

REVIEW: MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER (MIP) UNTUK ISOLASI ATENOLOL DALAM SAMPEL BIOLOGIS

Jessica Tristi, Muchtaridi Muchtaridi
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
muchtaridi@unpad.ac.id

ABSTRAK

Atenolol merupakan obat golongan β -blocker yang sering digunakan oleh atlet cabang olah raga tertentu untuk menurunkan detak jantung dan tremor pada tangan. Untuk menganalisis atenolol diperlukan metode preparasi sampel yang spesifik dan sensitif karena jumlah atenolol yang kecil dalam sampel biologis, salah satunya yang sedang dikembangkan adalah *Molecularly Imprinted Polymer* (MIP). MIP merupakan suatu teknik pembuatan polimer menggunakan *template* (atenolol) sehingga dihasilkan situs ikatan yang spesifik terhadap atenolol. MIP digunakan dalam preparasi sampel untuk mengekstraksi atau mengisolasi analit dalam sampel. Metode pembuatan MIP ini ada dua, yaitu polimerisasi ruah dan pengendapan. Beberapa pengujian dan evaluasi yang dilakukan menunjukkan bahwa MIP dengan metode polimerisasi pengendapan memiliki spesifisitas, sensitivitas, dan persen perolehan kembali yang paling baik dibandingkan dengan jenis lainnya.

Kata Kunci: Atenolol, *Molecularly Imprinted Polymers*, Polimerisasi Ruah, Polimerisasi Pengendapan

ABSTRACT

Atenolol is a β -blocker drug that used by certain sports athletes to reduce heart rate and hand tremor. Hence the amount of atenolol in the biologic sample is very small, it is important to find a specific and sensitive sample preparation method, one of the best unfolded method is Molecularly Imprinted Polymer (MIP). MIP is a polymer-making technique that form a specific binding-site to atenolol. MIP is used in sample preparation to extract or isolate the analyte in the sample. There are two methods in making MIP, bulk polymerization and precipitation polymerization. Several tests and evaluations performed indicate that MIP with precipitation polymerization method has the best specificity, sensitivity, and percent recovery compared to the other polymers.

Keywords: Atenolol, *Molecularly Imprinted Polymers*, Bulk Polymerization, Precipitation Polymerization

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Atenolol merupakan obat golongan β -selektif, agen penghambat reseptor atau β -reseptor (Damiani, 2011), yang memiliki aktivitas yang dapat mempengaruhi kerja

jantung. Obat ini dapat membantu jantung untuk bekerja lebih efisien, menurunkan tekanan darah, detak jantung, serta termor pada otot. Selain itu, obat ini dapat

memberikan efek mengurangi kecemasan (Gorynski et al., 2016). Pada bidang olahraga obat-obat beta bloker digunakan karena kemampuannya menurunkan detak jantung dan tremor pada tangan yang bermanfaat untuk atlet dalam olahraga panahan, *billiard*, menembak, dan lainnya (Davis et al., 2016). Ekskresi utama atenolol adalah melalui ginjal yang dibuang melalui urin sehingga kadar atenolol dalam tubuh dapat dianalisis melalui sampel urin. (Gorbani et al., 2017). Oleh karena itulah diperlukan adanya analisis atenolol dalam cairan biologis.

Banyak metode dan instrumen yang sering digunakan oleh peneliti untuk menganalisis kadar atenolol dalam cairan biologis. Analisis atenolol yang sering digunakan adalah HPLC *reverse phase* (Yimaz et al., 2012), HPLC dengan *detector* fluoresensi (Spanakis dan Ionnis, 2012), kromatografi gas spektrofotometri massa (Yimaz dan Arslan, 2011), elektroforesis kapiler (Kuraeva et al., 2016), *reflectance spectroscopy* (Gotardo et al., 2008), potensiometri (Zaid et al., 2015) dan lain-lain. Sebelum melakukan analisis dibutuhkan suatu metode preparasi sampel yang dapat mengisolasi analit yang diinginkan secara selektif. Saat ini, *Solid Phase Extraction* (SPE) banyak digunakan oleh para peneliti sebagai metode baru untuk preparasi sampel.

