

**RADYASYONLA STERİLİZE EDİLEN SEFEM GRUBU BAZI
ANTİBİYOTİKLERDE OLUŞAN RADİKALİK ARA
ÜRÜNLERİN KARAKTERİZASYONU**

**CHARACTERIZATION OF RADICALIC INTERMEDIATES
PRODUCED IN SOME CEPHEM GROUP ANTIBIOTICS
STERILIZED BY RADIATION**

SEVGİ YÜRÜŞ

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Fizik Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

DOKTORA TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2010

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **FİZİK MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI'nda DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :

Prof. Dr. Turan ÖZBEY

Danışman Üye :

Prof.Dr. Mustafa KORKMAZ

Üye :

Prof.Dr. Arzu TOPAÇLI

Üye :

Prof.Dr. Şenay YURDAKUL

Üye :

Prof.Dr. Mustafa POLAT

ONAY

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından .../.../2010 tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunca .../.../2010 tarihinde kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Adil DENİZLİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

RADYASYONLA STERİLİZE EDİLEN SEFEM GRUBU BAZI ANTİBİYOTİKLERDE OLUŞAN RADİKALİK ARAÜRÜNLERİN KARAKTERİZASYONU

Sevgi YÜRÜŞ

ÖZ

Farmasötiklerin sterilizasyonları için iyonize edici radyasyon kullanımının artması bu ürünlerin radyasyonla sterilize edilebilirliğini araştıran çalışmaların artmasına yol açmıştır. Radyasyonla sterilizasyonun bir çok avantajının yanında, ışınlama sonucu örneklerde değişik yapı kinetik özelliklerine sahip radikalik araürünlerin oluşması bu sterilizasyon tekniğinin en önemli dezavantajlarından biridir. Dolayısı ile bu dezavantajın ortadan kaldırılması için sözkonusu olan araürünlerin karakterize edilmeleri gerekir. Bu çalışmada; termal duyarlılıkları nedeniyle klasik yöntemlerle sterilize edilmeyen ve yaygın kullanım alanına sahip sefalosporin grubuna giren sefaleksil monohidrat (SEM); seftriakson disodyum (SEDS); sefoperazon sodyum (SES) ve sefadroksil monohidrat (SEMH) gibi dört farklı antibiyotiklerin radyasyonla sterilize edilip edilemeyecekleri, gama ışınlarına tutulan bu örneklerde oluşan radikalik yapıdaki araürünler karakterize edilerek belirlendi. Bu amaca yönelik olarak, katı haldeki antibiyotik örnekleri, radyasyonla sterilizasyon için izin verilen 0.5-25 kGy doz aralığında gama ışınlarına tutularak oluşan araürünlerin özellikleri başta ESR olmak üzere UV ve IR gibi spektroskopik ve DSC termal tekniği yardımı ile incelendi.

Işınlanmamış halde tüm örneklerin ESR sinyaline sahip olmadıkları buna karşın, en düşük doz değerlerinde ışınlanmış olanların bile basit yapıda ESR spektrumuna sahip oldukları belirlendi. Işınlanmış SEM ve SEMH antibiyotiklerinin, gama ışınlarına tutulmuş birçok sefalosporinde olduğu gibi, tam olarak çözünmemiş bir dublet görünümü sergileyen bir spektruma sahip oldukları gözlemlendi. SEDS ve SES antibiyotiklerinin ise düşük manyetik alan bölgesinde ortaya çıkan bir omuzun eşlik ettiği, daha çok singlet görünümü sergileyen bir ESR spektrumuna sahip oldukları görüldü. ESR incelemeleri, kaydedilen deneysel spektrumlardan belirlenen rezonans tepe ve çukurlarına karşı gelen sinyal şiddetleri ile çift integral alarak hesaplanan

soğurma spektrumu altında kalan alanın değişik deneysel koşullar altında nasıl değiştikleri esas alınarak yürütüldü. İncelenen örneklerin ESR spektrum şekillerinin ilgililenen aralıkta (0.5-25 kGy) dozdan ve örnek sıcaklığından bağımsız olduğu bulundu. Sinyal şiddetlerinin, örnek türüne bağlı olarak, homojen veya homojen olmayan mikrodalga (MD) doyum davranışı sergiledikleri görüldü. Hem oda hem de düşük sıcaklık MD doyum bulguları esas alınıp veri uyarlama yolu ile gözlenen deneysel spektrumlara katkı getiren kökçelerin türleri ve bu kökçelerin ölçümü yapılan niceliklere getirdikleri katkıların ağırlık oranları (I_{oi}), durulma (P_{oi}) ve homojensizlik (b_{oi}) parametreleri hesaplandı. Bu bulgular değerlendirilerek incelenen dört tür antibiyotikte de en az iki değişik türde radikalın oluştuğu sonucuna varıldı. Düşük ve yüksek sıcaklıklarda spektrum şeklinin korunduğu dolayısı ile, incelemenin yürütüldüğü sıcaklık aralığında (110 K-400 K), ışınlama sonucu oluşan radikallerin başka radikallere dönüşmediği yargısına varıldı. Ancak tüm radikallerin oda sıcaklığında bile sönmeye uğradıkları ve bu sönmün başlangıç evresinde çok hızlı olduğu ilerleyen dönemlerde sönm hızlarının yavaşladığı görüldü. Yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilen tavlama deneyleri bulgularından sıcaklık arttıkça kökçe sönm hızının arttığı belirlendi. Tavlama deneyleri bulgularından radikal sönmü ile ilgili aktivasyon enerjileri hesaplandı ve bunların çoğu organik kökenli radikaller için literatürde belirlenmiş olan aralığa düştükleri belirlendi.

