

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GAMA RADYASYONUNUN BAZI İLAÇLARDA
OLUŞTURDUĞU YAPISAL BOZUKLUKLARIN ELEKTRON
PARAMANYETİK REZONANS VE SİMÜLASYON TEKNİĞİ
İLE İNCELENMESİ

Fırat AKBALIK

DOKTORA TEZİ

FİZİK ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Kasım 2016

T.C
DİCLE UNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

Öğretim Üyeleri tarafından yapılan “Gama Radyasyonun Bazı İlaçlarda Oluşturduğu Yapısal Bozuklukların Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) ve Simülasyon Tekniği İle İncelenmesi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyesinin

Ünvanı

Adı Soyadı

Başkan : Prof. Dr. Recep TAPRAMAZ

Üye : Prof. Dr. Şemsettin OSMANOĞLU

Üye : Prof. Dr. M. Halim BAŞKAN

Üye : Doç. Dr. Ali YEŞİL

Üye : Yrd. Doç Dr. İbrahim DOLAK

[Handwritten signatures and initials of the jury members]

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 24/11/2016

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

.../11/2016

Doç.Dr. Sevtap SÜMER EKER
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRÜ V.

(MÜHÜR)

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimine başladığım ilk günlerden tanıdığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Şemsettin OSMANOĞLU'na ; tez çalışmamda gösterdiği ilgi, sabır, anlayış ve desteklerinden dolayı teşekkür eder, akademik bilgi düzeyimin artmasına olan katkılarından dolayı şükranlarımı sunarım.

Doktora çalışma grubumdan arkadaşlarım; Çalışmalarım boyunca bana yol gösteren ve bilimsel katkılarından yararlanma fırsatı bulduğum; D.Ü. Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Kerem SÜTÇÜ, Nişantaşı Üniversitesi Sağlık Bilimleri Meslek Yüksek Okulundan Sayın Yrd. Doç. Dr. Nazenin İPEK IŞIKÇI ve Dicle Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Fizik Uzmanı Sayın Dr. Yunus Emre OSMANOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Ders aşamasında katkıları ve birikimi ile destek olan Sayın Prof. Dr. Halim BAŞKAN ve Prof. Dr. Enver AYDIN'a,

Prof. Dr. Recep TAPRAMAZ, Doç. Dr. Ali YEŞİL ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim DOLAK'a gösterdikleri hoşgörü için,

Işınlama işlemlerinin yapıldığı Türkiye Atom Enerjisi Kurumu SANAEM birimi çalışanlarından Doç. Dr. Erhan AKSU'ya, Selçuk Üniversitesi İLTEK ESR Laboratuvarından Uzman Levent ATEŞ'e

Ve Fen Bilimleri Enstitüsü Birimine teşekkür ederim.

Her an yanımda olduğunu bildiğim eşim Berrin AKBALIK'a şükranlarımı, bana varlıkları ile güç veren aileme teşekkürlerimi sunarım.

Sunulan tez projesi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: FEN15-001). Katkılarından dolayı DÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| TEŞEKKÜR | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| ÖZET | V |
| ABSTRACT | VI |
| ÇİZELGE LİSTESİ | VII |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | VIII |
| KISALTMA VE SİMGELER | XI |
| 1.GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Radyasyon (Işınım) | 4 |
| 1.2. Sterilizasyon | 5 |
| 1.2.1. Kuru sıcak hava ile sterilizasyon | 6 |
| 1.2.2. Buharla sterilizasyon | 6 |
| 1.2.3. Etilen Oksit ile sterilizasyon | 6 |
| 1.2.4. Radyasyonla Sterilizasyon | 7 |
| 1.3. Serbest Radikaller | 8 |
| 1.4. Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi | 9 |
| 1.4.1. X Işınları | 9 |
| 1.4.2. Gama Işınları | 9 |
| 1.4.2.1.Radyasyon Ölçü Birimleri | 9 |
| 1.4.3. Elektromanyetik Radyasyon | 10 |
| 1.4.3.1. Fotoelektrik Olay | 11 |
| 1.4.3.2. Compton Saçılması | 13 |
| 1.4.3.3. Çift Oluşumu | 13 |
| 1.5. GENEL BİLGİLER | 14 |
| 1.5.1. Elektron Paramanyetik Rezonans Tekniği | 14 |
| 1.5.1.1. Açısal Momentum ve Spin Manyetik Moment | 14 |
| 1.5.1.2. Bir dış Manyetik Alanda Serbest Elektron ve Rezonans şartı | 16 |
| 1.5.2. Spin Hamiltoniyeni ve EPR Spektroskopisinden elde edilen bilgiler | 18 |
| 1.5.2.1 g Spektroskopik Yarılma Çarpanı | 19 |
| 1.5.2.2. Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi | 20 |
| 1.5.2.3. İzotropik Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi | 21 |
| 1.5.2.4. EPR'de Çizgi Sayısı ve Şiddet Dağılımları | 23 |
| 2. KAYNAK ÖZETLERİ | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1. Radyasyonun İlaçlarda Oluşturduğu Serbest Radikaller | 25 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 29 |
| 3.1. EPR Spektrometresi | 29 |
| 3.2. Örneklerin Hazırlanması | 32 |
| 3.3. Spektrumların Alınması, Ölçümler ve Hesaplamalar | 32 |
| 3.3.1. JEOL JES-FA300 X-band EPR Spektrometresi Özellikleri | 32 |
| 4. BULGULAR ve TARTIŞMA | 35 |
| 4.1. Gama ile Işınlanmış İlaç Hammaddelerinin (Prednisolone, Acetaminophen, Triamterene, Amitriptyline, Hydrochlorothiazide) EPR ile Dozimetrik İncelenmesi | 36 |
| 4.1.0. Örneklerin Hazırlanması | 36 |
| 4.1.1. Prednisolone İlaç Hammaddelerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi | 37 |
| 4.1.1.1. Işınlanmamış ve Işınlanmış Prednisolone Örneğinin EPR Spektrumları | 37 |
| 4.1.1.2. Prednisolone EPR Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücü ile Değişimi | 40 |
| 4.1.1.3. Prednisolone Örneği Doz Cevap Eğrisi | 42 |
| 4.1.1.4. Gama ile Işınlanmış Prednisolone İlacının Sönüm Bulguları | 44 |
| 4.1.1.5. Prednisolone İlacına ait Sıcaklık Bulguları | 46 |
| 4.1.2. Acetaminophen İlaç Hammaddelerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi | 50 |
| 4.1.2.1. Işınlanmamış ve Işınlanmış Acetaminophen Örneğinin EPR Spektrumları | 50 |
| 4.1.2.2. Acetaminophen İlaç Örneğinin EPR Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücü ile Değişimi | 52 |
| 4.1.2.3. Acetaminophen Örneği Doz Cevap Eğrisi | 54 |
| 4.1.2.4. Gama ile Işınlanmış Acetaminophen İlacının Sönüm Bulguları | 55 |
| 4.1.2.5. Acetaminophen İlacına ait Sıcaklık Bulguları | 56 |
| 4.1.3. Triamterene İlaç Hammaddelerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi | 60 |
| 4.1.3.1. Işınlanmamış ve Işınlanmış Triamterene Örneğinin EPR Spektrumları | 60 |
| 4.1.3.2. Triamterene EPR Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücü ile Değişimi | 62 |
| 4.1.3.3. Triamterene Örneği Doz Cevap Eğrisi | 64 |
| 4.1.3.4. Gama ile Işınlanmış Triamterene İlacının Sönüm Bulguları | 65 |
| 4.1.3.5. Triamterene İlacına ait Sıcaklık Bulguları | 66 |
| 4.1.4. Amitriptyline Hydrochloride İlaç Hammaddelerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi | 69 |
| 4.1.4.1. Işınlanmamış ve Işınlanmış Amitriptyline Hydrochloride Örneğinin EPR Spektrumları | 69 |
| 4.1.4.2. Amitriptyline EPR Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücü ile Değişimi | 71 |
| 4.1.4.3. Amitriptyline Örneği Doz Cevap Eğrisi | 73 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.4.4. Gama ile Işınlanmış Amitriptyline İlacının Sönüm Bulguları | 75 |
| 4.1.4.5. Amitriptyline İlacına ait Sıcaklık Bulguları | 76 |
| 4.1.6. Hydrochlorothiazide İlaç Hammaddelerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi | 79 |
| 4.1.6.1. Işınlanmamış ve Işınlanmış Hydrochlorothiazide Örneğinin EPR Spektrumları | 79 |
| 4.1.6.2. Hydrochlorothiazide EPR sinyal şiddetinin mikrodalga gücü ile değişimi | 81 |
| 4.1.6.3. Hydrochlorothiazide Örneği Doz Cevap Eğrisi | 83 |
| 4.1.6.4. Gama ile Işınlanmış Hydrochlorotiazide ilacının sönüm bulguları | 85 |
| 4.1.6.5. Hydrochlorothiazide İlacına ait Sıcaklık Bulguları | 86 |
| 5. SONUÇ VE ÖNERİLER | 89 |
| 6. KAYNAKLAR | 97 |
| ÖZGEÇMİŞ | 100 |

ÖZET

GAMA RADYASYONUNUN BAZI İLAÇLARDA OLUŞTURDUĞU YAPISAL BOZUKLUKLARIN ELEKTRON PARAMANYETİK REZONANS VE SİMÜLASYON TEKNİĞİ İLE İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Fırat AKBALIK

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ATOM VE MOLEKÜL FİZİĞİ ANABİLİM DALI

2016

Tez çalışmamda gama radyasyonunun beş farklı ilaç tipinde oluşturduğu serbest radikallerin miktarlarının ve kararlılıklarının absorbe edilen radyasyona bağlı değişimleri incelenmiştir. İncelenen ilaç örnekleri oda sıcaklığında 1-25 kGy doz aralığında ışınlanmıştır.

Işınlanmamış örneklerde Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) sinyali gözlenmezken ışınlanan örneklerde ise ışınlama dozuna bağlı sinyaller gözlenmiştir. İlk olarak ilaç örneklerinin oda sıcaklığındaki mikrodalga güç saturasyonu incelenmiştir. Işınlanmış örneklerin doz-cevap eğrilerini tanımlayan çok sayıda matematiksel fonksiyonlar arasından bu eğrileri en iyi tanımlayan fonksiyonlar belirlenmiştir. EPR sinyalleri incelenerek absorbe edilen dozla sinyal şiddeti arasındaki uyumu belirleyen korelasyon katsayıları tespit edildi. 25 kGy dozda ışınlanmış ilaçların farklı sıcaklık aralıklarında ısıtma ve soğutma davranışlarına verdikleri tepkiler incelenip yorumlandı. Beş ay boyunca saklanan ışınlanmış örneklerin sinyal şiddetlerindeki değişim yüzdeleri hesaplandı. Tüm örneklerin EPR spektrumları Mc Kelvey simülasyon programı kullanılarak elde edildi. Örneklerin; paramanyetik merkezleri ve g değerleri hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR), İlaç, Dozimetre, Mc Kelvey

ABSTRACT

ANALYSIS OF STRUCTURAL DEFECTS CAUSED BY GAMMA RADIATION ON SOME MEDICINES THROUGH ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE AND SIMULATION TECHNIQUES

Ph. D. THESIS

Firat AKBALIK

**DEPARTMENT OF ATOMIC AND MOLECULAR PHYSICS
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
UNIVERSITY OF DICLE**

My thesis study comprises an investigation on changes in the amount and stability of the free radicals, produced by gamma irradiation of five different drug types, depending on the radiation absorbed. Drug samples used in the study were irradiated at dose levels between 1-25 kGy at room temperature.

While no Electron Paramagnetic Resonance (EPR) signal was observed in non-irradiated samples, irradiation dose-dependent signals were observed in irradiated samples. Firstly, microwave saturation power of the drug samples at room temperature was examined. Among many functions that define the dose-response curves of the irradiated samples, the functions that define these curves the best were identified. EPR signals were examined and correlation coefficients that determine the consistency between the absorbed dose and signal intensity were identified. The reactions of the drugs, which were irradiated at a dose of 25 kGy, to ignition and in-frigidation at various temperature ranges were evaluated and interpreted. Rates of change in the signal intensities of the samples kept for five months were calculated. EPR spectrums of all samples were obtained using Mc Kelvey simulation program. Paramagnetic centers and g values of the samples were calculated.

Keywords: Electron Paramagnetic Resonance (EPR), Medicine, Dosimeter, Mc Kelvey

ÇİZELGELER

| <u>Çizelge No</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Çizelge 1.1. Farklı sayıda çekirdek gruplarının, değişik çekirdek spin durumları için çizgi şiddet dağılımları | 24 |
| Çizelge 3.1. Değişik frekans band aralıklarındaki EPR spektrometreleri | 29 |
| Çizelge 4.1. ESR Spektrometre Parametreleri ve Kullanılan Spektrometre Parametre Değerleri | 36 |
| Çizelge 4.2. Prednisolone örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri | 37 |
| Çizelge 4.3. Prednisolone örneğinin Rezonans Sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri | 42 |
| Çizelge 4.4 Işınlanmış Prednisolone doz-cevap eğrisi için denenen farklı fonksiyonlar için hesaplanan parametreler ve uyum katsayıları | 44 |
| Çizelge 4.5. Acetaminophen örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri | 50 |
| Çizelge 4.6. Acetaminophen örneğinin sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri | 53 |
| Çizelge 4.7. Rezonans Sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları | 54 |
| Çizelge 4.8. Triamterene örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri | 60 |
| Çizelge 4.9. Triamterene örneğinin Rezonans Sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri | 63 |
| Çizelge 4.10. Rezonans Sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları | 65 |
| Çizelge 4.11. Amitriptyline örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri | 69 |
| Çizelge 4.12. Amitriptyline Hydrochloride örneğinin sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri | 72 |
| Çizelge 4.13. Rezonans Sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları | 74 |
| Çizelge 4.14. Hydrochlorotiazide örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri... | 79 |
| Çizelge 4.15. Hydrochlorothiazide örneğinin sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri | 82 |
| Çizelge 4.16. Rezonans Sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları | 84 |

ŞEKİL LİSTESİ

| <u>Şekil .No</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Şekil 1.1. Manyetik dipol momentlerin manyetik alana göre yönelimleri | 2 |
| Şekil 1.2. Radyasyon çeşitleri | 5 |
| Şekil 1.3. Elektromanyetik radyasyon ve spektrum | 11 |
| Şekil 1.4. Bazı Metaller için Foto Elektrik olayı | 12 |
| Şekil 1.5. Compton Saçılması | 13 |
| Şekil 1.6. Çift Oluşumu | 14 |
| Şekil 1.7. a) Manyetik alanda Zeeman enerji seviyelerinin yarılması, b) Soğurma sinyalinin birinci türevi | 17 |
| Şekil 1.8. $S = \frac{1}{2}$ ve $I = \frac{1}{2}$ spinli bir sistemde geçişler | 21 |
| Şekil 1.9. Çekirdek spinleri $I = \frac{1}{2}$ olan çekirdekler için n=3 değerine kadar, a) özdeş çekirdekler, b) özdeş olmayan üç çekirdek için çizgi sayısı ve şiddet dağılımı | 24 |
| Şekil 3.1. X bandında çalışan bir EPR spektrometresinin şeması | 29 |
| Şekil 3.2. JEOL JES-FA300 X-band EPR Spektrometresi | 33 |
| Şekil 4.1. Işınlanmış Prednisolone örneğinin farklı doz değerlerinde gözlenen spektrumlar | 38 |
| Şekil 4.2. Işınlanmış Prednisolone ilaç örneğinin EPR spektrumu | 39 |
| Şekil 4.3. Prednisolone ilacına ait deneysel spectrum(üstte), Prednisolone ilacına ait simülasyon(altta) | 39 |
| Şekil 4.4. Işınlanmış Prednisolone örneğinin mikrodalga güç değişim grafiği | 41 |
| Şekil 4.5. Işınlanmış Prednisolone ilaç örneğinin 0,01-...-10mW mikrodalga değerlerinde elde edilmiş spektrumları | 41 |
| Şekil 4.6. Işınlanmış Prednisolone örneğinin rezonans sinyal şiddetinin uygulanan radyasyon dozuna bağlı değişimi | 43 |
| Şekil 4.7. Gama ile ışınlanmış Prednisolone örneğinin sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi | 45 |
| Şekil 4.8. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait sıcaklık değişimi sonucu elde edilen T1-T2-T3 rezonans sinyal bulguları | 47 |
| Şekil 4.9. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait sıcaklık değişimi sonucu elde edilen T4-T5-T6 rezonans sinyal bulguları | 48 |

| | |
|---|----|
| Şekil 4.10. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar | 49 |
| Şekil 4.11. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar | 49 |
| Şekil 4.12. Acetaminophen ilacına ait deneysel spektrum(üstte), Acetaminophen ilacına ait simülasyon bulgusu (altta) | 51 |
| Şekil 4.13. Işınlanmış Acetaminophen ilaç örneğinden elde edilmiş spektrumları | 52 |
| Şekil 4.14. Acetaminophen ilacına ait mikrodalga gücünün sinyal şiddetine bağlı değişimi | 53 |
| Şekil 4.15. Acetaminophen ilaç örneğinin 0,01-...-10mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları | 53 |
| Şekil 4.16. Işınlanmış Acetaminophen örneğinin sinyal şiddetinin uygulanan radyasyon dozuna bağlı değişimi | 54 |
| Şekil 4.17. Işınlanmış Acetaminophen örneğinin sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi | 56 |
| Şekil 4.18. Acetaminophen ilacına ait 123 K sıcaklıkta alınan EPR spektrumu | 56 |
| Şekil 4.19. Işınlanmış Acetaminophen ilacına ait sıcaklık bulguları | 58 |
| Şekil 4.20. Acetaminophen ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar | 59 |
| Şekil 4.21. Acetaminophen ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar | 59 |
| Şekil 4.22. Işınlanmış Triamterene örneğinin spektrumları | 61 |
| Şekil 4.23. Triamterene ilacına ait deneysel spektrum (üstte) , Triamterene ilacına ait simülasyon (altta) | 62 |
| Şekil 4.24. Triamterene ilacına ait mikrodalga gücünün sinyal şiddetine bağlı değişimi | 63 |
| Şekil 4.25. Triamterene ilaç örneğinin 0,01-...-10mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları | 63 |
| Şekil 4.26. Işınlanmış Triamterene örneği için rezonans sinyal şiddetinin uygulanan dozla değişimi | 64 |
| Şekil 4.27. Işınlanmış Triamterene örneğinin sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi | 66 |
| Şekil 4.28. Triamterene İlacına ait sıcaklık bulguları | 67 |
| Şekil 4.29. Işınlanmış Triamterene ilacına ait ısıtma sonucu oluşan spektrumlar | 68 |
| Şekil 4.30. Işınlanmış Triamterene ilacına ait soğutma sonucu oluşan spektrumlar | 68 |
| Şekil 4.31. Işınlanmış Amitriptyline örneğinden elde edilmiş spektrumları | 70 |
| Şekil 4.32. Amitriptyline ilacına ait deneysel spektrum (üstte), Amitriptyline simülasyonu (altta) | 71 |
| Şekil 4.33. Amitriptyline ilacına ait rezonans sinyal şiddetinin mikrodalga gücü ile değişimi | 72 |

| | |
|--|----|
| Şekil 4.34. Işınlanmış Amitriptyline ilaç örneğinin 0,01-...-10 mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları | 73 |
| Şekil 4.35. Işınlanmış Amitriptyline örneği için rezonans sinyal şiddetinin uygulanan dozla değişimi | 74 |
| Şekil 4.36. Işınlanmış Amitriptyline örneğinde rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi | 76 |
| Şekil 4.37. Işınlanmış Amitriptyline ilacına ait sıcaklık bulguları | 77 |
| Şekil 4.38. Amitriptyline ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar | 78 |
| Şekil 4.39. Amitriptyline ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar | 78 |
| Şekil 4.40. Işınlanmış Hydrochlorotiazide örneğinden elde edilmiş spektrumları | 80 |
| Şekil 4.41. Hydrochlorothiazide ilacına ait deneysel spektrum(üstte), Hydrochlorothiazide ilacına ait simülasyonu (altta) | 81 |
| Şekil 4.42. Hydrochlorothiazide EPR rezonans sinyal şiddetinin mikrodalga gücü ile değişimi | 82 |
| Şekil 4.43. Işınlanmış Hydrochlorotiazide ilaç örneğinin 0,01-...-10mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları | 83 |
| Şekil 4.44. Işınlanmış Hydrochlorthiazide örneği için rezonans sinyal şiddetinin uygulanan dozla değişimi | 84 |
| Şekil 4.45. Işınlanmış Hydrochlorothiazide örneğinin rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi | 85 |
| Şekil 4.46. Işınlanmış Hydrochlorothiazide ilacına ait sıcaklık bulguları | 86 |
| Şekil 4.47. Işınlanmış Hydrochlorothiazide ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar | 87 |
| Şekil 4.48. Işınlanmış Hydrochlorotiazide ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar | 88 |

KISALTMA VE SİMGELER

| | |
|------------|---|
| EPR | : Elektron Paramanyetik Rezonans |
| ESR | : Elektron Spin Rezonans |
| β | : Bohr manyetonu ($9.27 \times 10^{-24} \text{J.T}^{-1}$) |
| h | : Planck sabiti ($6.62 \times 10^{-34} \text{J.s}$) |
| ν | : Frekans |
| G | : Gauss |
| mT | : Militesla |
| H_0 | : Dışarıdan uygulanan manyetik alan |
| μ_e | : Elektron dipol momentı |
| μ_L | : Elektron yörünge dipol momentı |
| μ_I | : Çekirdek dipol momentı |
| μ_s | : Elektron spin dipol momentı |
| ω | : Mikrodalga frekansı |
| ω_0 | : Larmour frekansı |
| g | : Spektroskopik yarıлма çarpanı |
| I | : Çekirdek spin açısıl momentumu |
| S | : Elektron spin açısıl momentumu |
| L | : Elektron yörünge açısıl momentumu |
| J | : Elektron toplam açısıl momentumu |
| H | : Enerji Hamiltoniyeni |
| E_0 | : Gelen Fotonun Enerjisi |
| $E_{s.ç.}$ | : Saçılmış Foton Enerjisi |
| k.b. | : Keyfi Birim |

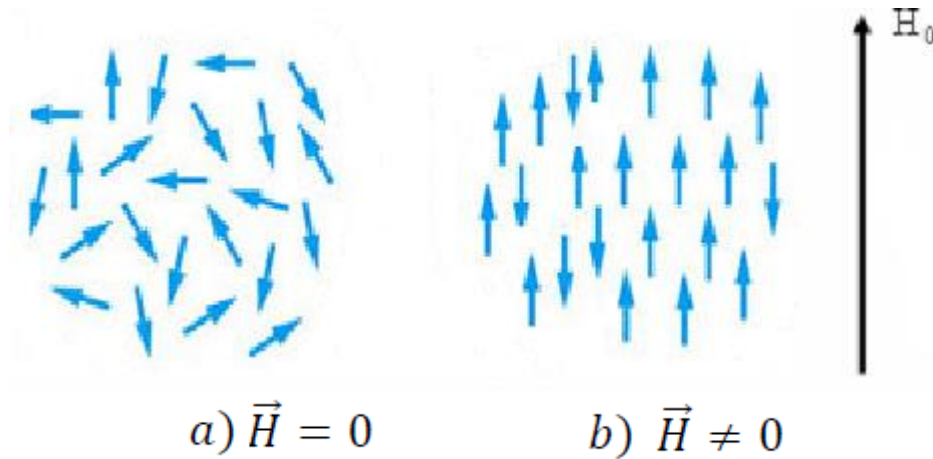
1. GİRİŞ

Spektroskopi genel tanımı ile; Maddenin temel yapısının dış uyarı ile etkileşmesi ve bu etkileşmeden açığa çıkan olayların ve durumların incelenip yorumlanmasına dayalı bir bilim dalıdır. Spektroskopi çalışmalarında temel mantık olarak atomların, moleküllerin ve çekirdeklerin enerji seviyeleri incelenmekte ve bu seviyeler arasındaki geçişler hakkında bilgi elde edilmektedir. Enerji seviyeleri ve bu seviyeler arasındaki geçişler kullanılarak spektroskopik veriler yorumlanmaktadır.

Genel tanımı ile elektrik ve manyetik alanı olan, madde ya da boşluk içinde ilerleyen enerji şekline, elektromanyetik radyasyon ya da öteki adı ile ışın adı verilmektedir. Radyasyon ya da ışın elektromanyetik spektrumda mikrodalga bölgesinde yer alıyorsa radyasyonun molekül üzerinde olan etkisi Atom Molekül fiziğinde Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) olarak adlandırılmaktadır. Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopik geçişler mikrodalga enerji seviyesinde meydana gelmektedir. Bu nedenle Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) geçiş enerjileri 10 μeV - 140 μeV arasında değişmekte ve çalışma disiplini içinde sadece spin durumları arasındaki geçişlerle ilgilenilmektedir. Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR), manyetik alanda, eşlenmemiş halde bulunan elektron spinleriyle, mikrodalga rezonansının gözlemlenmesine dayanan fiziksel bir yöntem olarak açıklanabilir.

Elektron Spin Rezonans (ESR)'de ilk başarılı denemenin 1944 yılında Rusya Kazan Üniversitesinde, Zavoisky tarafından geçiş metallerinin tuzları üzerinde gerçekleştirildiği bilinmektedir. Yine kaynaklardan öğrenildiği üzere 1944 yılında yapılan ilk çalışmaların ardından II. Dünya Savaşı'ndan sonra birkaç araştırma grubu ESR spektroskopisini kullanarak organik radikalleri çalışmaya başladıkları bilinmektedir. Bu çalışma grubu üyesi bilim insanlarının çalışmalarını 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) gibi kararlı radikaller üzerinde gerçekleştirdikleri bilinmektedir. EPR spektroskopisi ile ilgilenilen maddenin analizinin yapılabilmesi için ilgili maddenin molekül yapısında eşlenmemiş bir elektrona sahip olması temel şarttır. Atom veya molekül yörüngelerinin birinde eşlenmemiş elektron bulunduran maddelere, paramanyetik madde denilmektedir. Paramanyetik maddelerdeki eşlenmemiş elektronlar kendi eksenleri etrafında dönme hareketi yaparlar, bu olay spin hareketi olarak adlandırılır. Manyetik alanın olmadığı bir ortamda spin hareketi gelişi güzel yönelirken,

ilgilenilen madde manyetik alana konulduğunda spin hareketi manyetik alanla etkileşerek alana paralel ya da anti paralel yönelim göstermektedir. Manyetik alana paralel olarak yönelenler yüksek enerjili, anti paralel olarak yönelenler düşük enerjili duruma karşılık gelmektedir. Oluşan iki seviye arasındaki enerji farkı elektromanyetik spektrumun mikrodalga bölgesine karşılık gelir ve sisteme bu iki enerji durumu arasındaki farka eşit bir enerji verildiğinde, alana anti paralel yönelen elektronlar alana paralel olarak yönelirler ve bu durum EPR spektroskopisinde bir soğurma çizgisi olarak kaydedilir. Bu durumda iki spin durumu arasında spektroskopik bir geçiş meydana gelir ve spin durumları arasındaki bu geçişler EPR spektrumunda gözlenir (Atherton, 1973; Pake ve Estel, 1973; Carrington, 1974; Weil ve ark., 1993). Şekil 1.1’de spin hareketi ve manyetik dipol momentlerin davranışları gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Manyetik dipol momentlerin manyetik alana göre yönelimleri

EPR çalışmalarında radyasyonla sterilizasyon ya da öteki adı ile ışınlama işlemi son yıllarda önem kazanan bir çalışma alanı olarak ilgi çekmektedir. Radyasyonla Sterilizasyon işleminde gıdaların raf ömürlerinin uzatılması, tıbbi malzemeler ve ilaçların sterilizasyonunda 30 yılı aşkın bir süredir geniş bir uygulama alanına sahiptir. Burada ifade edilen Sterilizasyon, bir ürünün içinde ya da bir cismin üzerinde bulunan bütün mikroorganizmaların kesin bir şekilde ortamdan arındırılması olarak açıklanabilir. Ülkemizde Sterilizasyon yetkisine sahip iki laboratuvar ünitesi mevcuttur. Bunlar Ankara Sarayköy’de bulunan Atom Enerjisi Kurumu ve İstanbul Çekmeköy’de bulunan Gamma Pack isimli özel kuruluştur.

Sterilizasyon işlemlerinin diğerk bir uygulama alanı da kanser hücrelerinin yok edildiği veya çoğalmalarının durdurulduğu ışın tedavisi (radyo terapi) alanıdır. Bu işlemdede kullanılan radyasyon dozunun ölçümü insan sağlığı açısından çok önemlidir.

Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi ile iyonlaştırıcı radyasyon uygulaması sonucunda ilaç ve gıda maddelerinde oluşan paramanyetik merkezlerin (serbest radikallerin / kökçelerin) tespiti yapılabilmekte ve serbest elektronun moleköl üzerine yayılımı ile ilgili bilgi elde edilebilmektedir. Serbest Radikalin tespit edilmesi açısından Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) yöntemi başarılı bir uygulama alanına sahiptir. Daha önce ışınlanmış gıda, ilaç ve kozmetikler üzerine yapılan çalışmaların sonuçları EPR spektroskopisinin ışınlama ile oluşan serbest radikallerin tanımlanmasında kullanılabilecek çok etkin bir yöntem olduğunu gösterilmiştir (Gibella ve ark. 1993, Murrieta ve ark. 1996, Basly ve ark. 1997, Damain 2003, Polat ve ark. 2008, Üstündağ 2009, Bhat ve ark. 2011).

Açıklanan tüm bu çalışma alanları göz önüne alındığında EPR tekniği; ilgilenilen maddelerdeki ölçüm ve analiz işlemlerinin kolay olması, yapılan işlemlerde hızlı ve gerektiği kadar tekrar ölçüm alınabilmesi, kısa sürede sonuç elde edilebilmesi; düşük / yüksek dozlarda ölçüm yapılabilmesi ve farklı radyasyon kaynaklarında uygulanabilmesi (x-ışını , γ -ışını vb.) gibi ideal koşullara sahip olmasından dolayı dozimetrik çalışmalarda etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Fizik biliminin alt dalı olan dozimetri Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tanım listesine göre radyasyon kaynakları ile çalışan kişilerin maruz kaldığı radyasyon dozunun belirlenmesinde kullanılan cihazlar ve yapılan işlemleri ifade eden sistem olarak tanımlanmaktadır. Dozimetri; radyoaktif ışımaya maruz kalan bir malzeme ya da canlı dokunun aldığı radyasyon miktarını, radyasyondan ne kadar etkilendiğini ölçme ve hesaplama tekniği olarakda açıklanabilir.

Dozimetri, radyoaktif ortamlarda çalışan kişilerin, etkilendikleri radyasyon miktarını ölçmekte yaygın olarak kullanılır. Tıp alanında hastalara verilen radyasyon miktarı, dozimetri yöntemleriyle ölçülerek kontrol altında tutulmaktadır. İlaç endüstrisinde ilaçların ve cihazların steril duruma getirilmesi için radyoaktif ışımaya yöntemi kullanılmaktadır. Bu teknikte ilacın veya kullanılacak olan cihazın üzerinde biriken ışınım miktarı Dozimetri yardımıyla ölçülür.

Bu bilgiler akabinde iyi bir Dozimetrik malzemede bulunması gereken önemli bir takım özellikler incelenecek olursa:

Araştırma yapılacak madde;

- Işınlama öncesi rezonans sinyal vermemeli,
- Spektrumu basit olmalı,
- Yüksek radyasyon duyarlılığına sahip olmalı,
- Oluşan radikaller kararlı olmalı,
- Kolay bulunabilmeli ve ucuz olmalı,
- Doz-cevap eğrisi geniş bir doz aralığında çizgisel olmalı,

Açıklamada yer alan altı madde de ifade edilen tüm özelliklerin incelenen maddede bulunuyor olması gerekliliği vardır.

Yapılan çalışmalarda toz haline getirilen ilaçların ve gıdalarda gıdalara ait tohum, çekirdek, kabuk gibi yapılarında oluşan radikaller kararlı olup, oda sıcaklığında EPR yöntemi tarafından belirlenip incelenebilmektedir. Tez çalışmamızdaki tüm ilaç örnekleri bütün bu durumlar dikkate alınarak hazırlanmıştır.

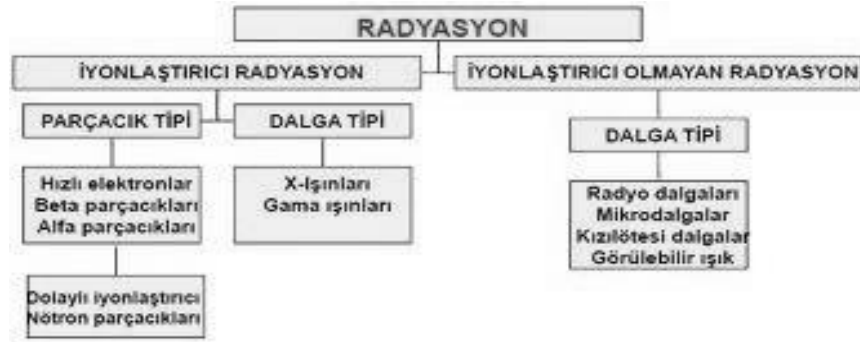
Bu tez çalışmamızda incelenen ilaç örneklerinin (Prednisolone, Acetaminophen, Triamterene, Amitriptyline, Hydrochlorothiazide) dozimetrik malzeme olarak kullanılıp kullanılmayacağı, sönüm bilgileri, farklı mikrodalga güç değerlerinde doyum bilgileri, oda sıcaklığında uzun süreli bekletme ile ara ürünlerin sönümü, oda sıcaklığı ve farklı değerlerdeki sıcaklık değişimlerine verdikleri tepkiler araştırıldı. Ayrıca spektrum simülasyonu (benzetişim) yapılarak radyasyon sonucunda meydana gelen spektroskopik ve yapısal özellikleri incelenmiştir. Yapılan bazı çalışmalar ışığında deney sürecinde kullanılmak üzere radyasyon dozu 1-5-10-15-20 ve 25 kGy olarak seçilmiştir (Razem ve ark. 1990, Razem 1999) [Farmakopelerce (USP XXII, BP 1993) radyasyon dozu üst aralığı 25 kGy olarak verilmektedir].

1.1. Radyasyon (Işınım)

Işınım elektromanyetik dalgalar veya parçacıklar biçimindeki enerji aktarımıdır. Uzayda yayılan herhangi bir elektromanyetik ışını meydana getiren tüm bileşenlerin tamamına radyasyon denir. Bir maddede atom çekirdeğindeki nötronların sayısı, proton sayısına göre fazla ise; bu tür maddeler kararsız bir yapı gösterir ve çekirdeğindeki

nötronlar alfa, beta, gama gibi ışınlar yaymak suretiyle saçılırlar. Çevresine bu şekilde ışın saçarak parçalanmış maddelere radyoaktif madde ("ışınımsal madde") denilir.

Gözlerimizin fark edebileceği en yüksek enerjili ışık mor renkli ışıktır. Radyasyonun enerjisi arttıkça ışığın rengi mor renk ötesine doğru kayar ve morötesi olarak adlandırılır. Morötesi ışığı göremez veya hissedemeyiz, bu ışık ortamda durumunu muhafaza eder ve şiddeti büyük olursa canlı ciltte bırakacağı güneş yanığına benzer yanık izleri ile varlığını hissettirir. Şekil 1.2.'de Radyasyon Kaynakları gösterilmektedir.



Şekil 1.2. Radyasyon çeşitleri

1.2. Sterilizasyon

Sterilizasyon; Herhangi bir cismin veya maddenin birlikte bulunduğu tüm mikroorganizmalarının her türlü canlı formundan temizlenmesi amacıyla uygulanan fiziksel veya kimyasal işlemlerdir. Steril olmuş üründe yaşayan mikroorganizma bulunma olasılığı bir milyonda bir oranından daha azdır. Bu bilgi tıp ve fen bilimlerine "sterilite" olarak kazandırılmıştır (Gopal, 1978). Bu bilgi aynı zamanda ürünün 'Sterilite Temin Seviyesi' (SAL) olarak da tanımlanır. Bir malzeme sterildir veya değildir; başka bir deyişle sterilizasyonun derecesi vardır veya yoktur (Todar 2001).

İlaç ve ilaç hammaddelerinin sterilizasyonunda kullanılan bazı yöntemler vardır. Bunlar;

- Kuru sıcak hava ile sterilizasyon
- Buharla sterilizasyon
- Etilen Oksit ile sterilizasyon

- Radyasyonla sterilizasyon, olarak verilir. Aşağıda bunların açıklaması yapılmıştır.

1.2.1 Kuru sıcak hava ile sterilizasyon

Bu yöntemde incelenen ürünler kuru sıcak hava yardımıyla çalışan bir fırın içinde sterilize edilir. Sıcaklığın sürekli denetim altında tutulduğu bu sistemde örnekler 160 °C sıcaklıkta 1 saat, 180 °C sıcaklıkta 11 dakika, 140 °C'de ise 3 saat bekletilir ve fırında kuru ve sıcak hava ile teması ile gerçekleştirilir. Bu sıcaklık aralıklarında özelliklerini koruyabilen ameliyat makası, iğnesi ve bıçağı gibi metal ve cam malzemelere uygulanabilir. Bu modelin avantajları; basit olması, geride toksik etki bırakmaması, giricilik özelliğinin yüksek olması ve maliyetin düşük olmasıdır. Sterilizasyon işleminin uzun sürmesi ve yüksek sıcaklığın hem malzeme için hem de paketleme esnasında sorun işlem zorluğu çıkarması nedenleriyle dezavantajlı bir çalışma yöntemi olmaktadır.