POKOK BAHASAN

SPE merupakan salah satu metode preparasi sampel yang banyak digunakan dalam proses analisis karena dapat mengurangi waktu pengerjaan dan jumlah pelarut ekstraksi yang digunakan, namun memiliki perolehan kembali yang tinggi khususnya dalam preparasi sampel biologis (Muchtari di dan Musfiroh, 2013). Dalam beberapa tahun kebelakang, salah satu teknik yang paling diminati dan sering digunakan adalah SPE dengan polimer yang dimodifikasi atau sering disebut juga *Molecularly Imprinted Solid Phase Extraction* (MI-SPE) (Ansari dan Azam, 2016). *Molecularly imprinted polymer* (MIP) yang digunakan sebagai fase diam dalam MI-SPE telah sering digunakan untuk ekstraksi atau mengisolasi analit dari sampel kompleks seperti lingkungan, sampel biologis (García-Galán et al., 2010; Zhong et al., 2011), makanan dan obat-obatan (Shoufang et al., 2011; Rezaei et al., 2010).

MIP merupakan suatu polimer dengan *cross-linker* yang memiliki sisi ikatan yang spesifik dan selektif untuk molekul target (*template*), yang digunakan untuk polimerisasi. MIP memiliki beberapa kelebihan yaitu stabilitas yang tinggi. MIP ini dapat digunakan pada kondisi yang ekstrim seperti pada suhu tinggi, tekanan tinggi, pH yang sangat ekstrim dan pada

pelarut organik. Monomer yang bisa digunakan untuk dijadikan polimer MIP adalah asam akrilat (Gorbani et al., 2017), asam metakrilat (Hasanah et al., 2017), N,N-dimetilakrilamid atau DMMA (Panahi et al., 2014) dan lain-lain

MIP dibuat dengan cara ko-polimerisasi dari monomer fungsional dan *cross-linker* menggunakan *template*. Setelah polimer terbentuk *template* kemudian diekstraksi. MIP akan memiliki situs pengenalan yang spesifik, komplemen dengan molekul *template*, memiliki ukuran molekul, bentuk dan gugus fungsi yang sama dengan *template*, dalam hal ini atenolol (Nicolescu et al., 2012). Didalam matriks polimer yang telah ditambahkan *template* terdapat interaksi intermolekular seperti ikatan hidrogen, dipol-dipol dan interaksi ionik antara molekul *template* dengan gugus fungsi yang menyebabkan polimer tersebut mampu mengenali gugus fungsi senyawa tertentu (Vasapollo, 2011).

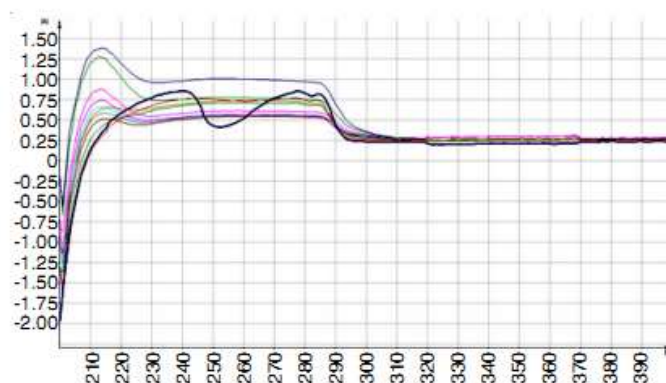
Pembuatan polimer atau yang disebut sebagai polimerisasi memiliki dua metode, yaitu polimerisasi ruah dan polimerisasi pengendapan. Polimerisasi ruah biasanya menjadi pilihan pertama untuk sintesis *imprinted polymers*. Namun, metode ini memerlukan penggerusan dan pengayakan dalam pembuatannya sehingga dapat menyebabkan distribusi ukuran partikel yang bervariasi dengan sisi ikatan yang lemah

untuk target berikatan. Oleh karena itu, dikembangkan metode baru yaitu polimerisasi pengendapan. Polimerisasi ini mudah dan sederhana untuk membentuk MIP yang sangat baik (Cela-Perez et al., 2013).