Değişik doz değerlerinde ışınlanan örneklerin doz-cevap eğrileri oluşturularak bu bulguları en iyi biçimde tanımlayan fonksiyonlar belirlendi. Bu fonksiyonlar kullanılarak radyasyon dozunun SEM ile en fazla %10, SEDS ile en fazla %7, SES ile en fazla %8 ve SEMH ile ise en fazla %6.7'lik bir yanılığ payı ile ölçülebileceği belirlendi. İncelenen antibiyotiklerin gama radyasyon verimlerinin, sözkonusu olan doz aralığında, düşük olduğu ($G(SEM)= 0.32$; $G(SEDS)=0.10$; $G(SES)= 0.32$ ve $G(SEMH)=0.15$) ve dolayısı ile radyasyonla sterilizasyona izin verilen 25 kGy'lik radyasyon dozunda ışınlanan bir örnekte bile ortaya çıkan moleküler yıkımın kabul edilebilir düzeyde kaldığı, bu nedenle sözkonusu olan antibiyotiklerin radyasyonla sterilize edilebilecekleri sonucuna varıldı. İncelenen antibiyotiklerin, 250 keV-20 MeV'luk foton enerjisi aralığında, kütle enerji soğurma katsayılarının yumuşak dokununkine çok yakın olması,(ölçüm alt limitlerinin geliştirilmesi durumunda), sözkonusu antibiyotiklerin sağlık alanında uygulamalarda karşılaşılan dozların ölçümünde de kullanılabileceğini gösteren bir bulgu olarak değerlendirildi

İşinlanmış ve işinlanmamış örneklerin IR spektrumları kendi içlerinde değerlendirilerek işinlama ile ortaya çıkan yıkımların moleküllerin hangi kesimlerinde olduğu araştırıldı. Elde edilen bulgular ESR bulguları ile birlikte değerlendirilerek her örnek türü için kökçe modeli önerileri yapıldı. Bu yolla, işinlama sonucu oluşan kökçelerin ESR spektrokopik parametreleri belirlenip karakterizasyonları yapıldı.

UV ve DSC ölçüm tekniklerinin örneklerde oluşan moleküler yıkımların belirlenmesi konusunda gerekli duyarlığa sahip olmadıkları, işinlanmış örnek spektrumları ve termogramları arasında anlamlı sayılabilecek ve yönlendirici nitelikte farklarının oluşmadığı belirlendi.

ANAHTAR KELİMELELER: ESR, radyasyonla sterilizasyon, antibiyotik, IR, UV, DSC, sefaleksın monohidrat, seftriakson disodyum, sefoperazon sodyum, sefadroksil monohidrat

Danışman: Prof. Dr. Mustafa KORKMAZ, Hacettepe Üniversitesi, Fizik Mühendisliği Bölümü, Atom ve Molekül Fiziği Anabilim Dalı

CHARACTERIZATION OF RADICALIC INTERMEDIATES PRODUCED IN SOME CEPHEM GROUP ANTIBIOTICS STERILIZED BY RADIATION

Sevgi YÜRÜŞ

ABSTRACT

Increase in the use of ionising radiation for sterilization of pharmaceuticals has prompted researches carrying out radiosterilizability of these products. Besides the many advantages of radiation sterilization, producing radicalic type intermediate products that have different structures and kinetic features in the drugs at the result of irradiation is the one of disadvantages of radiosterilization. So to eliminate this disadvantage, these intermediates should be characterized. In this study, possibility of radiosterilization of four different widely used antibiotics belonging to cephalosporin group which cannot be sterilized by the conventional methods because of their thermosensitivity were investigated by characterizing these radicalic type intermediates produced in the gamma irradiated samples. To achieve this goal, the properties of the intermediates produced in the solid form antibiotics by gamma radiation irradiated permissible dose range of 0.5-25 kGy for radiation sterilization were examined using especially ESR, UV and IR spectroscopies and DSC thermal technique.

While all unirradiated samples presented no ESR signal, it is determined that all samples irradiated even at the smallest dose present simple ESR spectra. It was observed that irradiated SEM and SEMH antibiotics exhibit unresolved doublet ESR signals similar to those obtained for the most of the irradiated cephalosporins. It was seen that SEDS and SES antibiotics exhibit an ESR signal of singlet appearance with a shoulder at low magnetic field. ESR studies were performed by monitoring the changes in the intensities of the resonance peaks determined from recorded experiment spectra and spectrum area calculated by integrating twice the signal under different experiment conditions. It was found that the patterns of the experimental ESR spectrum of the investigated samples were independent from

radiation dose in the interested dose range (0.5-25] kGy and from sample temperature. The signal intensities were observed to exhibit homogenous and inhomogenous microwave saturation behaviours dependent on sample type. Radical types, their contribution weights (I_{0i}) to measured quantity, relaxation (P_{0i}) and inhomogeneity parameters (b_{0i}) of each radical contributing to the formation of the experimental ESR spectra were calculated by fitting the experimental microwave saturation data obtained at room and at low temperatures to model curves derived for this purpose. By evaluating the derived experimental results together it was concluded that at least two different radicals have been produced in the studied antibiotics. The radicals produced upon irradiation were determined to decay even at room temperature. This decay was very fast at the beginning of the storage period but its rate decreased after certain time. From high temperature annealing experimental results it was found that radical decay rates increase with the increasing in temperature. Activation energies of the radicals were calculated using the high temperature annealing data and it was concluded that these activation energies fall into the energy range reported for most organic radicals in literature.

