

PAPER DETAILS

TITLE: ANALİZ ÖNCESİ NUMUNE HAZIRLAMA YÖNTEMİ OLARAK: QuEChERS

AUTHORS: Hikmet Özgün İSCAN,Abdurrahman AKSOY

PAGES: 59-71

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/3202680>



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni

Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association

e-ISSN: 2667-8381

Hikmet Özgün İŞCAN^{a*}
Abdurrahman AKSOY^b

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner
Fakültesi, Veterinerlik Farmakoloji ve
Toksikolojisi Anabilim Dalı, Samsun

ORCID^a: 0000-0002-5786-9247

ORCID^b: 0000-0001-9486-312X

*Sorumlu Yazar: Hikmet Özgün İŞCAN
E-Posta: hikmetozgun.iscan@omu.edu.tr

Geliş Tarihi: 03.04.2023

Kabul Tarihi: 02.05.2023

14 (2): 59-71, 2023

DOI: 10.38137/vftd.1312964

Makale atf

İşcan, H.Ö. ve Aksoy, A. (2023). Analiz öncesi numune
hazırlama yöntemi olarak: Quechers, Veteriner Farmakoloji
ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 14 (2), 59-71. DOI: 10.38137/
vftd.1312964.

ANALİZ ÖNCESİ NUMUNE HAZIRLAMA YÖNTEMİ OLARAK: QUECHERS

ÖZET. Karmaşık yapıli matrislerden, numune hazırlaması ve analizi çok sayıda işlem gerektirmesinin yanında çok miktarda masrafa neden olmaktadır. Hem numune hazırlama aşamalarını hızlandırmak ve kolaylaştırmak, hem de ortaya çıkan masrafı azaltmak için çok sayıda örnek hazırlama yöntemi ortaya konmuştur. Birçok çoklu kalıntı tarama yöntemi (MRM'ler) karmaşık, zahmetli, zaman alıcı, yüksek miktarda solvent gerektiren ve bu nedenle pahalı yöntemlerdir. Pek çok geleneksel numune hazırlama yöntemi hala kullanımda olsa da ideal olarak, çok sayıda kalıntının tarandığı yöntemlerden istenen temel özellikler; hızlı ve uygulaması kolay olması, minimum miktarda kimyasal gerektirmesi, kabul edilebilir bir seçicilik derecesi sağlaması ve tüm bunların yanında yeterince geniş bir analit spektrumunu kapsamasıdır. QuEChERS, açılımında da belirtildiği gibi gerçekleştirilmesi kolay, hızlı ve düşük maliyetli, minimum hacimde çözücü gerektiren ve geniş bir analit yelpazesinin analizini sağlayan, güvenilir sonuçlar ortaya koyan bir yöntemdir. QuEChERS ile tek bir analist, 1-3 € değerinde tek kullanımlık malzemeler kullanarak 45 dakikada 8 numune hazırlayabilir. Bu sayede laboratuvar verimliliği; işgücünün azaltılması, sarf malzeme tasarrufu, daha yüksek numune verimi ve azaltılmış atık üretimi açısından artırılmış olur. Geliştirilmesinden itibaren 12 Haziran 2023'e kadar, Web of Science'a göre QuEChERS yöntemlerinin kullanımına ilişkin 4971 makale yayınlanmıştır. Bu araştırmalar neticesinde, çok sayıda araştırma grubu tarafından farklı matris tiplerine sahip çeşitli gıda ürünlerinde pestisitler, antibiyotikler, mikotoksinler, PAH'lar, PCB'ler gibi çeşitli kimyasal bileşiklerin analizi öncesi numune ekstraksiyonu amacıyla QuEChERS yönteminin aktif olarak kullanıldığı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: dSPE, ekstraksiyon, mikotoksin, QuEChERS, PAH, pestisit, veteriner ilaçları.

AS A PRE-ANALYSIS SAMPLE PREPARATION METHOD: QUECHERS

ABSTRACT. The analysis of complex matrices requires numerous operations and incurs significant expenses due to the need for extensive sample preparation and analysis. In order to expedite and simplify the sample preparation stages while reducing costs, numerous methods for sample preparation have been developed. Many multi-residue screening methods (MRMs) are complex, labor-intensive, time-consuming, and require large amounts of solvents, making them expensive. Although many traditional sample preparation methods are still in use, the desired characteristics of methods that scan numerous residues include being fast and easy to implement, requiring minimal amounts of chemicals, providing an acceptable degree of selectivity, and encompassing a wide spectrum of analytes. QuEChERS, as indicated by its acronym, is a method that is easy, fast, low-cost, requires minimal solvent volume, and enables the analysis of a wide range of analytes, yielding reliable results. With QuEChERS, a single analyst can prepare 8 samples in 45 minutes using disposable materials costing 1-3 €. This increases laboratory efficiency in terms of reduced workforce, savings in consumables, higher sample throughput, and reduced waste production. From its development until 12 June 2023, 4971 articles related to the use of QuEChERS methods were published in the Web of Science. The outcomes of these investigations have revealed that a multitude of research collectives actively employ the QuEChERS technique to analyze a diverse array of chemical categories, including pesticides, antibiotics, mycotoxins, PAHs, and PCBs, across an extensive spectrum of food commodities characterized by varying matrix compositions.

Keywords: dSPE, extraction, mycotoxin, QuEChERS, PAH, pesticide, veterinary drugs.

GİRİŞ

Karmaşık yapıli matrislerden, numune hazırlaması ve analizi çok sayıda işlem gerektirmekte ve bu sebeple de yüksek masraflara neden olmaktadır (Lehotay ve ark., 2010; Santana-Mayor, 2019).

Plazma, serum, idrar gibi biyolojik; su, toprak, hava gibi çevresel; gıda ve farmasötik ürünler gibi diğler numuneler, aranan maddenin yanında çok sayıda bileşeni içeren karmaşık matrislerdir. Bu nedenle, örnek hazırlama aşaması, özellikle yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi (GC), gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), radyoimmün assay (RIA), atomik absorpsiyon (AA) gibi cihazlar yardımıyla yapılan analizler öncesinde önemli bir adımdır (Yavuz ve Aksoy, 2006).

Örnek hazırlama işleminin aşamaları, analit ve matrisin geri kalan kısmı arasındaki fizikokimyasal farklılıklara göre belirlenir. Bu özelliklerin iyi anlaşılması, farklı numune hazırlama tekniklerinin ve analitik yöntemlerin uygulanabilirliği, etkinliği ve tekrarlanabilirliği için çok önemlidir (Pavlović ve ark., 2007). Numune hazırlama aşamalarını hızlandırmak, kolaylaştırmak ve ortaya çıkan masraflı azaltmak için çok sayıda örnek hazırlama yöntemi ortaya konmuştur.

Örnek hazırlama amacıyla kullanılan çok sayıda yöntem mevcuttur. Bunların başlıcaları; LLE: Sıvı-sıvı Ekstraksiyon, SPE: Katı Faz Ekstraksiyon, SPME: Katı Faz Mikro Ekstraksiyon, MSPE: Manyetik Katı Faz Ekstraksiyon, SFE: Süperkritik Akışkan Ekstraksiyon ve QuEChERS'dır.

Sıvı-Sıvı Ekstraksiyon (LLE)

LLE (sıvı-sıvı ekstraksiyonu), köklü bir uygulama olup uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bu ekstraksiyon yöntemi, nadir toprak elementlerinin ayrıştırılması, karboksilik asitlerin geri kazanımı, yenilebilir yağların rafine edilmesi ve asit giderme gibi alanlarda halihazırda yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, petrol, ilaç, biyokimya ve endüstriyel atık arıtımı gibi birçok alanda rağbet görmektedir. LLE'de, fiziksel çözücüler, reaktif çözücüler ve iyonik sıvılar (İL'ler) gibi birçok çözücü türü kullanılmaktadır. Bu çözücülerin fizikokimyasal özelliklerindeki değişiklikler, ekstrakte edilen maddelerin seçiciliğinde önemli farklılıklara neden olabilmektedir (Bokhary ve ark., 2021).