Dalam pembuatan MIP, terdapat beberapa karakteristik yang penting dan perlu diperhatikan. Pengujian karakteristik MIP yang banyak dilakukan untuk melihat kemampuan mengenali suatu senyawa seperti kapasitas berikatan dan juga mengevaluasi selektivitasnya adalah pengujian *Batch Rebinding* (Haginaka, 2008). Selain itu, dilakukan juga uji isoterm Freundlich dan Langmuir-Freundlich yang dapat menghitung jumlah situs ikatan, indeks heterogenitas dan rata-rata afinitas berikatan dari MIP (Lee et al., 2008). Hal yang tidak kalah pentingnya untuk dilakukan adalah pengujian selektivitas terhadap molekul berbeda yang memiliki struktur yang mirip dengan *template* yang digunakan. Hal ini dilakukan karena seringkali, pada saat dilakukan sintesis polimer, *template* yang digunakan menyebabkan perubahan umum dalam morfologi polimer seperti porositas dan luas permukaan yang dapat menyebabkan polimer yang telah jadi dapat berikatan dengan senyawa lain yang mirip dengan *template* (Vasapollo et al., 2011). Selain itu, MIP yang telah dibuat perlu dilakukan optimasi sehingga dapat

menghasilkan produk yang baik dan sesuai dengan yang diinginkan (Hasanah, 2016).

Pengujian Interaksi Atenolol dengan Monomer



Gambar 1. Hasil spektrum absorpsi UV atenolol dalam berbagai perbandingan konsentrasi asam metakrilat dalam methanol (Hasanah et al., 2017)

Pada penelitian ini, dilakukan analisis dari interaksi antara atenolol dengan asam metakrilat. Hal ini dilakukan dengan cara mentitrasi atenolol dalam pelarut methanol menggunakan asam metakrilat yang membuat perbandingan molar molekul *template* dan monomer fungsional menjadi 1:0;1:5; 1:10; 1:50; dan 1:100. Gambar 1 menunjukkan bahwa penambahan asam metakrilat ke dalam atenolol dengan pelarut methanol. Semakin besar konsentrasi monomer fungsional, maka terdapat pergeseran pada spectrum berwarna biru. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi interaksi antara molekul *template* dan monomer fungsional membentuk suatu campuran (Hasanah et al., 2017).

Pengujian Sifat Mengembang (% Swelling) Polimer

Sifat mengembang dari sorben MIP dan NIP ditinjau menggunakan pelarut air (pH 3,5-10) dan pelarut organik (ACN, DMSO dan DCE). Pengujian dilakukan dengan memasukkan sorben dalam *cartridge* kemudian ditambahkan sejumlah pelarut dan dibiarkan selama 7 jam hingga mencapai bobot yang konstan, kemudian *cartridge* ditimbang dan diukur % pengembangannya (% *swelling*). Derajat pengembangan polimer sorben MIP sangat besar pengaruhnya terhadap kemampuan pengenalan senyawa target, karena ketika sorben MIP mengembang pada derajat tertentu, ukuran dan bentuk dari situs yang dicetak (*imprinted*) akan berubah. Perubahan dalam geometrisnya dapat menimbulkan

hilangnya selektifitas sorben MIP. Hasil dari pengujiannya adalah penggunaan pelarut DCE menghasilkan pengembangan yang paling kecil (MIP 28% dan NIP 19,4%) diantara pelarut lainnya, sehingga pelarut ini dipilih untuk menjadi '*loading solvent*' (Gorbani et al., 2017).