Different functions were tried to elucidate experimental dose-response curves obtained for irradiated samples at different dose values and the best functions describing the curves were determined. It was concluded that by using these functions irradiation dose can be determined with an accuracy of %10 for SEM, %7 for SEDS, %8 for SES and %6.7 for SEMH. Basing on the calculated G values it was concluded that the radiosensitivities of the studied antibiotics were low and that due to low level molecular degradations even at the highest radiosterilization dose limits (25 kGy) these antibiotics can be sterilized by radiation. Mass-energy absorption coefficients of the studied antibiotics were found to be not very different from those reported for soft tissue and alanine in the 250 keV-20 MeV photon energy range. Basin on this result it was concluded that these antibiotics can be used for measuring medical doses.

ESR results were evaluated with those obtained from IR and UV spectroscopies to determine the radical types produced after irradiation. Spectrum simulation calculations based on the proposed radicals models were performed and the types of the radicals and their ESR parameters were fully determined.

UV spectroscopy and DSC thermal measurement technique were observed not offering supporting data in analysing ESR and IR results due to their very low sensitivities to molecular degradations produced in the radiation sterilization dose limits.

KEY WORDS: ESR, radiation sterilization, antibiotic, IR, UV, DSC, cephalaxine monohydrate, ceftriaxone disodium, cefoperazone sodium, cefadroxil monohydrate.

Advisor: Prof. Dr. Mustafa KORKMAZ, Hacettepe University, Department of Physics Engineering, Atom and Molecule Physics Section

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde, çok değerli bilgi ve tecrübeleri, hoşgörü ve sabrı ile bana destek olan değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa KORKMAZ'a,

Deneysel verilerin simülasyonlarının yapılmasında yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. Mustafa POLAT'a,

Örneklerin FT-IR spektrumlarının kaydedilmesi ve değerlendirilmesi hususunda yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Arzu TOPAÇLI'ya,

Işınlama çalışmaları sırasında yardımlarından dolayı Sayın Talat Aydın ve SANAEM dozimetri birimine,

Örneklerin UV spektrumlarının kaydedilmesi için TAEK çalışanlarından Sayın Dr. Ece DÜZGÜN ve DSC termogramları kaydedilmesi için Dr. Erhan AKSU ile Dr. Nurcan ÇALINLI'ya,

Tez süresince her türlü öneri ve yardımlarından yararlandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Şeyda ÇOLAK'a, Dr. Mustafa COŞKUN'a, Dr. İlknur ÖZKIRIM ÜSTÜNDAĞ'a ve tüm Anabilim dalı çalışanlarına,

Örnek temini için Eczacıbaşı ve Mustafa Nevzat İlaç firmalarına,

Destek ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerim Yalçın ve Metin ile sevgili nişanlım Musa TÜRKER'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZ	iii
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	ix
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xviii
KISALTMALAR VE SİMGELER	xxi
1.GİRİŞ	1
2. TEMEL KAVRAMLAR VE GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sterilizasyon Nedir?	3
2.2. Sterilizasyon Yöntemleri ve Bu Yöntemlerin Karşılaştırılması	3
2.2.1. Kuru Sıcak Hava ile Sterilizasyon	3
2.2.2. Buharla Sterilizasyon.....	4
2.2.3. Etilen Oksit (ETO) İle Sterilizasyon.....	4
2.2.4. Aseptik Filtrasyonla Sterilizasyon	5
2.2.5. Radyasyonla Sterilizasyon	5
2.2.5.1. Radyasyonla Sterilizasyonun Avantajları	7
2.2.5.2. Radyasyonla Sterilizasyonun Dezavantajları	8
2.3. Gama Radyasyonun Madde İle Etkileşmesi	10
2.3.1. Kökçe oluşumu.....	10
2.3.2. Kökçe sönümü.....	11
2.3.3. Kütle – enerji soğurma katsayısı.....	12
2.4. İncelenen Sefem Grubu Antibiyotikler ve Özellikleri	13
2.4.1. Sefaleksin Monohidrat (SEM).....	14
2.4.2. Seftriakson Disodyum (SEDS)	15
2.4.3. Sefoperazon Sodyum (SES)	16
2.4.4. Sefadroksil Monohidrat (SEMH).....	16
2.5. Antibiyotiklerin Radyasyonla Sterilizasyonu	17
2.6. Kullanılan Analiz Yöntemleri.....	19
2.6.1. Elektron Spin Rezonans (ESR) Spektroskopisi	19
2.6.1.1. Spektroskopik yarıлма çarpanı.....	24
2.6.1.2. Aşırı ince yapı etkileşmesi	27
2.6.1.3. Spin hamiltoniyeni ve çok bileşenli ESR spektrumları	31
2.6.1.4. Çizgi genişliği ve sinyal şiddeti.....	32
2.6.1.5. Mikrodalganın soğurulması ve doyum durumu	33
2.6.1.6 ESR yöntemiyle kökçe analizi.....	35
2.6.1.7. ESR tekniğinin radyosterilizasyon uygulamalarında kullanılması	36
2.6.2. Kullanılan Diğer Analiz Yöntemleri	37
2.6.2.1. Kızılötesi Spektroskopisi (IR).....	37
2.6.2.2. UV Soğurma Spektroskopisi	39