Sıvı-sıvı ekstraksiyonu, örnek hazırlama için

sıklıkla kullanılan tekniklerden biridir. Bu ekstraksiyon yönteminde, çözeltide bulunan bir veya daha fazla bileşenin uygun bir çözücü kullanılarak ayrıştırılması sağlanır. Ekstraksiyon, bileşenlerin çözünürlüklerine bağlı olarak iki karışmayan sıvı çözücü arasında bölünmesi yoluyla gerçekleştirilir (Ali ve ark., 2019; Alampanos ve Samanidou, 2021). Bununla birlikte, bu teknik, artan çözücü tüketimi, seçiciliğin azalması, analit kaybı, iki faz arasında emülsiyon oluşumu ve çok adımlı prosedürler gibi ciddi dezavantajlara sahiptir (Alampanos ve Samanidou, 2021).

Katı Faz Ekstraksiyon (SPE)

SPE, örneklerde bulunan analitlerin SPE sorbenti tarafından adsorpsiyonu ve daha sonra elüsyon yoluyla kontaminantlardan ayrılması işlemine verilen isimdir.

Katı faz ekstraksiyonu (SPE), çok çeşitli matrislerden analit elde etmek için yaygın olarak kullanılan kapsamlı ve karlı bir örnek hazırlama tekniğidir. SPE, LLE ile karşılaştırıldığında birçok avantaja sahiptir;

- Seçiciliği daha yüksektir,
- Organik çözücülerin kullanımı daha azdır,
- SPE işlemi için farklı materyallerden üretilmiş birçok sorbent mevcuttur. Bu nedenle, hedeflenen analit için uygun bir sorbentin bulunma olasılığı daha yüksektir (Alampanos ve Samanidou, 2021).

Geleneksel olarak SPE; normal faz, ters faz ve iyon değıştirme adı verilen 3 farklı metodu içerir; ancak bunlardan en çok tercih edileni ters faz metodudur. İlgili analitlerin değışen fiziko-kimyasal özelliklerine göre (asitler/bazlar/amfoterik, düşük/yüksek logP ve tek veya çoklu pKa değlerleri), bu metodlardan herhangi biri tercih edilebilir. Malzeme bilimindeki gelişmeyle, SPE için farklı sabit faz seçeneklerini kullanıma sunulmuştur (C8, C18 kartuşları gibi) (Kole ve ark., 2011).

Katı Faz Mikroekstraksiyon (SPME)

Katı faz mikro ekstraksiyon (SPME), numune işleme, zenginleştirme ve ekstraksiyon aşamalarını tek bir adımda birleştirerek elde edilen analitlerin kromatografik cihazlara doğrudan enjeksiyonunu sağlayan modern, ayrıntısız bir numune hazırlama tekniğidir. Tekniğin temel avantajları; basitlik, hızlılık, iyileştirilmiş numune ayrıştırma, doğru analiz ve düşük organik solvent tüketimi (solventsiz veya

solvent miktarı minimuma indirilmiş) sağlamasıdır. Bu teknik, tarımsal ürünlerden ilaç numunelerine kadar çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Yamini ve ark., 2019; Jalili ve ark., 2020).

Manyetik Katı Faz Ekstraksiyonu (MSPE)

Manyetik katı faz ekstraksiyonu (MSPE), manyetik özellikteki maddelerin numune çözeltisine ilave edilmesiyle oluşturulan karışıma manyetik alan uygulanması sonucu hızlı ve kolay bir şekilde ayırım sağlayan bir yöntemdir. MSPE, geleneksel SPE’de sıkça karşılaşılan sorunların (sorbent hazırlama zorlukları, yüksek geri basınç veya tıkanma gibi) elimine edildiği bir yöntemdir.

MSPE protokolünde ilk adım, hedeflenen analitlerin manyetik nanoparçacıklara (NP’ler) bağlanması için sıvı formdaki numuneyle (işlenmemiş numune, seyreltilmiş sıvı numune veya ekstrakt) birkaç dakika ila birkaç saat boyunca inkübe edilmesidir (Šafaříková ve Šafařík, 1999; Capriotti ve ark., 2019).

Manyetik katı faz ekstraksiyonu (MSPE) yönteminde, manyetik nanoparçacıklar (NP’ler) hedef analite bağlandıktan sonra, bir mıknatıs yardımıyla çözeltiden ayrıştırılır. Manyetik materyal geri kazanıldıktan sonra, analitler uygun bir çözücü ile yıkanarak ayrıştırılır. Bu yöntemin avantajları, organik çözücü kullanımının azaltılması ve yüksek geri kazanım değeri iken, dezavantajı özel manyetik nanoparçacıkların gerekliliğidir. Numunenin analizi için HPLC, UV-Vis spektroskopisi veya Kütle Spektroskopisi (MS) kullanılabilir. MSPE yöntemi tarımsal ürünlerin analizinden ilaç numunelerinin analizine kadar geniş bir yelpazede kullanılabilmektedir (Capriotti ve ark., 2019; Li ve Shi, 2019).

Superkritik Akışkan Ekstraksiyon (SFE)

Süperkritik Akışkan Ekstraksiyonu (SFE), belirli bir bileşik, karışım veya elementin kritik noktasının üzerinde basınç ve sıcaklık uygulanarak elde edilen süperkritik sıvının (SF) çözücü özelliklerinden yararlanan bir yöntemdir. Örneğin, Süperkritik Karbon Dioksit Teknolojisi (SC-CO₂ teknolojisi), gıda ve ilaç gibi bileşiklerin geleneksel termal yöntemlerle pastörizasyonu yerine geçen, karbondioksit vasıtasıyla basınç uygulayarak mikroorganizmaların ortadan

kaldırılmasını sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, besin içeriğini bozmadan işlem yapılmasına olanak sağladığı için diğer termal uygulamalara önemli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (Vigano ve ark., 2015; Ahmad ve ark., 2019).

Süperkritik akışkan ekstraksiyonu (SFE), doğal ürünlerden biyoaktif bileşiklerin eliminasyonunu sağlayan bir tekniktir. Bu teknik, ucuz olması, ekstraksiyon süresinin kısa olması, daha az organik çözücü kullanımı, çevresel açıdan zararsız çözücülerin kullanımı ve ısıya duyarlı maddelerin ekstraksiyonu için uygun olması gibi avantajlara sahiptir. SFE’de kullanılan CO₂ dışındaki diğer potansiyel solventler; N₂O, ksenon, C₂H₆, C₃H₈, n-C₅H₁₂, NH₃, CHF₃, SF₆’dır (Pavlović ve ark., 2007; Ahmad ve ark., 2019).

Geleneksel numune hazırlama yöntemleri hala kullanımda olsa da kalıntı tarama için tercih edilecek yöntemlerin ideal olarak sahip olması gereken özellikler; hızlı ve uygulanması kolay olması, minimum kimyasal kullanımı gerektirmesi, kabul edilebilir bir seçicilik derecesi sağlaması ve yeterince geniş bir analitik spektrumunu kapsamasıdır. Geleneksel karmaşık analitik prosedürlere alışkın olan analistler, daha basit ve hızlı bir analitik prosedürün yeterince doğru sonuç veremeyeceğini ve mümkünse yalnızca tarama prosedürleri için kullanılması gerektiğini savunarak daha basit tarama yöntemlerine tereddütle yaklaşırlar. Ancak gerçekte, bir prosedür ne kadar çok analitik adım içeriyorsa ve ne kadar karmaşıksa, sistematik ve rastgele hataların ortaya çıkma ihtimali o kadar artar (Rejczak ve Tuzimski, 2015; Quechers, 2023).