Pengujian Batch Rebinding dan Adsorpsi Isoterm

1. Pada penelitian Gorbani et al. (2017), untuk menentukan sifat ikatan sorben MIP dan NIP, studi '*batch rebinding*'

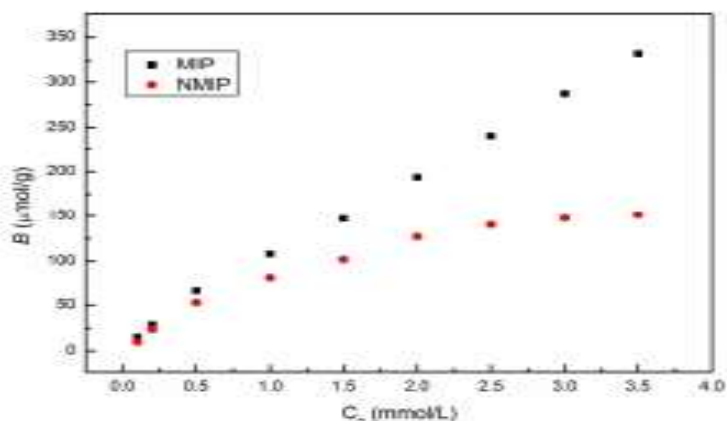
dilakukan dan hasilnya dapat dilihat pada Tabel 1. Seperti dapat dilihat dari data pada Tabel 1, efek *imprinting* yang paling besar dicapai ketika DCE digunakan sebagai pelarut inkubasi. Kesuksesan *molecular imprinting* dapat dilihat dari nilai *imprinting factor* (IF). Nilai IF yang tinggi menunjukkan korelasi antara derajat pengembangan dan selektivitas ukuran atau bentuk dari polimer yang dilakukan proses *imprinting*.

Tabel 1. Studi 'Batch Rebinding' untuk MIP dan NIP menggunakan pelarut inkubasi yang berbeda (Gorbani et al., 2017)

Pelarut inkubasi	BMIP	BNIP	Imprinting Factor (IF)
Asetonitril	81,7	28,9	2,83
Dikloroetan	96,5	23,1	4,18
Dimetil Sulfoksida	4,6	9	0,51
Kloroform	96,3	96,1	1

2. Pada penelitian Yu et al. (2011), MIP dibuat dalam bentuk *microspheres*. Hasil dari sintesis MIP kemudian diuji kekuatan berikatannya. Hasil pengujian pengikatan isoterm dapat dilihat pada Gambar 2. Sintesis *microspheres* MIP dibandingkan dengan NIP menggunakan konsentrasi awal (Co) atenolol sebesar 0-3,5 mml/L. hasilnya dapat dilihat bahwa jumlah atenolol yang berikatan dengan

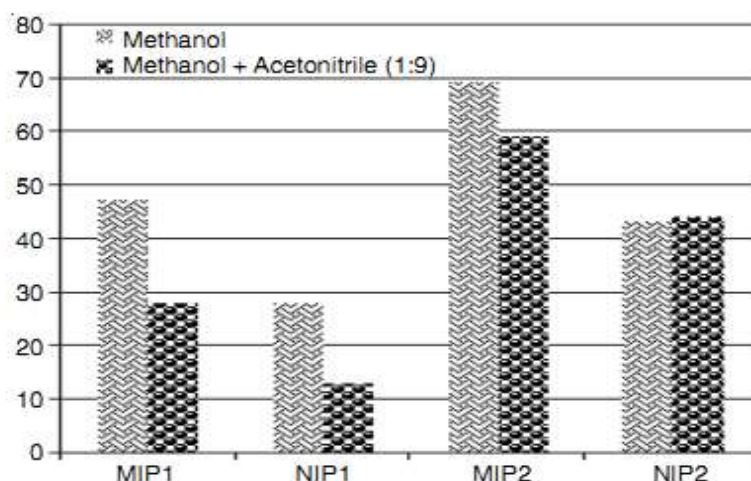
microspheres MIP meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi awal molekul *template*. Dari Gambar 2 dapat dilihat bahwa MIP memiliki hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan NIP. Hal ini dapat dipengaruhi oleh bentuk, ukuran dan rongga gugus fungsi pada polimer hasil *imprinting* atenolol pada MIP.



Gambar 2. Adsorpsi Isoterm Atenolol pada *microspheres* MIP dan NIP (Yu et al., 2011)

3. Pengujian ‘*Batch Rebinding*’ oleh Hassanah et al. (2017) ditunjukkan oleh Gambar 3 yang menyatakan pengikatan MIP dilakukan melalui polimerisasi ruah memiliki hasil adsorpsi isoterm sebesar 47,39% dan 27,82% untuk MIP 1, sedangkan hasil NIP 1 adalah 27,82% dan 12,83 %. Untuk metode polimerisasi pengendapan, hasil dari MIP 2 69,15% dan 43,21%, sedangkan NIP 2 adalah

59,12% dan 44,13%. Dari hasil ini, disimpulkan bahwa metode pengendapan dalam polimer *molecular imprinting* memiliki hasil yang paling baik dibandingkan dengan yang lainnya. Untuk mengetahui jumlah situs ikatan, hasil adsorpsi isoterm dibuat kemudian dimasukkan dalam persamaan Freundlich. Hasilnya ada pada Tabel 2.