2.6.2.3. Isıl Analiz Yöntemleri	39
3. DENEYSEL KESİM.....	41
3.1. Kullanılan Ölçüm Teknikleri ve Ölçüm Aletleri.....	41
3.1.1. ESR ölçüm tekniği ve kullanılan spektrometrelerinin özellikleri.....	41
3.1.2. Kullanılan diğer ölçüm teknikleri ve ölçüm aygıtları	44
3.2. Örneklerin Temin Edilmeleri ve Hazırlanmaları	46
3.3. Örneklerin Işınlanması	46
3.4. Spektrumların Alınması ve Değerlendirilmesi.....	47
4. DENEYSEL VE KURAMSAL BULGULAR.....	49
4.1. Sefaleksin Monohidrat (SEM) İçin Elde Edilen Bulgular.....	49
4.1.1. ESR Bulguları	49
4.1.1.1. Işınlanmamış SEM'in ESR spektrumu	49
4.1.1.2. Işınlanmış SEM'in ESR spektrumu	49
4.1.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri.....	50
4.1.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri	57
4.1.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri	59
4.1.1.6. Tavlama bulguları	62
4.1.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri	65
4.1.1.8. SEM'in dozimetrik özellikleri	67
4.1.1.9. Spektrum Benzetişim Bulguları	75
4.1.2. DSC bulguları.....	77
4.1.3. IR bulguları	78
4.1.4. UV bulguları	80
4.2. Seftriakson Disodyum (SEDS) İçin Elde Edilen Bulgular	82
4.2.1. ESR bulguları.....	82
4.2.1.1. Işınlanmamış SEDS'in ESR spektrumu	82
4.2.1.2. Işınlanmış SEDS'in ESR spektrumu	82
4.2.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri.....	83
4.2.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrumun alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri	90
4.2.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri	92
4.2.1.6. Tavlama Bulguları.....	95
4.2.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri	99
4.2.1.8. SEDS'in dozimetrik özellikleri	100
4.2.1.9. Spektrum benzetişim bulguları.....	108
4.2.2. DSC bulguları.....	110
4.2.3. IR bulguları	111
4.2.4. UV bulguları	113
4.3. Sefoperazon Sodyum (SES) İçin Elde Edilen Bulgular.....	115
4.3.1. ESR bulguları.....	115
4.3.1.1. Işınlanmamış SES'in ESR spektrumu	115

4.3.1.2. Işınlanmış SES'in ESR spektrumu.....	115
4.3.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri.....	116
4.3.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri.....	121
4.3.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri.....	123
4.3.1.6. Tavlama Bulguları.....	127
4.3.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri.....	130
4.3.1.8. SES'in dozimetrik özellikleri.....	132
4.3.1.9. Spektrum benzetişim bulguları.....	138
4.3.2. DSC bulguları.....	140
4.3.3. IR bulguları	141
4.3.4. UV bulguları	143
4.4. Sefadroksil Monohidrat (SEMH) İçin Elde Edilen Bulgular	145
4.4.1. ESR bulguları.....	145
4.4.1.1. Işınlanmamış SEMH'nin ESR spektrumu.....	145
4.4.1.2. Işınlanmış SEMH'nin ESR spektrumu.....	145
4.4.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının MD gücüne bağlı değişimleri	146
4.4.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri	152
4.4.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri.....	154
4.4.1.6. Tavlama Bulguları.....	157
4.4.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri.....	160
4.4.1.8. SEMH'nin dozimetrik özellikleri.....	162
4.4.1.9. Spektrum benzetişim bulguları.....	168
4.4.2. DSC bulguları.....	169
4.4.3. IR bulguları	170
4.4.4. UV bulguları	172
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	174
5.1. Sefaleksil Monohidrat (SEM)	175
5.2. Seftriakson Disodyum (SEDS).....	178
5.3. Sefoperazon Sodyum (SES).....	182
5.4 Sefadroksil Monohidrat (SEMH)	185
KAYNAKLAR.....	188

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Sefalosporinlerin temel molekül yapısı.....	14
Şekil 2.2. Sefaleksinin monohidrat (SEM)'in molekül yapısı.....	15
Şekil 2.3. Seftriakson disodyum (SEDS)'un molekül yapısı.....	16
Şekil 2.4. Sefoperazon sodyum (SES)'un molekül yapısı.....	16
Şekil 2.5. Sefadroksil monohidrat (SEMH)'in molekül yapısı.....	17
Şekil 2.6. Spin kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ olan bir sistem için enerji düzeylerinin manyetik alanla değişimi.....	22
Şekil 2.7. Tek çizgili bir ESR spektrumunun; a) soğurma eğrisi, b) birinci türev eğrisinin karakteristik özellikleri.....	23
Şekil 2.8. Eksenel simetriye sahip g tensörü bileşenlerinin xyz ana eksen takımındaki şematik gösterimi.....	26
Şekil 2.9. Üç farklı simetri durumunda toz örnekler için elde edilen ESR spektrumları. a) kübik, b) eksenel ($g_{\perp} > g_{\parallel}$), c) ortorombik ($g_x > g_y > g_z$).....	26
Şekil 2.10. ESR sinyal şiddetinin uygulanan MD gücüne bağlı değişimi. Sürekli çizgi homojen genişleme ($b_0=1.0$), kesikli çizgi homojen olmayan ($b_0=0.5$) genişleme karakteri sergileyen sinyalin MD doyum davranışı.....	35
Şekil 3.1. Kullanılan ESR spektrometrelerinin blok diyagramı.....	43
Şekil 3.2. Kullanılan IR spektrometresinin blok diyagramı.....	45
Şekil 3.3. Kullanılan çift demetli UV spektrofotometresinin şematik diyagramı.....	45
Şekil 4.1. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEM örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti, g değeri 2.0036 olan, DPPH standardına karşılık gelen manyetik alan değerini göstermektedir.....	50
Şekil 4.2. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği; a) (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) I_{13} sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın oda sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde veri uyarlama yoluyla belirlenen kuramsal doğrular.....	51
Şekil 4.3. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği, a) (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) I_{13} sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın 120 K sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde veri uyarlama yolu ile belirlenen doğrular.....	52
Şekil 4.4. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için; a) oda (290 K), b) 120 K sıcaklıklarında elde edilen deneysel (sembol) ve Çizelge 4.3'de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan (sürekli eğriler) mikrodalga doyum bulguları (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3	56
Şekil 4.5. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği; a) (\square) I_1 , (\circ) I_2 , (\triangle) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın depolama zamanına bağlı değişimleri.....	58
Şekil 4.6. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 , d) I_{13} sinyal şiddetlerinin, e) spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri. (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K \rightarrow 125 K); içi dolu semboller (125 \rightarrow 390 K); içi işaretli semboller (390 K \rightarrow 300 K).....	62