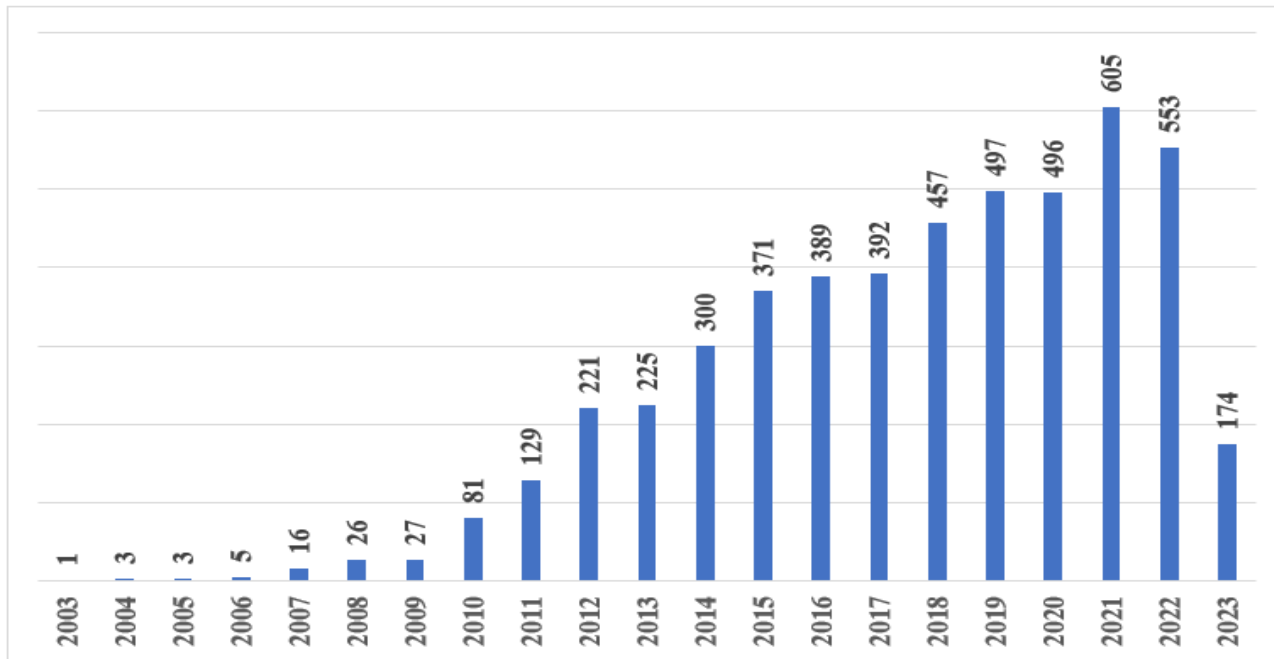
QuEChERS Nedir?

QuEChERS (Quick Easy Cheap Effective Rugged Safe), Hızlı, Kolay, Ucuz, Etkili, Dayanıklı, Güvenli kelimelerinin İngilizce kısaltmasıdır. Bu yöntem, aynı anda birden fazla analitin analizine olanak sağlayan bir örnek hazırlama yöntemidir. QuEChERS ilk olarak veteriner ilaçları için geliştirilmiş olmasına rağmen, resmi olarak ilk kez pestisitler için yayınlanmıştır. Günümüzde, QuEChERS yöntemi antibiyotikler, mikotoksinler, PAH’lar, PCB’ler gibi birçok kimyasal grubun analizi için numune ekstraktında aktif olarak kullanılmaktadır. Bu kimyasal gruplarla ilgili örneklerden ilerleyen bölümlerde bahsedilecektir.

Tablo 1. Ekstraksiyon metodlarının karşılaştırılması (Pawliszyn, 1997; Simpson, 2000; Lehotay, 2010; Zang ve Hu, 2013; Ötles, 2016; Ahmad, 2019; Capriotti 2019).

	Kullanılan Solvent Miktarı	Geri Kazanım/ Tekrarlanabilirlik	Maliyet	Analiz Süresi	Uygulama Kolaylığı
QuEChERS	+	+++	+	++	+++
SPE	++	++	+	++	+
SPME	-	+++	+++	+	+++
LLE	+++	+	+++	+++	+
MSPE	++	++	++	+	++
SFE	+	++	+++	++	++

SPE: Katı Faz Ekstraksiyon, SPME: Katı Faz Mikro Ekstraksiyon, LLE: Sıvı-sıvı Ekstraksiyon, MSPE: Manyetik Katı Faz Ekstraksiyon, SFE: Süperkritik Akışkan Ekstraksiyon (+ düşük, ++ orta, +++yüksek).



Şekil 1. QuEChERS Metodu Temel Alan Yayınların Yıllara Göre Dağılımı (2003-2023) (Web of Science Arama Sonuçları) (Web of Science, 2023).

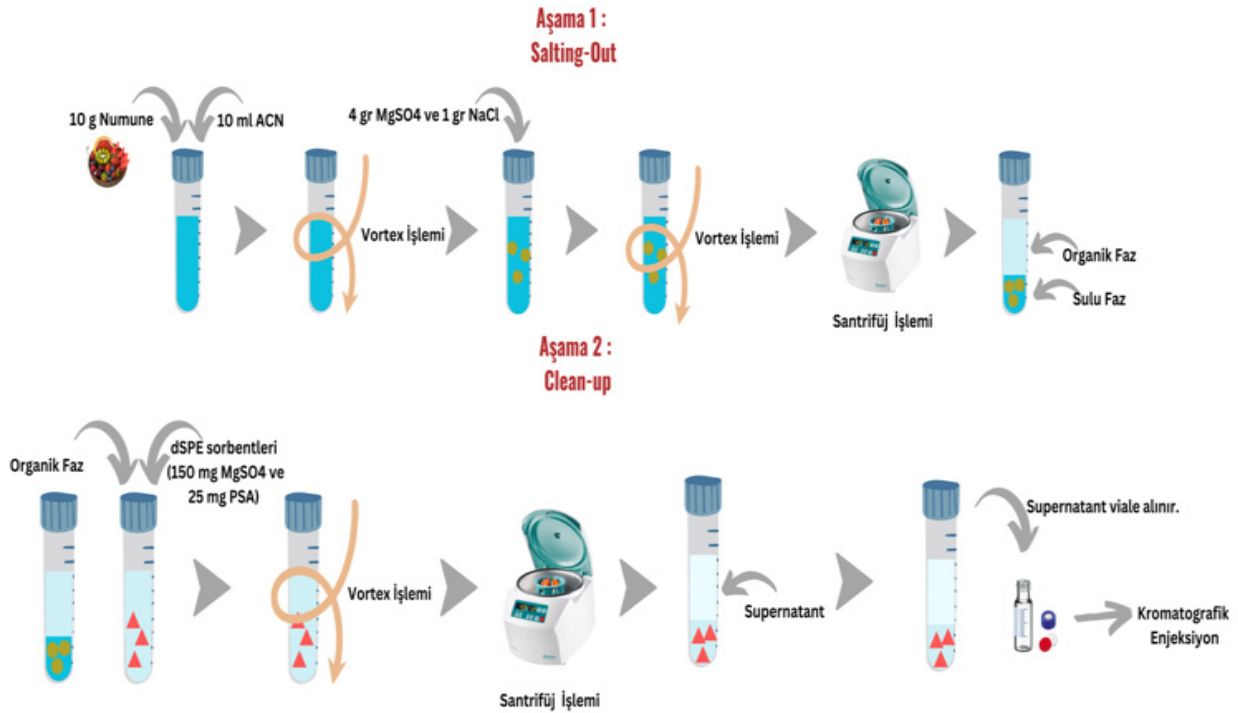
Neden QuEChERS?

QuEChERS yönteminin avantajları;

- Daha az organik solvent kullanımı ve klorlu atık oluşturmaması sebebiyle kullanıcı ve çevre dostu bir yöntem olduğu söylenebilir.
- Kabul edilebilir geri kazanım (recovery) değerleri sağlar.
- Daha az işlem basamağı ile hızlı analiz imkânı sağlar.

- Düşük maliyetlidir.
- Aynı anda birden fazla analitin analizine imkân tanır.