Gambar 3. Kemampuan ikatan menggunakan berbagai pelarut (Hassanah et al., 2017)

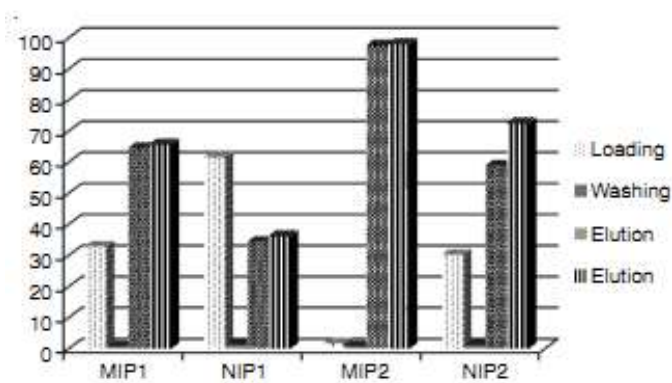
Tabel 2. Hasil *plot* kedalam persamaan Freundlich (Hasanah et al., 2017)

Polimer	Log K	1/n	K	N
MIP 1	-1,2914	1,4328	0,051121	0,6979341
NIP 1	-2,6394	3,4373	0,002294	0,2909260
MIP 2	-0,7860	1,5411	0,163682	0,6488872
NIP 2	-1,3716	1,4037	0,042501	0,7124029

Optimasi Pelarut MIP

Untuk menentukan kondisi terbaik untuk persiapan (*Conditioning*), pemuatan (*Loading*), pencucian (*Washing*), dan elusi

(*Elution*) dilakukan optimasi pada beberapa pelarut dan persentasi perolehan kembali kemudian dihitung. Hasilnya ada pada Gambar 4 (Hasanah et al., 2017).

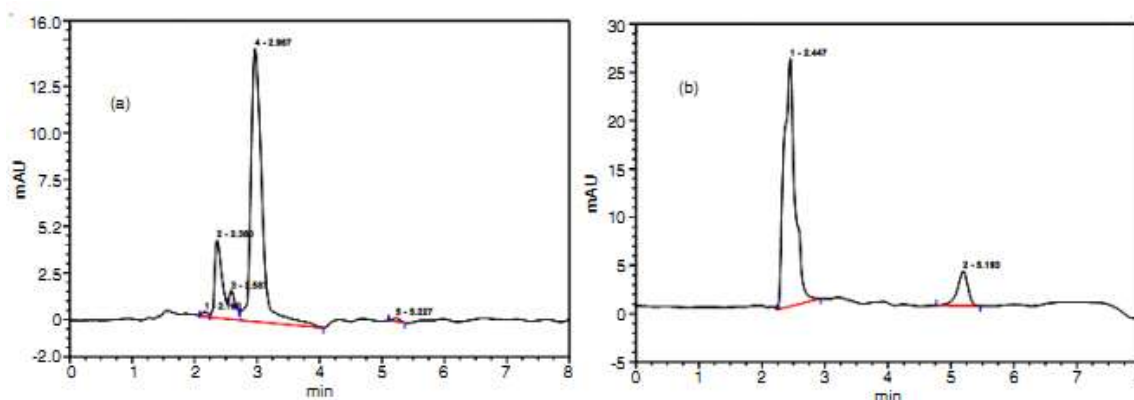


Gambar 4. Optimisasi kondisi SPE (Hasanah et al., 2017)

Uji Kemampuan Pemisahan Atenolol

ssMIP 2 (polimerisasi pengendapan) digunakan dalam pemisahan atenolol dalam sampel biologis karena MIP 2 memiliki hasil persen perolehan kembali dan kemampuan ikatan yang terbaik dibandingkan dengan metode lain dan NIP. Hasil dari kemampuan

pemisahan atenolol pada darah diperlihatkan pada Gambar 5 yang menunjukkan hasil kromatografi (Kromatogram). Hasilnya menunjukkan bahwa proses MIP memiliki puncak atenolol yang lebih baik. Tinggi dari atenolol lebih tinggi (waktu retensi 5,1 menit) (Hasanah et al., 2017).