1.2.2. Buharla sterilizasyon

Basınç ve Yüksek Sıcaklığa dayanıklı kazanların kullanılarak işlem yapılan bu yöntemde sterilize edilecek malzemeler 115 °C sıcaklıkta 30 dakika veya 121 °C sıcaklıkta 15 dakika veya 134 °C sıcaklıkta 3 dakika bekletilir (Gopal 1978). Bu yöntem basit olup işlem süresi kısa bir aralıkta gerçekleşir, geride zehirli atık bırakmaz. Dezavantajı ise sıcaklığa ve neme duyarlı ürünlere bu yöntem uygulanamamaktadır.

1.2.3. Etilen Oksit ile sterilizasyon

Bu Sterilizasyon yöntemi Sıcaklığa duyarlı malzemeler için etkilidir. Buharla sterilizasyon yöntemine göre daha düşük sıcaklık aralığı kullanılır ve malzeme daha az zarar görür. Etilen oksit sterilizasyonu, düşük sıcaklıkta (37-55 °C) standart sürelerde, nem, basınç ve etilen oksit gazı ile sterilizasyon işleminin gerçekleştirilmesidir. İşlem öncesi ise nemlendirme işlemi yapılması zorunludur. Havalandırma süresi ürün türüne bağlı olarak oda sıcaklığında 24 -168 saat arası değişmektedir.

1.2.4. Radyasyonla Sterilizasyon

“Radyasyonla sterilizasyonda kaynak olarak ^{60}Co ve ^{137}Cs izotoplarından yayılan gama ışınları veya hızlandırılmış elektronlar kullanılmaktadır. Işınlama cihazlarında kullanılan ^{60}Co radyo izotopu, doğal ^{59}Co elementinin nötronlarla bombardıman edilmesi sonucunda yapay olarak elde edilir. Bu izotop suda çözünmez ve erime sıcaklığı yüksektir. Nötron bombardımanı sonucunda üretilen ^{60}Co izotopu kararsız durumdadır, bu kararsız yapı bozunarak bir beta parçacığı ile enerjileri 1.17 MeV ile 1.33 MeV olan iki gama ışını yayınlamaya kararlı ^{60}Ni elementine dönüşür. Beta parçacıkları kaynak kapsülünde tutulduklarından kaynaktan yalnızca çok girici olan gama ışınları çıkabilir ve ışınlama işlemi bu gamalar kullanılarak yapılır. ^{60}Co kaynakları genellikle çubuklar şeklinde olup dış etkenlerden korunabilmeleri ve sızıntının önlenmesi için iki kat paslanmaz çelik içerisine konulurlar (Tepe 2005)”.

Gama radyasyonu ile sterilizasyon tekniği sterilizasyon esnasında üründe oluşan sıcaklık artışının çok az miktarda olması, üründe kalıntı bırakmaması, işlem kontrolünün kolay olması, toz haldeki ürünlere uygulanabilmesi ve zaman-maliyet açısından avantajlı olması gibi özelliklerden dolayı diğer sterilizasyon yöntemlerine üstünlük sağlamaktadır. İlaçların ışınlama doz aralığı kesin olarak belirlenebildiği için ekstra bir işlem yapmaya gerek duyulmayan bu süreçte ilaçlar sterilizasyon sonrası ayrıca başka bir işleme uğratılmadan tüketiciye ulaştırılabilir. Başka deyimle karantina süresi gerekmez.

Radyasyonla sterilizasyon (Işınlama) işleminin uygulama alanları incelendiğinde sağlık alanında; tek kullanımlık tıbbi ürünler (cihaz/malzemeler), ilaç, ilaç kapları ve ilaç hammaddeleri, kişisel bakım ürünleri, kozmetik ürünler ve hammaddeleri öncelikli sırada yer almaktadırlar. Gıda ışınlaması alanında 6 Kasım 1999 da Gıda Işınlama Yönetmeliği çıkmıştır. İlaçların sterilizasyonu işleminde genel kabul gören doz aralığı 25 kGy'dir. Literatürde antibiyotikler ve göz merhemleri gibi ilaçlarda sterilizasyonun 10-150 kGy doz değerlerinde yapıldığı bilgisi mevcuttur (Gopal 1978). Gama Radyasyonu ile sterilizasyon çalışmalarının 1950 – 1960' lı yıllarda ABD başta olmak üzere İngiltere ve Fransa'da uygulanmaya başlanmıştır. 1980 yılından sonra ışınlama cihazlarının teknolojik açıdan gelişmesi ve çeşitliliğinin artması sonucu ışınlama ile sterilizasyon kullanışlı bir yöntem olmuştur.

İlaçlar ve ilaç hammaddelerinin gama radyasyonu ile ışınlamaya tutulduğunda çeşitli radikal ve parçalanma ürünleri ortaya çıkabilmektedir. Oluşan bu ürünler ilaçların kimyasal formülünü bozmakta. Bunun sonucunda da ilaçlar insan vücuduna zarar vererek istenmeyen etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle sterilizasyona maruz bırakılan ilaçlar ile sterilizasyon işlemine maruz bırakılmayan ilaç numunelerinin ayrımı için EPR yöntemi basit ve etkili bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu aşamada EPR spektroskopisi ile ışınlanmış ürünler ile elde edilen bilgiler ve daha evvel yapılan çalışmalar sonucu elde edilen doneler kullanılarak ilaç ve gıdalarda radyolitik ara ürünlerin (Işınlanmış ilaç ve gıdalarda oluşan kimyasal madde) tespit edilmesi kolay hale gelmektedir. Bu sayede ilacın radyasyona maruz kalıp kalmadığı kolayca tespit edilebilir. Burada önemli olan kısım ise ister ilaç ister gıda maddesi olsun bu maddelerin raf ömrü uzatılmak isteniyorsa ilgili maddede oluşan serbest radikalın tümüyle sönümünün gerçekleşmesinin gerekliliğidir. Radyasyondan açığa çıkan serbest radikalın tümüyle sönümlenmesi gerçekleşmeden ilaç ya da gıdanın üzerinde kalacak radyolitik ara ürünler kullanılmamalıdır. İlaç ya da gıda ürünlerinde açığa çıkan serbest radikallerde sönüm aralığı; ışınlama dozuna ve ilgilenilen maddenin molekül yapısına bağlı olarak birkaç saat ile birkaç yıla kadar uzayacak aralıkta aktif olabilmektedir.

1.3. Serbest Radikaller

Genel tanım olarak radikal ya da serbest radikal yapısında eşleşmemiş elektronu olan atom, molekül veya iyonlardır. Bir eşleşmemiş elektrona (değerlik elektronu) sahip olduklarından bu radikallere serbest radikaller denilmektedir. Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) spektroskopisi, serbest radikallerin doğrudan belirlenebildiği tek spektroskopi tekniğidir (Halliwell ve Gutteridge 1999). EPR, serbest radikallerin ve bu radikallerin çevrelerine ve moleküler hareketlerine karşı duyarlılıklarının keşfedilmesini sağlar (Evans 1979). Serbest radikallerin yaşam üzerinde doğrudan etkileri vardır. Bu nedenle, fizik, kimya, biyoloji, tıp, jeoloji, astrofizik gibi farklı bilim dallarında ve ilaç, kozmetik, tekstil, gıda gibi sektörlerde radikallerin kaynakları ve etkileri üzerine önemli çalışmalar yapılmaktadır (Roots ve Okada 1972; Kominami ve ark.1977; Desrosiers ve Simic 1988; Desrosiers ve McLaughlin 1989; Goodman ve ark. 1989). Serbest radikaller gama ve X-ışınları ile ışınlama (radyoliz) ve mor ötesi ışınlama (fotoliz) gibi kimyasal veya başka fiziksel uygulamalar sonucunda oluşmaktadır. EPR deneyleri, radikallerin tespiti ile ortamda radyasyonun varlığını gösterebilmektedir.

1.4.Radyasyonun Madde ile Etkileşmesi

1.4.1. X Işınları

X Işınları ya da Röntgen ışınları, 0.125 ile 125 keV enerji aralığında bulunan dalga boyları 10 ile 0.01 nm aralığında olan elektromanyetik dalgalar veya foton demetleridir. X Işınları tıpta kemik kırıkları, çatlak vb. tanısal amaçlarla yoğun olarak kullanılmaktadırlar. İyonlaştırıcı radyasyon sınıfında olup canlı yapılara zarar verir. X Işınları katottan çıkıp potansiyel farkı ile anoda hızlandırılan elektronların anodun hedefine çarpması sonucu kinetik enerji dönüşümü sağlanarak oluşurlar. Çekirdek içerisinde bulunan protonlardan herhangi biri hareketi esnasında atomun ilk halkasında bulunan elektronu yakalar ve nötrleşir. Yakalanan bu elektronun halkasında oluşan boşluğa öteki halkadan bir elektron atlamasıyla X Işını meydana gelebilir.

1.4.2. Gama Işınları

Gama ışınlarının (γ) dalga boyu ışığın dalga boyundan daha kısa fotonlardan oluşur ve ışık hızıyla ilerler. Kütle ve yükü sıfırdır. Elektrik ve manyetik alanlardan sapmayan yüksek enerjili elektromanyetik dalgalardır. γ ışınları elektromanyetik dalga veya foton; β ve α ışınları ise birer parçacıktır.

1.4.2.1. Radyasyon Ölçü Birimleri

Aktivite Birimi

| | |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Özel Birim : Curie (Ci) | SI Birimi : Becquerel (Bq) |
| 1 Ci = 3.7×10^{10} Bq | 1 Bq = 2.7×10^{-11} Ci |

Curie: Saniyede 3.7×10^{10} parçalanma veya bozunma gösteren radyasyonun aktivitesidir.

Becquerel: Saniyede 1 parçalanma yapan çekirdeğin aktivitesidir,

Soğurulma Doz Birimi

| | |
|----------------------|-------------------------|
| Özel Birim : Rad | SI Birimi : Gray (Gy) |
| 1 Rad = 10^{-4} Gy | 1 Gy = 10000 Rad |

Rad: Işınlanan maddenin 1 kg'ına 10^{-4} J'lük enerji veren radyasyon miktarıdır. Soğurulan enerji parçacık veya foton olabilir.

Gray: Işınlanan maddenin 1 kg'ına 1 J'lük enerji veren radyasyon miktarıdır.

Doz Eşdeğer Birimi

| | |
|---|---|
| Özel Birim : Rem | SI Birimi: Sievert (Sv) |
| 1 Rem = 10^{-2} Sv 1Sv = 100 Rem = 1 J/kg | 1 Rem = 10^{-2} Sv 1Sv = 100 Rem = 1 J/kg |

Rem : Soğurulan Doz x Faktörler

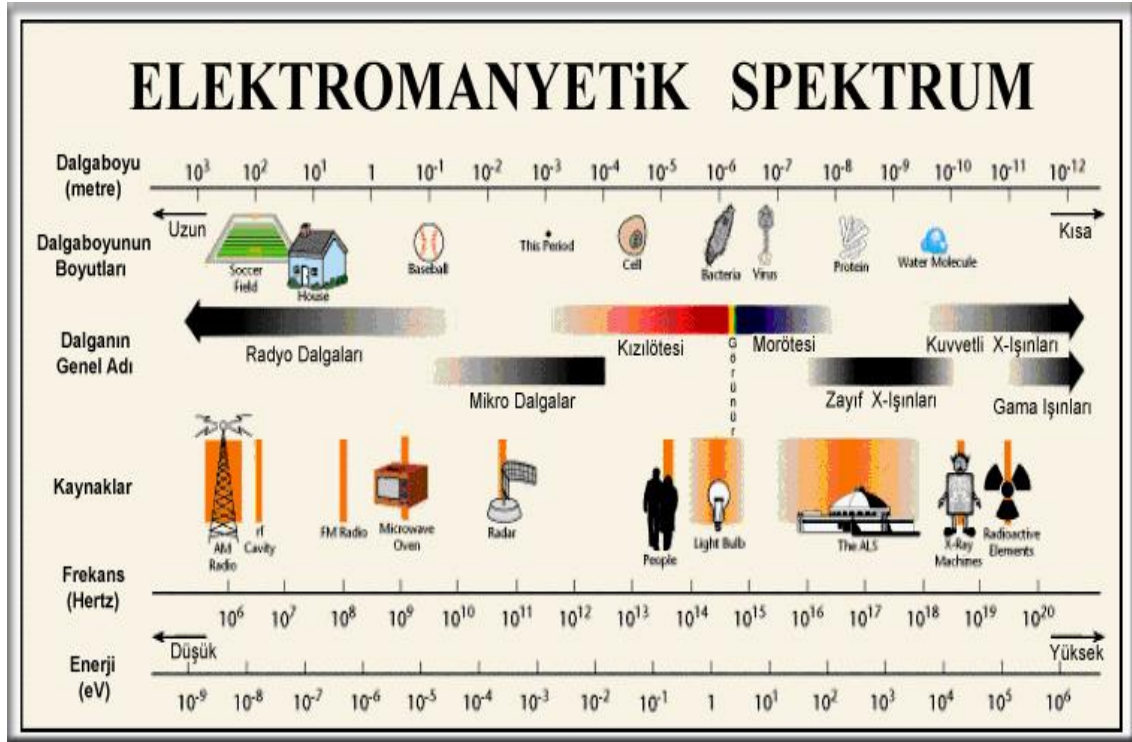
Sievert: 1 Gray'lık X ve Gama Işınlarıyla aynı biyolojik etkiyi meydana getiren radyasyon miktarı olarak tanımlanır.

1.4.3. Elektromanyetik Radyasyon

Elektromanyetik spektrum, fizik kurallarınca mümkün kılınan tüm elektromanyetik radyasyonu ve farklı ışınımlardan açığa çıkan dalga boyları veya frekanslarına göre bu spektrumdaki yerlerini ifade eden kavram olarak açıklanır. Herhangi bir maddenin elektromanyetik spektrumu, madde tarafından çevresine yayılan net elektromanyetik radyasyonu tanımlar. Parçacık ve dalga tipi radyasyonları iki gruba ayırmamız mümkündür. Bunlar, “iyonlaştırıcı olan” ve “iyonlaştırıcı olmayan” radyasyonlardır. Bu bölümde iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan Radyasyonu da açıklayacak olursak;

- **İyonlaştırıcı Radyasyon;** Dokularımızda bulunan molekül yapılarından elektron kopararak değişiklik yapabilen, yüksek frekanslı ve yüksek enerjili olan X ışınları ve gama ışınlarıdır. İyonlaştırıcı radyasyona gündelik hayatımızda çok düşük seviyede de olsa maruz kaldığımız bilinmektedir.
- **İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon;** Düşük frekanslı, düşük enerjili elektromanyetik dalgalardır.

Yüksek enerjili elektromanyetik ışımının madde ile etkileşimi üç temel olaya sebep olmaktadır. Bunlar; Fotoelektrik olay, Compton Saçılması ve Çift Oluşumu 'dur. Şekil 1.3.'te Elektromanyetik Radyasyon ve Spektrum bölgesi gösterilmektedir.



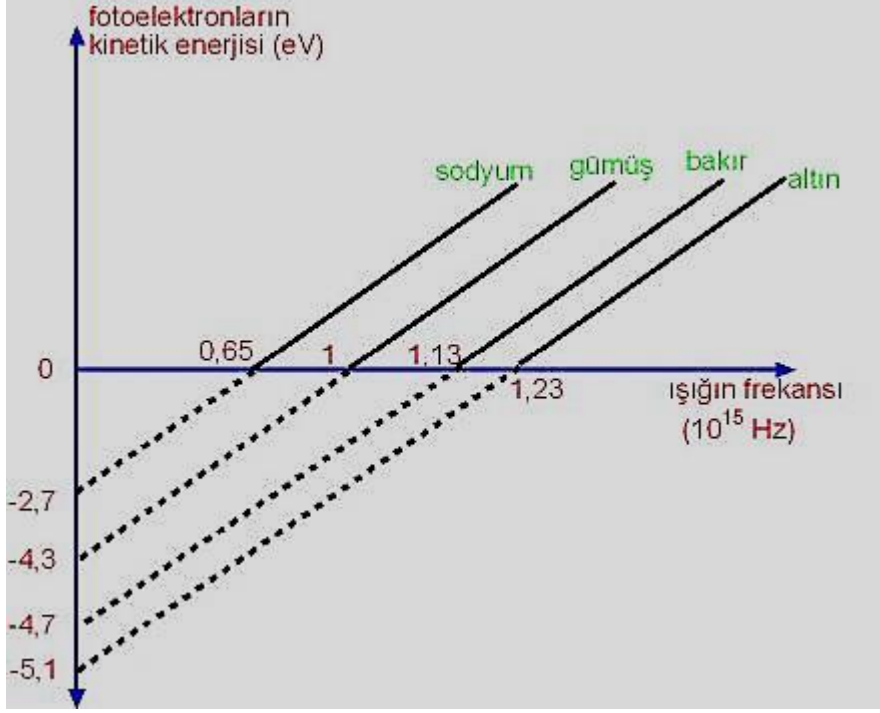
Şekil 1.3. Elektromanyetik radyasyon ve spektrum

1.4.3.1. Fotoelektrik Olay

Fotoelektrik olayı, bir kaynaktan yayılan yüksek enerjili elektromanyetik dalganın (morötesi ışın veya x-ışını) metal yüzeyine düşmesi sonucu maddeden elektron yayınlanması olayı olarak tanımlanabilir. Bu arada metal yüzeyden sökülen elektronlara foto elektron adı verilmektedir. Elektron kopmasına neden olan ışık taneciklerine foton adı verilmektedir. Işık metal yüzeylere çarpınca bu fotonlar enerjilerini elektronlara aktararak yok olur, fotondan alınan bu enerji, elektronun bağlı bulunduğu atomdan kopmasına sebep olur.

Işık frekansı ile elektronun kinetik enerjisi arasında ortaya çıkan ilişkiyi görmek için bu değerlerin bazı metaller için grafikleri Şekil 1.4'te gösterilmiştir. Grafiklerin yatay eksen üzerinden başlaması, frekansın ancak belirli bir değerden itibaren elektron sökülebileceğini ifade etmektedir. Maddeden elektron sökülebilmesi için, frekans belli bir değerden daha az olmaması gereklidir. Doğruların uzantıları alındığında düşey eksenin negatif bölgesinden geçmektedir. Frekans sıfır olduğunda foto elektronlar negatif enerjiye sahip olur. Yani onlara bu enerji kadar enerji verilirse sadece kinetik enerjileri sıfırlanır. Bunun anlamı elektronların yüzeye bu enerji ile bağlı oldukları

anlamına gelir. Bu enerjiler elektronu yüzeye bağlayan enerjilerdir. Fotoelektrik olay ışığın tanecikli yapıda olduğunu göstermesi açısından oldukça önemlidir. 0,5 MeV'den daha küçük enerjili fotonların diğer elementler tarafından soğrulmasında bu olay oldukça önemlidir.



Şekil 1.4 Bazı Metaller için Foto Elektrik olayı

$$E_{foton} = h\nu \text{ (Gönderilen Fotonun Toplam Enerjisi)} \quad (1.1)$$

E_b = Elektronun Bağlanma Enerjisi

$$E_k = \frac{1}{2} mV^2 \text{ (Elektronun Kinetik enerjisi)}$$

$$E_{foton} = E_b + E_k \quad (1.2)$$

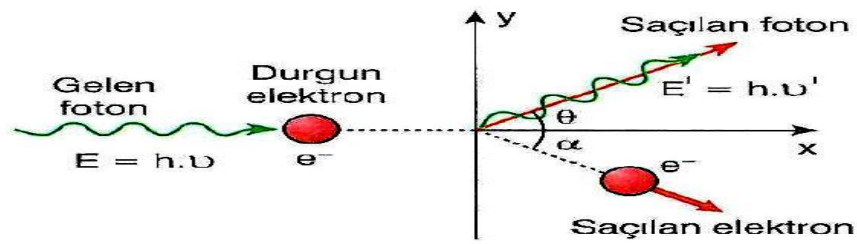
Burada E_k : kinetik enerji, $h\nu$: gelen fotonun enerjisi, E_b :elektronun bağlanma enerjisidir. Fotoelektrik etki $E_b > h\nu$ halinde gerçekleşmemektedir.

1.4.3.2. Compton Saçılması

Compton saçılması, yüksek enerjili X ışınlarının fotonu ile atomun serbest elektronunun çarpıştırılması sonucu elektronun ve fotonun Şekil 1.5. teki gibi saçılması olayıdır. X ışını fotonlarından biri karbonun serbest elektronlarından birine çarptığında saçılan elektron ϕ açısı ile fırlarken gelen foton θ açısı ile saçılır. Çarpışma esnek çarpışma olduğu için hem momentum hem de enerji korunmaktadır. Foton, elektronla elastik çarpışma yaparak enerjisinin ve momentumunun bir kısmını elektrona verir ve düşük enerjili bir foton olarak başka doğrultuda yoluna devam eder. Bu sayede açığa çıkan elektrona Compton elektronu, bu olaya da Compton olayı adı verilir. Foton enerjisinin bir kısmını elektrona aktararak yoluna devam eder. Foton ve elektron arasında oluşan açı fotonun enerjisine bağlıdır. Gelen fotonun dalga boyu ile saçılan fotonun dalga boyu arasındaki fark, (1.3) eşitliği ile ifade edilir.

$$\Delta\lambda = \lambda' - \lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos\theta) \quad (1.3)$$

Denklem (1.3) 'te λ ve λ' ortama gelen ve saçılan fotonların dalga boylarını temsil eder, m_e elektronun durgun kütlesi, c ışık hızı ve θ açısı da çarpışma sonucu saçılma açısını ifade etmektedir.

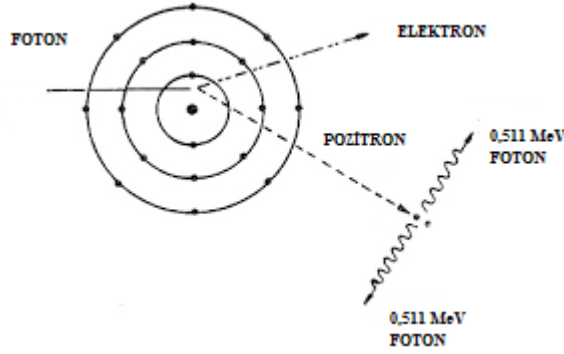


Şekil 1.5. Compton Saçılması

1.4.3.3. Çift Oluşumu

Bir maddeye gelen yeterli enerjiye sahip bir foton madde tarafından soğurulur ve zıt elektrik yüklü iki parçacık açığa çıkar. Bu parçacıklardan biri elektron öteki pozitronudur. Elektron ile pozitronun kütleleri eşit, yükleri zıt işaretlidir. Bir elektronun

veya pozitronun durgun kütle enerjisi 0.511 MeV dir. Elektron enerjisinin tümünü yitirene kadar çeşitli çarpışmalar yapar, pozitif yüklü pozitron ise bir yörünge elektronu ile birleşir ve enerjileri 0.511 MeV olan zıt yönlü salınan iki foton meydana açığa çıkar. Çift oluşumu olayının meydana gelebilmesi için gelen fotonun enerjisinin en az (1.02 MeV) değerinde olması gerekir.



Şekil 1.6. Çift Oluşumu

1.5. GENEL BİLGİLER

1.5.1. Elektron Paramanyetik Rezonans Tekniği

1.5.1.1. Açısal Momentum ve Spin Manyetik Moment

Klasik fizikte, sürekli değerler alabilen, yönü parçacığın dönme düzlemine dik olan ve ölçülebilen büyüklük açısal momentum olarak tanımlanır. Kuantum fiziğinde ise açısal momentum sadece belirli değerleri alabilen kesikli enerjileri olan yönlü bir büyüklük ya da işlemci olarak tanımlanmaktadır.

xy düzleminde v hızı ile dönme hareketi yapan bir parçacık için açısal momentum klasik olarak,

$$L_z = (r \times P)_z = mvr_0 \quad (1.4.1)$$

ifade edilir. Burada r yörüngenin yarıçapını, v hızı ve m ise bu yörüngede v hızıyla dönme hareketi yapan parçacığın kütleini göstermektedir. Bu parçacığın dairesel yörüngede oluşturacağı akım,

$$I = \frac{qv}{2\pi r_0} \quad (1.4.2)$$

Denklem (1.4.2) deki formülle ifade edilir. Oluşan bu akım sonucu dönme düzlemine dik bir dipol moment meydana gelir. Parçacığın yörüngesinin alanı A seçilirse üzere dipol momentin değeri, denklem (1.4.3) ile verilir.

$$\mu_z = IA \quad (1.4.3)$$

$A = \pi r^2$ değeri Denklem 1.4.2 ve Denklem 1.4.3'te kullanılırsa,

$$\mu_z = \frac{qvr_0}{2} \quad (1.4.4)$$

elde edilir. Denklem (2.1.4) “ \mathbf{m} ” ile çarpılıp bölünürse,

$$\mu_z = \frac{mqvr_0}{2m} = \mu_z = \frac{q}{2m} mvr_0 = \frac{q}{2m} L_z \quad (1.4.5)$$

elde edilmiş olur. Bohr manyetonu $\beta = \frac{q\hbar}{2m}$ olarak tanımlanırsa Denklem (1.4.5)

denklem (1.4.6)'da ki şekilde tanımlanır,

$$\mu_z = \beta \frac{L_z}{\hbar} \quad (1.4.6)$$

Açısal momentumun değeri kuantumludur ve $L_z = m_l \hbar$ olarak tanımlanır. Burada m_l $+l$ 'den $-l$ 'ye $(2l+1)$ değer alır ve yörüngesel manyetik kuantum sayısı olarak adlandırılır. $L_z = m_l \hbar$ Denklem (1.4.6)'da yazılırsa,

$$\mu_z = g\beta m_l \quad (1.4.7)$$

ortaya çıkar. Denklem (1.4.7)'de ki g katsayısı Lande g faktörü veya spektroskopik yarıma faktörü olarak isimlendirilir. Serbest elektron için g değeri 2'dir. Ancak relativistik katkılarla bu değer 2.0023 olarak bulunur. Elektronlar bir atomun çekirdeği etrafında dönerken yörüngesel açısal momentumun yanında spin açısal momentumuna da sahiptir. Elektronun kendine özgü açısal momentumu S ile verilir ve yörüngesel dipol moment tanımından hareketle spin manyetik moment,

$$\mu_s = g\beta S_z \quad (1.4.8)$$

olarak bulunur. Spin açısal momentumun z bileşeninin, S_z kuantum değerleri $\hbar m_s$, Denk. (2.1.8)'de yazılırsa,

$$\mu_s = -g\beta m_s \quad (1.4.9)$$

olarak düzenlenir. m_s kuantum değeri +S'den -S'ye kadar değerler alır. Verilen denklem gruplarında elektronun ve çekirdeğin manyetik momentleri Denklem (1.4.10)'da verilmiştir.

$$\mu_N = -g_N \frac{e\hbar}{2m_p} I = -g_N \beta_N I \quad \mu_e = -g_e \frac{e\hbar}{2m_p} S = -g_e \beta_e S \quad (1.4.10)$$

Verilen denklemlerde I ve S çekirdeğin ve elektronun spin açısai momentum vektörleridir. m_e ve m_p elektron ve protonun kütesini ifade eder.

1.5.1.2. Bir dış Manyetik Alanda Serbest Elektron ve Rezonans şartı

Şiddeti \mathbf{H} olan bir dış manyetik alanda manyetik dipol momenti $\boldsymbol{\mu}$ olan bir parçacığın alanla etkileşme enerjisi,

$$E = \boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{H} = \mu H \cos \theta \quad (1.4.11)$$

olur. Burada θ , manyetik alan vektörü \mathbf{H} ile manyetik moment vektörü $\boldsymbol{\mu}$ arasındaki açıdır. Manyetik alanı z doğrultusunda seçecek olursak,

$$H = H_z k \quad (1.4.11a)$$

olarak yazılır. Serbest elektronun spin açısai momentumu $m_s = \pm \frac{1}{2}$ değerlerine aynı

enerjiye karşılık gelir ve bu enerji durumuna dejeneredir denir. Bu nedenle spin alanla aynı ve zıt yönelimlere sahip olur. Böylece

$$E_1 = \frac{1}{2} g_e \beta_e H = E_+ \quad (1.4.12 a)$$

ve
$$E_2 = -\frac{1}{2} g_e \beta_e H = E_- \quad (1.4.12 b)$$

değerlerine sahip iki farklı enerji seviyesi oluşur

$$\Delta E = E_+ - E_- = g\beta H_z \quad (1.4.12c)$$

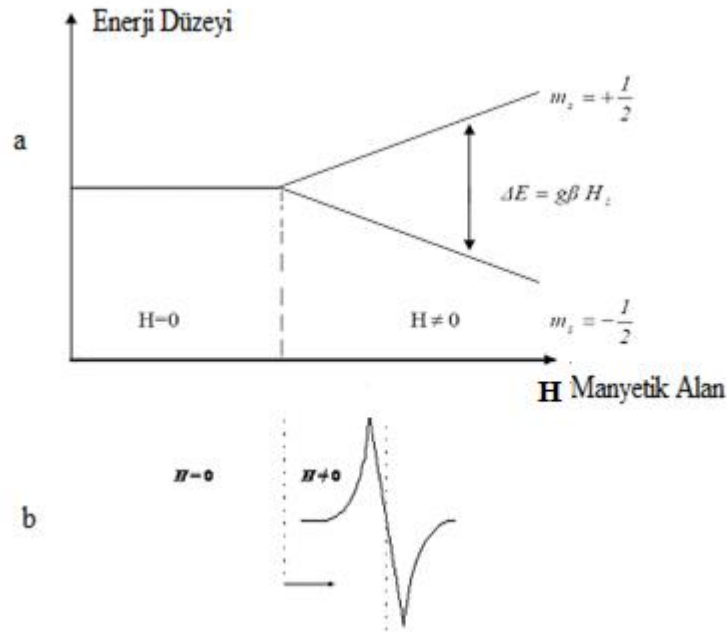
ve denklem (1.4.12c) ile verilir.

Zeeman enerji seviyeleri arasında bir geçiş olabilmesi için sisteme $\Delta E = h\nu$ enerjili bir elektromanyetik dalga gönderilmelidir. Bunun sonucunda denklem (1.4.13) elde edilir.

$$\Delta E = h\nu = g\beta H \quad (1.4.13)$$

Denklem (1.4.13) ile Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) için gerekli olan şartlar oluşturulur. EPR ile bu şartın sağlandığı geçişler gözlenir.

Şekil 1.7.'de görüldüğü gibi dejenerelik manyetik alan uygulandığında kalkar ve enerji düzeyleri yarılr. Zeeman enerji düzeyleri de denen bu geçişlere EPR denir. EPR sisteminde doğal frekans Larmor Frekansı, dış etken ise Mikrodalga (MD) dır. Rezonans koşulu manyetik alan ile MD frekansını birbirine bağlayan çizgisel bir bağıntıdır. MD frekansı veya dış manyetik alan değerlerinden birisinin sabit tutulup diğerinin değiştirilmesi ile rezonans durumu sağlanır. EPR spektrometrelerinde çoğunlukla, frekans sabit tutulur ve manyetik alan değiştirilir. Bunun nedeni manyetik alanın değişimini sağlamanın frekansı değiştirmekten daha kolay olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 1.7. a) Manyetik alanda Zeeman enerji seviyelerinin yarılması

b) Soğurma Rezonans Sinyalinin birinci türevi

Elde edilen bu sonuç Elektron Paramanyetik Rezonans olarak adlandırılır. Teknik nedenlerden dolayı genellikle soğurmanın birinci türev veya ikinci türev eğrisi çizdirilir. EPR geçişleri rezonans koşulunun sağlandığı H_z manyetik alanı ve frekansında gözlenir. Serbest elektron için $g = 2.0023$ olup $\nu = 9.5$ GHz frekanslı bir mikrodalga için EPR geçişi, $H_z = 3390$ Gauss'ta gözlenir.

1.5.2. Spin Hamiltoniyeni ve EPR Spektroskopisinden Elde Edilen Bilgiler

Bir atom ve molekül için en genel spin hamiltoniyeni farklı enerji seviyelerine karşılık gelen terimlerden oluşur. Mikro dalga bölgesine karşılık gelen hamiltoniyen terimleri,

$$H = \beta \vec{H} g \vec{S} - \beta_N \vec{H} g_N \vec{I} + \vec{S} \vec{A} \vec{I} + \vec{S} \vec{D} \vec{S} + \vec{I} \vec{Q} \vec{I} + \lambda(r) \vec{L} \vec{S} + \dots \quad (1.4.14)$$

Denklem 1.4.14 te ki ;

Birinci terim $\beta \vec{H} g \vec{S}$ dış manyetik alan ile elektron spinini arasındaki etkileşmeyi temsil eden *elektron Zeeman terimidir*.

İkinci terim $\beta_N \vec{H} g_N \vec{I}$ dış manyetik alan ile çekirdek spinini arasındaki etkileşmeyi temsil eden *çekirdek Zeeman terimidir*.

Üçüncü terim $\vec{S} \vec{A} \vec{I}$ elektron spinini ile çekirdek spinini arasındaki etkileşmeyi temsil eden aşırı ince yapı terimidir.

Dördüncü terim $\vec{S} \vec{D} \vec{S}$ iki veya daha fazla elektron spinleri arasındaki etkileşmeyi temsil eden ince yapı terimidir.

Beşinci terim $\vec{I} \vec{Q} \vec{I}$ çekirdek spinleri arasındaki çekirdek dört kutup terimidir.

Altıncı terim $\lambda(r) \vec{L} \vec{S}$ spin-yörünge etkileşmesini temsil eder.

Bazı özel durumlarda bu terimlere ek olarak, sıcaklığa bağlı spin-dönme, manyetik alan-yörünge ve kristal alanı gibi terimler de eklenebilir. İlgilenilen konuya bağlı olarak uygun terimler göz önüne alınır, diğerleri ihmal edilir. Bu seçim tamamen problemin niteliğine bağlıdır.

EPR spektroskopisinden elde edilen bilgiler, yukarıda belirtilen spin hamiltoniyenindeki çeşitli değişkenler ve bu değişkenlerin özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir.

Radikallerin sahip olduğu eşleşmemiş elektronla ilgili olarak radikali karakterize eden “g spektroskopik yarıma çarpanı” (çizginin yeri), eşleşmemiş elektronun üzerinde lokalize olduğu çekirdek ve komşu çekirdeklerle etkileşmelerinin büyüklüğünü gösteren “aşırı ince yapı etkileşme sabiti a (çizgiler arası uzaklık)”, aşırı ince yapı veren çekirdek

sayısı (çizgi sayısı), rezonans çizgisi altında kalan alan (çizgi şiddeti), radikal konsantrasyonları ve bu radikallerin yaşam süreleri gibi özellikler yardımı ile radikallerin türleri ve yapılarına ilişkin özelliklere ait bilgiler elde edilebilir.

1.5.2.1. g Spektroskopik Yarıma Çarpanı

Atomların çoğunda elektronların hareketinden kaynaklanan bir manyetik momentleri vardır. Bu durumda bir \mathbf{H} dış manyetik alanı uygulandığında, atomun enerji düzeylerinde \mathbf{H} kadar bir değişme meydana gelir. Bir dış manyetik alan içinde bulunan atomların spektrum çizgilerinin yarılması olayına Zeeman Olayı denir.

Elektron paramanyetik rezonansa g çarpanı, yerel alanla örneğe uygulanan \mathbf{H} manyetik alanı arasındaki farkın bir ölçüsüdür ve paramanyetik merkezin çevresi hakkında bilgi verir. Bir serbest elektron için rezonans koşulu $\Delta E = h\nu = g\beta H$ dir ve $g_e = 2$ 'dir. Bir radikal veya kompleks bir bileşikte olduğu gibi bir ortamda elektron, uygulanan \mathbf{H} alanından başka yerel alanlardan da etkilenir. Uygulanan alan ile yerel alan arasındaki fark g çarpanı içinde saklıdır ve rezonans koşulunda g_e yerine g yazılır. Böylece, eğer elektron moleküler bir yörüngede değilse, $g = g_e$ ve elektron bir atoma aitse; $g = g_j$ yani Lande g çarpanı olur. Elektronun, manyetik alanda spinden dolayı sahip olacağı Hamiltoniyen,

$$H_{SH} = g \beta H \cdot S \quad (1.4.15)$$

şeklinde verilir.

Elektronun serbest olması nedeniyle atomun ya da atomun bulunduğu yapı tarafından oluşturulmuş alanlardan etkilenmemesi anlamına gelmektedir. Bu durumda spinde, yörüngesel açısal momentum ve toplam açısal momentum çiftlenim gösterir. Bu çiftlenim Russell-Sounders çiftlenimi olarak adlandırılır. Buna göre toplam spin ve yörüngesel açısal momentum değerleri aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$S = \sum_i S_i \quad \text{ve} \quad L = \sum_l L_l \quad (1.4.16)$$

Toplam açısal momentum ise Denklem 1.4.17 ile verilir,

$$J = L + S \quad (1.4.17)$$

Toplam açısal momentum olan J değeri $J = L + S$ ve $J = L - S$ aralığında değerler alır ve g spektroskopik yarıma çarpanı,

$$g = 1 + \frac{J(J+1) + S(S+1) - L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (1.4.18)$$

Denklem (1.4.18) ile verilir. Serbest elektron için ($L = 0$) $g_e = 2$ olması beklenirken, göreceli hareket etkisiyle $g_e = 2.0023$ olur. Göreceli Dirac denkleminin çözümünden bu değer kuramsal olarak $g_e = 2.002319288$ bulunmuştur (Harriman 1978).