QuEChERS yöntemi, Michelangelo Anastassiades tarafından Wyndmoor/Pennsylvania/ABD’ de bulunan USDA/ARS-ERRC’de Steven Lehotay’ın postdoktora ziyareti sırasında 2001 ve 2002 yıllarında geliştirilmiştir. İlk olarak, veteriner ilaçları olan anthelmintikler ve tireostatların hayvan dokularından analizi için



Şekil 2. QuEChERS Aşamaları (Casado ve ark., 2022 temel alınarak oluşturulmuştur).

kullanılmıştır. Ancak, daha sonra polar ve özellikle bazik bileşiklerin ekstraksiyonundaki yüksek potansiyeli fark edilmiş ve çeşitli modifikasyonlarla bitkisel materyallerin pestisit kalıntı analizlerinde yüksek geri kazanım değerleri elde edilebildiği ortaya konulmuştur. Bitki materyalindeki pestisit kalıntılarının analizine yönelik bu yeni yöntem, ilk olarak 2002 yılında Roma’da düzenlenen EPRW 2002’de sunulmuştur (Anastassiades ve ark., 2002; Anastassiades ve ark., 2003; Quechers, 2023).

QuEChERS yöntemini kullanan bir analist, tek başına 1–3 € değerinde tek kullanımlık malzemelerle 45 dakikada 8 numune hazırlayabilmektedir. Bu sayede laboratuvar verimliliği; işgücünün azaltılması, sarf malzeme tasarrufu, daha yüksek numune verimi ve azaltılmış atık üretimi açısından artırılmış olur (Quechers, 2023).

Web of Science’da yapılan araştırmalara göre QuEChERS yönteminin geliştirilmesinden itibaren 12 Haziran 2023’e kadar 4971 makale yayınlandığı ortaya konmuştur. Son yıllarda, farklı matris türlerine sahip çok sayıda gıda ürününde çeşitli kimyasal bileşiklerin analizi için birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar sayesinde, pestisitler, veteriner ilaçları, mikotoksinler ve diğer kalıntı oluşturan kimyasallar için yöntemin kapsamı

olabildiğince genişletilmiştir (Rejczak ve Tuzimski, 2015; Web of Science, 2023) (Şekil 1).

QuEChERS yöntemi, adından da anlaşılacağı gibi uygulanması kolay, hızlı, düşük maliyetli, az çözücü kullanımı gerektiren ve geniş bir analit yelpazesinin analizini mümkün kılan, güvenilir sonuçlar veren bir yöntemdir (Rejczak ve Tuzimski, 2015). QuEChERS yöntemi ile elde edilen analitler, kromatografik (GC ve/veya LC) yöntemler ve kütle spektrometrisi (MS) kullanılarak analiz edilebilmektedir (Bioneke, 2023).

Metod Aşamaları:

Sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE), farklı çözünürlüklere sahip bileşikleri ayırmak için uzun süredir kullanılan etkili bir yöntemdir ve bu yöntemde birbirine karışmayan iki sıvı kullanılır (Majors, 2013). QuEChERS, asetonitril (ACN, MeCN) kullanılarak sıvı-sıvı ekstraksiyonunu, MgSO₄ gibi tuzlarla salting-out işlemi uygulanmasını ve dispersif katı faz ekstraksiyonu (d-SPE) kullanılarak ekstraktın saflaştırılmasını içerir (Rejczak ve Tuzimski, 2015).

Matris (Örnek) ilk olarak sıvı sıvı ekstraksiyon metoduna tabi tutulur. Örnek santrifüj tüpü içinde çözücü (tipik olarak asetonitril) ile çalkalanarak homojen bir form elde edilir. Su ve suyla karışabilen bir organik çözücü

karişımına inorganik bir tuzun eklenmesi, çözücünün karişımından ayrılmasına ve iki fazlı bir sistemin oluşmasına ile sonuçlanır (ve bazen üçüncü bir faz ortaya koyar). (Salting-Out) Devamında kalan matris bileşenlerinin sorbent (ler) tarafından tutulduğu ve analitlerin ekstraktta kaldığı “dispersif katı-faz ekstraksiyonu” (dSPE) ile QuEChERS süreci tamamlanmış olur (Bioküre, 2011; Majors, 2013; Rejczak ve Tuzimski, 2015; Ibanez ve Cifuentes, 2017; Varela-Martinez ve ark., 2020; Bioneks, 2023; Quechers, 2023) (Şekil 2 ve 3).

QuEChERS yönteminin ilk adımında asetonitril, aseton ve etil asetat gibi çözücüler tercih edilebilir (Majors, 2013). Asetonitrilin daha çok tercih edilmesinin nedeni, seçiciliğinin diğerlerine göre daha yüksek olmasından ileri gelir. Birçok çalışmada, asetonitrilin diğer çözücülere kıyasla suyun uzaklaştırılması konusunda daha etkili olduğu belirtilmektedir. Asetonitril, lipofilik madde miktarını azaltırken, polar olmayan ve nispeten polar bileşikler etkili bir şekilde ayırabilen bir organik çözücüdür. Bu nedenle, diğer çözücülerden daha çok tercih edilir. (Örneğin; aseton ve etil asetat) Asetonitril, suda çözünemediğinden, numunelerin sulu fazına iyi bir şekilde nüfuz eder ve bu özelliğiyle dikkat çeker (Rejczak ve Tuzimski, 2015; Varela-Martinez ve ark., 2020).

Asetonitrilin birçok avantajı vardır, gaz kromatografisi (GC) analizlerinde buharlaşma sırasında yüksek oranda genleşme hacmi verme eğilimindedir ve diğer organik çözücülere göre daha az uçucudur. Bu nedenle, örnek buharlaştırıldığında asetonitril gaz fazına geçmez, bu da kromatografik uygulamalar için istenen bir sonuçtur. Ancak lipidlerin asetonitrildeki çözünürlüğü sınırlıdır. Bu durum, lipidlerde çözünen pestisitlerin analizini zorlaştırabilir ve polar olmayan pestisitlerin kaybına neden olabilir. Geri kazanım oranı, lipid/çözücü bölünme katsayısıyla orantılı olarak düşer. Bu da önemli bir dezavantaj olarak değerlendirilir (Anastassiades ve ark., 2002; Anastassiades ve ark., 2003; Anastassiades ve ark., 2006; Rejczak ve Tuzimski, 2015; Ibanez ve Cifuentes, 2017).

İnorganik bir tuzun suyla karışabilen bir organik çözücü karişımına eklenmesi, çözücünün karişımından ayrılmasına ve iki farklı fazın (bazen de üç farklı fazın) oluşmasına neden olur. Bu konuda Majors ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda; aseton, etil asetat, metanol, etanol ve asetonitril gibi suyla karışabilen organik maddeler için salting-out sistemleri oluşturulmuş

olup, geleneksel sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile ayrıştırılamayan birçok analit başarıyla ayrıştırılmıştır. Bu çalışmalarda, yüksek polariteye sahip çözücülerin kullanıldığı deneyler sayesinde, farklı kimyasal yapıdaki tuzların, farklı konsantrasyonlarının değişen derecelerde faz ayırmasına yol açtığını ortaya konulmuştur (Majors, 2013; Ibanez ve Cifuentes, 2017).