Gambar 5. Kromatogram (a) Darah (*spiked*) menggunakan atenolol tanpa pretreatment MIP 2 (metode polimerisasi pengendapan) (b) Darah (*spiked*) dengan atenolol setelah penggunaan MIP 2 (Hasanah et al., 2017)

Uji Selektivitas MIP

Penelitian yang dilakukan oleh Gorbani et al. (2017) adalah pengujian selektivitas dari sorben MIP dan NIP menggunakan 3 sampel, yaitu atenolol (ATOL), pindolol (PIN), dan juga telmisartan (TEL). Hasil pengujiannya dinyatakan pada Tabel 3 yang menunjukkan bahwa MIP yang disintesis memiliki selektivitas yang tinggi terhadap atenolol, dilihat dari nilai IF yang cukup tinggi

dibandingkan dengan TEL dan PIN. Meskipun struktur PIN sangat mirip dengan ATOL (Gambar 6), MIP dapat membedakan ATOL dengan hasil yang sangat memuaskan yang disebabkan oleh efek *molecular imprinting* (Gorbani et al., 2017). Selain itu, dapat dilihat bahwa atenolol memiliki rentang perbedaan yang paling besar antara sorben MIP dan NIP. Hal ini menunjukkan bahwa pembuatan MIP akan sangat membantu dalam pemisahan atenolol dalam sampel dibandingkan dengan NIP

Tabel 3. Studi Selektivitas untuk sorben MIP dan NIP (Gorbani et al., 2017)

Analit	% Berikatan		Imprinting Factor (IF)
	MIP	NIP	
Pindolol	64	50,3	1,27
Telmisartan	22,9	21,6	1,06
Atenolol	96,5	23,1	4,18

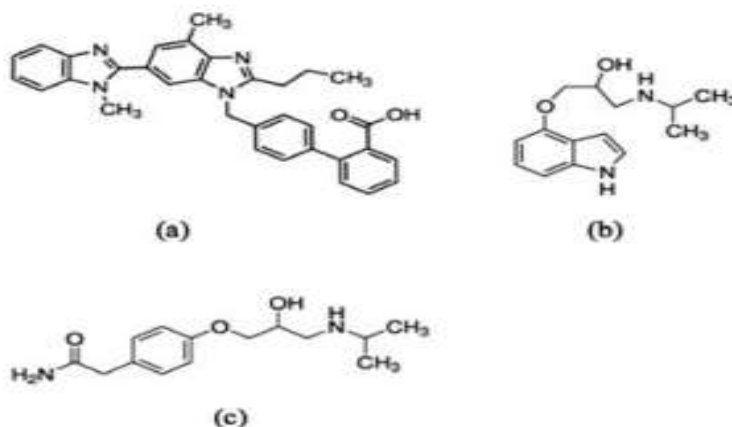
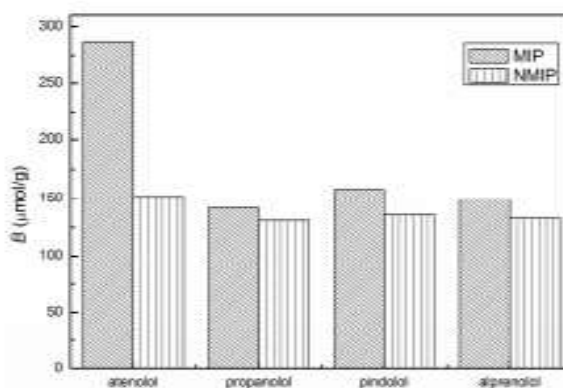


FIGURE 1 Chemical structure of (a) telmisartan, (b) pindolol and (c) atenolol

Gambar 6. Struktur Kimia (a) Telmisartan (b) Pindolol dan (c) Atenolol (Gorbani et al., 2017)

1. Pengujian yang dilakukan oleh Yu et al. (2011) menunjukkan hasil yang dapat dilihat pada Gambar 7. Dari gambar dibawah, dapat dilihat bahwa jumlah ikatan atenolol dengan *microspheres* MIP memiliki hasil yang lebih unggul jika dibandingkan dengan propanolol, pindolol atau alprenolol, tetapi NIP

memberikan sedikit perbedaan pada jumlah ikatan antara atenolol dan analognya. Hal ini dapat membuktikan bahwa pembuatan MIP sangat berpengaruh besar pada selektivitas polimer untuk memisahkan atenolol dan analognya.