1.5.2.2. Aşırı İnce Yapı (a.i.y.) Etkileşmesi

Bir paramanyetik merkezde eşlenmemiş elektron, sadece dışarıdan uygulanan bir manyetik alanla etkileştiğinde, EPR spektrumunda tek bir çizgi gözlenir. Bu durum, spektrumda sadece yapının g değeri hakkında bilgi verir. Eğer spektrumda birden fazla çizgi varsa, bu spektrumun oluşmasını sağlayan farklı etkilerin olduğunu gösterir. Bu etkileşmelerin varlığını açıklayabilmek için bir tek eşlenmemiş elektron içeren molekülü göz önüne alalım. Böyle bir moleküldeki elektron için ilk etkileşme yakınındaki çekirdeklerden kaynaklanır. Bu çekirdekler iç açısal momentumuna sahip olduklarından çekirdek kuantum sayıları $0, 1/2, 1, 3/2, \dots$ değerlerinden biri olacaktır.

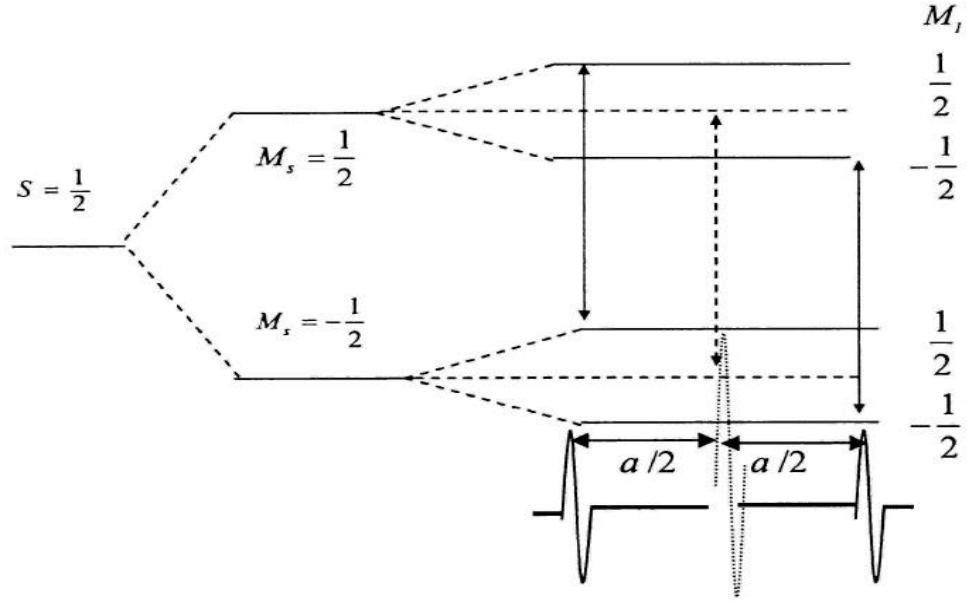
Paramanyetik bir merkezde ya da radikalın yapısında bulunan eşlenmemiş elektron dışarıdan uygulanan manyetik alan ile etkileşirse, Elektron Paramanyetik Spektrumun (EPR)'da bir çizgi gözlenir. Bu çizgi spektrumda ilgilenilen yapının sadece g değeri hakkında bilgi verir. Eğer spektrumda birden fazla çizgi varsa, farklı etkileşmeler olduğu anlaşılır. Eşlenmemiş elektronun bağlı bulunduğu çekirdek veya komşu çekirdeklerin spin kuantum sayılarının sıfırdan farklı olması durumunda atomun kendi çekirdeği ve komşu çekirdeklerin oluşturduğu manyetik alanların da etkisinde kalır. Böyle bir durumda en olası etkileşme aşırı ince yapı etkileşmesidir. Böylece elektrona etki eden toplam manyetik alan,

$$H_{et} = H + H_{\zeta} \quad (1.4.19)$$

Denklem 1.4.19'da H , dışarıdan uygulanan manyetik alan terimi, H_{ζ} ise çekirdeğin oluşturduğu yerel manyetik alandır. İçinde eşleşmemiş elektron bulunan bu yapı ile çekirdek arasındaki bu etkileşmeye aşırı ince yapı etkileşmesi denir.

Bir eşleşmemiş elektron ile bir proton arasında, yönelimden bağımsız olarak ortaya çıkan etkileşmeye izotropik spin-spin etkileşmesi ya da Fermi etkileşmesi denir.

Aşırı ince yapı etkileşmesi izotropik olabileceği gibi, anizotropik (eşleşmemiş elektron ile çekirdek arasındaki dipol-dipol etkileşmesinin yönelime bağlı olduğu durum) da olabilir. Çekirdek manyetik kuantum sayısı M_I ($2I+1$) tane değer alacağından yerel manyetik alanda $(2I+1)$ tane değer alacak ve EPR çizgileri de $(2I+1)$ tane çizgiye yarılacaktır.



Şekil 1.8. $S = \frac{1}{2}$ ve $I = \frac{1}{2}$ spinli bir sistemde geçişler

1.5.2.3. İzotropik Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi

Elektron ile çekirdek arasındaki aşırı ince yapı etkileşmesi, iki spin sistemi arasındaki dipol-dipol etkileşmesi olduğundan, manyetik momentleri μ_1 ve μ_2 olan iki dipol göz önüne alınırsa; klasik elektromanyetik teoriye göre, bu manyetik momentlerden biri diğerinin bulunduğu yerde bir manyetik alan oluşturacaktır. Bu iki dipol arasındaki etkileşme Hamiltoniyeni,

$$H = \mu_1 \cdot \mu_2 / r^3 - 3/r^5 (\mu_1 r_1) \cdot (\mu_2 r_2) - \mu_i / 3.r \quad (1.4.20)$$

Denklem 1.4.20 deki gibi yazılır. Sistemde N tane dipol olduğunda, bu dipollerin tümünün oluşturduğu yerel alanın toplamı göz önüne alınır. Böyle bir sistemdeki dipol-dipol etkileşmesine karşılık gelen enerji;

$$E_D = -\vec{H}_{yerel} \cdot \vec{\mu}_z \quad (1.4.21)$$

$$H_{yerel} = \frac{(3 \cos^2 \theta - 1)}{r^3} \mu_z \text{ olduğundan,}$$

$$E_D = \frac{(1 - 3 \cos^2 \theta)}{r^3} \mu_z \quad (1.4.22)$$

olacaktır. Elektron üzerine yerel alanın katkısı θ açısına bağlı olarak dış alana ilave veya fark şeklinde olabilir. Denklem 1.4.21'e göre yerel manyetik alan büyük ölçüde yöneline bağlıdır. Elektron uzayda bir noktada yerleşik olmadığı için elektronun etkisinde kaldığı toplam yerel manyetik alan, onun tüm uzaydaki yönelimleri üzerinden alınması durumunda ortalama değere yakın olacaktır. Eğer elektron s atomik yörüngesinde olduğu gibi eşit yönelmelere sahip ise ortalama yerel alanın değeri için, bir küre yüzeyi üzerinden $\cos^2 \theta$ 'nin ortalaması,

$$\langle \cos^2 \theta \rangle = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \cos^2 \theta \sin \theta d\theta d\phi}{\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \sin \theta d\theta d\phi} = \frac{1}{3} \quad (1.4.23)$$

olur. Denklem 1.4.21 de bu değerler yerine yazılırsa Hyerel ortadan kalkar. Buradan da s yörüngesindeki elektron dağılımı küresel simetrik olduğundan aşırı ince yapı (a.i.y) yarılmasının kaynağının dipolar etkileşme olmadığı söylenebilir. Fermi etkileşmesinin oluşabilmesi için elektronun, çekirdeğin içinde bulunabilme olasılığının sıfırdan farklı olması gerekir. Elektronun s atomik yörüngeleri bu koşulu sağlar. Ancak elektronun p, d, f, atomik yörüngelerde bulunması bu koşulu sağlamaz. Çünkü p, d, f,...yörüngelerinin hepsi çekirdekte düğümlere sahiptir. Fermi, bir elektronlu sistemler için izotropik etkileşme enerjisinin,

$$E_{izo} = -\frac{8\pi}{3} \mu_N \mu_e |\Psi(0)|^2 \quad (1.4.24)$$

ile verildiğini göstermiştir. Denklem 1.4.24'te $|\Psi(0)|^2$, elektronun çekirdekte bulunma olasılığıdır. Elektron ve çekirdeğin manyetik dipol momentlerinin etkileşme enerjisi, spin vektörleri cinsinden,

$$\mu_N = g_N \beta_N \vec{I} \quad \mu_e = -g \beta \vec{S} \quad (1.4.25)$$

$$H_{SI}^F = \frac{8\pi}{3} g g_N \beta \beta_N |\Psi(0)|^2 \vec{S} \cdot \vec{I} \quad (1.4.26)$$

olur. Sabitler a ile gösterilirse,

$$H_{SI}^F = a \vec{S} \cdot \vec{I} \quad (1.4.27)$$

olur. a izotropik a.i.y.etkileşmesidir ve elektronun çekirdek içinde bulunma olasılığı $|\Psi(0)|^2$ ile orantılıdır. Bu değer, aşırı ince yapı etkileşmesinin varlığında ardışık geçişler arası farkın bir ölçüsüdür. Teorik olarak birçok paramanyetik iyonda ve serbest radikallerde izotropik ince yapı etkileşmesinin gözlenmemesi gerekir. Fakat bir manyetik sistemi belirleyen taban düzeyi; elektronlar arasındaki karşılıklı itme kuvveti nedeniyle, sistemin uyarılmış düzeyi ile bir etkileşmeye girerse, bu manyetik sistemde yapısal etkileşme olarak ortaya çıkar. Bu yapısal etkileşme neticesinde uyarılmış düzeyde az da olsa bir elektron dağılımı oluşur. Manyetik sistemin uyarılmış düzeyi s atomik yörüngesine benzemesi durumunda izotropik ince yapı yarılması ortaya çıkar.

1.5.2.4. EPR'de Çizgi Sayısı ve Şiddet Dağılımları

EPR de izinli geçişler dikkate alındığında, eşleşmemiş elektron, çekirdek spini I olan bir çekirdekle etkileştiğinde şiddet dağılımı özdeş $2I + 1$ tane çizgi verecektir. Eğer elektronun etkileştiği özdeş n tane çekirdek varsa bu durumda şiddetleri özdeş olmayan, $2nI + 1$ tane çizgi ortaya çıkar. Ortamda birinci gruba özdeş olmayan, ikinci bir çekirdek grubunun daha bulunması çizgi sayısını $(2n_1 I_1 + 1)(2n_2 I_2 + 1)$ şeklinde değiştirecektir. Burada n_1 ve I_1 birinci grubun, n_2 ve I_2 ise ikinci grubun çekirdek sayılarını ve çekirdek spinlerini göstermektedir. Dolayısıyla ortamda elektronun etkileşebileceği birçok çekirdek grubunun bulunması durumunda çizgi sayısı,

$$(2n_1 I_1 + 1)(2n_2 I_2 + 1) \dots (2n_N I_N + 1) \quad (1.4.28)$$

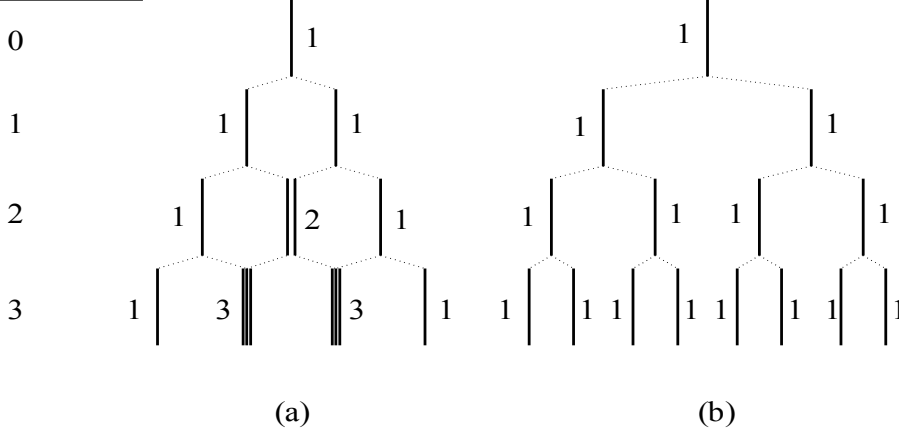
Çekirdek spinleri $I = \frac{1}{2}$ olan üç çekirdeğe kadar bu çizgilerin ortaya çıkışı özdeş

ve özdeş olmayan gruplar için Şekil 2.4.'te verilmiştir. $I = \frac{1}{2}$ için şiddet dağılımı

Binom dağılımına uyar. Farklı çekirdek spin durumları için, farklı sayıda çekirdek

gruplarının çizgi şiddet dağılımları Çizelge 2.1 de verilmiştir. (Sütçü, 2014)

n (çekirdek sayısı)



Şekil 1.10. Çekirdek spinleri $I=1/2$ olan çekirdekler için $n=3$ değerine kadar, a) özdeş çekirdekler, b) özdeş olmayan üç çekirdek için çizgi sayısı ve şiddet dağılımı

Çizelge1.1. Farklı sayıda çekirdek gruplarının, değişik çekirdek spin durumları için çizgi şiddet dağılımları

| Çekirdek spini (I) | Çekirdek sayısı (n) | Çizgi şiddet dağılımları | Çizgi sayısı |
|------------------------|-------------------------|--|--------------|
| 0 | $n=1,2,3,\dots$ | 1 | 1 |
| 1/2 | 1 | 1 | 2 |
| " | 2 | 1 1 | 3 |
| " | 3 | 1 3 1 | 4 |
| " | 4 | 1 6 3 1 | 5 |
| " | 5 | 1 10 6 4 1 | 6 |
| " | 6 | 1 15 10 6 3 1 | 7 |
| " | 7 | 1 21 15 10 6 3 1 | 8 |
| " | 8 | 1 28 21 15 10 6 3 1 | 9 |
| " | 9 | 1 36 28 21 15 10 6 3 1 | 10 |
| " | 10 | 1 45 36 28 21 15 10 6 3 1 | 11 |
| " | 11 | 1 55 45 36 28 21 15 10 6 3 1 | 12 |
| 1 | 1 | 1 1 1 | 3 |
| " | 2 | 1 2 3 2 1 | 5 |
| " | 3 | 1 4 6 4 1 | 7 |
| " | 4 | 1 6 10 6 4 1 | 9 |
| 3/2 | 1 | 1 1 1 1 | 4 |
| " | 2 | 1 2 3 4 3 2 1 | 7 |
| " | 3 | 1 3 6 10 12 10 6 3 1 | 10 |
| " | 4 | 1 4 10 20 31 40 44 40 31 20 10 4 1 | 14 |
| 2 | 1 | 1 1 1 1 1 | 5 |
| " | 2 | 1 2 3 4 3 2 1 | 9 |
| " | 3 | 1 3 6 10 15 18 15 10 6 3 1 | 13 |
| " | 4 | 1 4 10 20 35 52 68 80 85 80 68 52 35 20 10 4 1 | 17 |
| 5/2 | 1 | 1 1 1 1 1 | 11 |
| " | 2 | 1 2 3 4 5 6 5 4 3 2 1 | 6 |
| 3 | 1 | 1 1 1 1 1 1 1 | 7 |
| " | 2 | 1 2 3 4 5 6 7 6 5 4 3 2 1 | 13 |
| 7/2 | 1 | 1 1 1 1 1 1 1 1 1 | 8 |
| " | 2 | 1 2 3 4 5 6 7 8 7 6 5 4 3 2 1 | 14 |

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Radyasyonun İlaçlarda Oluşturduğu Serbest Radikaller

K. Sütçü (2014) Doktora tezinde Sulfadimetoksin toz kristallerini 1-15 kGy doz aralığında gama ile ışınlayarak spektrumlarını elde etmiş. Bu doz aralığında elde edilen spektrumlarda örneğin g değerinde ve rezonans sinyal şeklinde önemli bir değişikliğin olmadığını, buna rağmen merkezi rezonans sinyalin şiddetinin gittikçe arttığını bulmuştur. Yapılan çalışmada verilen doz aralığında örneğin doz-cevap eğrisini elde ederek deneysel verilere en yakın matematiksel denklemler belirlenmiş. Bu verilere, uygun matematiksel denklemler arasındaki r korelasyon katsayılarının çok iyi bir uyum içerisinde olduğunu bulmuş. En düşük r^2 değerinin 0.9757 olduğu hesaplamıştır. Sulfadimetoksin 15 kGy ışınlanmış örneğinden elde edilen spektrumunu; 3.3 mT genişliğinde, deneysel spektrumun g değeri 2.0022 olarak hesaplamıştır.

N.İpek (2014) Doktora tezinde İmipramin örneğini 1-18,6 kGy doz aralığında gama ile ışınlayarak spektrumlarını elde etmiş. Bu doz aralığında elde edilen spektrumlarda örneğin g değerinde ve rezonans sinyal şeklinde önemli bir değişikliğin olmadığını, buna rağmen merkezi rezonans sinyalin şiddetinin gittikçe arttığını bulmuştur. Yapılan çalışmada verilen doz aralığında örneğin doz-cevap eğrisini elde ederek deneysel verilere en yakın matematiksel denklemler belirlenmiş. Bu verilere, uygun matematiksel denklemler arasındaki korelasyon katsayılarının çok iyi bir uyum içerisinde olduğunu bulmuş. En düşük r^2 değerinin 0.9837 olduğu hesaplamıştır. İmipramin örneğinde 15.2 kGy ışınlanmış elde edilen spektrumu örneğinde $\Delta H=7,4$ G, $g = 2.0001$, $a_1 = 16$ G ve $a_2=27,6$ G olarak hesaplamıştır.

Köseoğlu ve arkadaşları (2003) nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların gama radyasyonuna maruz bırakıldıktan sonra bu ilaçlarda oluşan kararlı yapılara sahip serbest radikalleri EPR tekniği ile incelemişlerdir. Oda sıcaklığında alınan EPR spektrumlarından $a.i.y$ değerlerini ve g -değerlerini hesaplamışlardır. Işınlama sonucunda dokuz örnekte oluşan serbest radikallere ait g -değerleri 2.0024'ten 2.0044'e kadar farklı değerler almıştır.

Ambroz ve ark. (2000) yapmış oldukları çalışmada; mikro kristal formundaki bir dizi ilacı gama radyasyonuna maruz bırakmış. Yaklaşık 8 haftalık bir depolama

süresinden sonra tüm ilaçlarda çeşitli paramanyetik merkezler oluştuğunu EPR ölçüleriyle belirlemişlerdir. Işınlanmamış ve 10 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin EPR spektrumları kaydedilmiştir. Işınlanmamış üç tane polikristal örneği (Nitrendipin, Nifedipin, Azatioprin) çok zayıf EPR merkezi rezonans sinyalleri göstermiştir. En yüksek radikal konsantrasyonu $2,1 \times 10^6$ spin/gram ile nimodipin örneğinde gözlenmiştir. Sekiz hafta sonra yapılan ölçümlerde rezonans sinyal şiddetlerinin eşit oranda azaldığı gözlenmiştir. Bu durum sonucunda örneklerde yalnızca bir tane kararlı radikal türünün oluşabileceği düşüncesine varılmıştır. Radikallere çalışılan örneklerin radikallerine ait g değerleri izotropik olan örnekler 2.0012-2.0110 arasında farklı değerler almıştır. Çizgi genişlikleri ise 9.1 G ve 23.2 G aralığında değişen değerler almıştır.

Damain (2003) çalışmasında anti-emetik ilaçlar gama ışınları ile ışınlanmış ve oda sıcaklığında EPR spektrumları kaydedilmiştir. Bazı spektroskopik özellikler, radikal yapısı ve absorblanmış doza bağlı olarak EPR merkezi rezonans sinyallerinin analizinden doz cevap eğrisi elde edilmiştir. Alınan spektrumlardan tek bir rezonans sinyal gözlenmiş, çizgi genişliği 0.2 mT ve $g=2.0047$ olarak hesaplanmıştır. Simülasyon çalışmaları sonucu hesaplanan spektroskopik parametre değerleri metoklopramid örneğinde oluşan tek radikal için $g=2.0047$ olarak hesaplanmıştır. Odensetron örneğinin EPR spektrumunda ise üç radikalden hesaplanan g değerleri sırasıyla; 2,0031, 2,0035 ve 2.009 olarak hesaplanmıştır.

Basly ve ark. (1997), 0-50 kGy aralığında ritodrin hidroklorürü gama ile ışınlayarak, EPR spektroskopisi yöntemiyle dozimetrik olarak çalışmışlardır. Işınlanan örneğin uzun erimli sönüm bulgularının incelenmesi sonucu sönümün iki fazlı davranış gösterdiğini, 30 gün sonunda sönüm eğrisinin lineer olduğunu ve serbest radikal sayısının da % 38 azalma gösterdiğini belirtmişlerdir.

Başka bir çalışmalarında (Basly ve M.Bernard 1997) ise elde ettikleri bu bulguları tertbutalin, fenoterol, orsiprenalin ve salbutamol ile karşılaştırarak depolama ömürlerinin sıcaklığa bağlı olup olmadıklarını incelemişlerdir. Bu ilaçları, gama ile ışınlayarak birkaç ay bozulmadan saklanabileceğini göstermişlerdir. İlaçların sterilizasyonu için kullanılan en iyi tekniğin iyonize radyasyon olduğunu EPR

spektroskopini kullanarak belirlemişlerdir. Bu ilaçların, gama ile ışınlanarak birkaç ay bozulmadan saklanabileceğini göstermişlerdir.

Polat ve Korkmaz'ın (2006) hazırlamış oldukları bir çalışmada gama ışınları ile ışınlanmış parasetamol ve vermidon örneklerinin dozimetrik özellikleri EPR incelenmesi yapılarak belirlenmiştir. Işınlanmamış parasetamol ve vermidon toz örneklerinin zayıf tek bir rezonans sinyal çizgisi verdiği ve spektroskopik parametrelerinin $g=2.0049 \pm 0.0006$ ve $\Delta H_{pp}=0.6\pm 0.02$ mT olarak hesaplandığı belirtilmiştir. Örnekler 2.5-25 kGy doz aralıklarında ışınlanarak doz cevap eğrileri oluşturulmuştur. 10 kGy dozda ışınlanmış parasetamol için EPR spektrum simülasyonundan karbon merkezli ve hidroksil merkezli iki farklı radikalın varlığı tespit edilerek bunlara ait g -değerleri ve a.i.y sabiti değerleri belirlenmiştir.

Ş. Çolak ve M. Korkmaz (2003) yaptıkları çalışmada antibakteriyel bir ilaç olan sülfatiazol örneğini farklı sıcaklıklarda, 5-50 kGy doz aralığında spektroskopisi yöntemini kullanarak incelemişlerdir. Işınlanmamış örnekte herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlanmış örneklerde 10 Rezonans sinyali olan karmaşık yapıda EPR merkezi rezonans sinyalleri elde etmişlerdir. Oda sıcaklığında farklı dozlarda ışınlanmış sülfatiazol örneğinin spektrumu incelendiğinde g değeri 2.0045 ve iki rezonans sinyal tepesi arası uzaklığı 5.2 G olan merkezi bir rezonans sinyali gözlenmiştir. Absorplanan radyasyon doz miktarındaki artış spektrumun şeklini değil şiddetini değiştirmiştir. Bu sebeple sülfatiazol örneği için ışınlama dozunun spektrum şeklini değiştirmede önemli olmadığı belirtilmiştir. Gama ışınlarıyla ışınlanmış sülfasetamid-sodyum (SS) örneğinde oluşan radikallerin radyosterilizasyon ve dozimetrik özellikleri oda sıcaklığında ve farklı sıcaklıklarda 5-50 kGy doz aralığında EPR tekniği kullanılarak oluşturulan doz cevap eğrilerinde $I = I_0(1-e^{-aD})$ fonksiyonu kullanılarak oluşturulan kuramsal doz cevap eğrisinin deneysel bulgularla en iyi uyumu gösterdiği belirtilmiştir. 90 günlük periyotta farklı zaman aralıklarında alınan spektrumların incelenen rezonans sinyal piklerinin zamanla değişim bulgularına en iyi uyum dört exponansiyel fonksiyonun toplamı olan exponansiyel sönüm fonksiyonuna uyarlanmıştır. Farklı değerlerdeki sönüm sabitleri belirlenmiştir. Simülasyon çalışmaları sonucunda gösterilen dört radikal türüne ait spektroskopik parametreler belirlenmiştir. Elde edilen g değerleri 2.0031 ve 2.0092 aralığında değişmiştir.

Basly ve ark. (1997) latamoksef ve seftriakson adlı ilaçlar için radyo sterilizasyon dozimetrik çalışması yapmışlardır. (5-20 kGy aralığında) 25 kGy deki radyasyondan sonra serbest radikallerin algılama sınırları latamoksef için 140 gün; seftriakson için 115 gün olarak belirlenmiştir. Aydaş ve ark. (2008) dozimetrik potansiyelini belirlemek amacıyla 1-25 kGy doz aralığında ışınlanmış süspansiyon ve kapsül haldeki Sefadroksil Monohidrat (SM) örneklerini EPR tekniği ile incelemişlerdir. Işınlanmamış örneklerde hiçbir EPR Rezonans sinyali gözlenmemiştir. 15 kGy doz değerinde ışınlanmış örnekler için 100 günlük bekletme zamanı sonunda alınan spektrumların rezonans rinyal piklerinde çok az azalmalar gözlenmiştir. Radyasyon dozuyla orantılı olarak artış gösteren rezonans sinyal şiddetlerine ait doz cevap eğrileri ve radikallerin sönüm zaman eğrilerinin incelenmesi ile Sefadroksil Monohidrat (SM) örneğinin her iki halde de (kapsül ve süspansiyon) normal ve kaza dozimetresinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. ExtraVit M adlı besin takviyesi 1-10 kGy doz aralığında gama ışınlarıyla ışlandıktan sonra EPR spektroskopisi ile çalışılmıştır.

3.MATERYAL VE METOT

3.1. EPR Spektrometresi

Bir EPR spektrometresi $h\nu = g\beta H$ Rezonans şartını sağlayacak biçimde olmalıdır. Rezonansı elde etmek için değişken olarak manyetik alan ya da mikrodalga frekansı değiştirilmelidir. Sürekli dalga EPR spektrometrelerinde frekans sabit tutulur ve manyetik alan değiştirilir. EPR spektrometreleri değişik frekans aralıklarında çalışacak şekilde yapılırlar (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. Değişik frekans band aralıklarındaki EPR spektrometreleri

| Band | L | S | X | K | Q | W |
|---------------------|-----|------|------|------|-------|-------|
| Frekans (GHz) | 1.1 | 3 | 9.75 | 24 | 34 | 94 |
| Dalga Uzunluğu (cm) | 27 | 10 | 3.2 | 1.2 | 0.85 | 0.31 |
| Manyetik Alan H (G) | 392 | 1070 | 3480 | 8600 | 12000 | 34000 |

Bunlardan en çok X bandı kullanılır. Sürekli dalga EPR spektrometreleri temel olarak; mikrodalga kaynak sistemi, kavite kılavuz sistemi ve modülasyon sistemi ana kısımlarından oluşmaktadır. Çizelge 3.1.'de bir X band EPR spektrometresinin seması verilmiştir. Burada gösterilen elemanların görevleri ve çalışma prensipleri aşağıda gibi özetlenebilir.

Klystron: Dar band aralığında ve düşük güçte kararlı mikrodalga üreten bir elektron tüpüdür. Bir potansiyel farkı altında hızlandırılan elektronların hızlarının mikrodalga bölgesindeki belirli bir frekansta modülasyonuna dayanır. Hızları artıp azalan elektronlar, bu frekansta bir elektromanyetik dalga yayarlar. Frekans, klystronun kavite boyutları değiştirilerek belirlenir.

Elektromıknatis: Kutupları arasında düzgün, çizgisel ve kararlı manyetik alan üreten ferromanyetik çekirdekler üzerine sarılmış bir çift bobinden oluşur.

Dalga Kılavuzu: Mikrodalga iletim elemanıdır. İyi iletken metal veya alaşımlardan çeşitli geometrik şekillerde yapılırlar. En çok dikdörtgen kesitli olanları kullanılır.

Değişken Zayıflatıcı: Kılavuz sisteminde ki mikrodalga tutucudur. Kılavuz sisteminin

içine daldırılarak kaliteye giden gücü ayarlar. Zayıflatıcı dB biriminde ölçülür. Klystronun ürettiği mikrodalga gücü P_A ve örnek üzerine gönderilmek istenen güç P_B ise,

$$dB = 10 \log_{10} \frac{P_B}{P_A} \quad (3.1.1)$$

olarak yazılır.

Ferrit Yalıtıcı: Klystronu dalga kılavuzuna bağlar ve kılavuz-kavite sisteminden yansıyan gürültünün klystrona geri gitmesini sağlar.

Sihirli T ve Dalga Dondurucu: Klystrona gelen mikrodalğanın kaliteye gitmesini ve kavitede örnekle etkileştikten sonra geri dönen dalğanın da algılayıcıya yönelmesini sağlar.

İris: Dalga kılavuzu ile kavite arasındaki empedans uyumunu sağlar. Dalga kılavuzu üzerindeki vida ile empedans uyumu ayarlanır.

Rezonans Kavitesi: Numunenin içine yerleştirildiği dikdörtgen prizma biçiminde bir elemandır. Kılavuz sisteminden gelen polarize olmuş elektromanyetik dalga kavitenin duvarlarında yansıyıp duran dalga oluşturur. Duran dalğanın manyetik alan bileşeni dış manyetik alana diktir. Kavite örneğin soğutulup ısıtılmasına ve örneğin kavite içinde ışınlanmasına uygun, yapıldığı madde çok küçük sıcaklık genişleme katsayısına sahip fakat iyi bir iletken olmalıdır.

Manyetik Alan Modülasyonu: Durgun manyetik alana paralel doğrultuda uygulanan alternatif manyetik alandır ve kavitenin iki tarafındaki bobinlerle sağlanır.

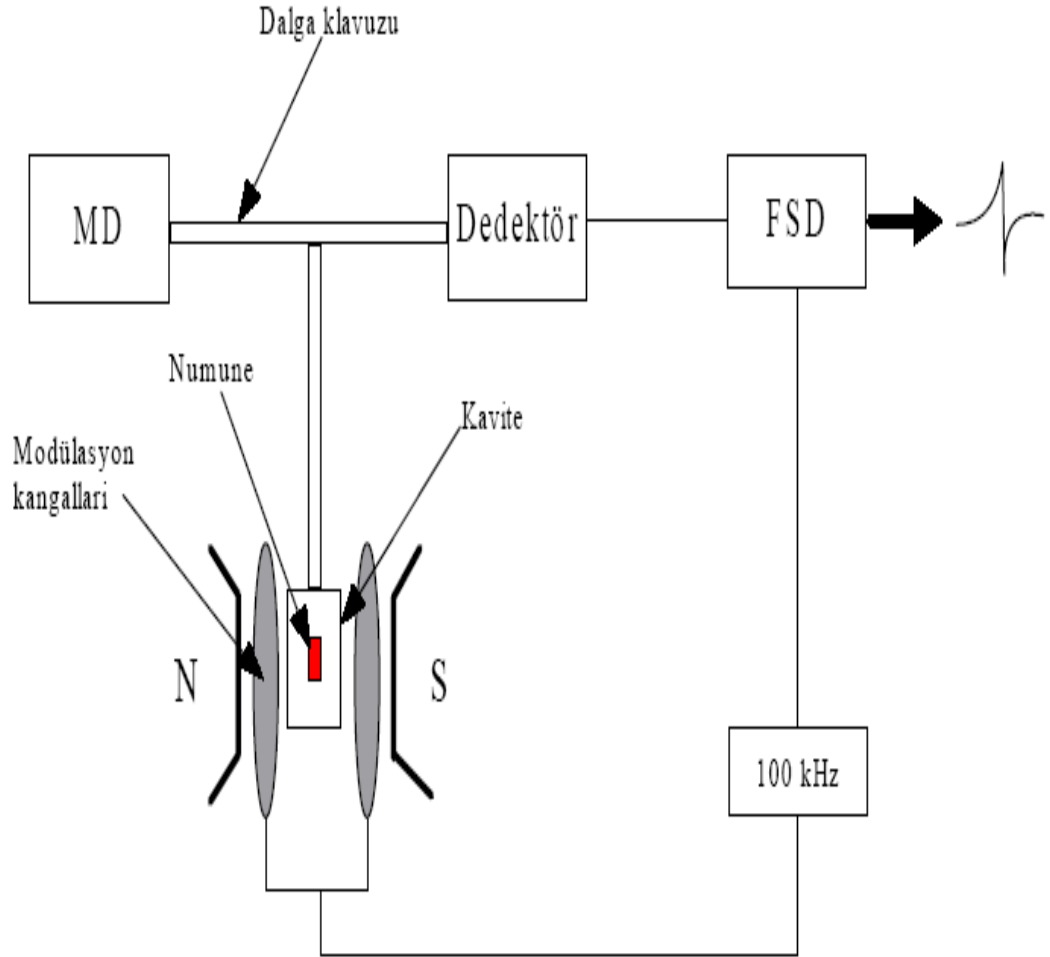
Alan Modülasyonu: Kavitede numune ile etkileştikten sonra yansıyan mikrodalgaların modülasyon frekansında modüle olmasına neden olur.

Faz Duyarlı detektör (FDD): İki girişi ve tek çıkışı olan elektronik devredir.

Otomatik Frekans Kontrol Sistemi (AFK): Sabit frekansta mikrodalga üretilmesini sağlar. Klystronun hızlandırma plakasına 70 kHz frekanslı bir Rezonans Sinyal uygulanır ve mikrodalğanın bu frekansta modüle olmasını sağlar. Kristal detektör çıkış akımından bir band geçiren süzgeç yardımıyla ayrılan Rezonans Sinyal FDD

girişlerinden birine uygulanır. FDD, diğer girişine uygulanan esas AFK Rezonans Sinyali ile detektör çıkış Rezonans Sinyali arasındaki faz kaymasıyla orantılı DC voltajı verir ve bu voltaj klystronun hızlandırma plakasına uygulanarak frekanstaki kaymalar önlenir.

Çıkış Birimleri: Spektrumların gözleendiği bir osiloskop, veya bilgisayar olabilir. Çıkış Rezonans Sinyalini veren FDD'nin girişlerinden birisi modülasyon alanı Rezonans Sinyal üreticisine, diğeri kristal algılayıcıdan bir band geçiren süzgeç ile ayrılan modülasyon frekansındaki Merkezi Rezonans Sinyale bağlıdır. Şekil 3.1'de ESR spektrometresinin blok diyagramı gösterilmiştir,



Şekil 3.1. EPR spektrometresinin blok diyagramı

3.2 Örneklerin Hazırlanması

Tez çalışmamızda kullandığımız toz halindeki beş ayrı ilaç hammaddesi kimyasal bileşik üreten firmalardan, FEN 15-001 no'lu proje ile Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü desteğiyle satın alınmıştır. Satın alım işleminden sonra hiçbir işlem uygulanmayan örneklerin dozimetrik çalışmalar için ışınlama işlemleri 1-5-10-15-20-25 kGy doz aralığında Türkiye Atom Enerji Kurumunun (TAEK), Sarayköy tesislerinde ⁶⁰Co gama kaynağı kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Spektrumların Alınması, Ölçümler ve Hesaplamalar

EPR spektrometresi ile deney yapılırken, örnek ya da örneklerin toz halinde olması ya da tek kristal olması önemlidir. Toz haline getirilmiş örnekler spektrometre cihazının yapısı gereği 4 - 5 mm çapında üretilmiş olan kuartz tüp içerisine konularak spektrumları alındı.

Bu çalışmada kullanılan örnekler için mikrodalga 0,1 ile 10 mW aralığında güç taraması yapıldı. Uygun modülasyon alan genliği, uygun tarama alan ve hızı seçilerek optimum şartlarda spektrumlar kaydedildi.

Spektrum alım işlemleri Fen 15-001 DÜBAP projesinden karşılandı. Doz-cevap eğrisi, mikrodalga güç değişimleri, sönüm bulguları, sıcaklık değişimi ve ışınlanmamış halde spektrum alım işlemleri Selçuk Üniversitesi İleri Araştırma Teknoloji ve Uygulama Merkezi (İLTEK) EPR Laboratuvarında bulunan JEOL JES-FA300 X-band ESR spektrometresi kullanılarak spektrumlar alınmıştır. Dozimetrik çalışmalar için gerekli ışınlama hizmeti Türkiye Atom Enerji Kurumundan hizmet alımı yolu ile tamamlanmıştır. Spektrometrenin mikrodalga frekansındaki, kaymaların düzeltilmeleri DPPH (Diphenylpicrylhydrazyl) radikalinin g değeri ($g = 2.0036$) referans alınarak düzeltildi.

3.3.1. JEOL JES-FA300 X-band ESR Spektrometresi Özellikleri

Frekans: 8.75-9.65 GHz, Duyarlılık: 7×10^9 spin/0.1mT, Çözünürlük: 2.35×10^{-6} T veya daha iyi, Mod: TE₀₁₁ silindirik, Q: 18.000 veya üzeri, Manyetik alan modülasyon genliği: 0.0002 - 2 mT (100 kHz), 0.0002-1 mT (50 kHz), 0.0002 - 0.2 mT (25 kHz),

Manyetik alan tarama genişliği: 0 – (\pm 500 mT), Manyetik alan tarama zamanı: 0.1 s – 12 saat, Manyetik alan değişim aralığı: -10 – 1400 mT. Kapalı devre su soğutma sistemi ile çalışan bu spektrometre sıvı azot sıcaklığında ölçüm yapılmasına olanak sağlayan sıcaklık kontrol ünitesine sahiptir (www.selcuk.edu.tr/ileri_arge/birim/web/sayfa/ayrinti/5879/tr).