- Şekil 4.7.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği spektrum alanının beş değişik sıcaklıkta tavlama zamanına bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel; (Sürekli çizgiler) kuramsal. (■) 320 K; (○) 340K; (◆) 360K; (◇) 370K; (◐) 390K.....63
- Şekil 4.8.** Oda sıcaklığında 16 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (◇)A kökçesi [$y = 4,84 - 3538,7 \frac{1}{T}$], (◆) B kökçesi [$y = 3,75 - 3065,7 \frac{1}{T}$].....66
- Şekil 4.9.** SEM örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan doza bağlı değişimleri. a) doğrusal; b) kare; c) güç; d) üstel fonksiyon. Semboller (deneysel); kesikli çizgiler (kuramsal). (□) I_1 ; (○) I_2 ; (△) I_3 ; (◇) I_{13} ; (◆) Alan69
- Şekil 4.10.** SEM örneği ESR spektrumundan ölçülen I_{13} sinyal şiddetleri kullanılarak, doza kare şeklinde bağlı bir fonksiyon yardımı ile hesaplanan (D_n) doz değerlerinin uygulanan (D_u) dozlarından olan yüzde farkların uygulanan doza bağlı değişimleri.73
- Şekil 4.11.** SEM örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjilerine bağlı değişimleri. Ok işareti SEM örneklerinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV ortalama gama enerjisini göstermektedir. (· · · · ·) yumuşak doku; (-----) alanin; (—) SEM.74
- Şekil 4.12.** 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektrumlar. a) A kökçesi; b) B kökçesi; c) (—) deneysel ve (-----) kuramsal toplam.....76
- Şekil 4.13.** Işınlanmamış (sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (kesikli çizgi) SEM örnekleri için kaydedilen DSC termogramları.77
- Şekil 4.14.** SEM örneği için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış.79
- Şekil 4.15.** SEM örneği UV soğurma spektrumları. a) ışınlanmamış, b) 25kGy doz değerinde ışınlanmış.81
- Şekil 4.16.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti, g değeri 2.0036 olan DPPH'nin standardına karşılık gelen manyetik alan değerlerini göstermektedir.....83
- Şekil 4.17.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) (□) I_1 , (○) I_2 , (△) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın oda sıcaklığında (290 K) MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde, veri uyarlama yoluyla belirlenen kuramsal doğrular85
- Şekil 4.18.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) (□) I_1 , (○) I_2 , (△) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın 120 K sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde, veri uyarlama yoluyla belirlenen kuramsal doğrular86
- Şekil 4.19.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) oda (290 K), b) 120K sıcaklıklarında elde edilen deneysel (sembol) ve Çizelge 4.12'de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan (sürekli eğriler) MD doyum bulguları. (□) I_1 ; (○) I_2 ; (△) I_3 ; (◇) alan.89