Gambar 7. Uji selektivitas ikatan atenolol dan analognya pada *microspheres* MIP dan NIP (Yu et al., 2011)

SIMPULAN

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) adalah polimer untuk ekstraksi atau mengisolasi analit dari sampel kompleks seperti lingkungan dan sampel biologis. MIP digunakan untuk mengisolasi atenolol dalam sampel biologis karena dapat memisahkan atenolol secara selektif dan sensitif dari dalam sampel. MIP telah terbukti memiliki kemampuan yang lebih baik dalam berikatan dibandingkan dengan NIP. Terdapat 2 cara pembuatan MIP, yaitu polimerisasi ruah dan pengendapan. Dari hasil pengujian, dihasilkan MIP dengan metode polimerisasi pengendapan memiliki persen perolehan kembali yang tertinggi dibandingkan yang lainnya.

Di masa yang akan datang, dapat dilakukan pembuatan MIP dengan monomer-monomer yang lain dari monomer yang sudah ada untuk menganalisis senyawa-senyawa yang membutuhkan metode pemisahan yang selektif dan sensitif dikarenakan jumlah senyawa yang sangat sedikit dalam sampel. Dapat juga dilakukan kombinasi antara 2 atau lebih monomer untuk melihat peningkatan selektifitas dan sensitivitas yang terjadi. Teknik MIP ini memiliki potensi yang sangat besar dalam membantu peneliti memisahkan suatu analit dalam sampel, tidak hanya senyawa kimia, namun juga biologis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan terimakasih kepada Prof. Muchtaridi, M.Si.,Ph.D, Apt. selaku dosen pembimbing mata kuliah Metodologi Penelitian dan Biostatistika yang telah memberikan waktunya untuk membimbing dan memberikan saran kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansari, S. dan Azam, G. 2016. *Molecularly Imprinted Polymers (MIP) for Selective Solid Phase Extraction of Celecoxib in Urine Samples Followed by High Performance Liquid Chromatography. Journal of Chemical Health Risks.* 7:1-5
- Damiani, P.C. 2011. *Determination of Atenolol in Human Urine by Emission- Excitation Fluorescence Matrices and Unfolded Partial Least-Squares with Residual Bilinearization. Talanta,* 85(3):1526-1534
- Davis, E., R., Looaiacono, dan R.J. Summers. 2008. *The rush to adrenaline: drugs in sport action on the beta adrenergic system. Br J Pharmacol,* 154(3): 584-597
- García-Galán, M.J., Díaz-Cruz M.S., Barcel D. 2010. *Determination of Triazines and Their Metabolites in Environmental Samples Using Molecularly Imprinted Polymer Extraction, Pressurized Liquid Extraction and LC– Tandem Mass Spectrometry. J Hydrol.* 383(1–2), 30–38
- Gorbani, Y., Yilmaz, H., Basan, H. 2017. *Spectrofluorimetric Determination*