Şekil 3.2. JEOL JES-FA300 X-band ESR Spektrometresi

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bu bölümde yapılan deneysel çalışmalar için beş ilaç hammaddesinin (Prednisolone, Acetaminophen, Triamterene, Amitriptyline, Hydrochlorothiazide) ışınlanmadan önce ve gama ışını ile belli dozlarda ışınlandıktan sonra elde edilen EPR spektrumları dozimetrik olarak incelenmiştir. Spektrum alım işlemlerinde ilaç numunelerinde Doz-Cevap, Sönüm Davranışının incelenmesi ve Mikro Dalga Güç Taramaları yapılmış, örneklerin Sıcaklık değişimlerine verdikleri davranışlar analiz edilmiştir. Gama ışını ile ışınlanan örneklerin yaklaşık 141 gün boyunca belirli aralıklarla EPR spektrumları alınarak bu örneklerin rezonans sinyal şiddetlerinin sönüm grafikleri elde edilmiştir. Örneklerin oda sıcaklığında kaydedilen deneysel EPR spektrumlarına ait simülasyonlar Mc Kelvey (Mc Kelvey 1987) simülasyon programı kullanılarak elde edilmiştir.

Beş ilaç hammaddesi için EPR spektroskopisi ile doz ölçümü yapıldığında ilaçların sağlaması gereken birtakım özellikler vardır. Bu özellikler İncelenecek malzemenin kolay bulunabilir olması, ucuz olması, yüksek radyasyon duyarlılığına sahip olması, ışınlanmadan önce sinyal vermemesi ve doz-cevap eğrisinin geniş bir aralıkta çizgisel olması şartlarını gerektirir. İlaçların analizleri yapılırken bu özellikler incelenmiştir.

Sıcaklık ölçümleri için 123-173-223-323-373-423 Kelvin derece aralığında analizler yapılmış. Sıcaklık incelemeleri, üzerinden soğutulmuş veya ısıtılmış azot gazı geçirilerek örnek sıcaklığının kontrol edilmesi ilkesine göre çalışan JEOL X-300 marka sayısal sıcaklık kontrolcüsü yardımıyla yürütülmüştür. 123-423 K sıcaklık aralığında çalışmaya olanak sağlayan bu sistemle örnek sıcaklığı ± 0.4 duyarlılıkla kontrol altında tutulabilmektedir.

Analizlere ait parametreleri göstermek için çizelge 4.1 oluşturuldu. Çizelge 4.1. 'de analizlere ait EPR spektrometre parametreleri ve kullanılan spektrometre parametre değerleri gösterilmektedir.

Çizelge 4.1. ESR Spektrometre Parametreleri ve kullanılan spektrometre parametre değerleri

| Spektrometre Parametreleri | Spektrometre Parametre Değerleri |
|-----------------------------------|---|
| Mikrodalga Frekansı | 9226.427 Mhz |
| Mikrodalga Gücü | 0.99800 mW |
| Merkezi Manyetik Alan | 328.4 mT |
| Tarama Sayısı | 5-10 |
| Tarama Zamanı | 30.0 s |

4.1. Gama ile Işınlanmış İlaç Örneklerinin (Prednisolone, Acetaminophen, Triamterene, Amitriptyline, Hydrochlorothiazide) EPR ile Dozimetrik İncelenmesi,

4.1.0. Örneklerin Hazırlanması,

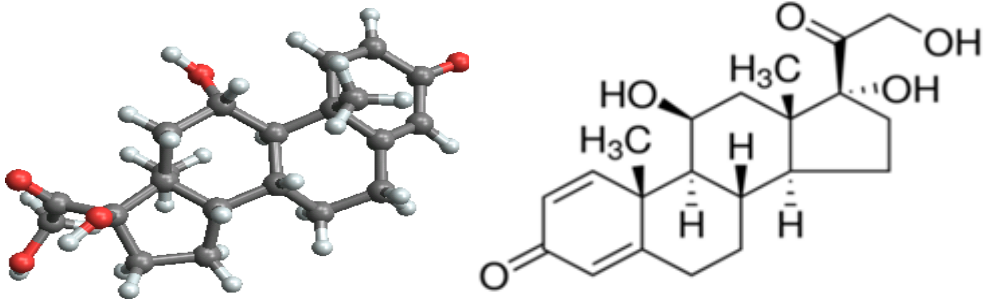
Tez çalışmasında kullandığımız tüm ilaç hammaddeleri 1-5-10-15-20 ve 25 kGy doz aralığında gama kaynağı ile ışınlanmıştır. Işınlama sonrasında tüm örnekler oda sıcaklığında ağzı kapalı ve ışık görmeyecek biçimde spektrum alımına kadar aynı şartlarda muhafaza edilmiştir. Tez çalışmamızda doz değerlerinin bu aralıklarda seçilmesinin nedeni, ilaç sterilizasyonu için genel olarak kabul edilen doz üst limiti 25 kGy olması ve birçok ilaç ürünüde ışınlamanın ürüne verebileceği zararı en aza indirmek için daha düşük doz değerlerinde steril edilebilir olması ve yine literatür çalışmalarında düşük doz değerlerinde sterilizasyonun olanaklı olmasıdır (Özalp 2003; Razem 1990). Düşük doz aralıkları olarak 5 kGy ve daha düşük dozlar ilaç endüstrisinde etkin madde ve yardımcı maddelerde depolama sırasında oluşabilecek mikroorganizmalardan kurtulmak için kullanılmaktadır.

Güç taraması 0.01- 0.1 – 2 – 3 – 4 - 5 ve 10 mW aralığında incelenmiştir. İncelenen tüm örnekler iç çapı 4mm dış çapı 5 mm olan kuartz tüplerin en fazla 2.0 cm'lik bir kısmını dolduracak şekilde yerleştirilmiştir. İlgilenilen maddelerde Sönümlenme olabileceği göz önüne alınarak ışınlanmış örneklerin mümkün olan en kısa süre içerisinde EPR Spektrumlarının analizi için Ankara'dan alınarak Konya Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Merkezi (İLTEK) ESR Laboratuvarına götürülerek spektrumlar kaydedilmiştir.

4.1.1. Prednisolone İlaç Örneklerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi.

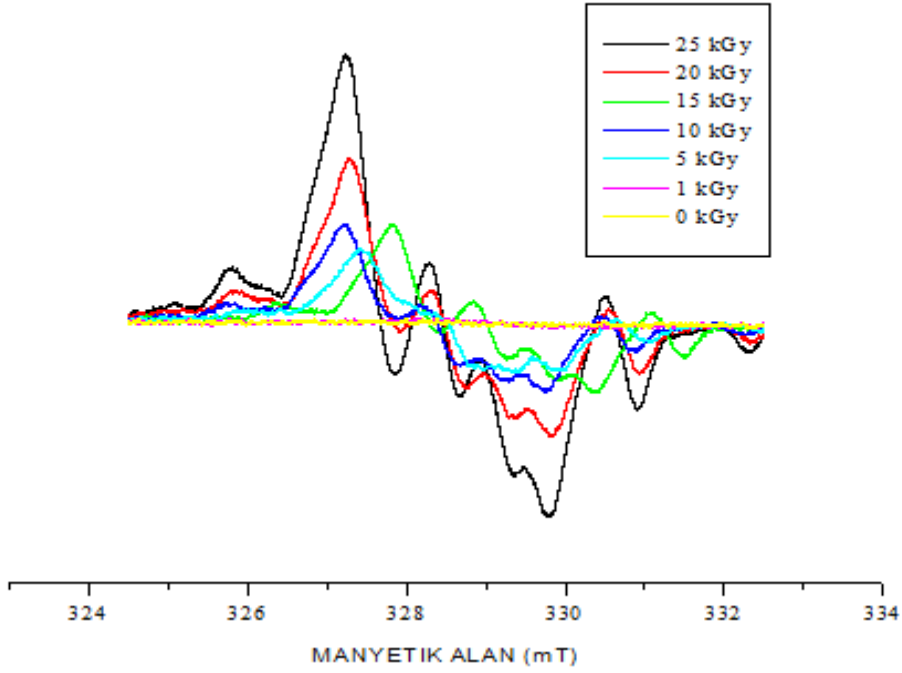
4.1.1.1. Işınlanmamış ve Işınlanmış Prednisolone Örneğinin EPR Spektrumları.

Prednisolone ilacının Molekül formülü $C_{21}H_{30}O_5$ olup. Kimyasal formülü 11.17.21-trihydroxy-.(11beta)-pregn-4-ene-3.20-dione'dur. Molekül ağırlığı 362.464 g/mol'dür. Kaynama noktası $571^{\circ}C$ ve erime noktası $240^{\circ}C$ 'dir. Prednisolone; Bağışıklık sistemi problemleri, astım, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi rahatsızlıklarda ve organ nakillerinde organın vücut tarafından reddedilmesini engellemek ve hastalığı tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca Kanser tedavisinde kullanıldığı da bilinmektedir (L.Pronai., S.Arimori 1990).

| Çizelge 4.2. Prednisolone örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri | |
|---|--|
|  | |
| Kapalı Formülü | $C_{21}H_{30}O_5$ |
| Molekül Ağırlığı | 362.464 g/mol |
| Kimyasal Adı | 11.17.21-trihydroxy-.(11beta)-pregn-4-ene-3.20-dione |

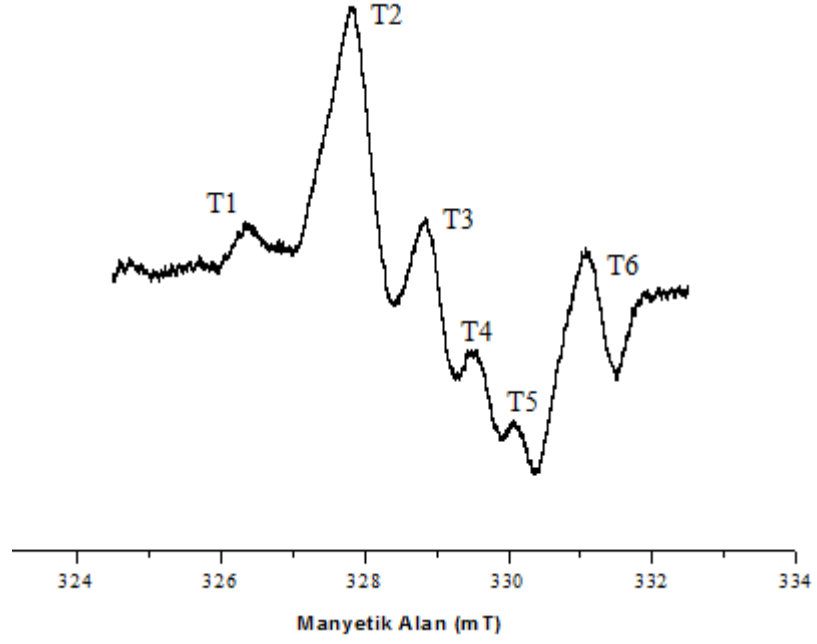
Herhangi bir işlem görmemiş Prednisolone örneği ışınlamaya tabi tutulup EPR spektrumları kaydedilmiştir. Işınlanmamış Prednisolone örneğinde herhangi bir EPR sinyali gözlenmezken. 1 kGy doz değerinde gama ile ışınlanmış örnekte bile kararlı EPR spektrumu elde edilmiştir. Gama ile ışınlanan Prednisolone örneğinde ışınlama dozuna bağlı olarak sinyal şiddeti artan geniş bir rezonans çizgisine sahip EPR spektrumu elde edilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Prednisolone örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla paramanyetik merkezler oluştuğuna ilişkin bilgi vermektedir. Şekil 4.1.'de

incelendiğinde g değeri 2.0287 olan ve 8 mT'lık geniş bir alana yayılan EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı yardımıyla $\Delta H = 2.23$ mT olarak hesaplanmıştır. Işınlanmış Prednisolone ilaç örneğine ait simülasyon Mc Kelvey yazılımı ile elde edilmiştir. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artkça rezonans sinyal tepesinin daha da belirginleştiği tespit edilmiştir. Şekil 4.1.'de Prednisolone örneğinin 0-1-5-10-15-20 ve 25 kGy değerlerinde elde edilmiş spektrumları gösterilmiştir.



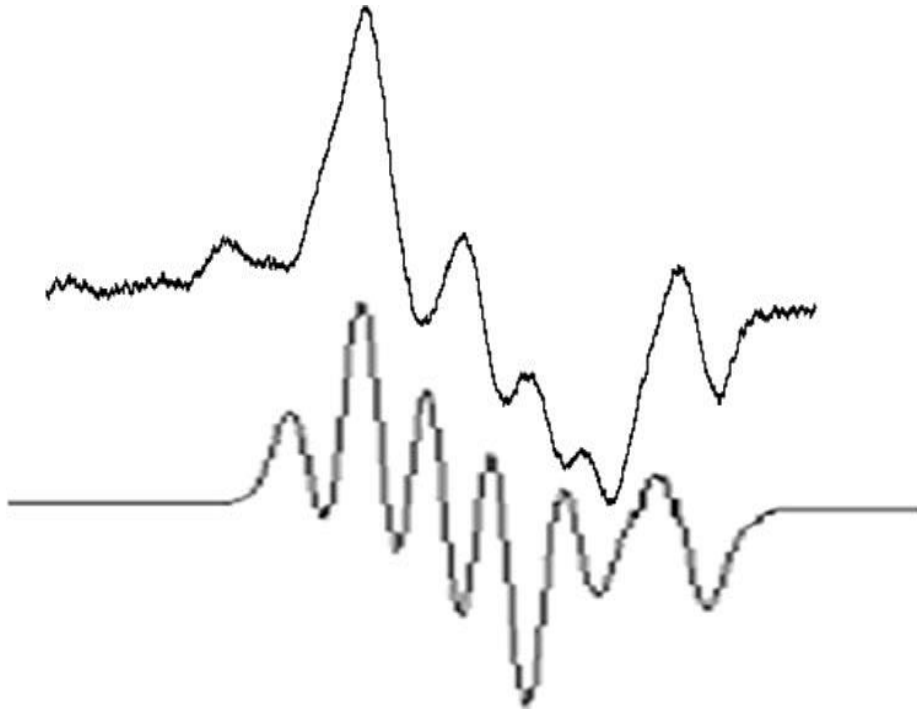
Şekil 4.1.. Işınlanmış Prednisolone örneğinin farklı doz değerlerinde spektrumlar

Örneğe uygulanan radyasyon dozu artmasına rağmen örneğin g değerinde bir miktar artış ve örneğin absorbe ettiği radyasyon miktarı arttıkça elde edilen EPR rezonans sinyal şiddetlerinde belirgin bir artış görülmektedir. Şekil 4.2.'de elde edilen belirgin rezonans sinyal şiddetleri T1-...-T6 ismi ile gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Işınlanmış (20 kGy) Prednisolone ilaç örneğinden elde edilen EPR Spektrumu

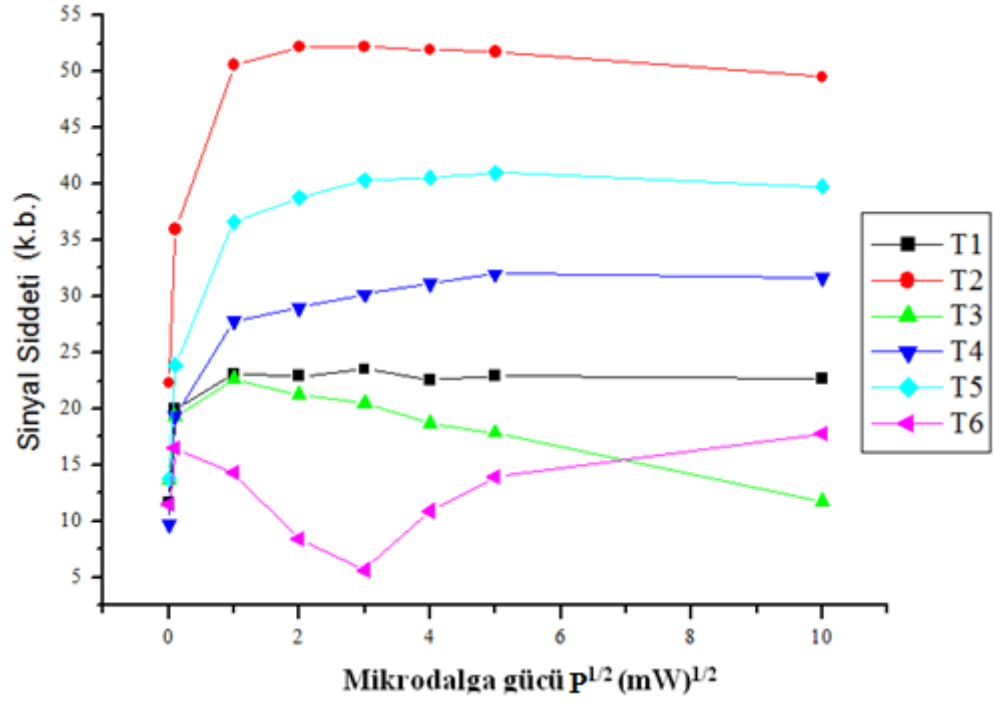
Şekil 4.3. Prednisolone ilacına ait deneysel spectrum(üstte). Prednisolone ilacına ait simülasyon(alta) gösterilmektedir.



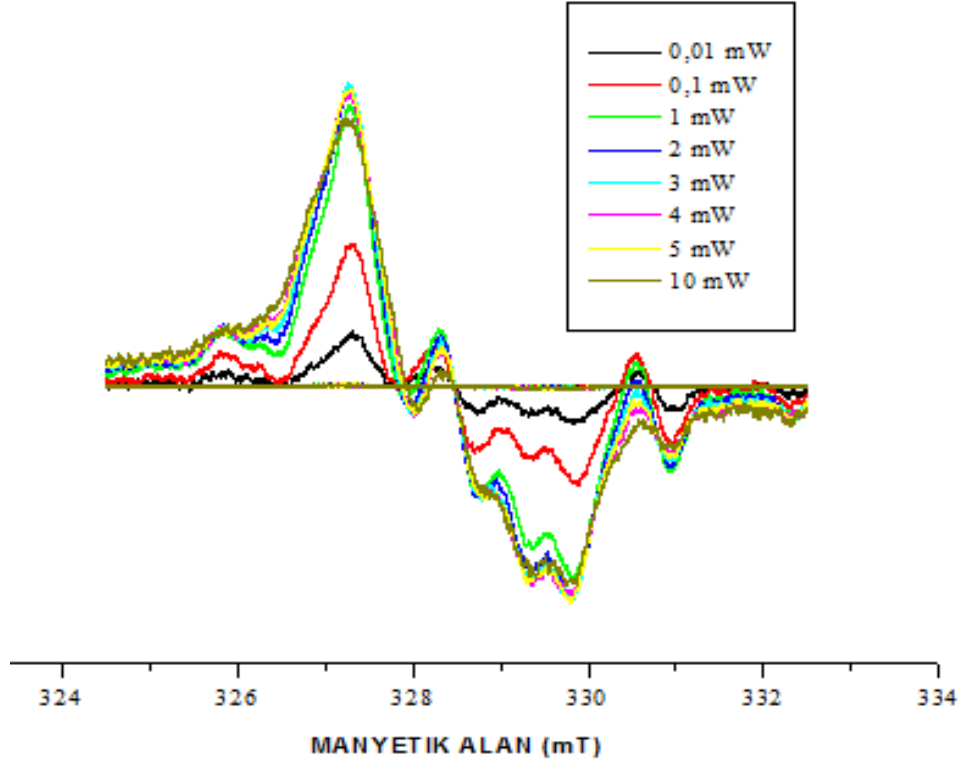
Şekil 4.3. Prednisolone ilacına ait deneysel spectrum(üstte). Prednisolone ilacına simülasyon (altta)

4.1.1.2. Gama ile Işınlanmış Prednisolone Örneğinin Oda Sıcaklığında Mikrodalga Doyum Davranışı

Gama Işını ile 15 kGy dozda ışınlanmış Prednisolone örneklerinden elde edilen EPR spektrumlarında belirgin rezonans sinyalleri elde edilmiştir. Bu rezonans sinyallerine sebep olan serbest radikallerin aynı veya farklı türden olup olmadığını belirlemek amacıyla; hem ışınlanmamış hem de 15 kGy doz değerinde gama ile ışınlanmış Prednisolone örneğinin. EPR spektrumlarının rezonans sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücüne bağlı değişimi incelenip ışınlanmış örneğin 0.01-...-10 mW mikrodalga gücü aralığında rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı grafiği Şekil 4.4'te verilmiştir. Aynı zamanda Şekil 4.5'te ise Prednisolone ilaç örneğinin 0.01-...-10 mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları gösterilmiştir. Grafikteki kare, daire ve üçgen ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Buna göre T1 çizgisinde ilgili rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 3 mW, T2 3mW, T3 2 mW, T4 ve T5 10 mW, T6 3 mW güç değerinden sonra doğrusallıktan sapıp doyuma ulaşmaktadır. Grafik incelendiğinde T1-T2-T4-T5 ile etiketlenen sinyalden elde edilen eğrinin logaritmik gelişim gösterdiği fakat T3 ve T6 ile etiketlenen eğrilerin doğrusal gelişim gösterdiği görülmektedir. Bu veriler bize ışınlamanın ardından Prednisolone örneğinde en az iki farklı türde radikal oluştuğunu göstermektedir (Sütçü 2014).



Şekil 4.4. Işınlanmış Prednisolone örneğinin mikrodalga güç değişim grafiği



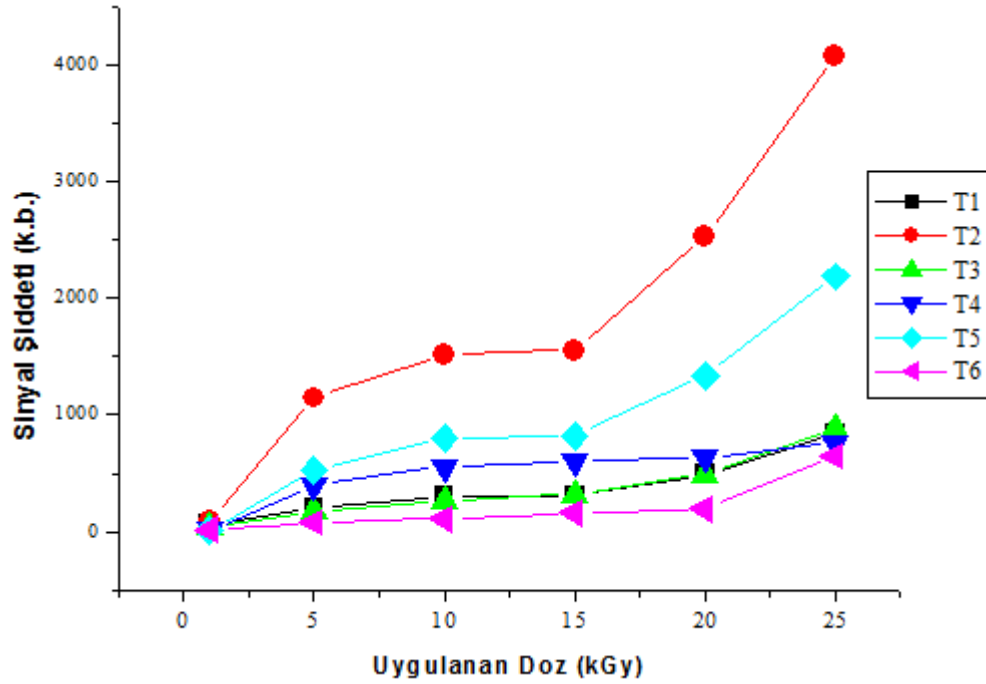
Şekil 4.5. Farklı dozlarda ışınlanmış Prednisolone ilaç örneğinin 0.01-.-10 mW mikrodalga değerlerinde elde edilmiş spektrumları

Çizelge 4.3. Prednisolone örneğinin rezonans sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri. T1 – T2- T3- T4- T5- T6 ilgilenilen rezonans sinyallerini temsil etmektedir

| | Mikrodalga Gücü $P^{1/2}(\text{mW})^{1/2}$ | 0.01 | 0.1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 10 |
|----|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| T1 | Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 11.73 | 20 | 23.07 | 22.91 | 23.44 | 22.48 | 22.91 | 22.67 |
| T2 | Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 22.29 | 34.94 | 40.46 | 42.18 | 42.18 | 41.92 | 41.76 | 49.4 |
| T3 | Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 13.62 | 19.28 | 22.67 | 21.24 | 20.44 | 18.68 | 17.88 | 11.79 |
| T4 | Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 9.72 | 19.36 | 27.8 | 29 | 30.18 | 31.14 | 32 | 31.7 |
| T5 | Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 13.82 | 23.86 | 36.6 | 38.8 | 40.37 | 40.5 | 41 | 39.76 |
| T6 | Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 11.48 | 16.52 | 14.32 | 8.4 | 5.68 | 10.94 | 14.0 | 17.83 |

4.1.1.3 Prednisolone Örneği Doz Cevap Eğrisi

Bu bölümde Prednisolone ilaç örneğinin dozimetrik potansiyelinin belirlenmesi amacıyla incelemeler yapıldı. Işınlanmış Prednisolone örneklerinin rezonans sinyal şiddetlerine göre doza bağlı değişimleri Şekil 4.6. da gösterilmiştir. Şekilde kare, daire ve üçgen deneysel sonuçları temsil etmektedir. Elde edilen grafikte eğrinin orjinden geçmesi için hiçbir zorlama yapılmamıştır.



Şekil 4.6. Işınlanmış Prednisolone örneğinin rezonans sinyal şiddetinin uygulanan radyasyon dozuna bağlı değişimi. (k.b. : keyfi birim)

Doz belirlenirken doz-cevap eğrisini tanımlayan matematiksel ifadenin seçimi önemlidir. Matematiksel ifade seçiminde tek bir analitik form bulunmamaktadır. Prednisolone ilacı için deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar denenmiştir. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonları Çizelge 4.4.' te verilen fonksiyonlar denenerek belirlenmiştir. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, polinom ve üs fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu saptandı. Burada **I**, örneğin EPR spektrumundan ölçülen sinyal şiddetini, **D**, örneğe uygulanan radyasyon doz miktarını belirtmektedir. Deneysel sonuçların en iyi uyumu rezonans sinyallerinde Doğrusal, Polinom ve Üs fonksiyonları ile uyumlu olduğu ve bu sonuçlara göre r^2 nin en küçük değerlerinin T1 sinyali için ($r^2=0.9042$), T2 sinyali için ($r^2= 0.9019$), T3 sinyali için ($r^2= 0.9039$), T4 sinyali için ($r^2= 0.9019$), T5 sinyali için ($r^2= 0.9133$) ve T6 sinyali için ($r^2=0.9073$) olarak hesaplanmıştır. Çizelge incelendiğinde elde edilen eğrinin en iyi uyumu $I= aD^b$ matematik fonksiyonuyla gösterdiği belirlenmiştir. Prednisolone örneği çizgisellik göstermekte ve dolayısı ile dozimetrik malzeme olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

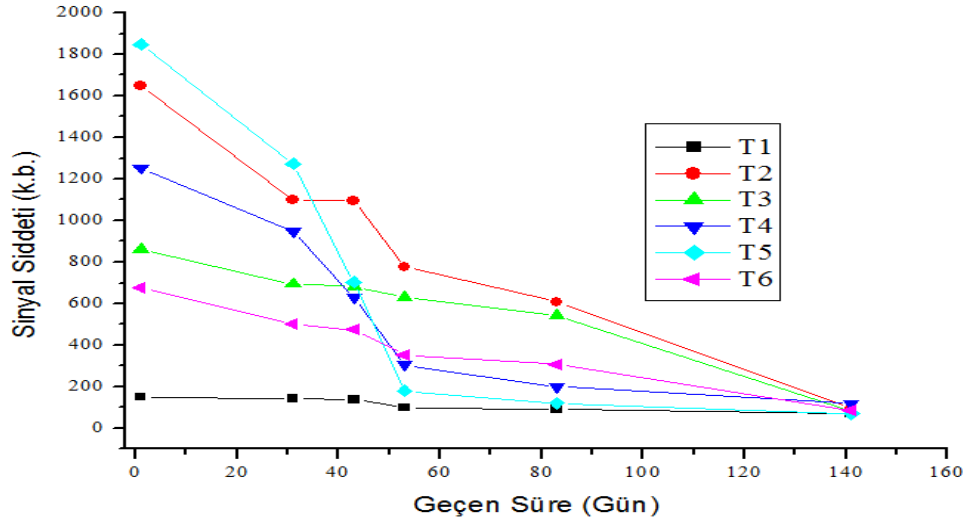
Çizelge 4.4. Işınlanmış Prednisolone doz-cevap eğrisi için denenen farklı fonksiyonlar için hesaplanan parametreler ve uyum katsayıları

| Fonksiyon | Parametreler | Rezonans Sinyali T1 | Rezonans Sinyali T2 | Rezonans Sinyali T3 |
|---|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| I = a+bD (Doğrusal) | A | 11.331 | 24.187 | 32.777 |
| | B | 28.198 | 141.71 | 31.14 |
| | C | | | |
| | r ² | 0.9042 | 0.9019 | 0.9039 |
| I = a+bD+cD ² (Polinom) | A | 114.3 | 382.14 | 84.951 |
| | B | 1.1358 | 47.669 | 0.1993 |
| | C | 1.0457 | 3.6344 | 1.1956 |
| | r ² | 0.9427 | 0.9299 | 0.956 |
| I= aD ^b (Üs) | A | 59.118 | 113.44 | 33.291 |
| | B | 0.7271 | 1.0084 | 0.9314 |
| | C | | | |
| | r ² | 0.9475 | 0.9418 | 0.9706 |
| Fonksiyon Parametreler Rezonans Sinyali T4 Rezonans Sinyali T5 Rezonans Sinyali T6 | | | | |
| I = a+bD (Doğrusal) | A | -48.732 | 41.623 | -3.5081 |
| | B | 75.071 | 78.28 | 14.593 |
| | C | | | |
| | r ² | 0.9043 | 0.9133 | 0.9073 |
| I = a+bD+cD ² (Polinom) | A | 20.638 | 151.25 | 33.793 |
| | B | 63.787 | 27.57 | 4.7893 |
| | C | 1.45 | 1.9585 | 0.3788 |
| | r ² | 0.9217 | 0.9403 | 0.9361 |
| I= aD ^b (Üs) | A | 22.214 | 25.048 | 18.538 |
| | B | 1.4258 | 1.4078 | 0.8966 |
| | C | | | |
| | r ² | 0.9019 | 0.9418 | 0.9623 |

4.1.1.4 Gama ile Işınlanmış Prednisolone İlacının Sönüm Bulguları

Prednisolone 20 kGy'de ışınlandıktan sonra; karanlık bir ortamda oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Şekil 4.7.'de örneğin gama ile ışınlanmasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi çizilmiştir. Şekilde kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiştir. Şekil 4.7.'de kare, daire ve üçgenler rezonans sinyallerine atfedildi. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği

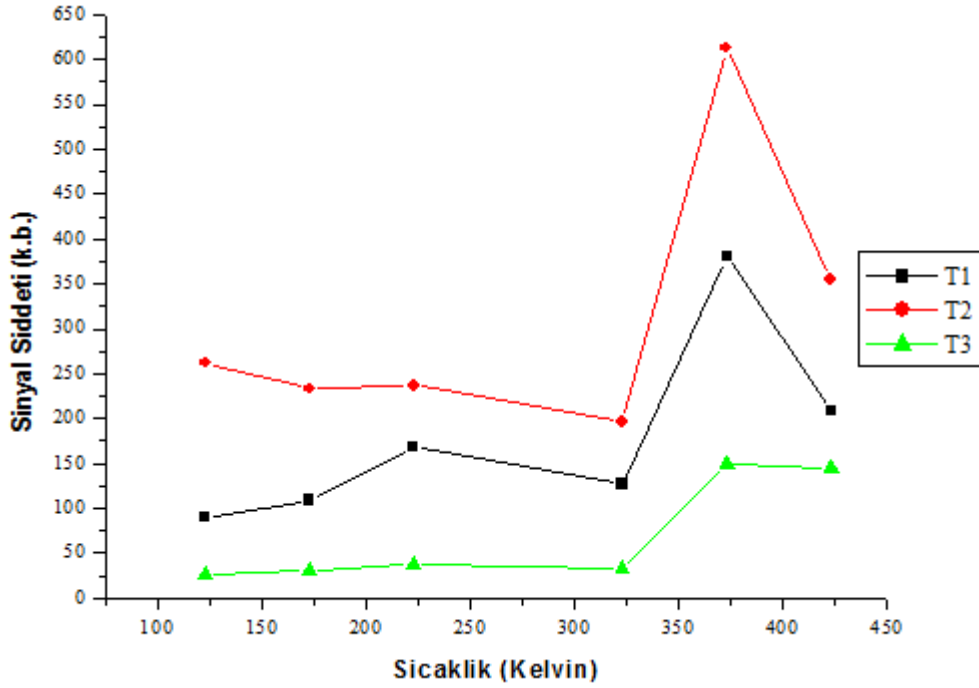
belirlenmiştir. T1 de 30. gün yapılan analizde radikal sönümünün % 33 oranında azaldığı. 53.gün yapılan analizde % 44 azalma ve 141. gün alınan ölçümlerde sönümün % 82 oranında gerçekleştiği görülmüştür. T2 de 30. gün yapılan analizde radikal sönümünün % 18.2 oranında azaldığı. 53.gün yapılan analizde % 44 azalma ve 141. gün alınan ölçümlerde sönümün % 80 oranında gerçekleştiği görülmüştür. T3'te 30. gün yapılan analizde radikal sönümünün % 13 oranında azaldığı. 53.gün yapılan analizde % 33 azalma ve 141. gün alınan ölçümlerde sönümün % 73 oranında gerçekleştiği görülmüştür. T4'te 30. gün yapılan analizde radikal sönümünün %29, 53.gün yapılan analizde % 76 azalma ve 141. gün alınan ölçümlerde sönümün % 89 oranında gerçekleştiği görülmüştür. T5'te 30. gün yapılan analizde radikal sönümünün %29, 53.gün yapılan analizde % 76 azalma ve 141. gün alınan ölçümlerde sönümün % 89 oranında gerçekleştiği görülmüştür. T6'da 30. gün yapılan analizde radikal sönümünün % 26, 53.gün yapılan analizde % 48 azalma ve 141. gün alınan ölçümlerde sönümün % 87.4 oranında gerçekleştiği görülmüştür. Bu veriler; Prednisolone örneğinin 141 günün sonunda bile EPR spektroskopisi yöntemi kullanıldığında ışınlanıp ışınlanmadığının tespit edilebileceğini göstermektedir. Sinyallerin sönüm kinematığı ve uygun fonksiyonu $I=I_0 + Ae^{-kt}$ şeklinde tanımlandı. Burada **I** sinyal şiddetini, **A** sönüm sinyal şiddetini ve **k** sönüm sabitini temsil etmektedir.



Şekil 4.7. Gama ile ışınlanmış Prednisolone örneğinin sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi

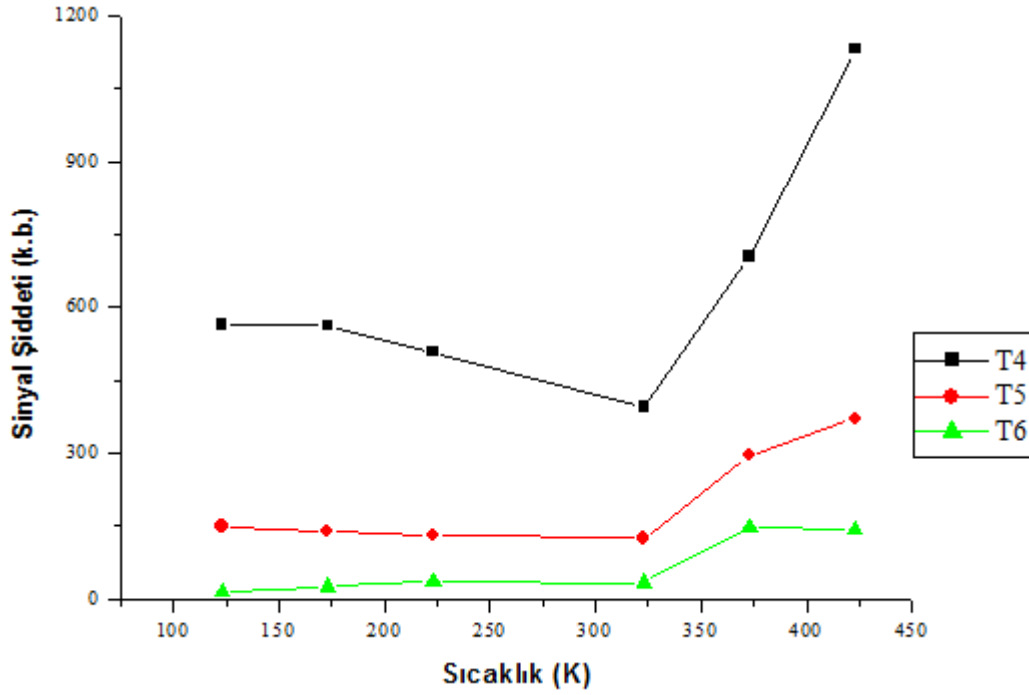
4.1.1.5. Prednisolone İlacına ait Sıcaklık Bulguları

15 kGy doz da ışınlanmış Prednisolone ilaç numuneleri 123K - 423K aralığında 50 Kelvin aralıklarla 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Elde edilen spektrum ve sıcaklığa karşı verilen tepkiler aşağıda gösterilmiştir. Işınlanmış Prednisolone örneği EPR spektrumunda gözlenen rezonans sinyalinin değerinin sıcaklıkla nasıl değiştiği dozimetrik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda radikal yıkımının çok düşük düzeylerde olması beklenir. Bu amaca yönelik olarak 15 kGy doz değerinde ışınlanmış Prednisolone örneği sıcaklığı 423 K'e ayarlanmış kavite içerisine yerleştirilmiş ve kavite sıcaklığı. 50 K' lik adımlarla ilk olarak 423 K' den 373 K' e oradanda 323 K'e kadar düşürülmüş buradan 223 K' e 173 K ve 123 K'e kadar soğutma işlemi yapılmış ve analizler tamamlanmıştır. 123-423 K aralığındaki her sıcaklık adımında Prednisolone örneğinin ESR spektrumu mikrodalga gücü ve modülasyon genliğinin sırasıyla 0.05 mW ve 1 G olduğu spektrometre çalışma koşullarında kaydedilmiştir. Bu durumun rezonans sinyal şiddeti değişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmaması için. çalışmanın bu kesiminde olabildiğince düşük mikrodalga güç değeri (0.05 mW) kullanılmıştır. 123 - 423K aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarından rezonans sinyalinin şiddet değeri ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiğine bakılmıştır. Rezonans sinyal şiddetinin analiz yapılan sıcaklık bölgelerinde sıcaklığa bağlılığı Şekil 4.8.'de verilmiştir.