Ekstraksiyonun ilk aşamasında dikkat edilmesi gereken ana hususlar şunlardır:

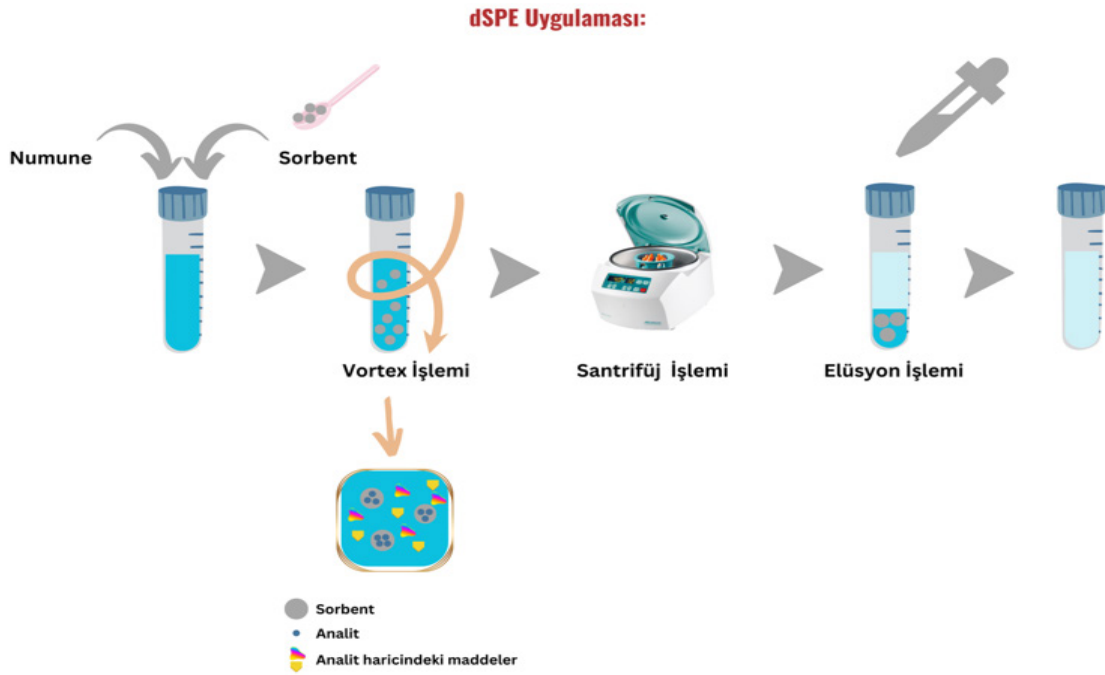
- Ekstraksiyon solventi seçimi ve numune/solvent oranı,
- Numune miktarı,
- Numune pH'sının geri kazanım değerleri üzerindeki etkisi;
- Faz ayırma için kullanılan tuzların türü ve miktarı (Anastassiades ve ark., 2002; Schenck ve ark., 2002; Anastassiades ve ark., 2003).

Ekstraksiyonun ikinci aşaması olarak kabul edilebilecek d-SPE aşamasında hangi sorbentin kullanılacağına matris tipine göre karar verilir;

- MgSO₄: Kalan suyu uzaklaştırmak için,
- PSA (Primer-Sekonder Amin): organik asitlerin uzaklaştırılması için,
- C18: uzun zincirli yağ asitleri ve polar olmayan bileşiklerin uzaklaştırılması için,
- GCB (Grafitli Karbon): pigment, polifenol ve karbonların uzaklaştırılması için kullanılır (Anastassiades ve ark., 2002; Anastassiades ve ark., 2003; Anastassiades ve ark., 2006; Majors, 2007; Lehotay ve ark., 2010).

Dispersif katı faz ekstraksiyonu (dSPE), çeşitli bileşiklerin analizi için yaygın olarak kullanılan bir numune işleme tekniğidir. Bu yöntem, sıvı numunelere katı bir sorbentin eklenmesi ve sorbent ile analit arasında kurulan bağ sayesinde farklı analitlerin karmaşık matrislerden ayrıştırılmasına dayanır (Lehotay, 2011; Anumol ve ark., 2017). dSPE, geniş bir uygulama yelpazesi bulan ve seçici, sağlam ve çok yönlü bir teknik olarak kabul edilmektedir (İslas ve ark., 2017).

dSPE, geleneksel SPE yöntemiyle karşılaştırıldığında, analitlerin veya matris bileşenlerinin toplu çözeltide ekstraksiyonunun gerçekleştirildiği bir yöntemdir. Bu nedenle, dSPE yöntemi, vakum manifoldları, kolonlar, ön şartlandırma adımları ve çözücü



Şekil 3. dSPE uygulaması (Islas ve ark., 2017 temel alınarak oluşturulmuştur).

fraksiyonlarının toplanması, çözücülerin buharlaştırılması gibi aşamalar gerektirmez. Bu avantajlar, dSPE'yi geleneksel SPE yönteminden daha çok tercih edilen bir yöntem haline getirmektedir (Majors, 2013).

Dispersiyon işlemi tamamlandıktan sonra yüzeyinde analit tutulan sorbent, santrifüjleme veya filtrasyon gibi mekanik bir işlemle ayrılır. Kullanılan dSPE tekniğine göre sorbent, analiti veya matriste bulunan analit harici diğer maddeleri bağlayabilir (Şekil 2 ve 3). Bu durum temel alınarak santrifüj sonrasında supernatant (Şekil 2 ve 3) veya çökelti kısmı vial e alınacaktır. dSPE'nin öne çıkan özellikleri, geleneksel tekniklere göre daha basit ve kolay uygulanabilir olması, daha fazla numunenin daha kısa sürede analiz edilebilmesine olanak tanınması ve böylece numune işleme süresinin kısaltılmasıdır (Han, 2014).

Geleneksel dSPE'de kullanılan sorbent tür ve miktarları

- 50 mg PSA, 50 mg C18, 7,5 mg GCB, 150 mg MgSO₄ (2mL)
- 400 mg PSA, 400 mg C18, 60mg GCB, 1200 mg MgSO₄ (15mL)

QuEChERS yöntemiyle ilgili en büyük zorluk, aynı zamanda en büyük gücü olarak belirtilen son

derece esnek bir metodolojiye sahip olmasıdır. Bu, analiz edilecek materyale/materyallere göre çok sayıda farklı modifikasyonun kullanımı anlamına gelmektedir. Bu modifikasyonlar küçük veya büyük olabilir. Ancak, yöntemin uygulandığı yüzlerce üründe birçok pestisit için yüksek geri kazanım ve sağlam sonuçlar sağlanması, bu dezavantajı ortadan kaldırmaktadır (Perestrelo ve ark., 2019).

“Analitik yöntemler diş fırçası gibidir ve herkes kendi fırçasını kullanmayı tercih eder” benzetmesinde belirtildiği gibi, literatürde orijinal yöntem veya QuEChERS'in iki resmi versiyonunda sadece kişisel tercihlere veya sınırlı deneylere dayanan birçok değişiklik mevcuttur. Bazı durumlarda, yöntemi belirli bir uygulamaya daha uygun hale getirmek için değişiklikler gerekebilir, ancak çoğu çalışmada yapılan değişikliklerin sadece projeleri veya yayınları daha iyi gerekçelendirmek için farklı bir şey yapma ihtiyacından kaynaklandığı söylenebilir (Lehotay ve ark., 2010).

Quechers Metodları

Temelde üç QuEChERS metodundan bahsedilebilir. Bunlardan ikisi halihazırda resmi olarak valide metodlardır (AOAC method 2007.01, EN method 15662).

Orjinal QuEChERS metodu (tamponsuz)

- 4 veya 6 g MgSO₄, 1 veya 1.5 g NaCl

AOAC metod 2007.01 (AOAC) (Resmi Metod)

- 6 g MgSO₄, 1.5 g Na Asetat (Tampon)

EN metod 15662 (CEN) (Resmi Metod)

- 4 g MgSO₄, 1 g NaCl, 1 g Na Sitrat, 0.5 g disodyum sitrat seskihidrat (Tampon) (Lehotay, 2007; CEN, 2008; Agilent, 2010; González-Curbelo ve ark., 2015).

QuEChERS Modifikasyonları

Örnek matrisinden elde edilecek analitin fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre QuEChERS metodunda çeşitli modifikasyonlara ihtiyaç duyulabilmektedir.

Tahıl numuneleri, su içeriği düşük (%25'in altında) matrislere sahip oldukları için, analitlerin numune matrisiyle olası etkileşimlerini azaltmak ve sonuç olarak numune matrisini kolayca ayrıştırılabilir hale getirmek için asetonitril eklenirken belirli bir miktar da su ilave edilmesi gerekmektedir (Mastovska ve ark., 2010).