- Şekil 4.20.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) (\square), I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanının depolama zamanına bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal. 91
- Şekil 4.21.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 sinyal şiddetlerinin, d) spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri. (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K \rightarrow 110K); içi dolu semboller (110 K \rightarrow 400K); içi işaretli semboller (400 K \rightarrow 300 K) 94
- Şekil 4.22.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 sinyal şiddetlerinin tavlama zamanına bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal. (\blacksquare) 320 K; (\triangle) 340 K; (\bullet) 360 K; (\blacklozenge) 370 K; (\square) 380 K 97
- Şekil 4.23.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (\blacklozenge) A kökçesi [$y = -6755 \frac{1}{T} + 12$]; (\blacksquare) B kökçesi [$y = -5441 \frac{1}{T} + 9.9$]; (\bullet) C kökçesi [$y = -9528 \frac{1}{T} + 19$] 99
- Şekil 4.24.** SEDS örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan doza bağlı değişimleri. a) doğrusal; b) kare; c) güç; d) üstel fonksiyon. (Semboller) deneysel; (sürekli çizgiler) kuramsal. (\square), I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) alan 102
- Şekil 4.25.** SEDS örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjisine bağlı değişimleri. Ok işareti SEDS örneğinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV'luk ortalama gama enerjisini göstermektedir. (-----) yumuşak doku; ($\cdot - \cdot - \cdot$) alanin; (—) SEDS 107
- Şekil 4.26.** 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektrumlar. a) (-----) deneysel ve (—) kuramsal toplam. b) A kökçesi, c) B kökçesi, d) C kökçesi 109
- Şekil 4.27.** Işınlanmamış (sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (kesikli çizgi) SEDS örnekleri için kaydedilen DSC termogramları. 111
- Şekil 4.28.** SEDS örneği için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış 112
- Şekil 4.29.** SEDS örneği UV soğurma spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış 114
- Şekil 4.30.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SES örneğinin oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti çalışmada standart olarak kullanılan DPPH'nin g değerine (2.0036) karşılık gelen manyetik alanı göstermektedir. 115
- Şekil 4.31.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği; a) (\square) I_1 , (\circ) I_2 , (\triangle) I_3 ve (\blacklozenge) I_{23} sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın oda sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük mikrodalga gücü bölgesinde veri uyarlama yoluyla belirlenen kuramsal doğrular. 117
- Şekil 4.32.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği için iki değişik sıcaklıkta elde edilen deneysel MD doyum bulguları ve veri uyarlama yoluyla belirlenen ve Çizelge 4.20'de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan kuramsal doyum eğrileri. a) Oda (290 K), b) 110 K (semboller) deneysel, (sürekli eğriler) kuramsal. (\square) I_1 , (\circ) I_2 , (\triangle) I_3 . .. 120

- Şekil 4.33.** 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği; a) I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanı ve I_{23} şiddetinin oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri. (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (Δ) I_3 ; (\blacklozenge) I_{23} ; (\diamond) spektrum alanı .. 122
- Şekil 4.34.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 , d) I_{23} sinyal şiddetlerinin, d) spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri; (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K→125 K); içi dolu semboller (125 →380 K); içi işaretli semboller (380 K→300 K) 126
- Şekil 4.35.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği I_2 , I_3 şiddetlerinin ve spektrum alanının tavlama zamanına bağlı değişimleri. a) I_2 , b) I_3 , c) spektrum alanı. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal. (\circ) 310 K; (\blacksquare) 320 K; (\diamond) 330 K; (\blacklozenge) 340 K; (Δ) 350 K. 129
- Şekil 4.36.** 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SES örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (\blacklozenge) A kökçesi [$y = 32,8 - 12669 \frac{1}{T}$]; (\diamond) B kökçesi [$y = 21,0 - 7743 \frac{1}{T}$] 131
- Şekil 4.37.** SES örneği sinyal şiddetlerinin soğurulan radyasyon dozuna bağlı değişimleri. a) doğrusal; b) kare; c) güç; d) üstel fonksiyon. (Semboller) deneysel, (kesikli çizgiler) kuramsal. (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (Δ) I_3 ; (\blacklozenge) I_{23} 134
- Şekil 4.38.** SES örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjisine bağlı değişimleri. Ok işareti SES örneğinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV'luk ortalama gama enerjisini göstermektedir. (-----) yumuşak doku; ($\cdot \cdot \cdot \cdot$) alanin; (—) SES ... 137
- Şekil 4.39.** 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan spektrumları. a) (—) deneysel ve (-----) kuramsal toplam, b) A kökçesi, c) B kökçesi. 139
- Şekil 4.40.** Işınlanmamış (Sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (noktalı çizgi) SES örnekleri için kaydedilen DSC termogramları..... 141
- Şekil 4.41.** SES örnekleri için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış 142
- Şekil 4.42.** UV ile ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örnekleri için kaydedilen UV spektrumları. a) ışınlanmamış, b) ışınlanmış 144
- Şekil 4.43.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEMH örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti g değeri 2.0036 olan DPPH standardına karşılık gelen manyetik alan değerini göstermektedir..... 145
- Şekil 4.44.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (Δ) I_3 ; (\blacklozenge) I_{13} sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanının oda sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) düşük MD gücü bölgesinde veri uyarlaması yoluyla belirlenen kuramsal doğrular..... 147
- Şekil 4.45.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (Δ) I_3 ; (\blacklozenge) I_{13} sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanının 120 K sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) düşük MD gücü bölgesinde veri uyarlaması yoluyla belirlenen kuramsal doğrular. 149