Şekil 4.8. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait sıcaklık değişimi sonucu elde edilen T1-T2-T3 rezonans sinyal bulguları

Şekil 4.8’de. T1-T2-T3 rezonans sinyalleri ayrıca ele alındığında sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Sıcaklığın 123-173-223 K den 323 K değerine yükseltilmesi ile T1 ve T2 rezonans sinyalinde belirgin bir azalma T3 sinyalinde ise stabil bir durum olduğu gözlemlendi. Sıcaklığın 323-373 K aralığında yükseltilmesi ile gözlenen rezonans sinyal şiddetlerinde T1-T2-T3 rezonans sinyalinde belirgin bir yükselme, 373 - 423 K aralığında T1 ve T2 rezonans sinyallerinde şiddetli azalma ve T3 rezonans sinyalinde çok az azalma olduğu gözlemlendi. T1-T2-T3 rezonans sinyallerinin incelenen sıcaklık aralığında belirgin olması açığa çıkan serbest elektron konsantrasyonunun sıcaklığa dayanıklı olmadığını ve yüksek sıcaklıkta kararlılığını muhafaza edemeyeceği değerlendirildi.

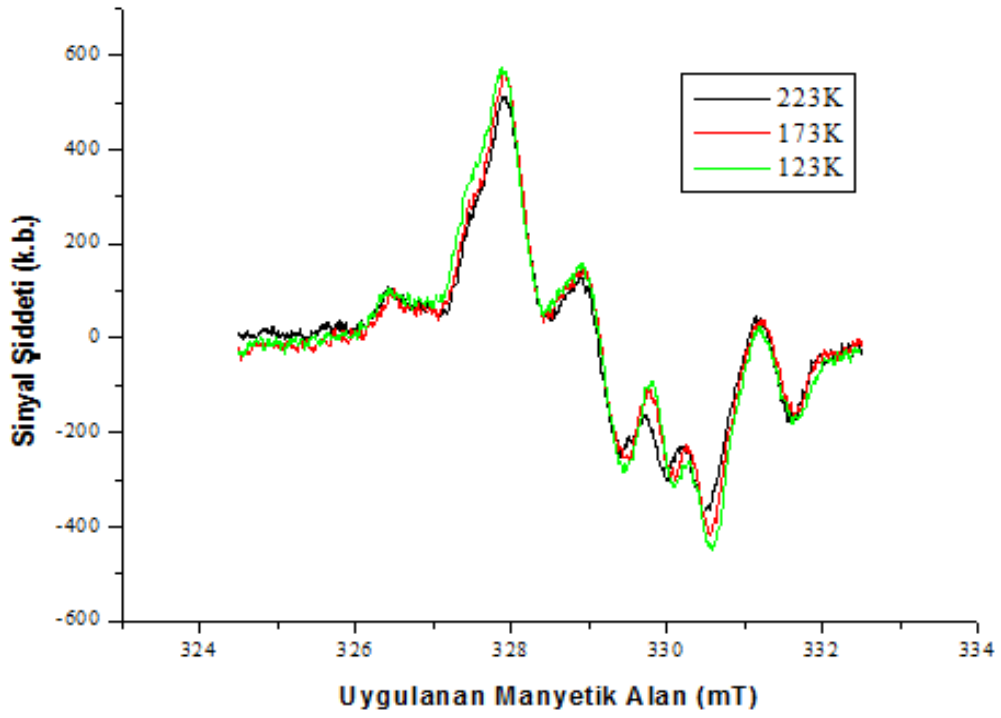


Şekil 4.9. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait Sıcaklık Değişimi sonucu elde edilen T4-T5-T6 rezonans sinyal bulguları

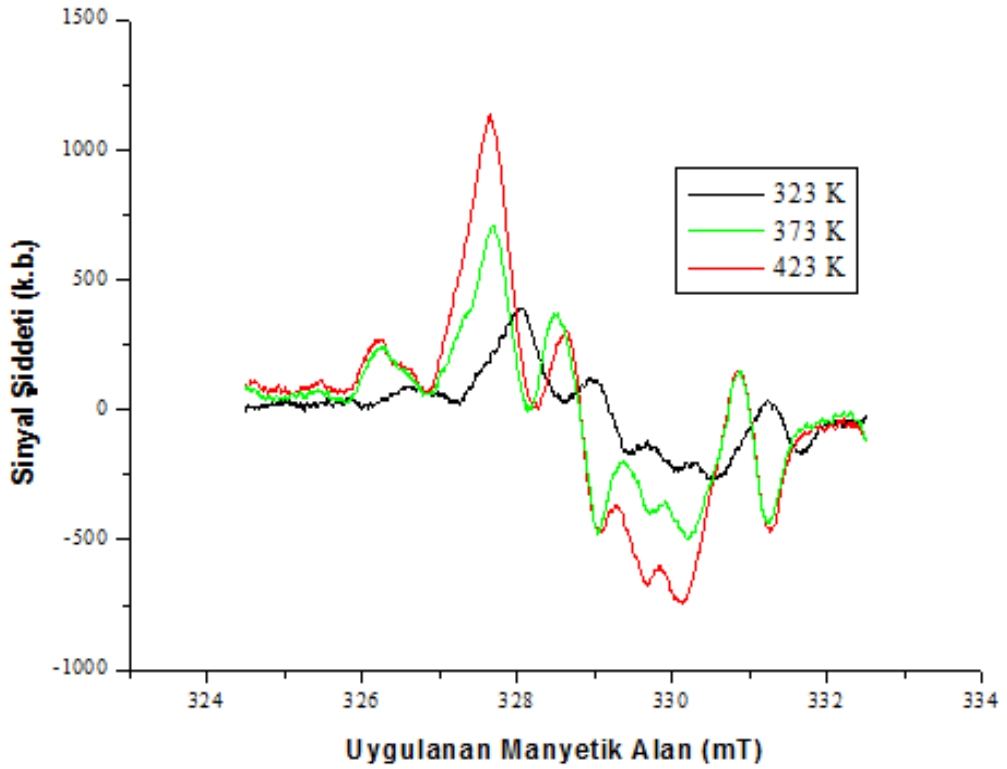
Şekil 4.9.'da T4-T5-T6 rezonans sinyalleri ayrıca ele alındığında sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Sıcaklığın 123-173-223 K den 323 K değerine yükseltilmesi ile T4 ve T5 rezonans sinyalinde belirgin bir azalma T6 sinyalinde ise stabil bir durum olduğu gözlemlendi. Sıcaklığın 323-373 K aralığında yükseltilmesi ile gözlenen rezonans sinyal şiddetlerinde T4-T5-T6 rezonans sinyalinde belirgin bir yükselme. 373-423 K aralığında T4 ve T5 rezonans sinyallerinde şiddetli azalma ve T6 rezonans sinyalinde çok az azalma olduğu gözlemlendi.

T4-T5-T6 rezonans sinyallerinin incelenen sıcaklık aralığında belirgin olması açığa çıkan serbest elektron konsantrasyonunun sıcaklığa dayanıklı olduğunu ve yüksek sıcaklıkta bile uzunca bir süre kararlılığını koruyan bir yapıda olduğu değerlendirildi.

Şekil 4.10'da 123-173-223 K aralığında soğutma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir. Şekil 4.11'de ise 323-373-423 K aralığında ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir.



Şekil 4.10. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar



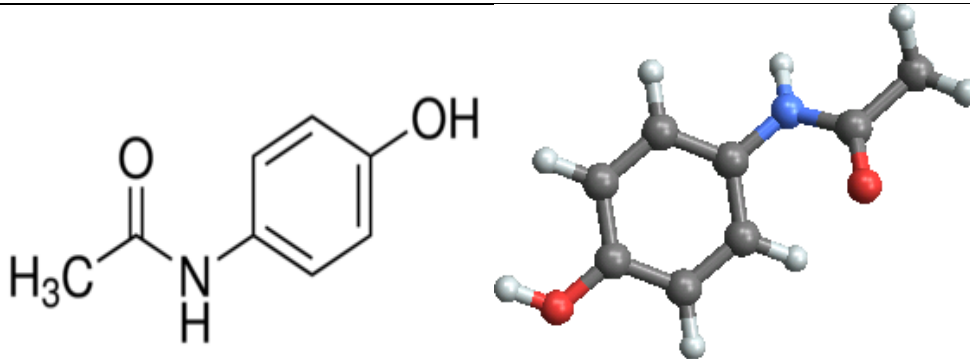
Şekil 4.11. Işınlanmış Prednisolone ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar

4.1.2. Acetaminophen İlaç Örneklerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi

4.1.2.1 Işınlanmamış ve Işınlanmış Acetaminophen Örneğinin EPR Spektrumları

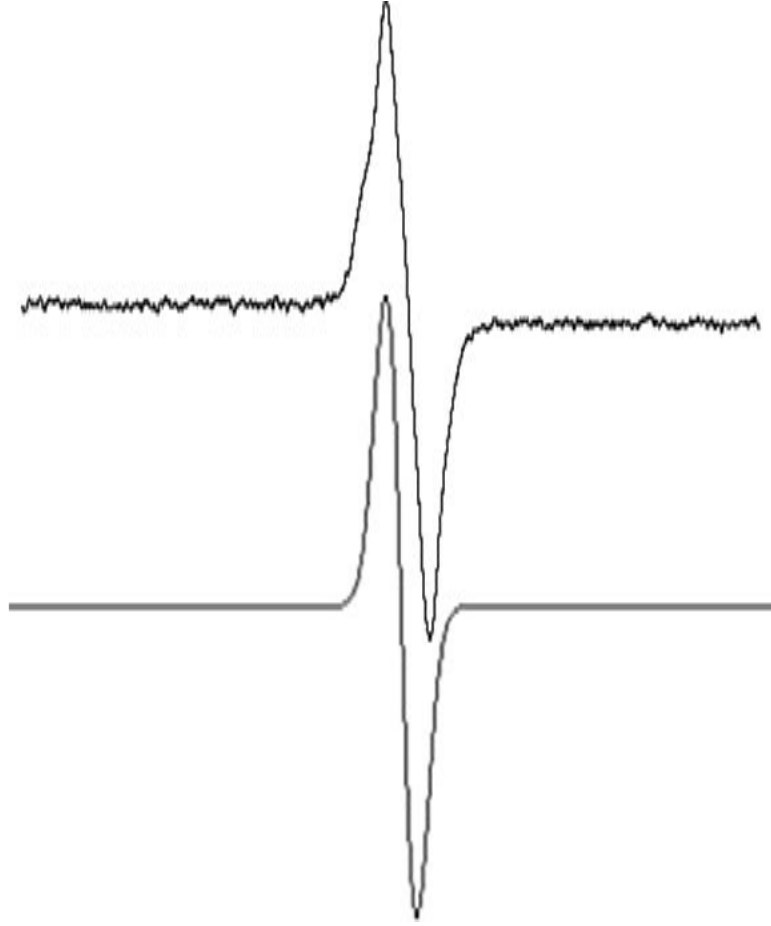
Acetaminophen ilacının molekül formülü $CH_3CONHC_6H_4OH$ dir. Kimyasal formülü N-Acetyl-4-aminophenol 'dir. Molekül ağırlığı 151.163 g/mol'dür. Kaynama noktası $388\text{ }^\circ\text{C}$ ve erime noktası $170\text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliği olan bu ilaç genellikle orta seviyedeki ağrıların tedavisinde kullanılmasına rağmen ameliyat sonrası ağrıların şiddetlerinin azaltılmasında ve kanser hastalarında kemoterapi amacı ile de kullanıldığı bilinmektedir (Reszka KJ ve ark. 2004).

Çizelge 4.5. Acetaminophen örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri

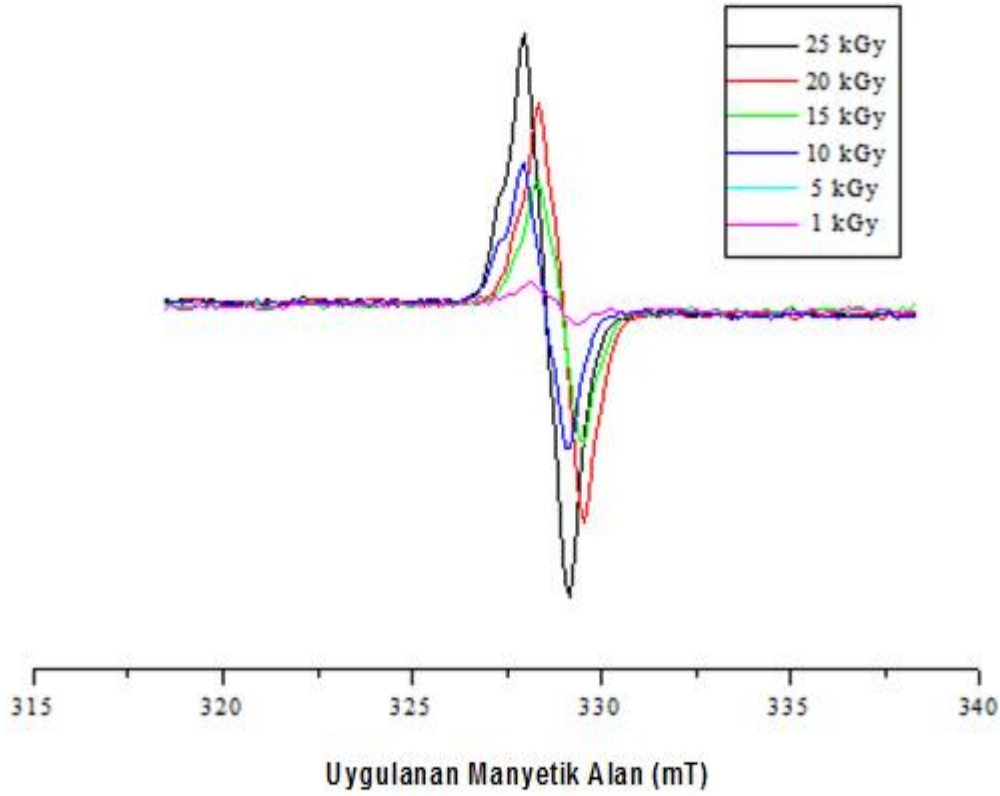
| | |
|---|------------------------|
|  | |
| Kapalı Formülü | $CH_2CONHC_8H_4OH$ |
| Molekül Ağırlığı | 151.163 g/mol |
| Kimyasal Adı | N-Acetyl-4-aminophenol |

Herhangi bir işlem görmemiş Acetaminophen örneği ışınlanıp EPR spektrumları kaydedildi. Işınlanmamış Acetaminophen örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlanmış Acetaminophen örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Acetaminophen örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans Sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla paramanyetik merkezler oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. Spektrumda g değeri 2.0296 olan ve 4 mT'lık bir alana yayılan EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı ile Simülasyon programı ile çizgi genişliği $\Delta H = 25$ mT olarak hesaplanmıştır. Işınlanmış Acetaminophen örneğine ait simülasyon Mc Kelvey yazılımı ile elde edildi. Şekil 4.12.'de Acetaminophen ilacına ait deneysel spektrum (üstte), simülasyon bulgusu (altta) verilmiştir. Şekil 4.13.'te ise

Acetaminophen ilacına ait farklı spektrum sonuçları bir arada gösterilmiştir.



Şekil 4.12. Acetaminophen ilacına ait deneysel spektrum(üstte). Acetaminophen ilacına ait simülasyon (altta)



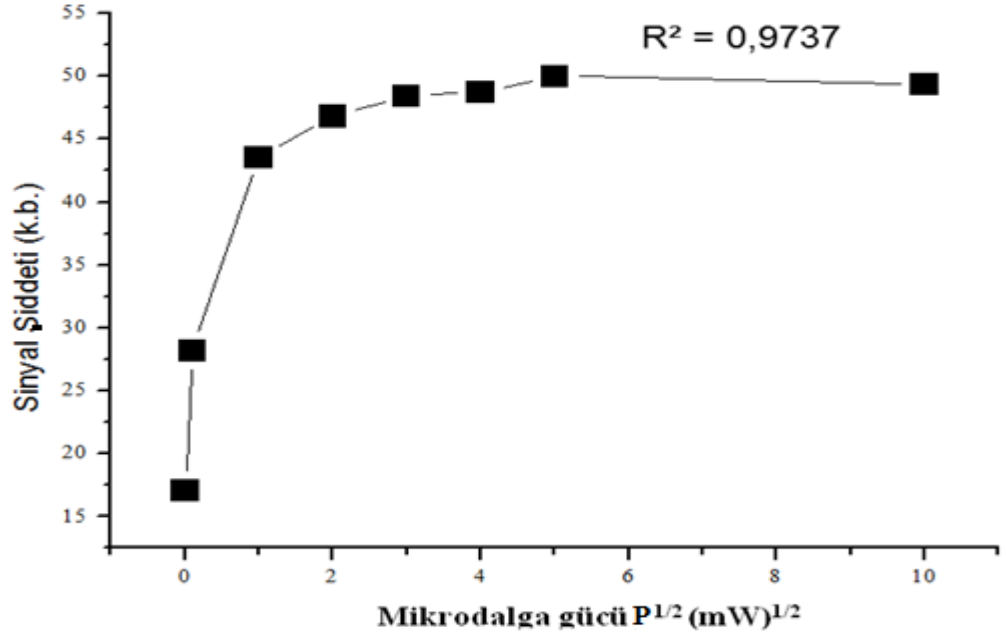
Şekil 4.13. Işınlanmış Acetaminophen ilaç örneğinden elde edilmiş spektrumlar

4.1.2.2. Gama ile Işınlanmış Acetaminophen İlaç Örneklerinin Oda Sıcaklığında Mikrodalga Doyum Davranışı

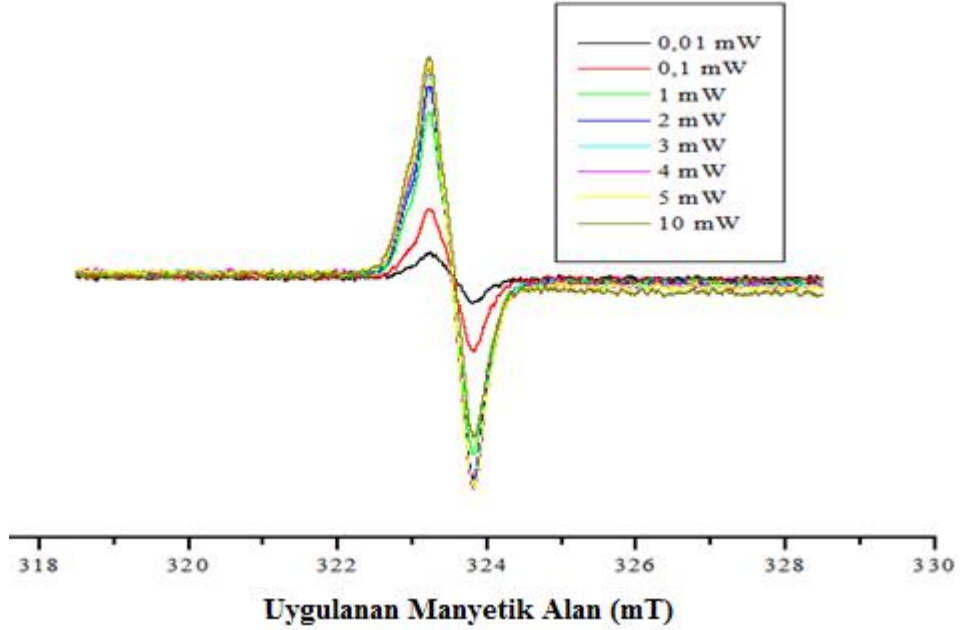
EPR rezonans sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimlerini incelemek için deneylerin mikrodalga doyum bölgesinin altındaki güç değerlerinde yapılması sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir. Oda sıcaklığında mikrodalga güç çalışmasına ait veriler Şekil 4.14'te gösterilmiştir. Şekil 4.15'te ise Acetaminophen ilaç örneğinin 0.01-...-10 mW mikrodalga güç değerlerinde elde edilmiş spektrumları gösterilmiştir. Çizelge 4.3.1.'de 0.01-0.1 – 2 – 3 – 4 - 5 ve 10 mW rezonans sinyal şiddetine göre mikrodalga çalışması yapılmıştır. Buna göre ilgili rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 5 mW güç değerinden itibaren üstel fonksiyondan sapıp doyuma ulaşmaktadır.

Çizelge 4.6. Acetaminophen örneğinin rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri

| Mikrodalga Gücü $P^{1/2}(\text{mW})^{1/2}$ | 0.01 | 0.1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 10 |
|---|-------|--------|--------|------|-------|-------|----|-------|
| Rezonans sinyal şiddeti (k.b.) | 17.02 | 28.167 | 43.464 | 46.8 | 48.44 | 48.74 | 50 | 49.38 |



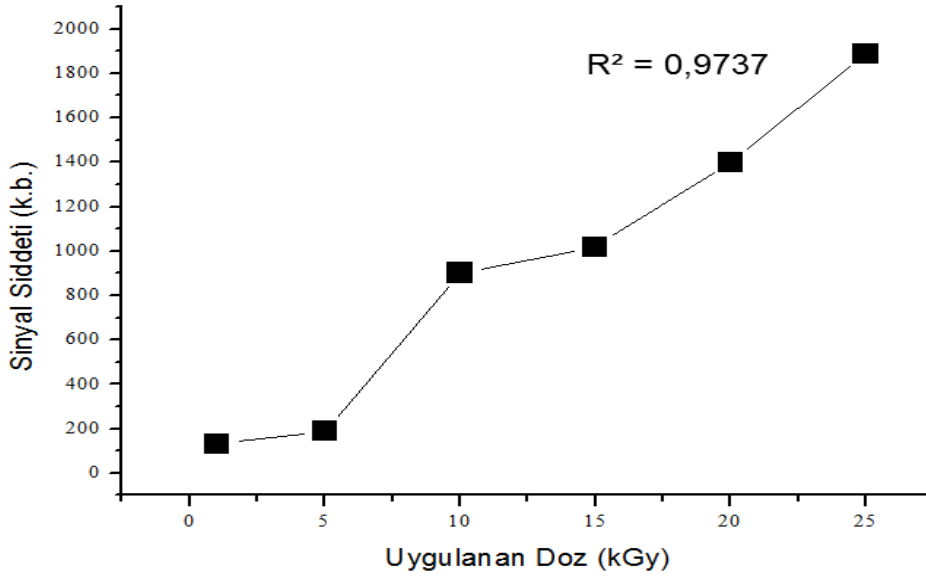
Şekil 4.14. Acetaminophen ilacına ait mikrodalga gücünün sinyal şiddetine bağlı değişimi



Şekil 4.15. Farklı dozlarda ışınlanmış Acetaminophen ilaç örneğinin 0.01-...-10 mW mikrodalga alan değerlerinde farklı doz aralıklarından elde edilmiş spektrumları

4.1.2.3 Acetaminophen Örneği Doz Cevap Eğrisi

Bu bölümde Acetaminophen ilaç örneğinin dozimetrik potansiyelinin belirlenmesi amacıyla incelemeler yapıldı. rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar grafikte verilen matematiksel fonksiyonlar ile belirlendi. Işınlanmış örneklerde rezonans sinyal şiddetine göre doza bağlı değişimler Şekil 4.16.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.16. Işınlanmış Acetaminophen örneğinin sinyal şiddetinin uygulanan radyasyon dozuna bağlı değişimi

Çizelge 4.7. Rezonans sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları

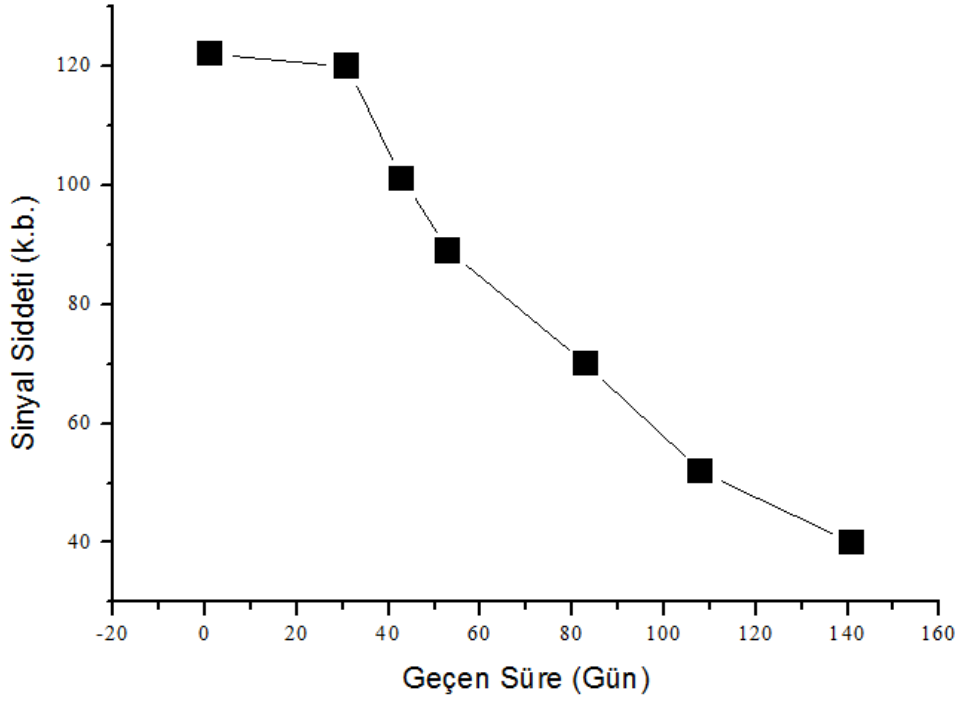
| Fonksiyon | Parametreler | I |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| I = a+Dln(x) (Logaritmik) | A | 5.172 |
| | B | 41.396 |
| | C | |
| | r ² | 0.9671 |
| I = a+bD+cD ² (Polinom) | A | 13.977 |
| | B | 66.077 |
| | C | 0.304 |
| | r ² | 0.9679 |
| I = aD ^b (Üstel) | A | 96.09 |
| | B | 0.8749 |
| | C | |
| | r ² | 0.9439 |

Örneğe uygulanan radyasyon dozu artmasına rağmen, örneğin g değerinde ve EPR spektrum şeklinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak Şekil 4.16.'da gösterildiği gibi örneğin absorbe ettiği radyasyon miktarı arttıkça elde edilen EPR rezonans sinyal şiddetinde belirgin bir artış görülmektedir. Burada; I örneğin EPR spektrumundan ölçülen rezonans sinyal şiddetini D , örneğe uygulanan radyasyon doz miktarını belirtmektedir. Şekil 4.16.'da kare ile gösterilen değerler deneysel sonuçları göstermektedir. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun değişim Çizelge 4.6.'da verilen matematiksel fonksiyonlar denenerek belirlendi. Doz-cevap eğrisinin logaritmik, polinom ve üstel fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu saptandı. Deneysel sonuçların en iyi uyumu en küçük değer olarak $r^2=0.9439$ değeriyle belirlendi. Bir malzemenin dozimetrik olarak kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biri de doz-cevap eğrisinin çizgisel olmasıdır. Çizelge incelendiğinde elde edilen eğrinin en iyi uyumu $I=a+bD+cD^2$ Polinom fonksiyonuyla gösterdiği belirlenmiştir. Acetaminophen örneği çizgisellik gösterdiği için dozimetrik malzeme olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir.

4.1.2.4 Gama ile Işınlanmış Acetaminophen İlacının Sönüm Bulguları

Acetaminophen 20 kGy ışılandıktan sonra; karanlık bir ortamda. oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Şekil 4.17.'de örneğin gama ile ışınlamasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen merkezi rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi çizilmiştir. Şekilde kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde. bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlenmiştir. Sinyaldeki sönüm oranı ilk 30. gün içinde yapılan analizde %17, 53.gün % 27 ve 141. gün yapılan analizde radikaldeki sönümün % 68 oranında gerçekleştiği görülmüştür.

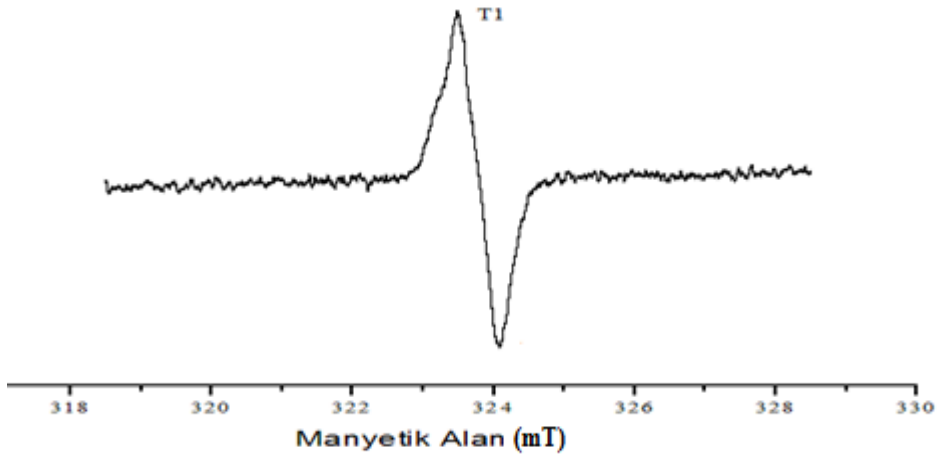
Sinyallerin sönüm kinematiği ve uygun fonksiyonu $I=I_0 +Ae^{-kt}$ şeklinde tanımlandı. Burada I sinyal şiddetini, A sönüm sinyal şiddetini ve k sönüm sabitini temsil etmektedir.



Şekil 4.17. Işınlanmış Acetaminophen örneğinin sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi

4.1.2.5 Acetaminophen İlacına ait Sıcaklık Bulguları

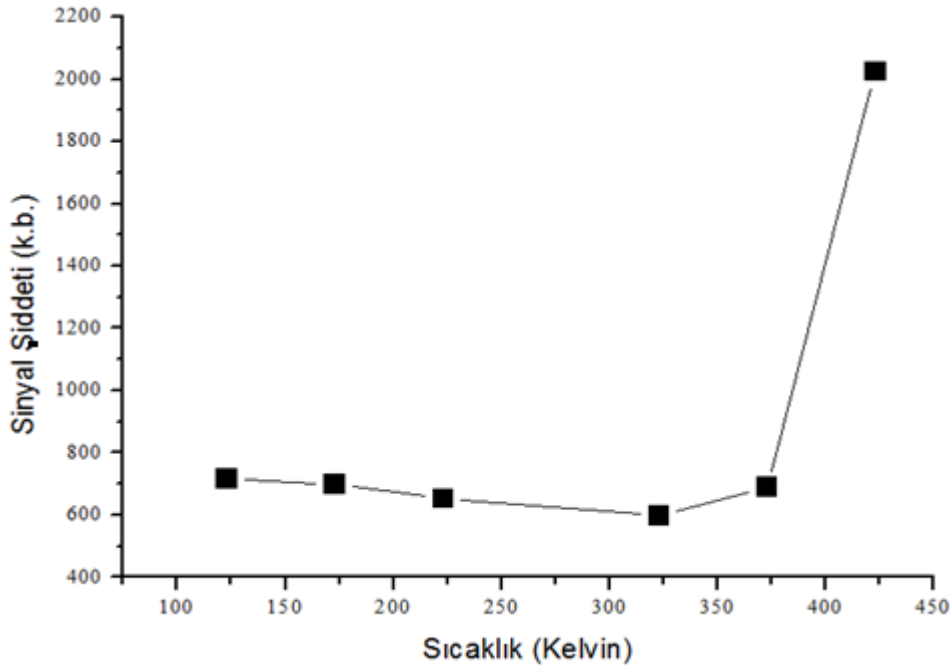
15 kGy doz da ışınlanmış Acetaminophen ilaç numuneleri 123K - 423K aralığında 50 K aralıklarla 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. 123 K'de elde edilen spektrum Şekil 4.18.'de gösterilmiştir. rezonans sinyal şiddetinin sıcaklığa bağlılığı T1 rezonans sinyaline göre verilmiştir.



Şekil 4.18. Acetaminophen ilacına ait 123 K sıcaklıkta alınan EPR spektrumu. T1 Sinyaline göre

Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Elde edilen spektrum ve sıcaklığa karşı verilen tepkiler aşağıda gösterilmiştir. Işınlanmış Acetaminophen örneği EPR spektrumunda gözlenen rezonans sinyal şiddeti değerinin sıcaklıkla nasıl değiştiği dozimetrik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda radikal yıkımının çok düşük düzeylerde olması beklenir. Bu amaca yönelik olarak 15 kGy doz değerinde ışınlanmış Acetaminophen örneği sıcaklığı 423K'e ayarlanmış kavite içerisine yerleştirilmiş ve kavite sıcaklığı 50 K' lik adımlarla ilk olarak 423 K' den 373 K' e oradan da 323 K'e kadar düşürülmüş, buradan 223 K' e 173 K ve 123 K'e kadar soğutma işlemi yapılmış ve analizler tamamlanmıştır. 123 K-423 K aralığındaki her sıcaklık adımında Acetaminophen örneğinin EPR spektrumu mikrodalga gücü ve modülasyon genliğinin sırasıyla 0.05 mW ve 1 G olduğu spektrometre çalışma koşullarında kaydedilmiştir. Bu durumun rezonans sinyal şiddeti değişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmaması için çalışmanın bu kesiminde olabildiğince düşük mikrodalga güç değeri (0.05 mW) kullanılmıştır. 123-423 K aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarında rezonans sinyalinin şiddet değeri ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiğine bakılmıştır. Şekil 4.19.'da rezonans sinyal şiddetinin sıcaklığa bağlılığı gösterilmiştir.

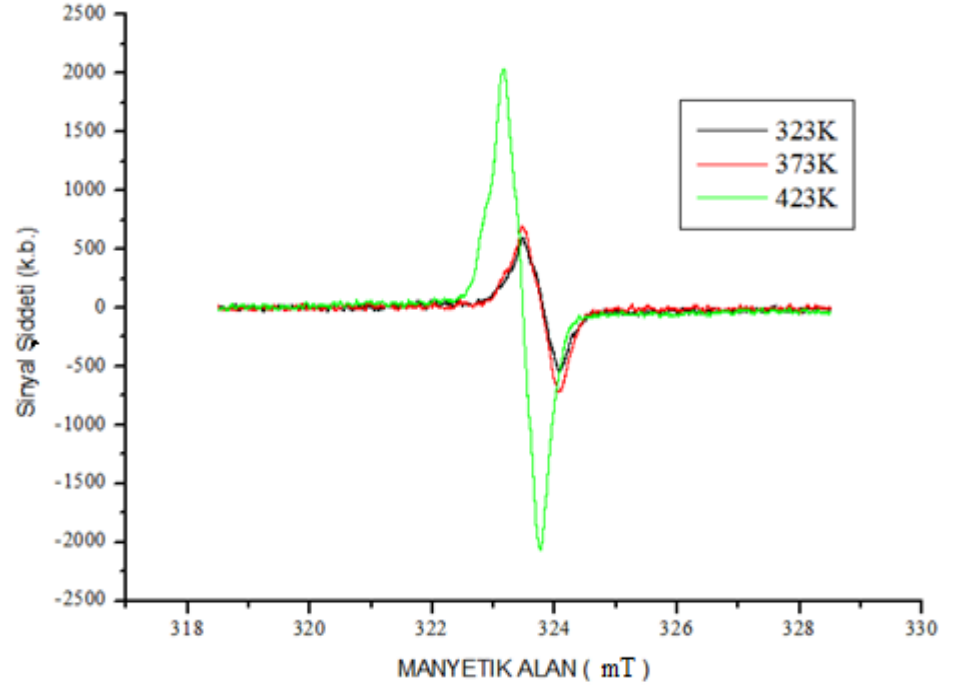


Şekil 4.19. Işınlanmış Acetaminophen ilacına ait sıcaklık bulguları

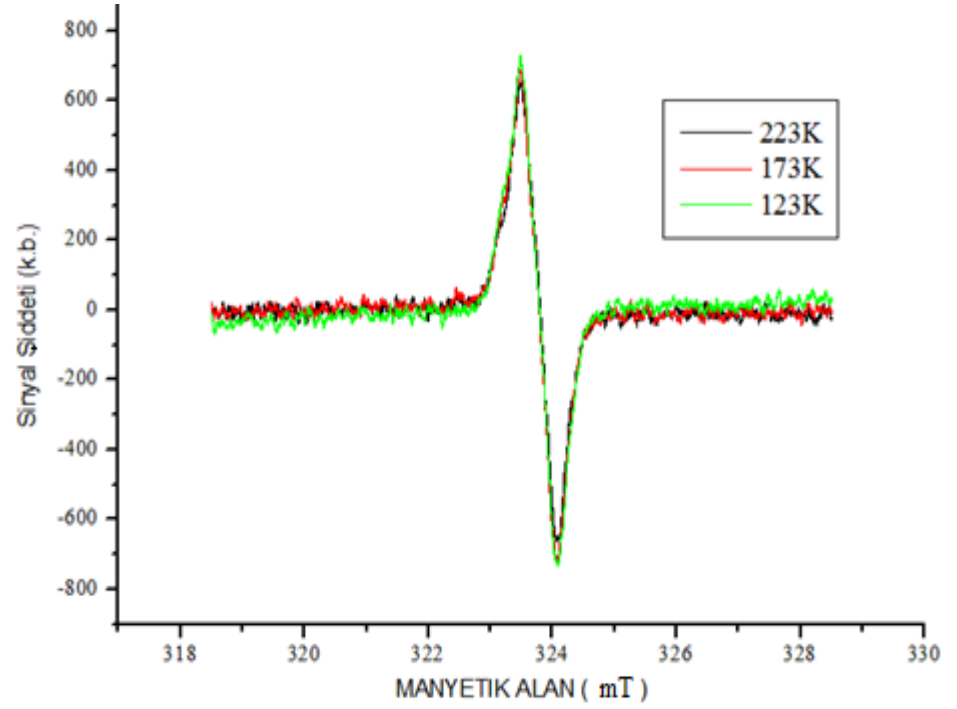
Sıcaklığın 123 K'den 323 K'e yükseltilmesi ile rezonans sinyal şiddetinin azaldığı görülmüştür. Sıcaklığın 323 K'den 423 K'e çıkarılmasıyla sıcaklık artışına bağlı olarak rezonans sinyal şiddetinin tersinir bir davranış sergileyerek ani yükselmeler gösterdiği görülmüştür. Yüksek sıcaklıklarda rezonans sinyal şiddetindeki bu değişimin yüksek sıcaklık nedeniyle meydana gelen serbest radikal hareketliliğinin artması sonucu yüksek sıcaklıklardan düşük sıcaklıklara geçişte radikalın yavaşlayıp sönümünden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Şekil 4.20.'de 323-373-423 K aralığında Isıtma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir. Şekil 4.21.'de ise 223-173-123 K aralığında Isıtma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir.



