic residues in swine wastewater and environmental water samples using optimized SPE-LC/MS/MS. *Chemosphere*, 74(8), 1090-1097. [\[CrossRef\]](#)
13. Fotouhi, L., Alahyari, M. (2010). Electrochemical behavior and analytical application of ciprofloxacin using a multi-walled nanotube composite film-glassy carbon electrode. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 81(1), 110-114. [\[CrossRef\]](#)
14. Gayen, P., Chaplin, B.P. (2016). Selective electrochemical detection of ciprofloxacin with a porous nafion/multiwalled carbon nanotube composite film electrode. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8(3), 1615-1626. [\[CrossRef\]](#)
15. Dermiş, S., Kılıç, S., Ertekin, Z.C., Dinç, E. (2019). Quantitative analysis of ciprofloxacin in an ophthalmic solution using UV absorption spectrophotometry and derivative spectrophotometry. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14(1), 71-76. [\[CrossRef\]](#)
16. Zhou, Z., Jiang, J.Q. (2012). Detection of ibuprofen and ciprofloxacin by solid-phase extraction and UV/Vis spectroscopy. *Journal of Applied Spectroscopy*, 79(3), 459-464. [\[CrossRef\]](#)
17. Talsky, V.G. (1994). Derivative spectrophotometry. Low and higher order. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 228. [\[CrossRef\]](#)
18. Caktı Güler, K. (2014). Ph.D. Thesis. Preparation of surface plasmon resonance based biosensors diclofenac imprinted. Department of Nanotechnology and Nanomedicine, Institute of Science and Technology, Hacettepe University, Ankara, Turkey.
19. Homola, J., Yee S.S., Myszka D. (2008). Surface plasmon biosensors, in optical biosensors: Today and tomorrow (2nd Edition). In: F.S. Ligler and C.R. Taitt (Eds.), *Optical Biosensors*, (pp. 185-242). Elsevier.
20. Dibekkaya, H. (2015). Master Thesis. Preparation of surface plasmon resonance based biosensor for determination of AntiCCP antibodies. Department of Bioengineering, Institute of Science and Technology, Hacettepe University, Ankara, Turkey.
21. Fernando, I., Zhou, Y. (2019). Impact of pH on the stability, dissolution and aggregation kinetics of silver nanoparticles. *Chemosphere*, 216, 297-305. [\[CrossRef\]](#)
22. Taghizade, M., Ebrahimi, M., Fooladi, E., Yoosefian, M. (2021). Simultaneous spectrophotometric determination of the residual of ciprofloxacin, famotidine, and tramadol using magnetic solid phase extraction coupled with multivariate calibration methods. *Microchemical Journal*, 160, 105627. [\[CrossRef\]](#)

23. Palamy, S., Ruengsitagoon, W. (2018). Reverse flow injection spectrophotometric determination of ciprofloxacin in pharmaceuticals using iron from soil as a green reagent. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 190, 129-134. [\[CrossRef\]](#)
24. Al-Ameer Khammas, Z.A., Mubdir, N.S. (2014). An eco-friendly method for extraction and determination of ciprofloxacin in blood serum and pharmaceuticals. *Science Journal of Analytical Chemistry*, 2, 47-54. [\[CrossRef\]](#)
25. Garrido, J.M., Melle-Franco, M., Strutyński, K., Borges, F., Brett, C.M., Garrido, E.M. (2017). β -Cyclodextrin carbon nanotube-enhanced sensor for ciprofloxacin detection. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/hazardous Substances & Environmental Engineering*, 52(4), 313-319. [\[CrossRef\]](#)
26. Yang, B., Zhang, Y., Zhang, Q., Liu, Y., Yan, Y. (2019). Study on the preparation of water-soluble AgInS₂ quantum dots and their application in the detection of ciprofloxacin. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 30(20), 18794-18801. [\[CrossRef\]](#)
27. Yuan, X.L., Wu, X.Y., He, M., Lai, J.P., Sun, H. (2022). A ratiometric fiber optic sensor based on CdTe QDs functionalized with glutathione and mercaptopropionic acid for on-site monitoring of antibiotic ciprofloxacin in aquaculture water. *Nanomaterials*, 12(5), 829. [\[CrossRef\]](#)