Bazı analitler (örneğin pestisitler), MgSO₄ ekleme işlemi sırasında hidrasyon reaksiyonuna girerek numune sıcaklığını 45°C'nin üzerine çıkaran ekzotermik bir reaksiyon meydana getirebilirler. Bu reaksiyon analitlerin geri kazanımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, MgSO₄ ve NaCl eklenmeden önce numunenin buzdolabında 30 dakika saklanması veya ekstraksiyon işlemi sırasında soğuk su (<4°C) eklenmesi, bu olumsuz etkiyi azaltabilir. pH'sı değişken olan analitlerde, pH'sı 5-5.5 aralığında tutarak bu analitlerin bozulmasını önlemek için, MgSO₄ ile birlikte trisodyum sitrat dihidrat, disodyum hidrojen sitrat seskihidrat veya asetik asit/sodyum asetat tamponlarından birinin başlangıç aşamasında eklenmesi, genellikle kullanılan bir yöntemdir (González-Curbelo ve ark., 2012).

QuEChERS Uygulama Alanları

Günümüzde dünya genelinde sürekli artan nüfusu beslemek için gıda üretimini artırma davranışı, pestisit kullanımının yaygınlaşmasına yol açmıştır. Bu nedenle, çok sınıflı pestisit kalıntı analizine yönelik yöntemler büyük ilgi görmeye başlamıştır (Lehotay ve ark., 2010; Santana-Mayor, 2019).

Çoklu pestisit kalıntı taraması için kullanılan birçok yöntem (MRM'ler), karmaşık, zahmetli, zaman alıcı ve yüksek miktarda çözücü gerektiren pahalı yöntemlerdir. Bu nedenle laboratuvarlar, analizler için harcanan süre göz önüne alındığında istedikleri sayıda numuneyi analiz edemezler (Varela-Martinez, 2020). Ayrıca, yaygın olarak kullanılan bu tarama yöntemleri ile bazik, asidik ve çok polar bileşikler gibi birçok önemli analit aynı anda tatmin edici bir şekilde elde edilemez. Bu tür analitleri elde etmek için laboratuvarların, tek bir analit elde etmeyi hedefleyen yöntemleri uygulaması gerekebilir, ancak bu da genellikle mümkün değildir. Bu yöntemlerin zorlukları ve yüksek maliyetleri, çoğu laboratuvar tarafından rutin olarak kullanılmamasına ve bu nedenle birçok pestisidin tespit edilememesine yol açar (Rejczak ve Tuzimski, 2015; Varela-Martinez, 2020).

QuEChERS, 2003 yılında piyasaya sürüldükten sonra, dünya çapında pestisit kalıntıları taraması için kabul gören bir yöntem haline gelmiştir. Geleneksel olarak sıvı-katı ekstraksiyonu, ardından sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve daha yakın zamanda katı faz ekstraksiyonu kullanılarak numune hazırlığı yapılmaktadır. Birçok araştırma makalesinde, QuEChERS analitik yaklaşımı kullanılarak çok çeşitli gıda maddelerinde çoklu pestisit kalıntıları taraması yapılmıştır. Pestisit kalıntılarının ekstraksiyonunda QuEChERS yönteminin kullanılmasına dair örnekler Tablo 2'de özetlenmiştir.

QuEChERS yöntemi resmi olarak ilk kez pestisit analizleri için yayınlanmış olmasına rağmen geliştirme aşamasında veteriner ilaçlarının analizinde kullanılmıştır. (Anastassiades ve ark., 2006). Gıdalarda bulunan veteriner ilaçları, alerjik reaksiyonlara neden olabileceği veya insanlarda kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oluşturabileceği için toplum açısından potansiyel bir risk oluşturur. QuEChERS yaklaşımı, pestisit analizi dışındaki potansiyelini fark edilir şekilde ortaya koymuştur ve halihazırda farklı veteriner ilaçlarının analizlerinde aktif olarak kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tahıllar, konsantre yemler, silajlar gibi hayvan yemlerinin yanı sıra sebze, meyve, baharat gibi insanlar tarafından tüketilen diğer tarım ürünleri, mikotoksinlerle kontamine olabilir. Kontamine gıda ve yemlerin kronik tüketimi, insanlarda ve hayvanlarda immünsüpresyon, karsinogenez, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve üreme bozuklukları gibi sağlık sorunlarına neden olabilir (González-Jartín, 2021). Mikotoksin toksisitesi çok düşük

Tablo 2. Pestisit Analizi için Örnek Hazırlama Aşamasında QuEChERS Yöntemini Kullanan Çalışmalar.

Analit Sayısı	Matris tipi	QuEChERS Modifikasyonu	Geri Kazanım ve Tekrarlanabilirlik	LOQ (mg/kg)	Analiz Yöntemi	Referans
204 Pestisit	Midye, İstiridye	QuEChERS metodunda ekstraksiyon kısmı ACN, MgSO ₄ /NaCl ile, clean-up kısmı ise MgSO ₄ /PSA/C18, non-dilüsyon ile gerçekleştirilmiştir.	66-87%; RSD% <20%	0,01-0,1	UHPLC-QTOF-MS	Diallo ve ark., 2022
346 Pestisit	Bal	European Union SANTE/2019/12682	76–112%; RSD% <20%	0,002–0,008	GS-MSMS LC-MSMS	Oymen ve ark.,2022
107 Pestisit	Tereyağ, Koyun Don yağı, Domuz Yağı, Tavuk Yağı	Çeşitli dSPE uygulamaları	70%-120% (%RSD <20%)	0,01-0,05	LC-MSMS	Zhao ve ark., 2022

Tablo 3. Veteriner İlaçlarının Analizi için Örnek Hazırlama Aşamasında QuEChERS Yöntemini Kullanan Çalışmalar.

Analit Sayısı	Matris tipi	QuEChERS Modifikasyonu	Geri Kazanım ve Tekrarlanabilirlik	LOQ (mg/kg)	Analiz Yöntemi	Referans
48 Analit	Yumurta	Adsorbent olarak Fe ₃ O ₄ -MWCNT'ler kullanılan modifiye bir QuEChERS yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.	60,5%–114,6% RSDs <20%	0,01-0,001	UHPLC-MSMS	Xu ve ark., 2019
9 Analit (Betalaktam Antibiyotikler)	Su Ürünleri	EN Metod, SANTE/12682/2019	85,4–113,3% %RSD: <15%	0,002-0,005	UHPLC-MSMS	Li ve ark., 2022
17 Analit (Klorpromazin ve Metabolitleri)	Hayvansal Gıda	EN15662	72–117%	0,001-0,002	UHPLC-Q-Orbitrap MS	Dai ve ark., 2023

konsantrasyonlarda ortaya çıkar, bu nedenle karmaşık ve zorlu matrislerde bu toksinlerin tespiti ve miktarının belirlenmesi için hassas ve güvenilir analitik yöntemlere ihtiyaç duyulur (Rahmani ve ark., 2009). Mikotoksin kalıntılarının ekstraksiyonu amacıyla QuEChERS yöntemi uygulanmasının seçilmiş örnekleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), iki veya daha fazla aromatik halka içeren organik bileşikler sınıfını temsil eder. Birçok farklı PAH, çeşitli yanma ve piroliz süreçleri sırasında açığa çıkabilir ve bu nedenle

PAH'lar, potansiyel toksisite ve karsinojenite kaynakları olarak kabul edilir (El Azab, 2022). Gıda matrisleri, özellikle karmaşık yapıları nedeniyle, izole edilmesi ve analizi zor olan düşük seviyelerde PAH'lar içerebilir (Efsa, 2008).

PAH'ların geleneksel ekstraksiyon yöntemleri genellikle;

- hekzan veya metilen klorür gibi polar olmayan veya düşük polar çözücülerle
- veya Soxhlet yöntemiyle ekstraksiyon ve ardından suda çözünen istenmeyen maddeleri

Tablo 4. Mikotoksinlerin Analizi için Örnek Hazırlama Aşamasında QuEChERS Yöntemini Kullanan Çalışmalar.