Şekil 4.20. Acetaminophen ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar

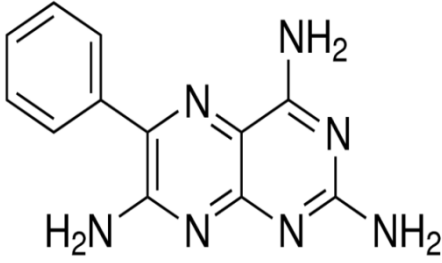
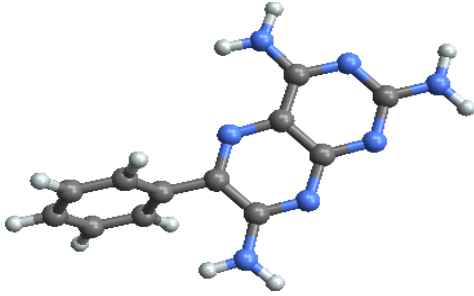


Şekil 4.21. Işınlanmış Acetaminophen ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar

4.1.3 Triamterene İlaç Örneklerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi

Triamterene ilacının Molekül formülü $C_{12}H_{11}N_7$ dir. Kimyasal formülü 6-phenylpteridine-2.4.7-triamin olan ilacın molekül ağırlığı 243.26 g/mol. kaynama noktası 473 C ve erime noktası 316.1 C'dir. Triamterene Diüretik (idrar söktürücü) bir ilaç olup bu ilaçlar hipertansiyon hastalıklarının tedavisinde ve konjestif kalp yetmezliği nedeniyle şişme sorunu olan hastalardaki sıvı fazlasının atılması için kullanılırlar. Bu ilaçlardan birini kullanan hastaların potasyum takviyesine ya da potasyum açısından zengin yiyecekler (örneğin muz) yemeye gereksinimleri olduğu bilinmektedir (Reyes. A.J. 1998).

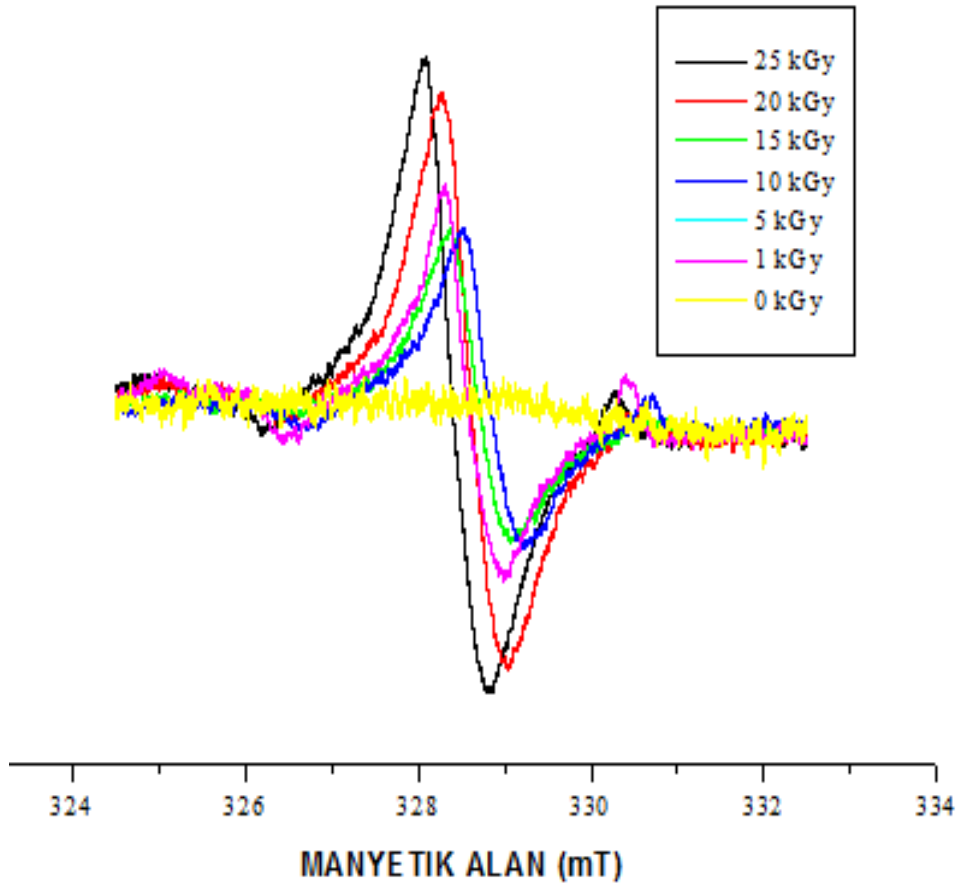
Çizelge 4.8. Triamterene örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri

| | |
|--|----------------------------------|
|   | |
| Kapalı Formülü | $C_{12}H_{11}N_7$ |
| Molekül Ağırlığı | 243.26 g/mol |
| Kimyasal Adı | 6-phenylpteridine-2.4.7-triamine |

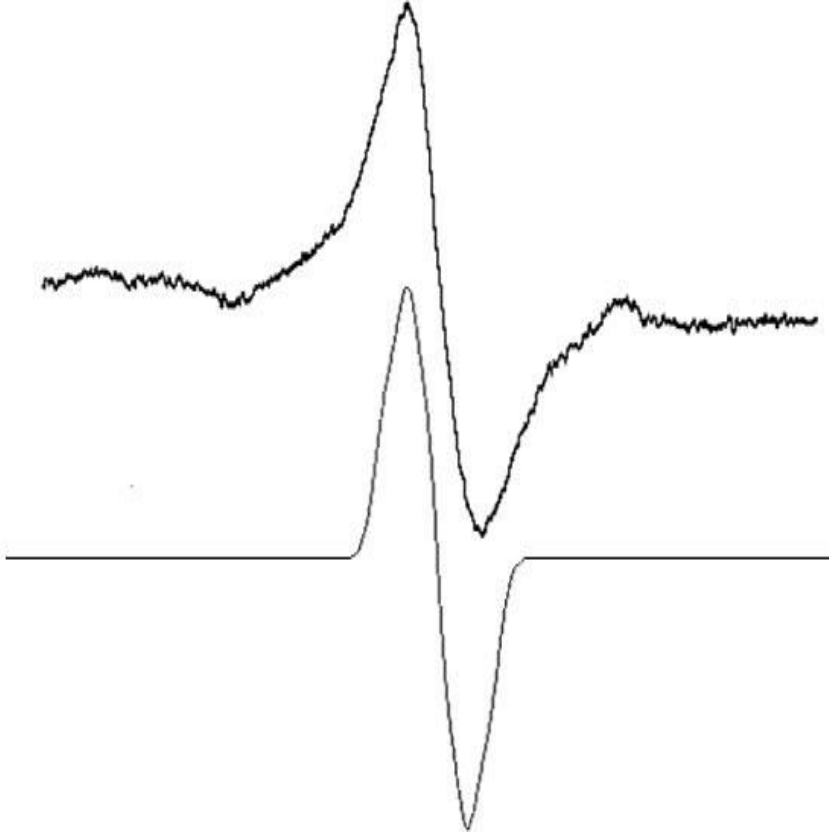
4.1.3.1 Işınlanmamış ve Işınlanmış Triamterene Örneğinin EPR Spektrumları

Herhangi bir işlem görmemiş Triamterene örneği 1-5-10-15-20-25 kGy doz aralığında ışınlanıp EPR spektrumları kaydedilmiştir. Işınlanmamış Triamterene örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken, Işınlanmış Triamterene örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları Şekil 4.23.'te gösterilmiştir. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Triamterene örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans Sinyali gözlenmesi bu örnekte

ışınlama yoluyla paramanyetik merkezler oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. Şekil 4.23. incelendiğinde. g değeri 2.0310 olan ve 8 mT'lık bir alana yayılan EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı yardımıyla çizgi genişliği $\Delta H = 1.97$ mT olarak hesaplanmıştır. Işınlanmış Triamterene simülasyon işlemi için Mc Kelvey yazılımı kullanılmıştır. Daha güvenilir bir sonuç elde etmek için merkezdeki belirgin tek rezonans sinyal dikkate alınarak hesaplamalar yapılmıştır. Bu amaçla Şekil 4.22.'de gösterilen belirgin olan rezonans şiddeti (I) 'ne göre işlemler yürütülmüştür. Şekil 4.23'te ise Triamterene ilacına ait deneysel spektrum (üstte) ve simülasyon (altta) gösterilmiştir. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artıkça rezonans tepesinin daha da belirginleştiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.22. Işınlanmış Triamterene örneğinin spektrumları



Şekil 4.23. Triamterene ilacına ait deneysel spektrum (üstte) . simülasyon (altta)

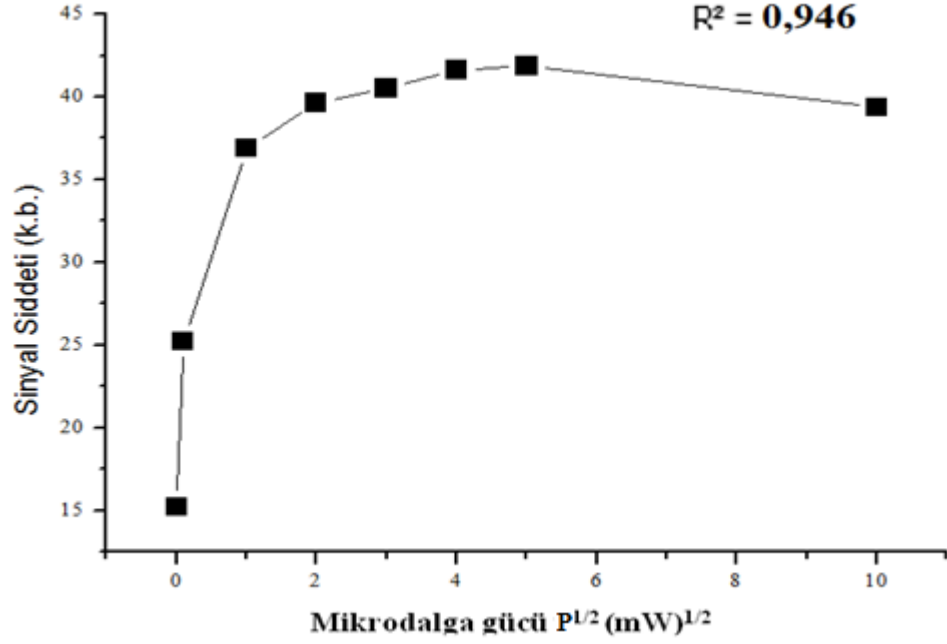
4.1.3.2. Gama ile Işınlanmış Triamterene İlaç Örneklerinin Oda Sıcaklığında Mikrodalga Doyum Davranışı

EPR rezonans sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimlerini incelemek için EPR çalışmalarında kullanım kolaylığı nedeniyle deneylerin mikrodalga doyum bölgesinin altındaki güç değerlerinde yapılmasının önemi bilinmektedir. Burada amaç doyum noktasını tespit etmek ve analiz edilen örneğin stabil kaldığı bölgeyi açığa çıkarmak için mikro dalga güç değişimine bakılmıştır.

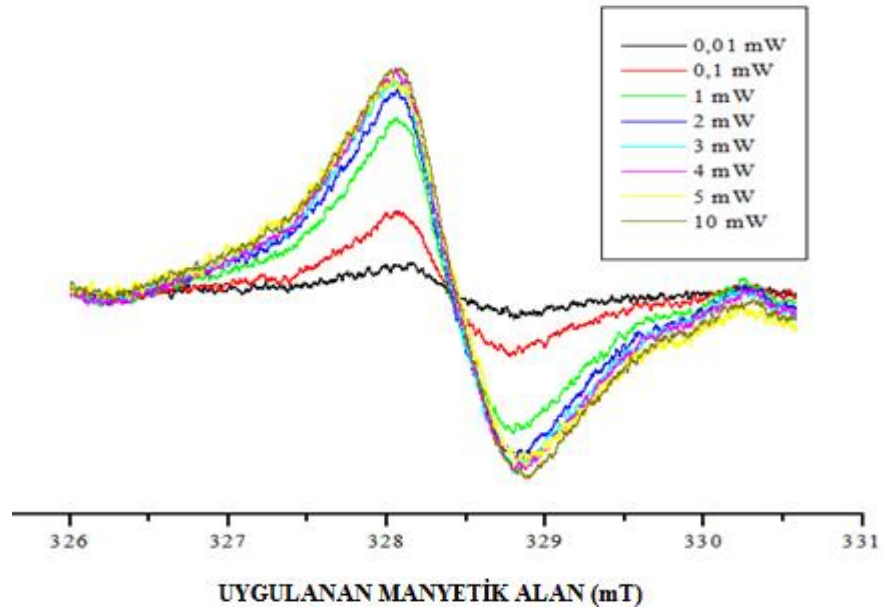
Triamterene ilaç örneği 15 kGy'de ışınlanmış ve oda sıcaklığı mikrodalga çalışmasına ait veriler şekil 4.24.'te 0.01-0.1 – 2 – 3 – 4 - 5 ve 10 mW rezonans sinyal şiddetine göre mikrodalga çalışması ile hazırlanmıştır. Buna göre Triamterene ilacına ait ilgili rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 5 mW güç değerinden sonra üstel artış gösterip doyuma ulaşmaktadır. Şekil 4.25.'te Triamterene ilaç örneğinin 0.01-...-10 mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları gösterilmiştir.

Çizelge 4.9 Triamterene örneğinin rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri

| Mikrodalga Gücü $P^{1/2}(\text{mW})^{1/2}$ | 0.01 | 0.1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 10 |
|---|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|
| Rezonans sinyal şiddeti (k.b) | 14.22 | 24.23 | 36.9 | 39.64 | 40.4 | 41.63 | 41.86 | 39.37 |



Şekil 4.24. Triamterene ilacına ait mikrodalga gücünün rezonans sinyal şiddetine bağlı değişimi

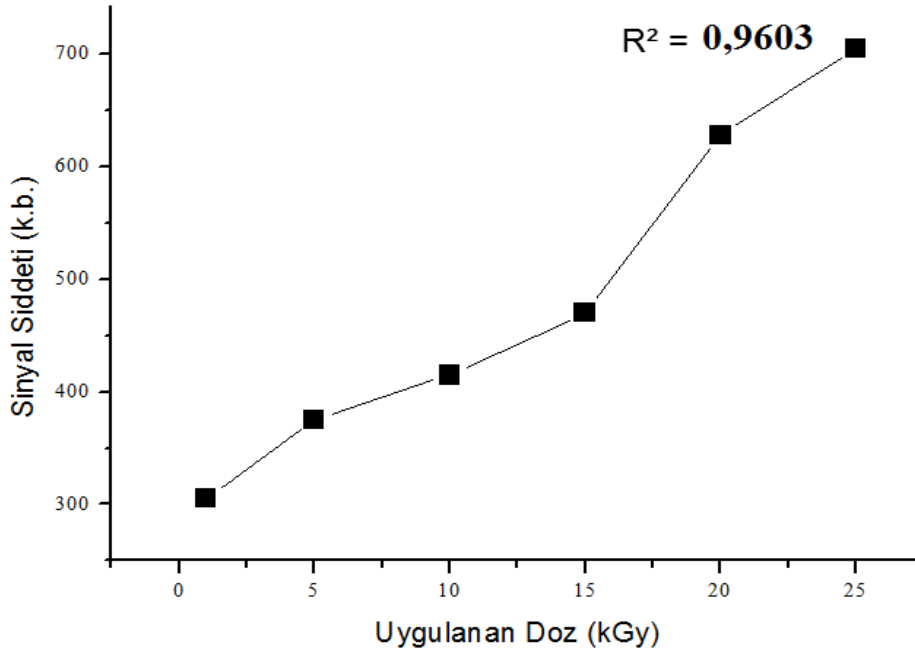


Şekil 4.25. Işınlanmış Triamterene ilaç örneğinin 0.01-...-10 mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları.

4.1.3.3 Triamterene Örneği Doz Cevap Eğrisi

Bu bölümde Triamterene ilaç örneğinin dozimetrik potansiyelinin belirlenmesi amacıyla incelemeler yapıldı. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar Çizelge 4.6.'da verilen matematiksel fonksiyonlar denenerek belirlendi.

Işınlanmış ilaç örneğinde rezonans sinyal şiddetinin doza bağlı değişimleri Şekil 4.26.'da gösterilmiştir. Örneğe uygulanan radyasyon dozu artmasıyla örneğin **g** değerinin değiştiği gözlenmiş olmasına rağmen EPR spektrum şeklinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak Şekil 4.26.'da gösterildiği gibi örneğin absorbe ettiği radyasyon miktarı arttıkça elde edilen EPR rezonans sinyal şiddetinde belirgin bir artış görülmektedir. Burada **I**, örneğin EPR spektrumundan ölçülen rezonans sinyal şiddetini **D**, örneğe uygulanan radyasyon doz miktarını belirtmektedir. Ayrıca r^2 'nin seçilen fonksiyonlar için en küçük değerinin 0.9603 olduğu görülmektedir.



Şekil 4.26. Işınlanmış Triamterene örneği için rezonans sinyal şiddetinin uygulanan dozla değişimi

Çizelge 4.10. Rezonans sinyal şiddeti (**I**) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları

| Fonksiyon | Parametreler | I |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| I = a+bD (Doğrusal) | a | 273.14 |
| | b | 16.471 |
| | c | |
| | r ² | 0.9603 |
| I = a+bD+cD ² (Polinom) | a | 306.89 |
| | b | 7.7032 |
| | c | 0.3427 |
| | r ² | 0.9797 |
| I = aD ^b (Üstel) | a | 299.68 |
| | b | 0.0344 |
| | c | |
| | r ² | 0.9792 |

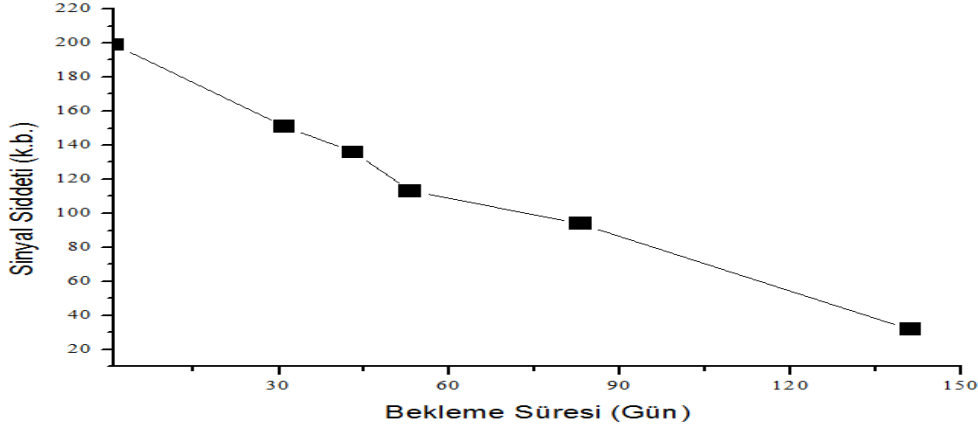
Şekil 4.26.'da kare ile gösterilen değerler deneysel sonuçları göstermektedir. Bu çalışmada Çizelge 4.10.'da gösterilen deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar belirlenmiş. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, polinom ve üstel fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu saptanmıştır. Deneysel sonuçların en iyi uyumu en küçük değer olarak $r^2=0.9603$ olarak belirlenmiştir. Çizelge incelendiğinde elde edilen eğrinin en iyi uyumu $I=a+bD+cD^2$ Polinom fonksiyonuyla gösterdiği belirlenmiştir. Bir malzemenin dozimetrik olarak kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biride doz-cevap eğrisinin çizgisel olmasıdır. Triamterene örneği çizgisellik göstermekte ve dolayısı ile iyi bir dozimetrik malzeme olarak kullanılabilir.

4.1.3.4. Gama ile Işınlanmış Triamterene İlacının Sönüm Bulguları

Triamterene 20 kGy ışınlandıktan sonra; karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Şekil 4.27.'de örneğin gama ile ışınlanmasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen merkezi rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi çizilmiştir. Şekilde kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiştir. Radikaldeki sönüm 30. günün sonunda %32 olarak ölçüldü, 53. gün %43'e ulaştığı ve radikaldeki sönümün 141. güne gelindiğinde % 84 oranında gerçekleştiği gözlemlendi. Aynı

zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlenmiştir.

Sinyallerin sönüm kinematiği ve uygun fonksiyonu $I=I_0 + Ae^{-kt}$ şeklinde tanımlandı. Burada I sinyal şiddetini, A sönüm sinyal şiddetini ve k sönüm sabitini temsil etmektedir.



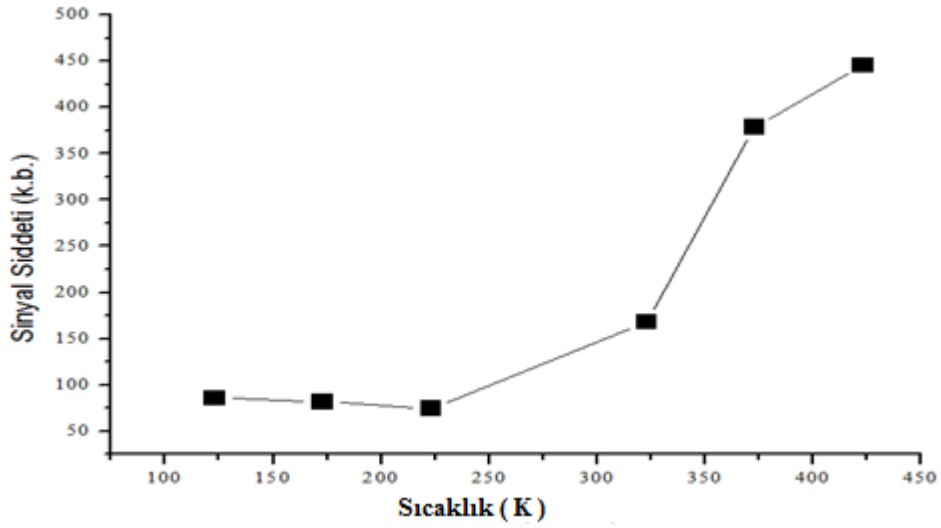
Şekil 4.27. Işınlanmış Triamterene örneğinin rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi

4.1.3.5. Triamterene İlacına ait Sıcaklık Bulguları

Işınlanmış Triamterene ilaç numuneleri 123K - 423K aralığında 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri elde edildi. Elde edilen spektrum ve sıcaklığa karşı verilen tepkiler aşağıda gösterilmiştir.

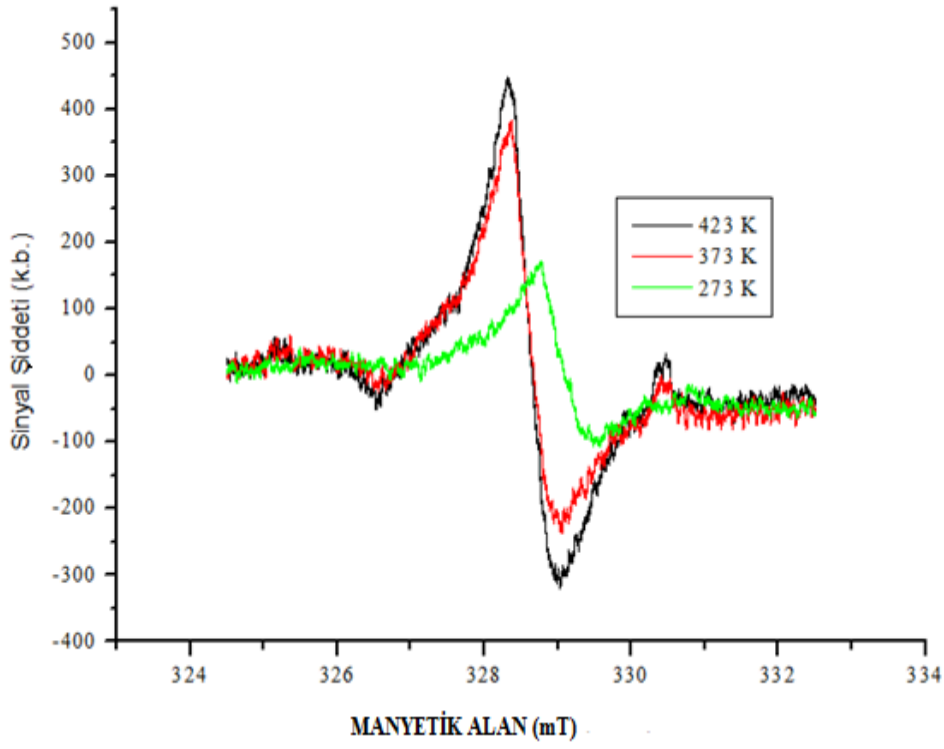
Işınlanmış Triamterene örneği EPR spektrumunda gözlenen rezonans sinyalinin şiddet değerinin sıcaklıkla nasıl değiştiği dozimetrik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda radikal yıkımının yüksek düzeylerde olması beklenir. Bu amaca yönelik olarak 15 kGy doz değerinde ışınlanmış Triamterene örneği sıcaklığı 423 K'e ayarlanmış kavite içerisine yerleştirilmiş ve kavite sıcaklığı, 50 puanlık adımlarla ilk olarak 423 K' den 373 K ve 323 K' e kadar düşürüldü daha sonra 223 K' e oradan 173 K'e ve oradan da 123 K'e kadar soğutulan makine ile analiz yapıldı. 123 K-423 K aralığındaki her sıcaklık adımında Triamterene örneğinin ESR spektrumu mikrodalga gücü ve modülasyon genliğinin sırasıyla 0.05 mW ve 1G olduğu spektrometre çalışma koşullarında kaydedildi. Paramanyetik sistemlerde sıcaklığın düşürülmesi ile mikrodalga doyum durumunun daha düşük mikrodalga güç değerlerinde

başladığı bilinmektedir. Bu durumun rezonans sinyal şiddeti değişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmaması için çalışmanın bu kesiminde olabildiğince düşük mikrodalga güç değeri (0.05 mW) seçilerek kullanılmıştır. 123 K - 423 K aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarından rezonans sinyalinin şiddet değeri ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiğine bakıldı. Şekil 4.28.'de rezonans sinyaline karşı gelen Sıcaklık değişimleri verildi. Sıcaklığın 123 K'den 223 K'e çıkarılması ile rezonans sinyal şiddetinin belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Sıcaklığın 223 K'den 423 K'e çıkarılmasıyla rezonans sinyal şiddetinin tersinir bir davranış sergileyerek ani yükselmeler gösterdiği görüldü. Yüksek sıcaklıklarda rezonans sinyal şiddetindeki bu değişimin yüksek sıcaklık nedeniyle meydana gelen serbest radikal hareketliliğin artması sonucu düşük sıcaklıklardan yüksek sıcaklıklara geçişte radikalın yavaşlayıp sönümünden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

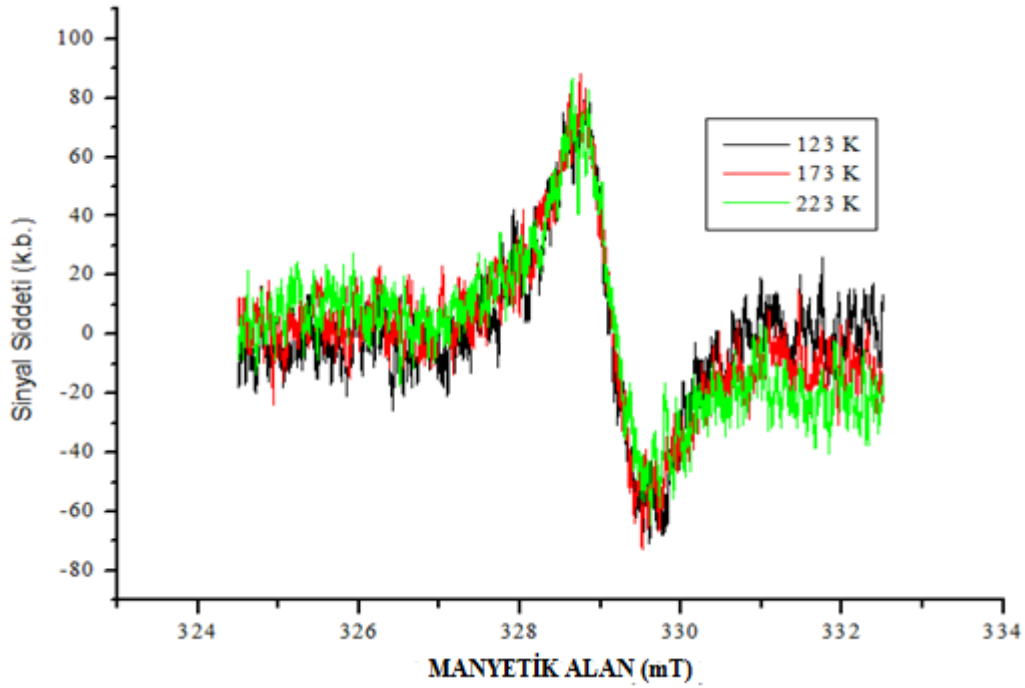


Şekil 4.28. Triamterene İlacına ait Sıcaklık Bulguları

Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun düşük sıcaklıklarda rezonans sinyallerin geniş aralıklı olması ile durağana yakın olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı. Şekil 4.29. ve 4.30.'da 15 kGy dozda ışınlanmış Triamterene ilacına ait ısıtma ve soğutma sonucu oluşan spektrumlara ait grafik gösterilmiştir.



Şekil 4.29. Işınlanmış Triamterene ilacına ait ısıtma sonucu oluşan spektrumlar

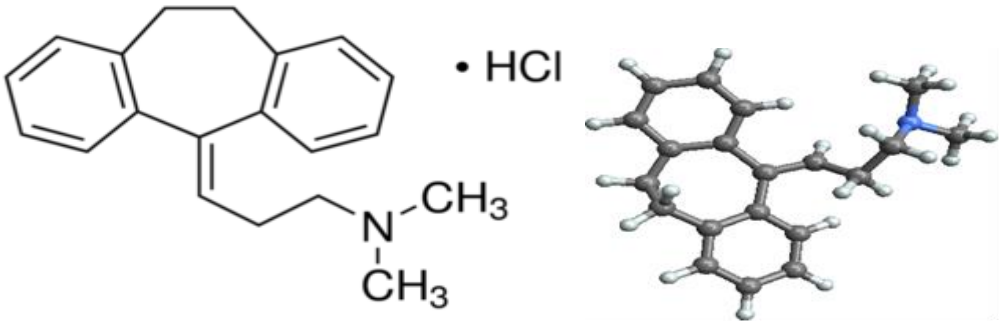


Şekil 4.30. Işınlanmış Triamterene ilacına ait soğutma sonucu oluşan spektrumlar

4.1.4 Amitriptyline İlaç Örneklerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi

4.1.4.1 Işınlanmamış ve Işınlanmış Amitriptyline Örneğinin EPR Spektrumları

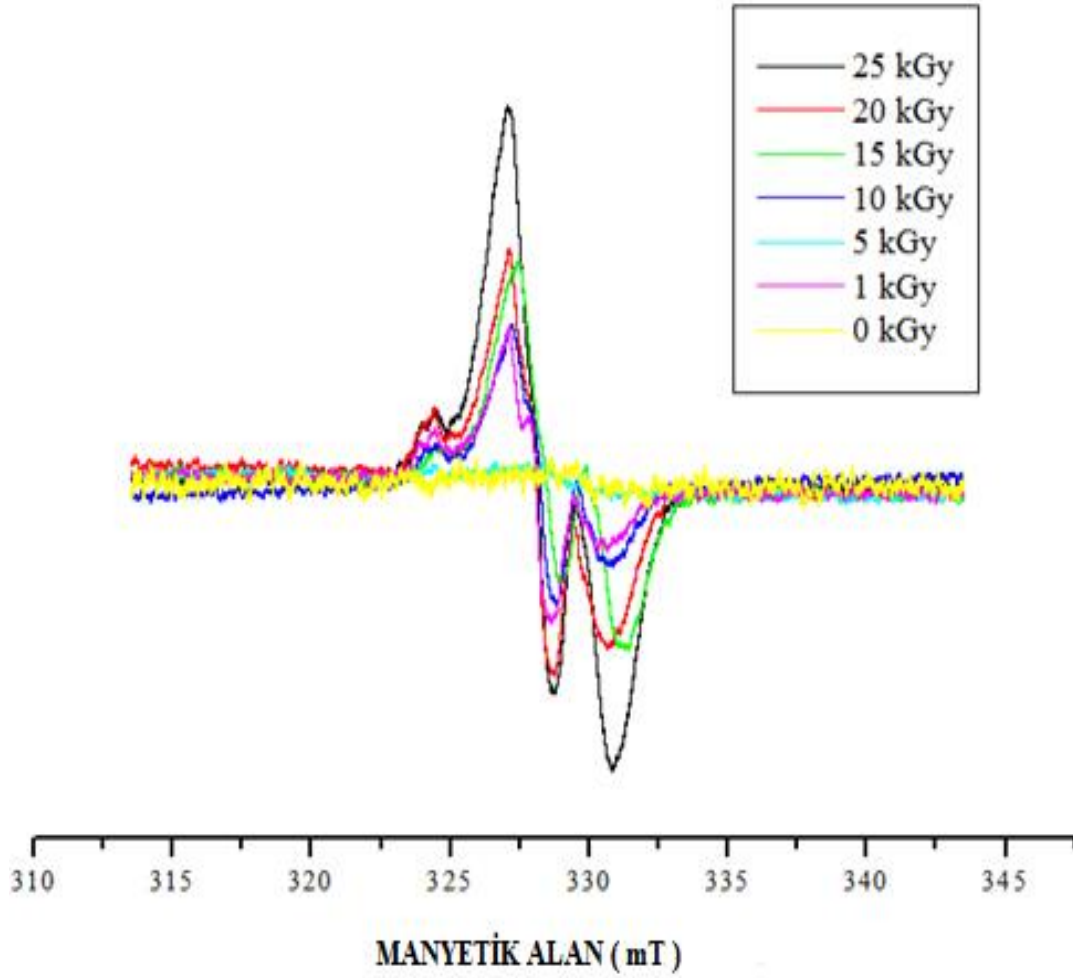
Amitriptyline ilacının Molekül formülü $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ dir. Kimyasal formülü 3-(10,11-dihidro-4H-dibenzo-[a,d]cyclohepten-4-ylidene)-N,N-dimethyl-1propanamine olan ilacın molekül ağırlığı 313.86 g/mol olup erime noktası $196^{\circ}C$ 'dir. Amitriptyline Hydrochloride Antidepresan özellikte bir ilaç olup hastalarda sağlıklı yaşama dönme konusunda etkili bir ilaçtır (Farah Khan ve ark. 2010).

| Çizelge 4.11. Amitriptyline örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri | |
|---|--|
|  | |
| Kapalı Formülü | $C_{20}H_{23}N \cdot HCl$ |
| Molekül Ağırlığı | 313.86 g/mol |
| Kimyasal Adı | 11.17.21-trihydroxy-.(11beta)-pregn-4-ene-3.20-dione |

Herhangi bir işlem görmemiş Amitriptyline örneği ışınlanıp EPR spektrumları kaydedilmiştir. Işınlanmamış Amitriptyline Hydrochloride örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlanmış Amitriptyline örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları Şekil 4.31.'de verilmiştir. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Amitriptyline örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla paramanyetik merkezler oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. Şekil 4.31. incelendiğinde 20 kGy elde edilen spektrum için belirgin sinyal şiddetine göre g değeri 2.027 olan ve

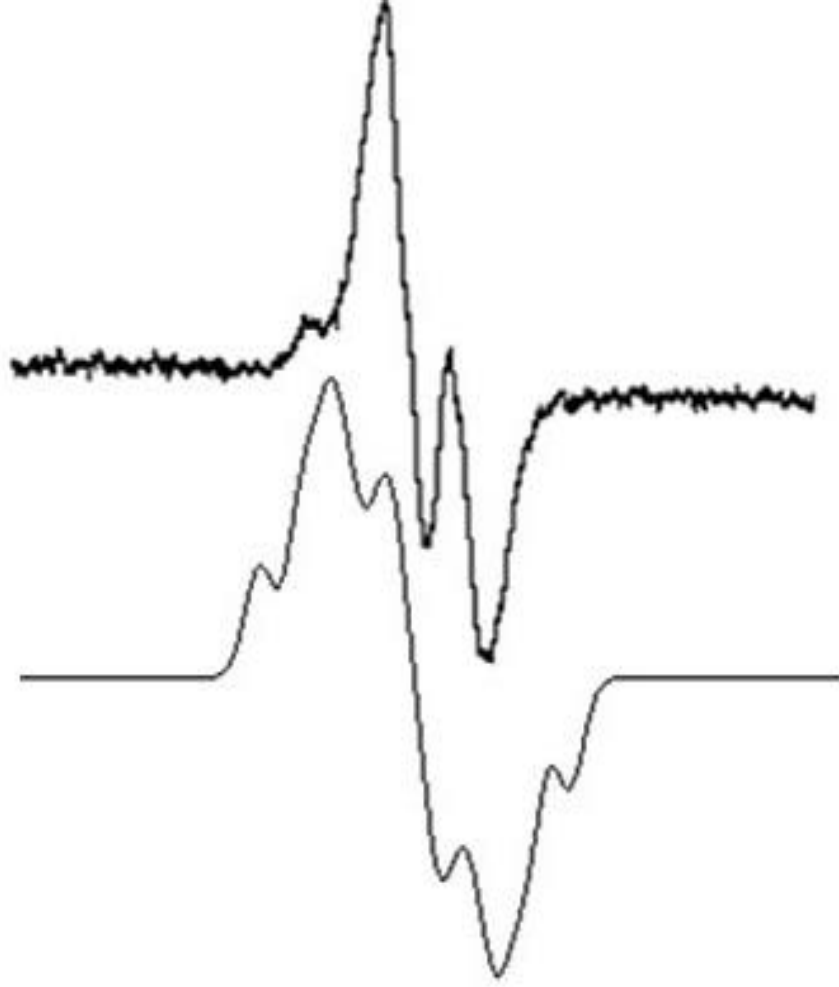
30 mT'lık alana yayılan EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı ile Simülasyon programı yarımı ile çizgi genişliği $\Delta H = 8.14$ mT olarak hesaplanmıştır.