- Şekil 4.46.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği için elde edilen deneysel MD doyum bulguları ve veri uyarlaması yoluyla belirlenen ve Çizelge 4.28'de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan kuramsal doyum eğrileri. a) Oda (290 K), b) 120 K. (Semboller) deneysel, (sürekli eğriler) kuramsal. (□) I_1 , (○) I_2 , (△) I_3 151
- Şekil 4.47.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) (□) I_1 , (○) I_2 ; (△) I_3 sinyal şiddetleri, b) spektrum alanının depolama süresine bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal. 153
- Şekil 4.48.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 , d) I_{13} sinyal şiddetlerinin, d) spektrum alanının sıcaklığa bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K→120 K); içi dolu semboller (120 K→400 K); içi işaretli semboller (400 K→300 K) 157
- Şekil 4.49.** SEMH örneği spektrum alanının yedi değişik sıcaklıkta tavlama zamanına bağlı değişimi. (□) 320 K; (●) 330K; (△) 340 K; (◇) 350K; (◆) 360 K; (○) 370K; (■) 380 K..... 158
- Şekil 4.50.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (◆) A kökçesi [$y = 3,85 - 3399 \frac{1}{T}$], (◇) B kökçesi [$y = 6,76 - 4705 \frac{1}{T}$] 161
- Şekil 4.51.** Oda sıcaklığında değişik doz değerlerinde ışınlanmış SEMH örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan doza bağlı değişimleri. a) Doğrusal fonksiyon, b)Kare fonksiyon, c)Güç fonksiyonu, d)Üstel fonksiyon. (Semboller) deneysel; (kesikli çizgiler) kuramsal. (□) I_1 ; (○) I_2 ; (△) I_3 ; (◆) I_{13} ; (◇) alan 164
- Şekil 4.52.** SEMH örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjisine bağlı değişimleri. Ok işareti SEMH örneğinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV'luk ortalama gama enerjisini göstermektedir. (-----) yumuşak doku; (· · · · ·) alanin; (—) SEMH 167
- Şekil 4.53.** 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan spektrumları. a) (—) deneysel ve (-----) kuramsal toplam, b) A kökçesi, c) B kökçesi. 169
- Şekil 4.54.** Işınlanmamış (Sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (kesikli çizgi) SEMH örnekleri için kaydedilen DSC termogramları..... 170
- Şekil 4.55.** SEMH örneği için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış. 171
- Şekil 4.56.** SEMH örneği için kaydedilen UV soğurma spektrumları. a) ışınlanmamış, b) 25kGy doz değerinde ışınlanmış. 173

- Çizelge 4.1.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen MD gücüne bağlı I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.54
- Çizelge 4.2.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için 120 K'de kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen MD gücüne bağlı I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.....54
- Çizelge 4.3.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin ölçülen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve hesapla bulunan spektrum alanına getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri.....55
- Çizelge 4.4.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için oda sıcaklığında gerçekleştirilen uzun erimli sönüm deneyi bulguları kullanılarak deneysel ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan sönüm sabitleri ve bu kökçelerin ölçülen sinyal şiddetlerine getirdikleri yüzde katılım ağırlık oranları.....59
- Çizelge 4.5.** Oda sıcaklığında 16 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri.....64
- Çizelge 4.6.** Oda sıcaklığında 16 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneğinde oluşan kökçe türleri için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri66
- Çizelge 4.7.** SEM örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve bunlar yardımı ile hesaplanan parametre değerleri.71
- Çizelge 4.8.** Işınlanmış SEM örneği ESR spektrumundan ölçülen I_{13} sinyal şiddeti değerleri esas alınıp $I=c+dD+eD^2$ türünde bir kare doz fonksiyonu kullanılarak geriye izdüşüm yöntemi ile hesaplanan (D_n) ve bunlara karşı gelen uygulanan (D_u) doz değerleri bunlar arasındaki yüzde farklar.72
- Çizelge 4.9.** İki farklı kökçenin varlığını esas alan bir modelle yürütülen spektrum benzetişim hesapları sonucunda ışınlanmış SEM'de oluşan kökçelerin türleri ve bunların spektroskopik parametreleri ile yüzde derişim oranları için elde edilen sayısal değerler.....76
- Çizelge 4.10.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.86
- Çizelge 4.11.** Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği için 120 K sıcaklığında kaydedilen deneysel ESR spektrumundan belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün

kare kökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri	87
Çizelge 4.12. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin ölçülen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve hesapla bulunan spektrum alanına getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri.....	88
Çizelge 4.13. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği için oda sıcaklığında gerçekleştirilen uzun erimli sönüm deneyi bulguları kullanılarak deneysel ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan sönüm sabitleri ve bu kökçelerin ölçülen sinyal şiddetlerine getirdikleri yüzde katılım ağırlık oranları.....	92
Çizelge 4.14. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için tavlama bulgularından hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri.....	98
Çizelge 4.15. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri	100
Çizelge 4.16. SEDS örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve hesaplanan parametre değerleri.....	104
Çizelge 4.17. Işınlanmış SEDS örneği için deneysel olarak belirlenen sinyal şiddeti ve spektrum alanı bulguları dikkate alınarak bir üstel fonksiyon yardımı ile geriye iz düşürülerek hesaplanan D_h doz değerleri, uygulanan D_u doz değerleri ve bunlar arasındaki yüzde farklar.	106
$I=h(1-e^{-ID})$	106
Çizelge 4.18. Farklı türde üç kökçenin varlığını esas alan bir model yardımı ile gerçekleştirilen spektrum benzetişim hesapları sonucunda önerilen kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametreler ve katkı getiren kökçelerin yüzde derişimleri.....	108
Çizelge 4.19. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen MD gücüne bağlı I_1 , I_2 , I_3 ve I_{23} sinyal şiddeti değerleri ve hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin düşük MD gücü bölgesinde gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.	119
Çizelge 4.20. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin oda ve 110 K sıcaklığında ölçülen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerine getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri.....	121
Çizelge 4.21. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan oda sıcaklığı sönüm sabitleri.....	123
Çizelge 4.22. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri.....	130
Çizelge 4.23. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneğinde oluşan değişik türdeki iki kökçe için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri ..	131
Çizelge 4.24. SES örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve veri uyarlama yoluyla hesaplanan parametre değerleri	135
Çizelge 4.25. Kare doz fonksiyonu kullanılarak, 0.5-25 kGy aralığında, geriye iz düşürme tekniği ile hesaplanan doz değerleri (D_h), karşı gelen uygulanan doz değerleri (D_u) ve bunlar arasındaki yüzde farklar	136
Çizelge 4.26. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen ESR spektrumundan ölçülen sinyal şiddetleri	