Analit Sayısı	Matris tipi	QuEChERS Modifikasyonu	Geri Kazanım ve Tekrarlanabilirlik	LOQ (mg/kg)	Analiz Yöntemi	Referans
9 Mikotoksin, Akrilamid, 5-Hidroksimetilfurfural	Bisküvi	d-SPE: clean-up (Aşama-2) Sorbent: EMR-lipid	7,11–115,59%, %RSD <15%	0,00002–0,005	UHPLC-MS/MS	Long ve ark., 2023
32 Mikotoksin	Peynir	EN15662 QuEChERS	>70%, %RSD <15%	0,02-0,282 (µg/kg)	UHPLC-MS/MS	Rodríguez-Cañás ve ark., 2023

Tablo 5. PAH Analizinde Kullanılmış QuEChERS Yöntemlerine Örnekler.

Analit Sayısı	Matris tipi	QuEChERS Modifikasyonu	Geri Kazanım ve Tekrarlanabilirlik	LOQ (mg/kg)	Analiz Yöntemi	Referans
13 PAH	Rat Plasma	7 mL ACN, yarım gram NaCl ve 2 g MgSO ₄ , clean-up aşamasında ise 0,6g susuz MgSO ₄ ve 0.07g PSA	85,57–109,64%; %RSD <10%,	0,045-1,128 (ng/kg)	GS-MS	El-Azab, 2022
20 PAH	Balık Eti	EN Metod 15662: 4 g MgSO ₄ ; 1 g NaCl; 1 g Trisodyum sitrat dihidrat; 0,5 g disodyum hidrojen-sitrat seskihidrat	83,87-98,10%; %RSD <1%	2	GS-MSMS	Tidiane Dione ve ark., 2022

gidermek için sabunlaştırma

- veya sıvı-sıvı ekstraksiyon ve SPE kullanılarak saflaştırmaya dayanmaktadır.

Bununla birlikte, bu yöntemler zahmetli ve zaman alıcıdır. Genellikle yetersiz saflaştırma ve kullanılan kromatografik analiz yöntemi kaynaklı düşük geri kazanımla sonuçlanır (Kao ve ark., 2012) (Tablo 5).

KAYNAKLAR

Agilent (2010). QuEChERS 101: The Basics and Beyond. Erişim Adresi: https://www.agilent.com/cs/library/eseminars/Public/QuEChERS_101_10_11_01.pdf. Erişim Tarihi: 15.03.2023.

Ahmad, T., Masoodi, F. A., Rather, S. A., Wani, S. M. & Gull, A. (2019). Supercritical fluid extraction: A review. *J Biol Chem Chron*, 5 (1), 114-122.

Alampanos, V. & Samanidou, V. (2021). An overview of sample preparation approaches prior to liquid chromatography methods for the determination of parabens in biological matrices. *Microchemical Journal*, 164, 105995.

Ali, I., Suhail, M., Alharbi, O. M. & Hussain, I. (2019). Advances in sample preparation in chromatography for organic environmental pollutants analyses. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 42 (5-6), 137-160.

- Anastassiades, M. (2006). CRL-SRM 1st Joint CRL Workshop, Stuttgart. Erişim Adresi: http://www.eurl-pesticides.eu/library/docs/srm/1stws2006_lecture_anastassiades_quechers.pdf. Erişim Tarihi: 15.03.2023.
- Anastassiades, M., Lehotay, S. J. & Štajnbaher, D. (2002). Quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe (QuEChERS) approach for the determination of pesticide residues. WTQA 18th Annual Waste Testing & Quality Assurance Symposium.
- Anastassiades, M., Lehotay, S. J., Štajnbaher, D. & Schenck, F. J. (2003). Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. *Journal of AOAC International*, 86 (2), 412-431.
- Anumol, T., Lehotay, S. J., Stevens, J. & Zweigenbaum, J. (2017). Comparison of veterinary drug residue results in animal tissues by ultrahigh-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole or quadrupole–time-of-flight tandem mass spectrometry after different sample preparation methods, including use of a commercial lipid removal product. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409, 2639-2653.
- Bioküre, (2011). Protein Safaştırma Çöktürme Yöntemi. Erişim Adresi: <http://biyokure.org/2011/04/29/protein-saflastirmada-cokturme-yontemleri/>. Erişim Tarihi: 24.02.2023.
- Bioneks, (2023). QuEChERS. Erişim Adresi: <http://www.bioneks.com/quechers.html>. Erişim Tarihi: 24.02.2023.
- Bokhary, A., Leitch, M. & Liao, B. Q. (2021). Liquid–liquid extraction technology for resource recovery: Applications, potential, and perspectives. *Journal of Water Process Engineering*, 40, 101762.
- Capriotti, A. L., Cavaliere, C., La Barbera, G., Montone, C. M., Piovesana, S. & Laganà, A. (2019). Recent applications of magnetic solid-phase extraction for sample preparation. *Chromatographia*, 82, 1251-1274.
- Casado, N., Morante-Zarero, S. & Sierra, I. (2022). Application of the QuEChERS strategy as a useful sample preparation tool for the multiresidue determination of pyrrolizidine alkaloids in food and feed samples: A critical overview. *Applied Sciences*, 12 (9), 4325.
- CEN (2008). Foods of plant origin–Determination of pesticide residues using GC-MS and/or LC-MS/MS following acetonitrile extraction/partitioning and clean-up by dispersive SPE. QuEChERS-method. EN 15662, November 2008.
- Dai, J., Lin, H., Pan, Y., Sun, Y., Wang, Y., Qiao, J. Q., Lian, H. Z. & Xu, C. X. (2023). Determination of chlorpromazine and its metabolites in animal-derived foods using QuEChERS-based extraction, EMR-Lipid cleanup, and UHPLC-Q-Orbitrap MS analysis. *Food Chemistry*, 403, 134298.
- Diallo, T., Makni, Y., Lerebours, A., Thomas, H., Guérin, T. & Parinet, J. (2022). Development and validation according to the SANTE guidelines of a QuEChERS-UHPLC-QTOF-MS method for the screening of 204 pesticides in bivalves. *Food Chemistry*, 386, 132871.
- Efsa, E. (2008). Polycyclic aromatic hydrocarbons in food. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *The EFSA Journal*, 724 (1), 1-114.
- El Azab, N. F., Hotar, S. F. & Trabik, Y. A. (2022). Investigation of a QuEChERS-based method for determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in rat plasma by GC–MS. *Journal of Analytical Toxicology*, 46 (4), 432-442.
- González-Curbelo, M. Á., Herrera-Herrera, A. V., Ravelo-Pérez, L. M. & Hernández-Borges, J. (2012). Sample-preparation methods for pesticide-residue analysis in cereals and derivatives. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 38, 32-51.
- González-Curbelo, M. Á., Socas-Rodríguez, B., Herrera-Herrera, A. V., González-Sálamo, J., Hernández-Borges, J. & Rodríguez-Delgado, M. Á. (2015). Evolution and applications of the QuEChERS method. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 71, 169-185.
- González-Jartín, J. M., Rodríguez-Canas, I., Alfonso, A., Sainz, M. J., Vieytes, M. R., Gomes, A., Ramos, I. & Botana, L. M. (2021). Multianalyte method for the determination of regulated, emerging and modified mycotoxins in milk: QuEChERS extraction followed by UHPLC–MS/MS analysis. *Food Chemistry*, 356, 129647.