Işınlanmış Amitriptyline simülasyonu Mc Kelvey yazılımı ile elde edildi. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artıkça rezonans tepesinin daha da belirginleştiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.31. Işınlanmış Amitriptyline örneğinin değerlerinde elde edilmiş spektrumları

Şekil 4.32.'de Amitriptyline örneğine ait deneysel spectrum ve simülasyon bulgusu gösterilmiştir.



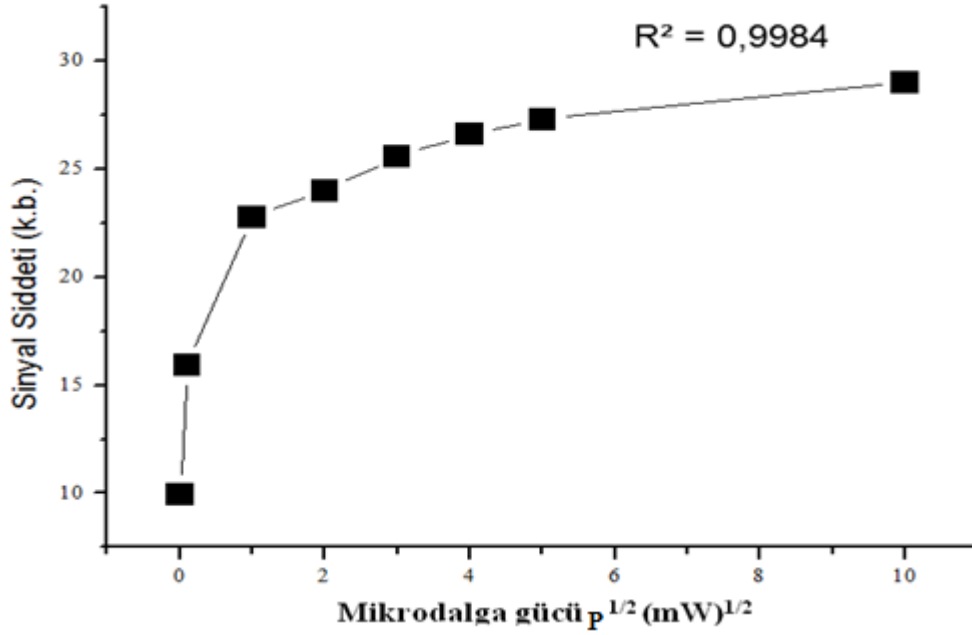
Şekil 4.32. Amitriptyline ilacına ait deneysel spektrum (üstte). Amitriptyline simülasyonu (altta)

4.1.4.2 Gama ile Işınlanmış Amitriptyline İlaç Örneklerinin Oda Sıcaklığında Mikrodalga Doyum Davranışı

Gama ile 15 kGy'de ışınlanmış Amitriptyline örneklerinden elde edilen EPR spektrumlarında belirgin EPR rezonans sinyali elde edilmiştir. Bu rezonans sinyalinin incelenmesi amacıyla; 15 kGy doz değerinde gama ile ışınlanmış Amitriptyline örneğinin. EPR spektrumlarının rezonans sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücüne bağlı değişimi incelendi. Işınlanmış örneğin 0.01-...-10 mW mikrodalga gücü aralığında rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücün kareköküne bağlı grafiği şekil 4.33.'te verilmiştir. Grafikte siyah kare ile gösterilen bölge belirgin rezonans sinyaline atfedildi.

Çizelge 4.12. Amitriptyline örneğinin rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün .kareköküne bağlı değerleri

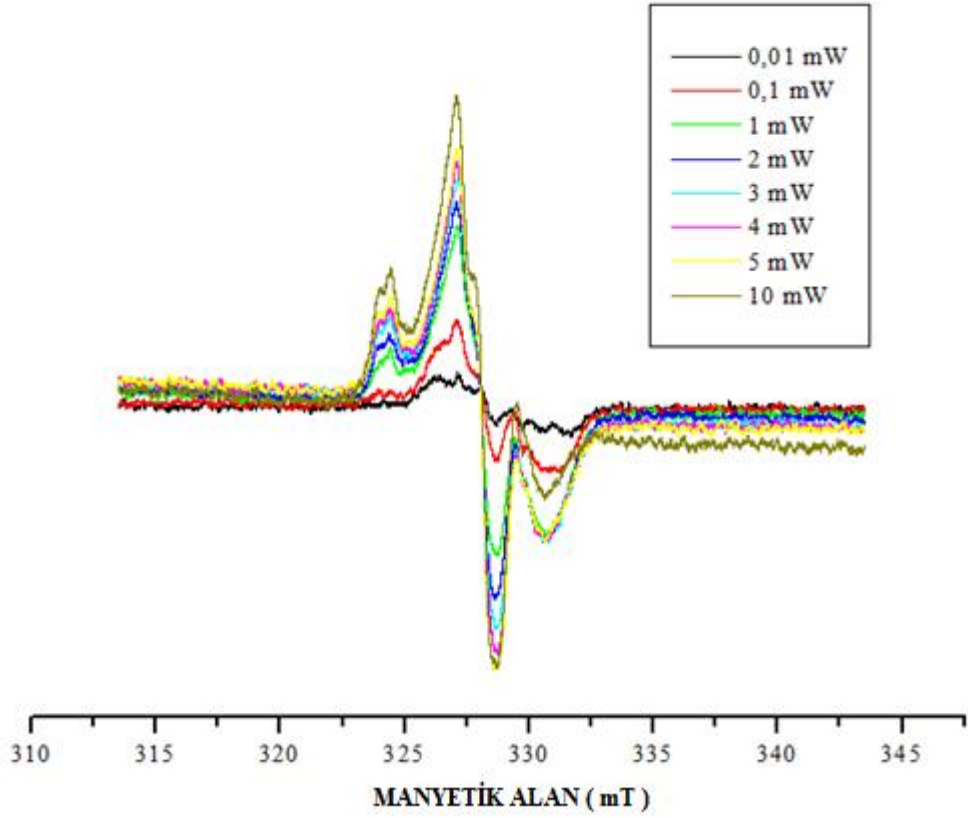
| Mikrodalga Gücü $P^{1/2}(\text{mW})^{1/2}$ | 0.01 | 0.1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 10 |
|---|------|------|-------|----|-------|------|------|----|
| Rezonans sinyal şiddeti (k.b) | 9.92 | 14.9 | 22.77 | 24 | 24.47 | 26.6 | 27.3 | 29 |



Şekil 4.33. Amitriptyline ilacına ait rezonans sinyal şiddetinin mikrodalga gücü ile değişimi

Şekil 4.33.'te rezonans sinyaline ait grafikte kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Buna göre ilgili rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 10 mW güç değerinde doyuma ulaştığı görülmektedir.

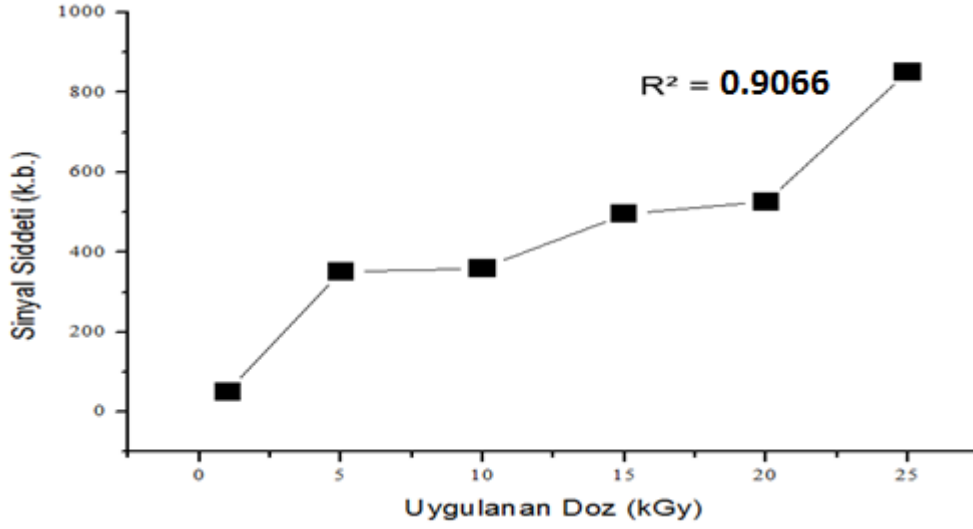
Şekil 4.34.'te Amitriptyline ilaç örneğinin 0.01-...-10mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları gösterilmiştir.



Şekil 4.34. Farklı dozlarda ışınlanmış Amitriptyline ilaç örneğinin 0.01-...-10 mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları

4.1.4.3 Amitriptyline Örneği Doz Cevap Eğrisi

Bu bölümde Amitriptyline ilaç örneğinin dozimetrik potansiyelinin belirlenmesi amacıyla incelemeler yapıldı. rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar grafikte verilen matematiksel fonksiyonlar ile belirlendi. Rezonans sinyal şiddetine göre doza bağlı değişimler şekil 4.35.'te gösterilmiştir. Burada siyah kare ile verilen bölge T1 rezonans sinyaline atfedilmiştir.



Şekil 4.35. Işınlanmış Amitriptyline örneği için rezonans sinyal şiddetinin uygulanan dozla değişimi

Çizelge 4.13. Rezonans sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları

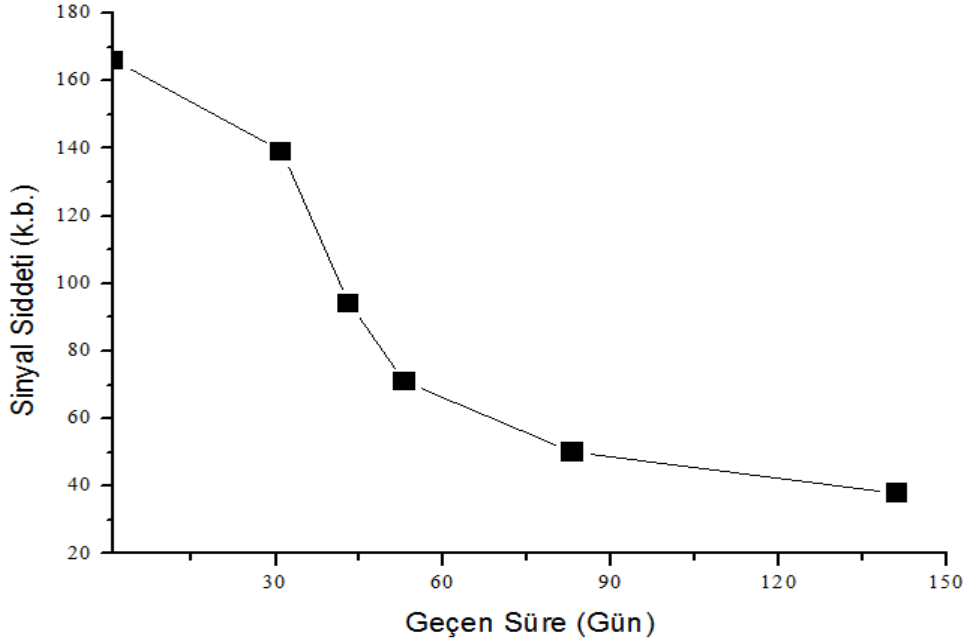
| Fonksiyon | Parametreler | I |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| I = a+bD (Doğrusal) | A | 95.771 |
| | B | 27.871 |
| | C | |
| | r ² | 0.9066 |
| I = a+bD+cD ² (Polinom) | A | 96.99 |
| | B | 27.55 |
| | C | 0.0124 |
| | r ² | 0.9066 |
| I = aD ^b (Üs) | A | 61.56 |
| | B | 0.8018 |
| | C | |
| | r ² | 0.9405 |

Rezonans sinyali için deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar denendi. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar Çizelge 4.12.'de verilen matematiksel fonksiyonlar denenerek belirlendi. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, polinom ve üs fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu saptandı. Çizelge incelendiğinde elde edilen eğrinin en iyi uyumu I=a+bD Doğrusal fonksiyonuyla gösterdiği belirlenmiştir. Deneysel sonuçların en iyi uyumun en küçük değeri r²=0.9066 değeriyle belirlendi.

Bir malzemenin dozimetrik olarak kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biride doz-cevap eğrisinin çizgisel olmasıdır. Amitriptyline örneği yakın çizgisellik gösterdiği için dozimetrik malzeme olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

4.1.4.4 Gama ile Işınlanmış Amitriptyline İlacının Sönüm Bulguları

Amitriptyline 20 kGy ışılandıktan sonra; karanlık bir ortamda. oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Şekil 4.36.'da örneğin gama ile ışınlamasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi çizilmiştir. Şekilde kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiş 30. günde T1 rezonans Sinyalinde % 40, 53.günde % 44 olduğu. 141. gün alınan ölçümde sönümün % 86 oranında gerçekleştiği görülmüştür. Işınlanmış ilaçlarda ışınlamaya bağlı olarak elde edilen rezonans sinyalinin örneğin raf ömrü boyunca test edilebilir olması gerekmektedir (Basly ve ark.1998). Amitriptyline Hydrochloride örneğinin 141 günün sonunda alınan spektrumunda rezonans sinyalinin zayıfta olsa ölçülebiliyor olması 141. günün sonunda bile EPR spektrometresi yöntemi kullanılarak ışınlanmış Amitriptyline örneğinin ışınlanmamış olandan ayırt edilebildiğini göstermektedir. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlenmiştir. Sinyallerin sönüm kinematığı ve uygun fonksiyonu $I=I_0 + Ae^{-kt}$ şeklinde tanımlandı. Burada I sinyal şiddetini, A sönüm sinyal şiddetini ve k sönüm sabitini temsil etmektedir.

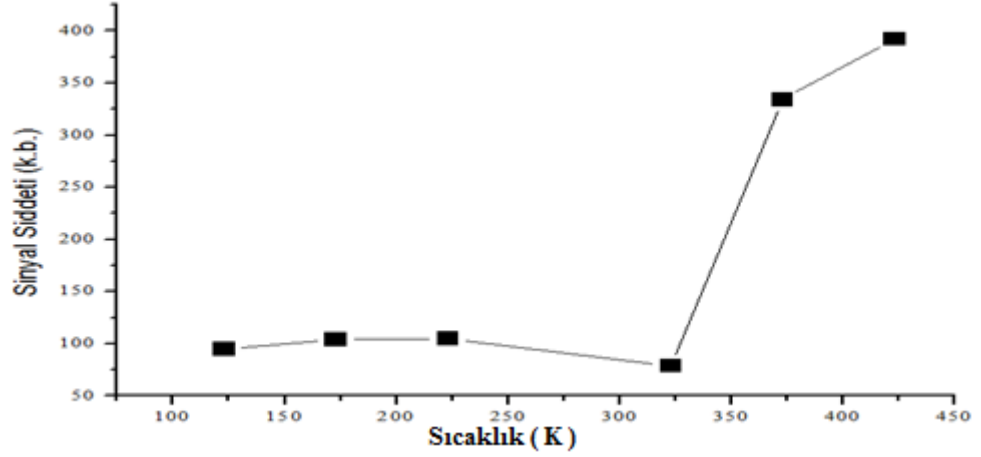


Şekil 4.36. Işınlanmış Amitriptyline örneğinde rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi

4.1.4.5. Amitriptyline İlacına ait Sıcaklık Bulguları

Işınlanmış (15 kGy doz da) Amitriptyline ilaç numuneleri 123K - 423K aralığında 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Elde edilen spektrum ve sıcaklığa karşı verilen tepkiler aşağıda gösterilmiştir. Işınlanmış Amitriptylin örneği EPR spektrumunda gözlenen rezonans sinyal şiddeti değerinin sıcaklıkla nasıl değiştiği dozimetrik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda radikal yıkımının çok düşük düzeylerde olması beklenir. Bu amaca yönelik olarak 15 kGy doz değerinde ışınlanmış Amitriptyline örneği sıcaklığı 423 K'e ayarlanmış kavite içerisine yerleştirilmiş ve kavite sıcaklığı 50 K' lik adımlarla ilk olarak 423K' den 373 K' e oradanda 323 K'e kadar düşürülmüş, buradan 223 K', 173 K ve 123 K'e kadar soğutma işlemi yapılmış ve analizler tamamlanmıştır. 123 K - 423 K aralığındaki her sıcaklık adımında Amitriptyline örneğinin EPR spektrumu mikrodalga gücü ve modülasyon genliğinin sırasıyla 0.05 mW ve 1 G olduğu spektrometre çalışma koşullarında kaydedilmiştir. Bu durumun rezonans sinyal şiddeti değişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmaması için çalışmanın bu kesiminde olabildiğince düşük mikrodalga güç değeri (0.05 mW) kullanılmıştır. 123 K - 423 K

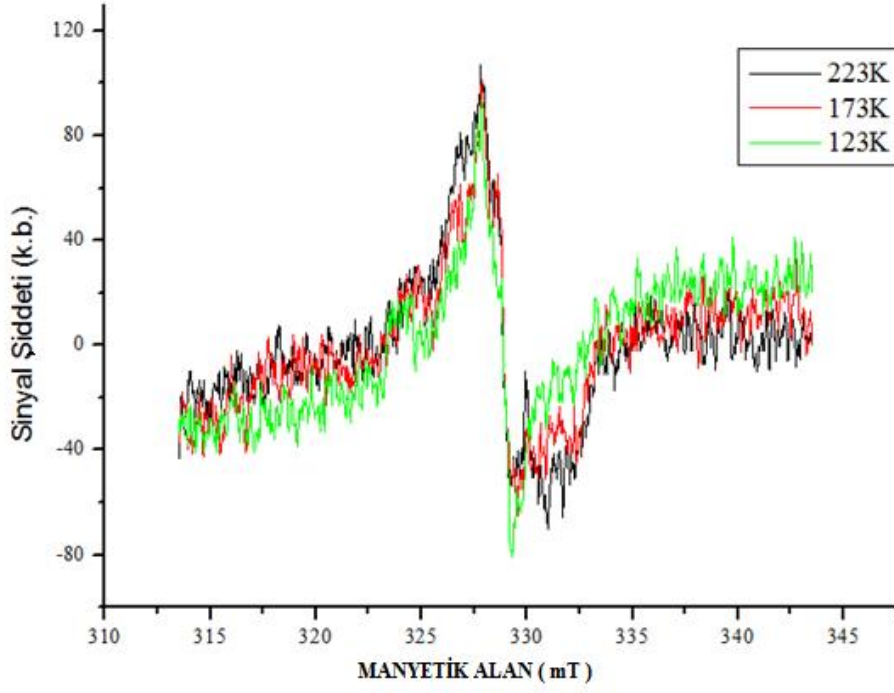
aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarından rezonans sinyalinin şiddet değeri ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiğine bakılmıştır. Rezonans sinyal şiddetinin sıcaklığa bağlılığı ise Şekil 4.37.'de verilmiştir.



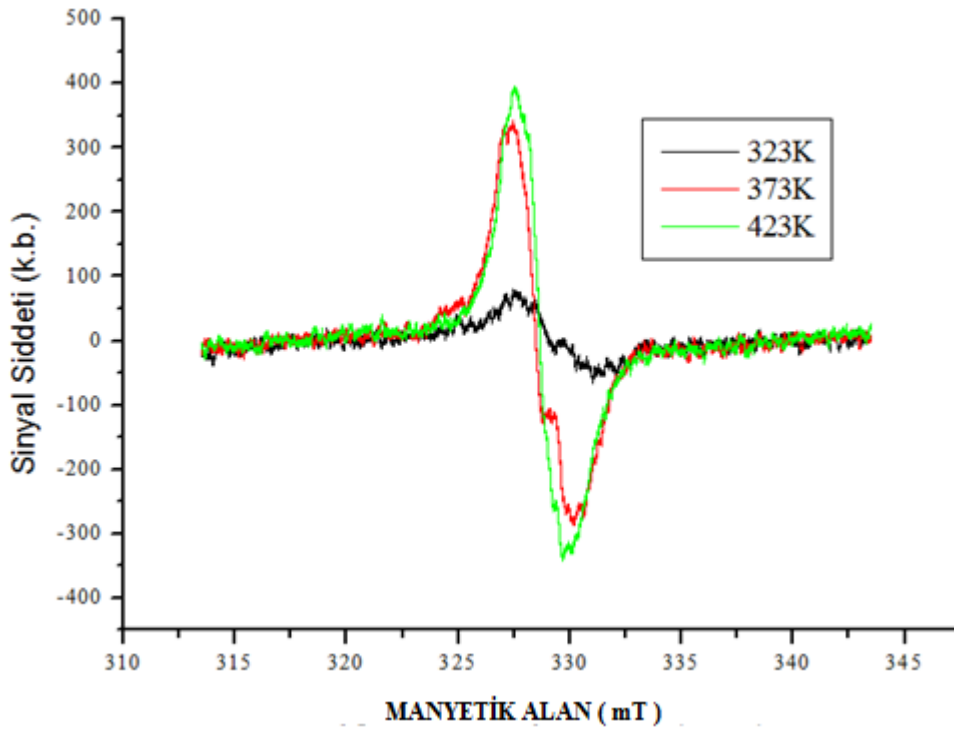
Şekil 4.37. Işınlanmış Amitriptyline ilacına ait sıcaklık bulguları

Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan paramanyetik merkezin düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Şekil 4.38.'de 123-173-223 K aralığında soğutma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir. Şekil 4.39.'da ise 323-373-423 K aralığında ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir.



Şekil 4.38. Amitriptyline ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar



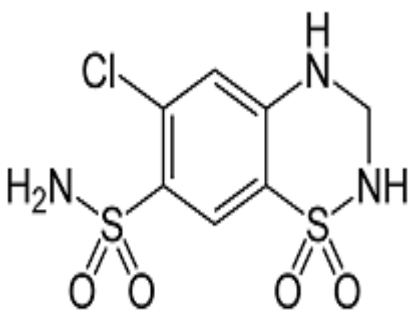
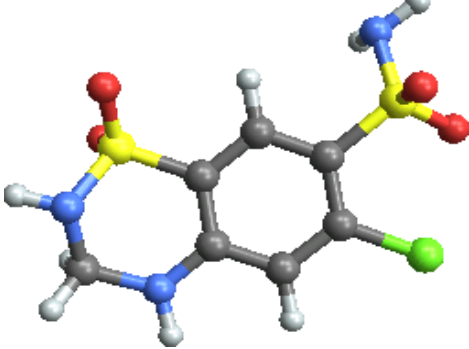
Şekil 4.39. Amitriptyline ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar

4.1.6 Hydrochlorothiazide İlaç Örneklerinin EPR ile Dozimetrik İncelenmesi

4.1.6.1 Işınlanmamış ve Işınlanmış Hydrochlorothiazide Örneğinin EPR Spektrumları

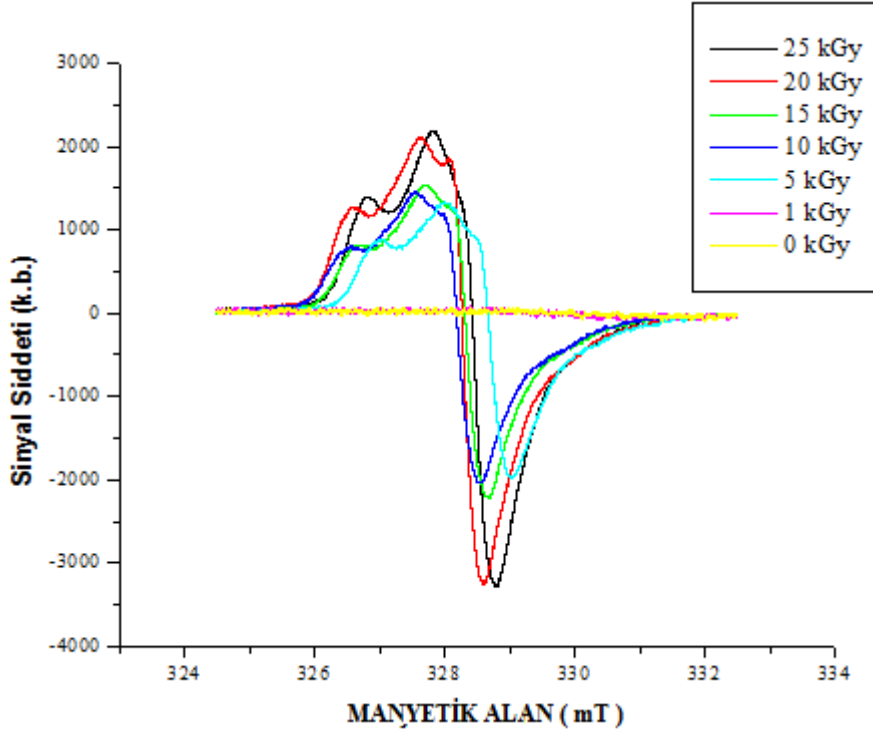
Hydrochlorothiazide ilacının Molekül formülü $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ dir. Kimyasal formülü 6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamine olan ilacın molekül ağırlığı 297.74 g/mol olup erime noktası $274^\circ C$ 'dir. Ödem ve hipertansiyon tedavisinde ağızdan tablet ya da çözelti şeklinde kullanılan bir ilaç olup hastalarda sağlıklı yaşama dönme konusunda etkili bir ilaçtır (Vergely ve ark. 2010).

Çizelge 4.14. Hydrochlorothiazide örneğinin 3 boyutlu yapısı, açık formülü ve özellikleri

| | |
|--|--|
|   | |
| Kapalı Formülü | $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ |
| Molekül Ağırlığı | 297.74 g/mol |
| Kimyasal Adı | 11.17.21-trihydroxy-.(11beta)-pregn-4-ene-3.20-dione |

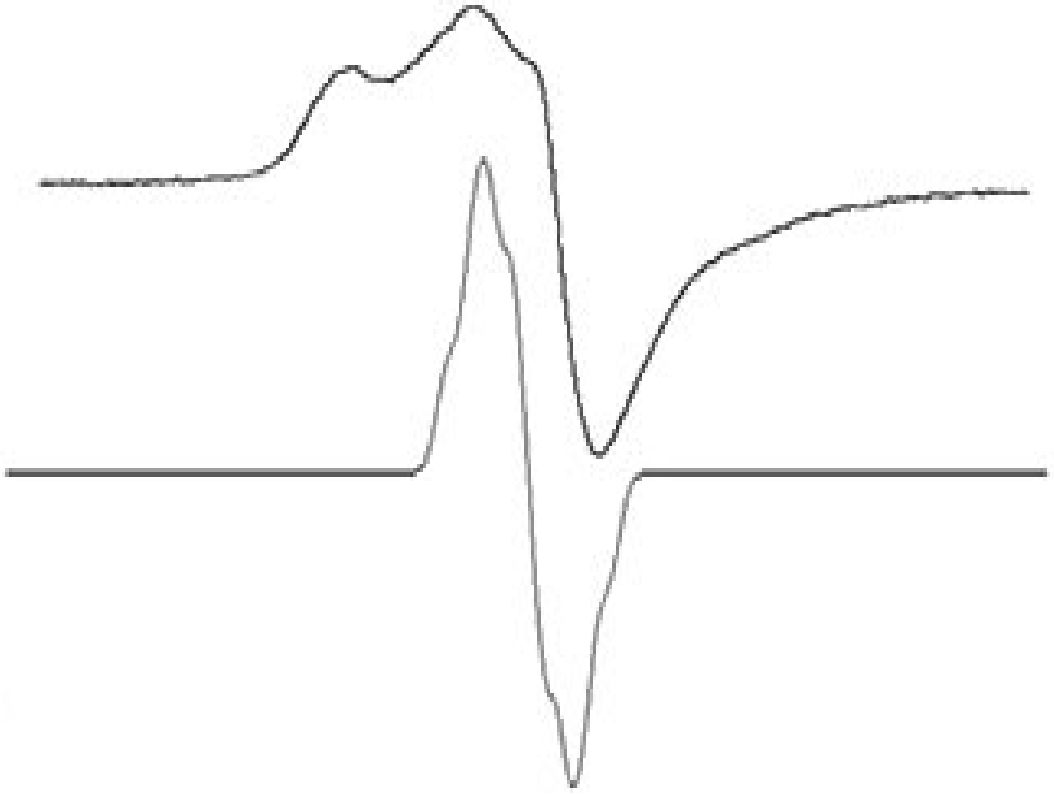
Herhangi bir işlem görmemiş Hydrochlorothiazide örneği ışınlanıp EPR spektrumları kaydedilmiştir. Işınlanmamış Hydrochlorothiazide örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlanmış Hydrochlorothiazide örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları Şekil 4.40.'ta verilmiştir. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Hydrochlorothiazide örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla paramanyetik merkezler oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. Şekil 4.40. incelendiğinde. g değeri 0.2034 olan 4 mT alana yayılmış EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı ile çizgi genişliği $\Delta H = 1.304$ mT olarak hesaplanmıştır. Işınlanmış

Hydrochlorothiazide simülasyonu Mc Kelvey yazılımı ile elde edildi. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artıkça rezonans sinyal şiddetinin daha da belirginleştiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.40. Işınlanmış Hydrochlorothiazide örneğinden elde edilmiş spektrumlar

Şekil 4.41'de Hydrochlorothiazide ilacına ait EPR Spektrumu ve simülasyonu verilmiştir.



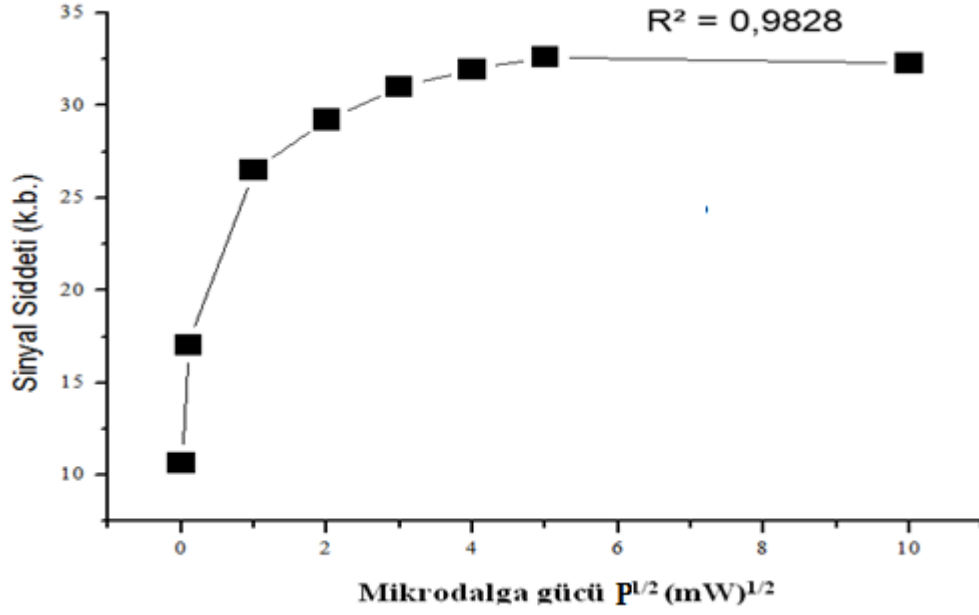
Şekil 4.41 Hydrochlorothiazide ilacına ait deneysel spektrum(üstte), simülasyonu (altta).

4.1.6.2 Gama ile Işınlanmış Hydrochlorotiazide ilaç örneklerinin Oda Sıcaklığında Mikrodalga Doyum Davranışı

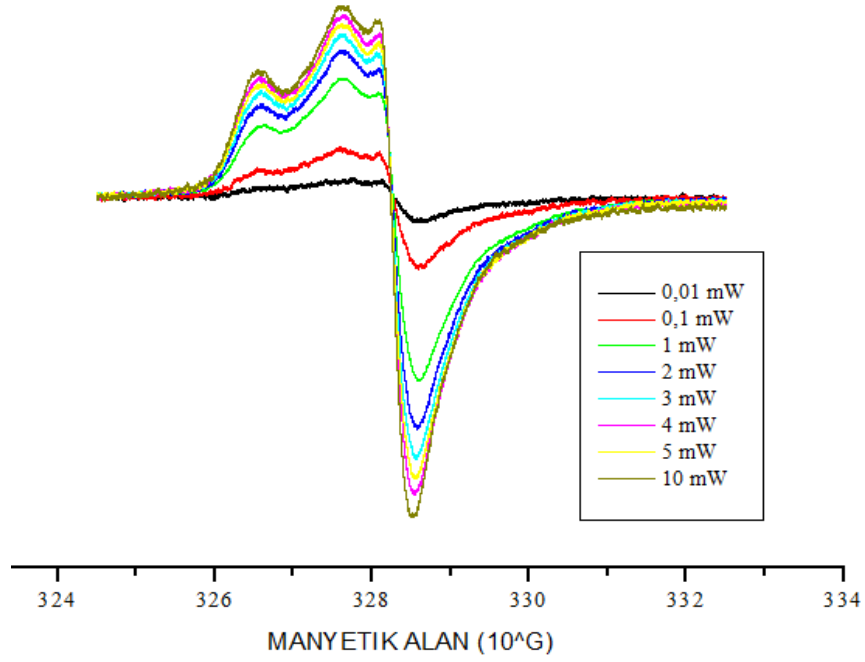
Gama ışını ile 15 kGy ışınlanmış Hydrochlorotiazide örneklerinden elde edilen spektrumlarında belirgin EPR rezonans sinyalleri elde edilmiştir. Işınlanmış Hydrochlorotiazide örneğinin. EPR spektrumlarının rezonans sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücüne bağlı değişimi incelenmiştir. Işınlanmış örneğin 0.01-...-10 mW mikrodalga gücü aralığında rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücün kareköküne bağlı grafiği şekil 4.42.'de verilmiştir. Grafikteki kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Buna göre ilgili rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 5mW güç değerinden sonra doyuma ulaştığı görülmektedir. Şekil 4.43.'te Hydrochlorotiazide ilaç örneğinin 0.01-...-10mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Hydrochlorothiazide örneğinin rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücünün kareköküne bağlı değerleri

| Mikrodalga Gücü $P^{1/2}(\text{mW})^{1/2}$ | 0.01 | 0.1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 10 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Rezonans sinyal şiddeti (k.b) | 10.63 | 17.03 | 26.41 | 29.22 | 31.03 | 31.94 | 32.62 | 32.3 |



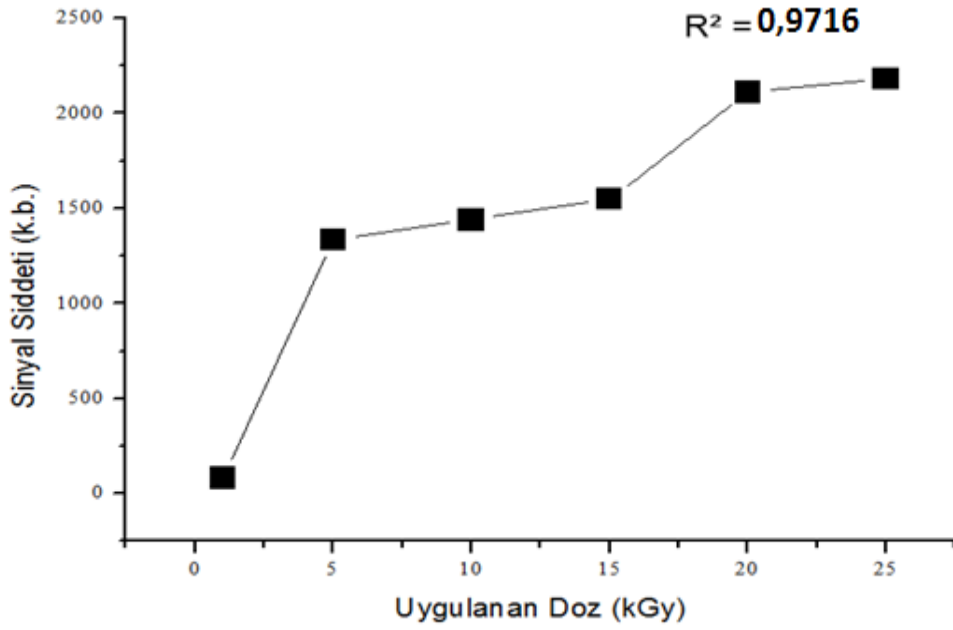
Şekil 4.42. Hydrochlorothiazide EPR rezonans sinyal şiddetinin mikrodalga gücü ile değişimi



Şekil 4.43. Farklı dozlarda ışınlanmış Hydrochlorotiazide ilaç örneğinin 0.01-...-10mW mikrodalga alan değerlerinde elde edilmiş spektrumları

4.1.6.3 Hydrochlorotiazide Örneği Doz Cevap Eğrisi

Bu bölümde Hydrochlorotiazide ilaç örneğinin dozimetrik potansiyelinin belirlenmesi amacıyla incelemeler yapıldı. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar grafikte verilen matematiksel fonksiyonlar ile belirlendi. Rezonans sinyal şiddetine göre doza bağlı değişimler Şekil 4.44.'te gösterilmiştir.