- Of Atenolol From Human Urine Using High-Affinity Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction Sorbent. *Luminescence* 0:1- 7. <https://doi.org/10.1002/bio.3335>
- Gorynski, K., A. Kiedrowicz dan B. Bojko. 2016. Development of SPME-LC-MS Method for screening of Eight Beta Blockers and Bronchodilators in Plasma and Urine Samples. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 127(5): 147-155
- Gotardo, M.A., et al.. 2008. Detection of Propranolol in Pharmaceutical Formulations by Diffuse Reflectance Spectroscopy. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 69(4): 1103-9
- Haginaka, J. 2008. Monodispersed, Molecularly Imprinted Polymers As Affinity – Based Chromatography Media. *J. Chromatogr. B*: 866, 3–13
- Hasanah, N.A. 2016. Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dengan KCKT-SPE MIP Akrilamid. *Indo. J. Phar.Scie. Tech*, 3(2):38-46
- Hasanah, N.A., et al. 2017. Evaluation Performance of Molecularly Imprinted Polymer Prepared by Two Different Polymerization Method for Atenolol Recognition in Human Plasma. *Asian Journal of Chemistry*, 29(11):2429-2433
- Kuraeva, Y.G., et al.. 2016. Capabilities of Capillary Electrophoresis for the Determination of Atenolol and Bisoprolol. *Journal of Analytical Chemistry*, 71(4): 396-401
- Lee, W.C., et al. 2008. Chromatographic characterization of molecularly imprinted polymers. *Anal. Bioanal. Chem*, 390, 1101–1109
- Li, X.S., et al. 2013. Synthesis And Applications Of Unctionalized Magnetic Materials In Sample Preparation. *Trends in Analytical Chemistry* vol 45
- M.C. Cela-Perez, A., et al. 2013. Síntesis Y Caracterización De Polímeros De Impresión Molecular Para Aplicaciones Analíticas, *Vib Spectrosc*, 65, 74.
- Muchtaridi, M., & Musfiroh, I. (2012). Off-Line SPE-GC/MS Analysis of Lead Compounds Aromatherapy in Blood Plasma of Mice of Essential Oils Materials from Indonesian Aromatic Plants. *Asian Journal of Chemistry*, 24(11): 5124-28
- Nicolescu, T.V., et al.. 2012. Molecularly Imprinted “Bulk” Copolymers as Selective Sorbents for Gallic Acid. *Journal of Applied Polymer Science*, 127(1): 366-374
- Panahi, H.A., Elham, M., Mohsen, A., dan Leila, H. 2014. Selective Sorption And Determination Of Atenolol In Pharmaceutical And Biological Samples By Molecular Rinting Using New Copolymer Beads As Functional Matrix. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. DOI 10.1080/10826076.2014.903847
- Rezaei, B., Mallakpour S., dan Rahmanian O. 2010. Application of Molecularly Imprinted Polymer for Solid Phase Extraction and Preconcentration of Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical and Serum

- Sample Analysis. *J Iran Chem Soc.* 7(4), 1004-1011
- Shoufang Xu, Jinhua Li, dan Lingxin Chen. 2011. Molecularly Imprinted Polymers by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Precipitation Polymerization for Preconcentration of Atrazine in Food Matrices. *Talanta.* 85, 282-289
- Spanakis,M. dan Ionnis,N. 2012. Determination of Atenolol in Human Plasma By HPLC With Fluorescencedetection: Validation Andapplication In A Pharmacokinetic Study. *Journal of Chromatographic Science* 51(2):129-132
- Vasapollo,G., et al.. 2011. Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective. *Int. J. Mol.Sci.*, 12: 5908-5945
- Yimaz, B. dan S. Arslan. 2011. Determination of Atenolol in Human Urine by Gas Chromatography Mass Spectrometry Method. *Journal of Chromatographic Science.* 49(5): 365-369
- Yimaz, B., S. Arslan dan A. Asci. 2012. HPLC Method for Determination of Atenolol in Human Plasma and Application to a Pharmacokinetic Study in Turkey. *Journal of Chromatographic Science.* 50: 914-919.
- Yu,J., et al.. 2011. Molecularly Imprinted Polymer Microspheres Prepared by Precipitation Polymerization for Atenolol Recognition. *Advanced Materials Research*, Vols 148-149 : 1192-1198
- Zaid,A.A., Mazahar,F., dan D.M. Janrao. 2015. Potentiometric Study Of Atenolol As Hypertension Drug With Co(II), Ni(II), Cu(II) And Zn(II) Transition Metal Ions In Aqueous Solution. *Journal of Saudi Chemical Society*, 19(1):92-96
- Zhong Lan S., Dong Y., dan Qing S. 2011. Selective Solid-Phase Extraction Using Molecularly Imprinted Polymer for Analysis of Methamidophos in Water and Soil Samples. *Biosci Biotechnol Biochem.* 75(3), 473-479.