- Han, L., Sapozhnikova, Y. & Lehotay, S. J. (2014). Streamlined sample cleanup using combined dispersive solid-phase extraction and in-vial filtration for analysis of pesticides and environmental pollutants in shrimp. *Analytica Chimica Acta*, 827, 40-46.
- Islas, G., Ibarra, I. S., Hernandez, P., Miranda, J. M. & Cepeda, A. (2017). Dispersive solid phase extraction for the analysis of veterinary drugs applied to food samples: a review. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2017.
- Ibanez, E. & Cifuentes, A. (2017). Green extraction techniques: principles, advances and applications. 1st Edition.
- Jalili, V., Barkhordari, A. & Ghiasvand, A. (2020). A comprehensive look at solid-phase microextraction technique: A review of reviews. *Microchemical Journal*, 152, 104319.
- Kaufmann, A., Butcher, P., Maden, K., Walker, S. & Widmer, M. (2022). Improving the QuEChERS Liquid/Liquid Extraction of Analytes With Widely Varying Physicochemical Properties: Example of 201 Veterinary Drugs in Milk. *Journal of AOAC International*, 105 (4), 1030-1042.
- Kinsella B., Whelan M., Cantwell H., McCormack M., Furey A., Lehotay S. J. & Danaher, M. (2010). A dual validation approach to detect anthelmintic residues in bovine liver over an extended concentration range, *Talanta*, 83 (1), 14-24.
- Kole, P. L., Venkatesh, G., Kotecha, J. & Sheshala, R. (2011). Recent advances in sample preparation techniques for effective bioanalytical methods. *Biomedical Chromatography*, 25 (1-2), 199-217.
- Lehotay, S. (2007). AOAC official method 2007.01 pesticide residues in foods by acetonitrile extraction and partitioning with Magnesium Sulfate. *Journal of AOAC International*, 90 (2), 485-520.
- Lehotay, S. J., Anastassiades, M. & Majors, R. E. (2010). The QuEChERS Revolution. *Lc Gc Europe*, 23 (9), 418-428.
- Lehotay, S. J. (2011). QuEChERS sample preparation approach for mass spectrometric analysis of pesticide residues in foods. *Mass Spectrometry in Food Safety: Methods and Protocols*, 65-91.
- Li, W. K. & Shi, Y. P. (2019). Recent advances and applications of carbon nanotubes based composites in magnetic solid-phase extraction. *TrAc Trends in Analytical Chemistry*, 118, 652-665.
- Long, Y., Huang, Y., Zhu, M., Ma, Y., Gan, B., Wang, Y., Yu, Q., Xie, J. & Chen, Y. (2023). Development of QuEChERS clean-up based on EMR-lipid for simultaneous analysis of 9 mycotoxins, acaylamide and 5-Hydroxymethylfurfural in biscuit by UHPLC-MS/MS. *Food Chemistry*, 409, 135265.
- Majors R. E. (2007). Modern techniques for the extraction of solid materials - an update. *Lc Gc Europe*, 20 (2), 574-576.
- Majors R. E. (2013). Sample preparation fundamentals for chromatography, Agilent Technologies, Mississauga, Canada.
- Mastovska, K., Dorweiler, K. J., Lehotay, S. J., Wegscheid, J. S. & Szpylka, K. A. (2010). Pesticide multiresidue analysis in cereal grains using modified QuEChERS method combined with automated direct sample introduction GC-TOFMS and UPLC-MS/MS techniques. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (10), 5959-5972.
- Oymen, B., Aşır, S., Türkmen, D. & Denizli, A. (2022). Determination of multi-pesticide residues in honey with a modified QuEChERS procedure followed by LC-MS/MS and GC-MS/MS. *Journal of Apicultural Research*, 61 (4), 530-542.
- Ötles, S. & Kartal, C. (2016). Solid-Phase Extraction (SPE): Principles and applications in food samples. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 15 (1), 5-15.
- Quechers, (2023). QuEChERS: About the Method. Erişim Adresi: <https://www.quechers.eu/method>. Erişim Tarihi: 24.02.2023.
- Pavlović, D. M., Babić, S., Horvat, A. J. & Kaštelan-Macan, M. (2007). Sample preparation in analysis of pharmaceuticals. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 26 (11), 1062-1075.
- Pawliszyn, J., Pawliszyn, B. & Pawliszyn, M. (1997). Solid phase microextraction (SPME). *The Chemical Educator*, 2 (4), 1-7.

- Perestrelo, R., Silva, P., Porto-Figueira, P., Pereira, J. A., Silva, C., Medina, S. & Câmara, J. S. (2019). QuEChERS-Fundamentals, relevant improvements, applications and future trends. *Anal Chim Acta*, 1070, 1–28.
- Rahmani, A., Jinap, S. & Soleimany, F. (2009). Qualitative and quantitative analysis of mycotoxins. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 8 (3), 202-251.
- Rejczak, T. & Tuzimski, T. (2015). A review of recent developments and trends in the QuEChERS sample preparation approach. *Open Chemistry*, 13 (1).
- Rodríguez-Cañás, I., González-Jartín, J. M., Alvarino, R., Alfonso, A., Vieytes, M. R. & Botana, L. M. (2023). Detection of mycotoxins in cheese using an optimized analytical method based on a QuEChERS extraction and UHPLC-MS/MS quantification. *Food Chemistry*, 408, 135182.
- Šafaříková M. & Šafařík I. (1999). Magnetic solid-phase extraction. *J Magn Magn Mater*, 194, 108–112.
- Santana-Mayor, Á., Socas-Rodríguez, B., Herrera-Herrera, A. V. & Rodríguez-Delgado, M. Á. (2019). Current trends in QuEChERS method. A versatile procedure for food, environmental and biological analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 116, 214-235.
- Schenck F. J., Callery P., Gannett P. M., Daft J. R. & Lehotay S. J. (2002). Comparison of magnesium sulfate and sodium sulfate for removal of water from pesticide extracts of foods. *JAOAC Int*, 85 (5), 1177-1180.
- Simpson, N. J. (2000). Solid-phase extraction: principles, techniques, and applications. CRC Press.
- Tidiane Dione, C., Delhomme, O., Diagne, I., Diebakate, C., Ndiaye, B., Cisse, D., Hane, M., Mor Dione, M., Diouf, S., Diop, A., Ndiaye, M. & Millet, M. (2022). Application of the QuEChERS method for the determination of pesticides, PAHs and PCBs in fish in Senegal. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 57 (10), 869-879.
- Web of Science, 2023. QuEChERS. Erişim Adresi: <https://www.webofscience.com/wos/alldb/citation-report/dfc0e143-900a-411b-b6ae-eea30db980a3-90d5baab>. Erişim Tarihi: 12.06.2023.
- Yamini, Y., Rezazadeh, M. & Seidi, S. (2019). Liquid-phase microextraction–The different principles and configurations. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 112, 264-272.
- Yavuz, O. & Aksoy, A. (2006). Örnek Hazırlamada Katı Faz Ekstraksiyonu Metodu. *FÜ Sağlık Bil Dergisi*, 20 (3), 259-269.
- Varela-Martinez, D. A., Gonzalez-Salamo, J., Gonzalez-Curbelo, M. Á. & Hernandez-Borges, J. (2020). Quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe (QuEChERS) extraction. In: *Liquid-Phase Extraction* (pp. 399-437). Elsevier.
- Vigano, J., Machado, A. P. F. & Martínez, J. (2015). Sub- and supercritical fluid technology applied to food waste processing. *The Journal of Supercritical Fluids*, 96, 272-286.
- Xu, X., Xu, X., Han, M., Qiu, S. & Hou, X. (2019). Development of a modified QuEChERS method based on magnetic multiwalled carbon nanotubes for the simultaneous determination of veterinary drugs, pesticides and mycotoxins in eggs by UPLC-MS/MS. *Food Chemistry*, 276, 419-426.
- Zhang, J. & Hu, B. (2013). Liquid-Liquid Extraction (LLE). *Separation and Purification Technologies in Biorefineries*, 61-78.
- Zhao, H., Zhao, Z., Li, X., Di, S., Qi, P., Wang, Z., Wang, J., Tian, P., Xu, H. & Wang, X. (2022). Development of rapid low temperature assistant modified QuEChERS method for simultaneous determination of 107 pesticides and relevant metabolites in animal lipid. *Food Chemistry*, 395, 133606.