Şekil 4.44. Işınlanmış Hydrochlorthiazide örneği için rezonans sinyal uygulanan dozla değişimi

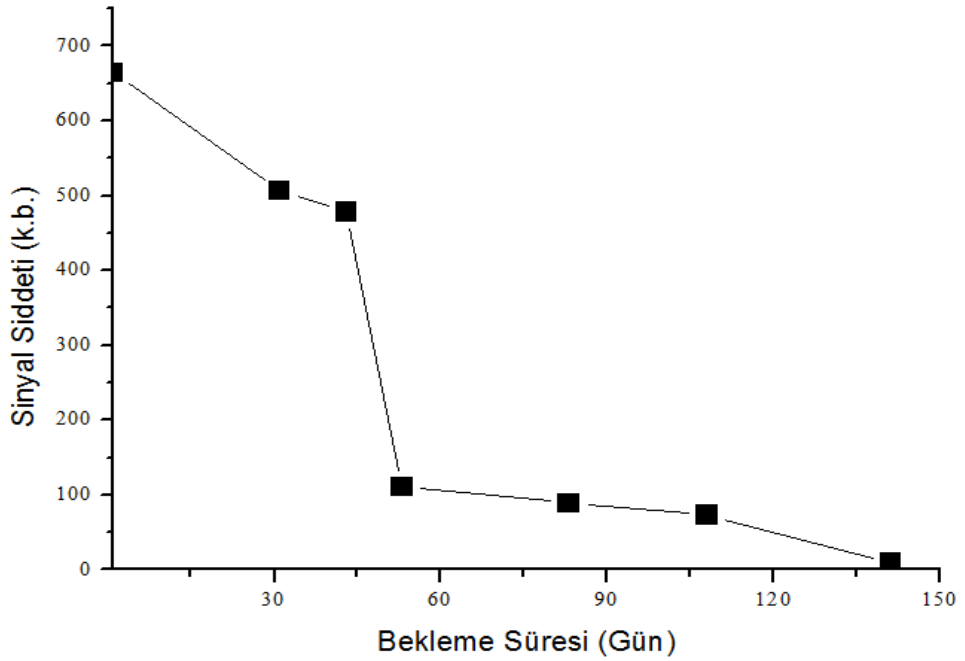
Çizelge 4.16. Rezonans sinyal şiddeti (I) değerleri kullanılarak denenen üç farklı matematiksel fonksiyon için hesaplanan parametre değerleri ve uyum katsayıları

| Fonksiyon | Parametreler | I |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| I = a ln(x)+b (logaritmik) | A | 670.14 |
| | B | 227.16 |
| | C | |
| | r ² | 0.9716 |
| I = a+bD+cD ² (Polinom) | A | 203.32 |
| | B | 197.89 |
| | C | 4.575 |
| | r ² | 0.9193 |
| I= aD ^b (Üs) | A | 242.49 |
| | B | 0.7839 |
| | C | |
| | r ² | 0.9019 |

Deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar denendi. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar Çizelge 4.16.'da verilen matematiksel fonksiyonlar denenerek belirlendi. Örneğin doz-cevap eğrisinin logaritmik, polinom ve üs fonksiyonlarıyla oldukça uyumlu olduğu saptandı. Deneysel sonuçların en iyi uyumu $r^2=0.9019$ en küçük değeriyle belirlendi. Çizelge incelendiğinde elde edilen eğrinin en iyi uyumu $I=a \ln(x)+b$ logaritma fonksiyonuyla gösterdiği belirlenmiştir.

4.1.6.4 Gama ile Işınlanmış Hydrochlorothiazide İlacının Sönüm Bulguları

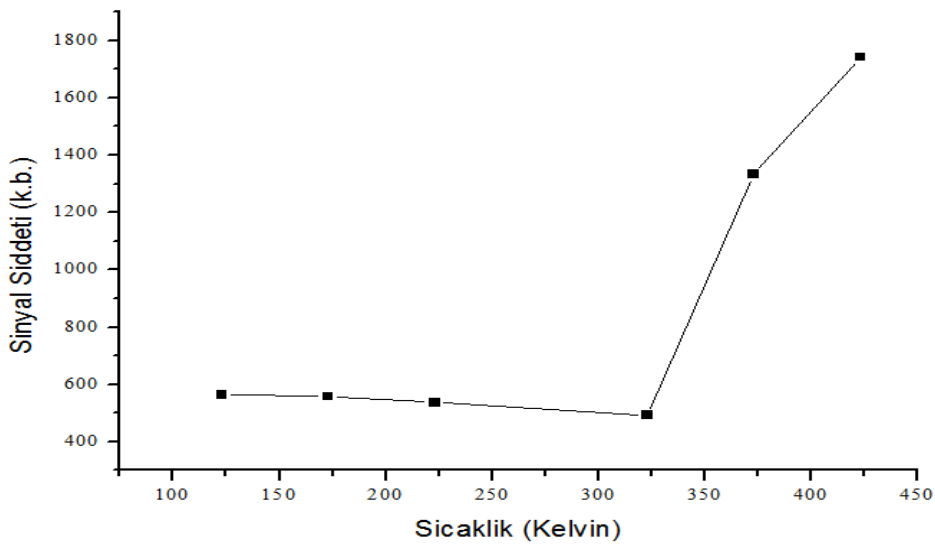
Hydrochlorothiazide 20 kGy ışılandıktan sonra; karanlık bir ortamda oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Şekil 4.45.'te örneğin gama ile ışınlamasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi çizilmiştir. Şekilde kare ile gösterilen veriler deneysel sonuçları göstermektedir. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda yapılan **g** değeri ölçümlerinde bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlenmiştir. Sinyal sönümü incelendiğinde 30.günde yapılan analizde radikalın %37 azaldığı, 53. gün yapılan analizde radikalın % 88 azaldığı ve 141. günde alınan ölçümlerde radikalın %98 oranında azaldığı görülmüştür. Sinyallerin sönüm kinematığı ve uygun fonksiyonu $I=I_0 + Ae^{-kt}$ şeklinde tanımlandı. Burada **I** sinyal şiddetini, **A** sönüm sinyal şiddetini ve **k** sönüm sabitini temsil etmektedir.



Şekil 4.45. Işınlanan Hydrochlorothiazide örneğinin rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi

4.1.6.5. Hydrochlorothiazide İlacına ait Sıcaklık Bulguları

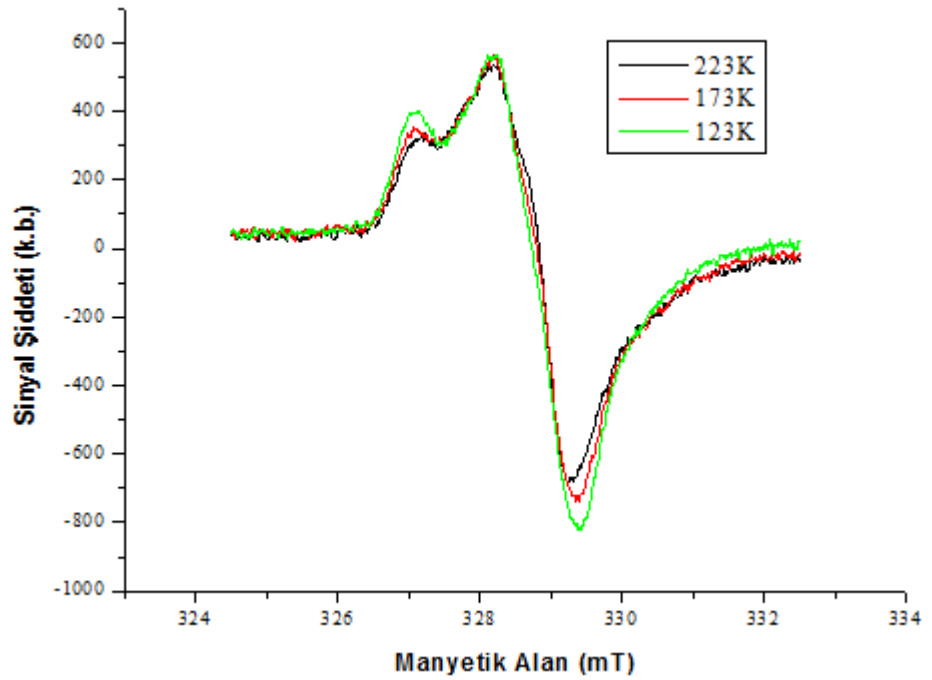
15 kGy doz da ışınlanmış Hydrochlorthiazide ilaç numuneleri 123K - 423K aralığında 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Elde edilen spektrum ve sıcaklığa karşı verilen tepkiler aşağıda gösterilmiştir. Işınlanmış Hydrochlorothiazide örneği EPR spektrumunda gözlenen rezonans sinyalinin şiddet değerinin sıcaklıkla nasıl değiştiği dozimetrik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle yüksek sıcaklıklarda radikal yıkımının yüksek düzeylerde olması beklenir. Bu amaca yönelik olarak 15 kGy doz değerinde ışınlanmış Hydrochlorothiazide örneği sıcaklığı 423 K'e ayarlanmış kavite içerisine yerleştirilmiş ve kavite sıcaklığı 50 K' lik adımlarla ilk olarak 423K' den 373 K' e oradan da 323 K'e kadar düşürülmüş buradan 223 K' e 173 K ve 123 K'e kadar soğutma işlemi yapılmış ve analizler tamamlanmıştır. 123-423 K aralığındaki her sıcaklık adımında Hydrochlorothiazide örneğinin EPR spektrumu mikrodalga gücü ve modülasyon genliğinin sırasıyla 0.05 mW ve 1G olduğu spektrometre çalışma koşullarında kaydedilmiştir. Bu durumun rezonans sinyal şiddeti değişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmaması için çalışmanın bu kesiminde olabildiğince düşük mikrodalga güç değeri kullanılmıştır. 123-423 K aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarından rezonans sinyali ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiğine bakılmıştır. Şekil 4.46.'da rezonans sinyal şiddetinin sıcaklığa bağlılığı verilmiştir.



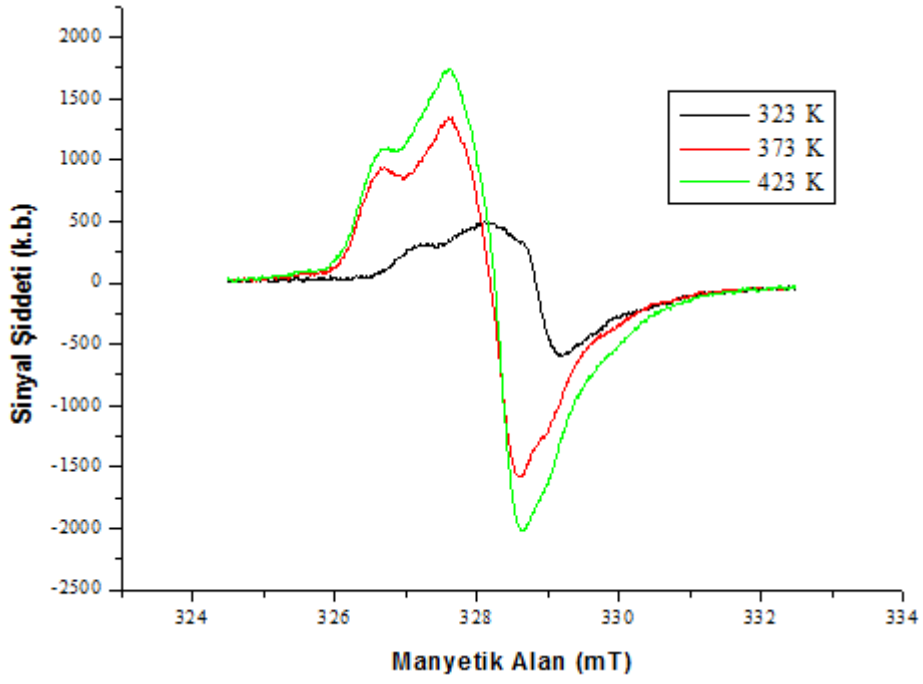
Şekil 4.46. Işınlanmış Hydrochlorothiazide ilacına ait sıcaklık bulguları

Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların Şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan paramanyetik merkezin düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Şekil 4.47.'de 123-173-223 K aralığında soğutma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir. Şekil 4.48.'de ise 323-373-423 K aralığında ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar gösterilmiştir.



Şekil 4.47. Işınlanmış Hydrochlorothiazide ilacına ait soğutma sonucu elde edilen spektrumlar



Şekil 4.48. Işınlanmış Hydrochlorothiazide ilacına ait ısıtma sonucu elde edilen spektrumlar

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızda beş tane antibiyotik özellikte olan toz halindeki ilaç hammaddelerini ışınlanmamış ve gama kaynağı (^{60}Co) ile ışınlanmış örneklerinin dozimetrik özellikleri analiz etmek için EPR spektrometresi yöntemi kullanılmıştır.

Prednisolone örneği 1-5-10-15-20-25 kGy doz aralığında ışınlanıp EPR spektrumları kaydedildi. Işınlanmamış Prednisolone örneğinde herhangi bir EPR Rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlanmış Prednisolone örneğinin geniş yapıda bir EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki Rezonans Sinyallerinin daha belirgin oldukları tespit edildi. Işınlanma öncesi Prednisolone örneğinde herhangi bir EPR Rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR Rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla eşlenmemiş elektronlar oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. İlgilenilen ilaç örneğinde g değeri 2.0287 olan ve 8 mT'lık geniş bir alana yayılan geniş yapıda bir EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı yardımıyla çizgi genişliği $\Delta H = 2,23$ mT olarak hesaplanmıştır. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artıkça rezonans tepesinin daha da belirginleştiği tespit edildi. Işınlanmış örneğin 0,01-...-10 mW mikrodalga gücü aralığında rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücü incelenmiş. İlgilenilen rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 5 mW güç değerinden sonra doğrusallıktan sapıp doyuma ulaştığı gözlemlendi. Doz Cevap çalışması ile deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar denendi. deneysel rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar denenerek belirlendi. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, üstel, polinom ve üs fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu saptandı. Deneysel sonuçların en iyi uyumu r^2 nin en küçük değerlerinin T1 sinyali için ($r^2=0.9042$), T2 sinyali için ($r^2= 0.9019$) , T3 sinyali için ($r^2= 0.9039$), T4 sinyali için ($r^2= 0.9019$), T5 sinyali için ($r^2= 0.9133$) ve T6 sinyali için ($r^2=0.9073$) olarak hesaplanmıştır. Çizelge incelendiğinde elde edilen eğrinin en iyi uyumu $I= aD^b$ üs fonksiyonuyla gösterdiği belirlenmiştir.

Sönümlenme çalışmalarında; Prednisolone 20 kGy ışındandıktan sonra; karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen Rezonans Sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı

değişimi incelendi. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin Rezonans Sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde, bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlenmiştir. Prednisolone İlacına ait Sıcaklık Bulguları analiz edildiğinde; 15 kGy doz da ışınlanmış Prednisolone ilaç numuneleri 123-173-223-323-373-423 Kelvin de 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun, düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Acetaminophen örneği 1-5-10-15-20-25 kGy doz aralığında ışınlanıp EPR spektrumları kaydedildi. Işınlanmamış Acetaminophen örneğinde herhangi bir EPR Rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlanmış Acetaminophen örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları gözlemlendi. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Acetaminophen örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR Rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla eşlenmemiş elektronlar oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. İlaç örneği incelendiğinde, g değeri 2.0296 olan ve 4 mT'lık geniş bir alana yayılan bir EPR spektrumu gözlenmektedir. Çizgi genişliği $\Delta H = 25$ mT olarak hesaplanmıştır.

0.01-0.1 – 2 – 3 – 4 - 5 ve 10 mW Rezonans Sinyal şiddetine göre mikrodalga çalışması yapıldı. Acetaminophen örneğinde rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 4 mW güç değerinden itibaren doğrusallıktan sapıp doyuma ulaştığı gözlemlendi. Doz Cevap çalışması ile deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar denendi. Deneysel rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar denendi. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, üstel ve polinom fonksiyonlarıyla oldukça uyumlu olduğu saptandı. Deneysel sonuçların en iyi uyumu $r^2=0.9039$ değeriyle belirlendi. Bir malzemenin dozimetrik olarak kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biride doz-cevap eğrisinin çizgisel olmasıdır. Acetaminophen örneği tam çizgisellik gösterdiği için iyi bir dozimetrik malzeme olarak kullanılabilir.

Sönüm çalışmalarında ise Acetaminophen 20 kGy ışılandıktan sonra; karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. İlaç örneğinin gama ile ışınlamasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen merkezi rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimleri incelendi. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlendi. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde, bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlendi. Sıcaklık çalışması ile 15 kGy doz da ışınlanmış Acetaminophen ilaç numuneleri 123-173-223-323-373-423 K de 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların Şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun, düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı. 123-423 K aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarından, rezonans sinyalinin şiddet değeri ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiği incelendi. Sıcaklığın 123 K'den 223 K'e yükseltilmesi ile rezonans sinyal şiddetinin belirgin bir şekilde azaldığı görüldü. Sıcaklığın 323 K'den 423 K'e çıkarılmasıyla sıcaklık artışına bağlı olarak rezonans sinyal şiddetinin tersinir bir davranış sergileyerek ani yükselmeler gösterdiği görüldü. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Triamterene örneği 0-1-5-10-15-20 ve 25 kGy doz aralığında gama ile ışınlanarak EPR spektrumları elde edildi. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları gözlemlendi. Bu doz aralığında elde edilen spektrumlarda örneğin g değerinde ve rezonans sinyal şeklinde önemli bir değişikliğin olmadığı, ancak rezonans sinyalin şiddetinin gittikçe arttığı saptandı. Bu aşamada; ışınlama öncesi Triamterene örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla eşlenmemiş elektronlar oluştuğuna ilişkin bilgiler vermiştir. 20 kGy de gama ışınına maruz bırakılan Triamterene örneğinde g değeri 2.0310 olan ve 8 mT'lık geniş bir alana yayılan EPR spektrumu gözlemlendi. Simülasyon programı yardımıyla çizgi

genişliği $\Delta H = 1.97$ mT olarak hesaplandı. Mikrodalga gc çalışması incelendiğinde ilgili rezonans sinyal şiddeti yaklaşık olarak 5 mW gc değerinden sonra doğrusallıktan sapıp doyuma ulaştığı gözlendi. Deneysel sonuçların en iyi uyumu en küçük r^2 değerı 0.9603 olduğu hesaplandı. Bir malzemenin dozimetrik olarak kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biride doz-cevap eğrisinin çizgisel olmasıdır. Triamterene 20 kGy ışınlandıktan sonra; karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Gama ışını ile ışınlanmasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından hesap edilen rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi çizilip deneysel sonuçlar elde edildi. Bu süreç boyunca EPR spektrumları incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlendi. Aynı zamanda yapılan g değerı ölçümlerinde, bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlendi. Traimaterene rneği için 15 kGy'de gama ışınına tutulan numune üzerinde sıcaklık ölçümleri yapıldı. 123-173-223-323-373-423 Kelvin, 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR lmleri gerçekleştirildi. Elde edilen spektrum ve sıcaklığa karşı verilen tepkiler incelendi. 123-423 K aralığındaki her sıcaklık adımında Triamterene rneğinin ESR spektrumu mikrodalga gücü ve modülasyon genliğinin sırasıyla 0.05 mW ve 1 G olduğu spektrometre çalışma koşullarında kaydedildi. Bu durumun rezonans sinyal şiddeti değişimi üzerinde herhangi bir olumsuz etki yapmaması için, çalışmanın bu kesiminde olabildiğince düşük mikrodalga gc değerı (0.05 mW) seçilerek kullanıldı. 123-423 K aralığında belirli sıcaklıklarda kaydedilen EPR spektrumlarından rezonans sinyalinin şiddet değerı ölçülerek sıcaklıkla nasıl değiştiğine bakıldı. Rezonans sinyal şiddetinin sıcaklığa bağlılığı sıcaklığın 123 K'den 223 K'e düşürülmesi ile rezonans sinyal şiddetinin belirgin bir şekilde azaldığı görüldü. Sıcaklığın 223 K'den 423 K'e çıkarılmasıyla, rezonans sinyal şiddetinin tersinir bir davranış sergileyerek ani yükselmeler gösterdiği görüldü. Sıcaklık lmleri sırasında alınan spektrumların şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun düşük sıcaklıklarda rezonans sinyallerin geniş aralıklı olması ile durağana yakın olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Amitriptyline örneği 1-5-10-15-20-25 kGy doz aralığında ışınlanıp EPR spektrumları kaydedildi. Işınlanmamış Amitriptyline örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlanmış Amitriptyline örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları belirlendi. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Amitriptyline örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla eşlenmemiş elektronlar oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. Amitriptyline g değeri 2.027 olan ve 30 mT'lık geniş bir alana yayılan EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı yardımıyla çizgi genişliği $\Delta H = 8.14$ mT olarak hesaplanmıştır. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artıkça rezonans tepesinin daha da belirginleştiği tespit edilmiştir. Amitriptyline örneğinin, EPR spektrumlarının rezonans sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücüne bağlı değişimi incelendi. Işınlanmış örneğin 0,01-...-10 mW mikrodalga gücü aralığında rezonans sinyal şiddetinin uygulanan mikrodalga gücü incelenip rezonans sinyal şiddetinin 10 mW güç değerinde bile doyuma ulaşmadığı görülmektedir. Doz Cevap çalışması ile deneysel sonuçlara en yakın matematiksel fonksiyonlar denendi. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, üstel, polinom ve üs fonksiyonlarıyla oldukça uyumlu olduğu saptandı. Deneysel sonuçların en iyi uyumu $r^2=0.9066$ değeriyle belirlendi. Bir malzemenin dozimetrik olarak kullanılabilmesi için gerekli şartlardan biride doz-cevap eğrisinin çizgisel olmasıdır. Amitriptyline örneği yakın çizgisellik gösterdiği için iyi dozimetrik malzeme olarak kullanılabilceği sonucuna ulaşıldı.

Amitriptyline 20 kGy ışınlandıktan sonra; karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. 141 günlük süre zarfında EPR spektrumları incelendiğinde örneğin Rezonans Sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlendi. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde, bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlendi. Sıcaklık ölçümlerinde Amitriptyline örneği 123-173-223-323-373-423 Kelvin de 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların Şekillerinin birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan serbest elektronun, düşük

sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Hydrochlorothiazide örneği 1-5-10-15-20-25 kGy doz aralığında ışınlanıp EPR spektrumları kaydedildi. Işınlanmamış Hydrochlorothiazide örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken, ışınlanmış Hydrochlorothiazide örneğinin EPR spektrumu verdiği kaydedilmiştir. Yüksek dozlarda ışınlanmış örneklerdeki rezonans sinyallerinin daha belirgin oldukları gözlemlendi. Bu aşamada; Işınlanma öncesi Hydrochlorothiazide örneğinde herhangi bir EPR rezonans sinyali gözlenmezken ışınlama sonrası belirgin EPR rezonans sinyali gözlenmesi bu örnekte ışınlama yoluyla eşlenmemiş elektronlar oluştuğuna ilişkin bilgi vermiştir. Hydrochlorotiazide örneğinde g değeri 2.0334 olan ve 4 mT'lık bir alana yayılan EPR spektrumu gözlenmektedir. Simülasyon programı yardımıyla çizgi genişliği $\Delta H = 1.304$ mT olarak hesaplandı. Işınlama dozu 1 kGy den 25 kGy'e artıkça rezonans tepesinin daha da belirginleştiği tespit edildi. Hydrochlorothiazide örneğinin, EPR spektrumlarının rezonans sinyal şiddetlerinin uygulanan mikrodalga gücüne bağlı değişimi incelendi. Işınlanmış ve örneğin 0,01-...-10 mW mikrodalga gücü aralığında rezonans sinyal şiddetinin yaklaşık olarak 8 mW güç değerinde doyuma ulaştığı gözlemlendi. Hydrochlorotiazide ilaç örneğinin dozimetrik potansiyelinin belirlenmesi amacıyla incelemeler yapıldı. Rezonans sinyal şiddeti bulgularının uygulanan doza bağlı değişimlerini betimleyebilecek en uygun matematiksel fonksiyonlar belirlendi. Örneğin doz-cevap eğrisinin doğrusal, üstel, polinom ve üs fonksiyonlarıyla uyumlu olduğu saptandı. Deneysel sonuçların en iyi uyumu $r^2=0.9019$ değeriyle belirlendi. Sönüm çalışmalarında; Hydrochlorotiazide 20 kGy ışınlandıktan sonra; karanlık bir ortamda, oda sıcaklığında ve hava almayacak şekilde muhafaza edilerek belirli aralıklarla EPR spektrumları kaydedildi. Gama ışını ile ışınlanmasının ardından 141 günlük süre zarfında elde edilen spektrumlarından elde edilen rezonans sinyal şiddetinin bekleme süresine bağlı değişimi incelendiğinde örneğin rezonans sinyal şeklinde geçen süreyle orantılı bir azalma gözlemlenmiştir. Aynı zamanda yapılan g değeri ölçümlerinde, bu sürede önemli bir değişikliğin gerçekleşmediği belirlenmiştir. Sıcaklık Bulguları incelendiğinde 15 kGy doz da ışınlanmış Hydrochlorothiazide ilaç numuneleri 123-173-223-323-373-423 Kelvin 6 ayrı sıcaklık değerinde spektrumları alınarak EPR ölçümleri gerçekleştirildi. Sıcaklık ölçümleri sırasında alınan spektrumların Şekillerinin

birbirlerine benzediği ve şiddetlerinin değiştiği gözlemlendi. Spektrumlarda meydana gelen bu değişimlerin sebebi ise ışınlama sonucu oluşan paramanyetik merkezin düşük sıcaklıklarda hareketsiz olduğu sıcaklık artması ile birlikte hareketli hale gelip atomlar arasında gezdiği şeklinde yorumlandı.

Gelişen Teknolojiye bağlı olarak Gama Işını ile sterilizasyon ve raf ömrünün uzatılmasına yönelik çalışmaların son 30 yıldan beri aktif olarak kullanıldığını biliyoruz. Radyasyonun insan sağlığı açısından zararlı olduğu göz önüne alınarak sterilizasyon ve raf ömrü uzatılması çalışmalarında toplum sağlığı ön planda tutulmalıdır. Tüketim toplumunun ortaya çıkardığı alışkanlıklar insan yaşamını şekillendirirken tüketicinin de bilinçlendirilmesi gerekir. Tüketicileri Koruma adına yapılan düzenlemeler sonrası ayıplı mallar geri alınırken uygun şartlarda yenisi ile değiştirilmektedir ancak radyasyona tabi tutulan ürünlerde tüketiciye herhangi bir ilacın, gıdanın, steril edilen malzemenin tüketime sunulmadan önce, herhangi bir ışınlama işlemine maruz kalıp kalmadığı ve kalmışsa ne kadar doz ışınlama işlemine maruz kaldığı ürünlerin üzerinde yazılı olarak bilgilendirme yapılmalıdır.

Tez çalışmamızda beş adet antibiyotik, ağrı kesici, idrar sökücü, kanser tedavisi, antidepresan ve hipertansiyon gibi çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılan ilaç örneklerinin gama ışını ile ışınlanmalarının ardından yapılarında oluşan ara ürünlerin radyasyona verdikleri cevaplar, mikrodalga güç bulguları, sönüm davranışları ve sıcaklık değişimine verdikleri tepkiler ayrıntılı bir şekilde analiz edildi. İlaçlar uygulanan radyasyon doz aralıklarında anlamlı bir moleküler yıkımın olmadığı; dolayısıyla örneklerin bu doz aralıklarında gama ile sterilize edilmeye uygun örnekler olduğu sonucuna varıldı. İlaç örneklerinin ışınlanmanın ardından uzunca bir süre sonra EPR spektroskopisi kullanıldığında; ışınlanmamış örneklerle, ışınlama işlemi uygulanan örneklerin rahatlıkla birbirlerinden ayırt edilebilecek durumda oldukları sonucuna varıldı.

İnceleme yaptığımız ilaçlar dışında kalan örneklerin de gama ışını ile ışınlanması sonucu radyasyonun örnek üzerindeki etkileri incelenebilir.

6. KAYNAKLAR

Ambroz, H.B., Kornacka, E.M., Marciniak, B., Ogrodowczyk, M., Przybytniak, G.K. 2000. EPR study of free radicals in some drugs γ -irradiated in the solid state. *Radiation and Physics Chemistry*, 58: 357-366.

Atherton, M., 1973. *Electron Spin Resonance Theory and Applications*, John-Wiley and Sons-New York.

Basly, J.P., Bernard, M. 1997. *Radiosterilization Dosimetry by EPR Spectroscopy*:
Bhat, R., Sridhar, K.R. 2011. Influence of ionizing radiation and conventional food processing treatments on the status of free radicals in lotus seeds: An ESR study. *Journal of Food and Analysis*, 24:563-567

C. Vergely, Antioxidant properties of indapamide, 5-OH indapamide and hydrochlorothiazide evaluated by oxygen-radical absorbing capacity and electron paramagnetic resonance,

Damian, G. 2003. EPR investigation of γ -irradiated anti-emetic drugs. *Talanta*, 60: 923-927. Ritodrine Hydrochloride and Comparison With Other Sympathomimetics. 149: 85-91.

Desrosiers, M.F., McLaughlin W.L., 1989. Examination of gamma-irradiated fruits and vegetables by electron spin resonance spectroscopy, *Radiat. Phys. Chem.*, 34, 895-898.

Evans, C. A., 1979. *Spin Trapping*, *Aldrichimica Acta*, 12, 23.

Farah Khan, Mohamad Shafi Sheikh, Malik Abdul Rub, Naved Azum, Abdullah M. Asiri, Antidepressant drug amitriptyline hydrochloride (AMT) interaction with anionic surfactant sodium dodecyl sulfate in aqueous/brine/urea solutions at different temperatures,

Gopal, N.G.S., 1978, *Radiation Sterilization of Pharmaceuticals and Polymers*, *Radiat. Phys. Chem.*, 12, 35-50.

Gibella, M., Crucq, A.S., Tilquin, B. 1993. Détection RPE de l'irradiation des médicaments, *J. Chim. Phys.* 90 1041-1053.

Goodman B.A., McPhail D.B., Deuthie D.M.L., 1989. Electron spin resonance spectroscopy of some irradiated foodstuffs, J. Sci. Fd. Agric., 47, 101.

Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1999. Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University Press, New York.

Harriman, Theoretical Foundations of Electron Spin Resonance. Von John E. Harriman. Academic Press, New York, London 1978

K. Sütçü, Bazı Antibiyotik İlaçlarda ve Gıdalarda Gama Radyasyonunun oluşturduğu yapısal bozuklukların EPR Tekniği ile Dozimetrik İncelenmesi (Doktora Tezi, 2013)

Köseoğlu, R., Köseoğlu, E., Köksal, F. 2003. Electron Paramagnetic Resonance of some γ -irradiated drugs. Applied Radiat. and Isotopes, 58: 63-68.

Kominami, S. Rokushika, S., Hatano H., 1977. Studies of spin trapped radicals in gama irradiated aques solutions of thymidine-5-monophosphate and cytidine-5 monophosphate by liquid chromatography and ESR spectroscopy, Radiat. Res., 72, 89-99.

Murrieta, S.H., Munoz, P.E., Adem, E., Burillo, G., Vazquez, M., Cabrera, B.E. 1996.

N.İpek, Gama Radyasyonunun Bazı Gıdalarda ve İlaçlarda Oluşturduğu Yapısal Bozuklukların ESR Tekniği İle İncelenmesi, Doktora Tezi, 2014

Pake, G.E., Estel, T.L., 1973. The Physical Principles of Electron Paramagnetic Resonance, W. A. Benjamin Inc. Advance Book Program, London.

Effect of Irradiation Dose, Storage Time and Temperature on the ESR Signal in Irradiated Oat, Corn and Wheat, Appl. Radiat. Isot, 47: 1657-1661.

Polat M., Korkmaz, M. 2006. Effect of radiation on solid paracetamol: ESR identification and dosimetric features of γ -irradiated paracetamol. Radiation Effects and Defects in Solids, 161: 51-62.

Polat, M., Korkmaz, M. 2003. Use of electron spin resonance technique for the detection of irradiated rice seeds (*Oryza sativa* L.). International Journal of Food Science and Technology, 38: 653-659.

- Polat, M.,Korkmaz, M. 2004. An electron spin resonance study of radicals induced by radiation in oat (*Avena sativa* L.)International Journal of Food Science and Technology, 39: 975–983
- Polat, M.,Korkmaz, M. 2008. Detection of irradiated black tea (*Camellia sinensis*) and rooibostea (*Aspalathus linearis*) by ESR spectroscopy. Food Chemistry, 107: 956-961.
- Razem, Techniques for high dose dosimetry in industry, agriculture and medicine Proceedings of a symposium held in Vienna, 2-5 November 1998,
- Reyes, A.J. Cardiovascular Drugs and Therapy September 2003, Volume 17, Issue 5, pp 397–414
- Roots, R., Okada, S., 1972. Protection of DNA molecules of cultered mammalian cells from radiation-induced single-strand scissions by various alcohols and SH compounds., Int. J. Radiat. Biol., 21, 329-342.
- Reszka KJ, Britigan LH, Rasmussen GT, Wagner BA,Burns CP, Britigan BE., Acetaminophen stimulates the peroxidative metabolism of anthracyclines.
- Semra Tepe, Işınlama Sonucunda Beta-Laktam Grubu Bazı Antibiyotiklerde Oluşan Ara Ürünlerin ESR Yöntemi ile İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi,2005
- S.Arimori Decreased plasma superoxide scavenging activity in immunological disorders — carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) as a promoter of prednisolone.
- Ş. Çolak ve M. Korkmaz, 2003,Spectroscopic features of radiolytic intermediates induced in gamma irradiated sulfatiazole.
- Todar, K., 2001, The Control of Microbiological Growth, Bacteriology at UW Madison.
- Üstündağ, Ö.İ. 2009. Radyasyonla Sterilizasyon İşlemi Sırasında Kozmetik Ürünlerde ve Ürün Hammaddelerinde Oluşan Radikalik Arabirimlerin Karakterizasyonu. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 159.

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Diyarbakır'da doğdum. 1994 - 1998 yılları arasında Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünde Lisans Eğitimimi tamamlayarak mezun oldum. 2005 yılı Bahar Döneminde Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde Atom Molekül Fiziği Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans Eğitimine başlayıp 2007 Haziran döneminde mezun oldum. 2011 yılı güz döneminde Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Atom Molekül Fiziği Ana Bilim Dalında Doktora eğitimine başladım. Halen Eskişehir Odunpazarı Atatürk Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesinde Fizik Öğretmeni olarak görev yapmaktayım.

Kasım 2016
Fırat AKBALIK



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI İNTİHAL RAPORU FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

| | |
|-----------------------|--|
| ADI VE SOYADI | Fırat AKBALIK |
| ÖĞRENCİ NO | 118025088 |
| EĞİTİM – ÖĞRETİM YILI | 2016-2017 |
| YARIYIL | <input checked="" type="checkbox"/> Güz <input type="checkbox"/> Bahar |
| ANABİLİM DALI | FİZİK |
| PROGRAM | <input type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/> Tezsiz Yüksek Lisans (Dönem Projesi) |
| TEZ KONUSU | GAMA RADYASYONUNUN BAZI İLAÇLARDA OLUŞTURDUĞU YAPISAL BOZUKLUKLARIN ELEKTRON PARAMANYETİK REZONANS VE SİMÜLASYON TEKNİĞİ İLE İNCELENMESİ |

İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

| | |
|------------------|---|
| RAPOR TÜRÜ | <input type="checkbox"/> Tez Savunma Sınavı Öncesi <input checked="" type="checkbox"/> Tez Savunma Sınavı Sonrası |
| SAYFA SAYISI | 102 |
| BENZERLİK ORANI | %15 |
| RAPORLAMA TARİHİ | 23/11/2016 |

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 102 sayfalık kısmına ilişkin, 23/12/2016 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- Kabul/Onay sayfaları hariç,
- Kaynakça hariç
- Alıntılar hariç/dâhil
- Diğer

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

(İmza)
Fırat AKBALIK

24/11/2016

Prof.Dr. Şemsettin OSMANOĞLU
Tez Danışmanı

24/11/2016

Prof.Dr. İrfan AÇIKGÖZ
Anabilim Dalı Başkanı