kullanılarak, bu spektrum oluşumuna katkı getiren kökçeler için, spektrum benzetişimi tekniği ile hesaplanan spektroskopik parametre değerleri.....	139
Çizelge 4.27. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumundan belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.....	148
Çizelge 4.28. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği için 120 K'de kaydedilen deneysel ESR spektrumundan belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.....	150
Çizelge 4.29. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin oda (290 K) ve 120 K sıcaklığında ölçülen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerine getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri.....	152
Çizelge 4.30. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan oda sıcaklığı sönüm sabitleri ve izlenen sinyal şiddetlerine getirdikleri yüzde katılım ağırlık oranları.....	154
Çizelge 4.31. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri.....	160
Çizelge 4.32. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri.....	161
Çizelge 4.33. SEMH örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve hesaplanan parametre değerleri.....	165
Çizelge 4.34 Işınlanmış SEMH örneği için deneysel olarak belirlenen sinyal şiddeti ve spektrum alanı bulguları dikkate alınarak doza kare şeklinde bağlı bir fonksiyon yardımı ile geriye iz düşürülerek hesaplanan D_h doz değerleri, uygulanan D_u doz değerleri ve bunlar arasındaki yüzde farklar.....	166
Çizelge 4.35. 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında (290 K) ışınlanmış SEMH örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumundan ölçülen sinyal şiddetleri kullanılarak, bu spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için, spektrum benzetişimi tekniği ile hesaplanan spektroskopik parametre değerleri.....	168

KISALTMALAR VE SİMGELER

ESR	Elektron Spin Rezonans
IR	Kırmızı-Altı
UV	Mor-Ötesi
DSC	Diferensiyel Tarama Kalorimetrisi
μ	Manyetik moment
β	Bohr Magnetonu
g	Spektroskopik Yarıлма Çarpanı
ΔH_{pp}	Tepeden Tepeye Çizgi Genişliği
A	Aşırı İnce Yapı Sabiti
k	Sönüm Sabiti, Boltzmann Sabiti
H_0	Örneğin Rezonans Alanı
H_s	Standardın Rezonans Alanı
I	Sinyal Şiddeti
MD	Mikrodalga
P	Mikrodalga gücü
G	Radyasyon Verimi
k.b.	Keyfi Birim
ETO	Etilen Oksit
SAL	Sterilite Temin Seviyesi
IAEA	Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı
BP	İngiliz Farmakopesi
USP	Amerikan Farmakopesi
EN	Avrupa Normları
CEN	Avrupa Standartlaşma Komitesi
ISO	Uluslararası Standardizasyon
TAEK	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
ANSI	Amerika Ulusal Standartları Enstitüsü
AAMI	Tıbbi Cihazlar Gelişim Derneği
SEM	Sefaleksil Monohidrat
SEDS	Seftriakson Disodyum
SES	Sefaperazon Sodyum
SEMH	Sefadroksil Monohidrat

1.GİRİŞ

Tıpla ilgili araç-gereç, malzeme, ilaç ve ilaç hammaddeleri ile kozmetiklerin radyasyonla mikroplardan güvenli ve etkili bir biçimde arındırılması iyi bilinen bir tekniktir. Kontrollü bir biçimde gama ışınlarına tutulan örneklerde, klasik sterilizasyon tekniklerinin öngörüsü olan karantina dönemine gerek duyulmadan, basit bir işlemle uygulanan doz değerine bağlı olarak mikroorganizmaları istenen düzeyde öldürmek ya da etkisiz hale getirmek olanaklıdır (Schüttler and Bögl 1993 a,b; Schüttler and Bögl 1994). Radyasyonla sterilizasyonda, bir değme gerektirmediğinden, kimyasal bir kirlenme söz konusu değildir. Özellikle gama ışınları ile sterilizasyonun söz konusu olduğu durumlarda, bu ışınların yüksek giricilik özellikleri nedeniyle paketlenmiş ürünlerin de sterilize edilebilmesi, bu işlemler sırasında ürünün sıcaklığının artmaması ve ürünün radyoaktif hale gelmemesi bu tekniğin diğer sterilizasyon tekniklerine göre üstünlüklerini oluşturmaktadır. 1997 yılında Avrupa Farmakopisinin “ steril ürünler hazırlama yöntemleri” başlığı altında yayınlanmasından buyana, radyasyonla mikroplardan arındırma işlemi önemli sterilizasyon işleminden biri haline gelmiştir.

Bu üstünlüklerine karşın, radyasyonla sterilizasyon işlemi sırasında ilaç ve ilaç hammaddelerini oluşturan moleküllerde yıkımların olması sonucu araürünler oluşur. Işınlama ile ürün içerisinde oluşabilecek herhangi bir değişiklik kullanıcının sağlığı ve güvenliği kadar ilacın kalitesini de etkiler. Özellikle reaktif karakter sergileyen radikalik karaktere sahip bu araürünlerin türlerinin, yapılarının, miktarlarının ve değişik koşullardaki kararlılıklarının bilinmesi çok önemlidir. Ayrıca bu teknikle ilgili uygulamaların uluslararası standartlara kavuşturulması, başka deyimle, bir ülkeden diğerine değişmemesi gerekir.

Daha önce ışınlanmış gıda, farmasötik ve kozmetikler üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ESR spektroskopisinin ışınlama ile oluşan radyolitik araürünlerin karakterizasyonunda kullanılacak çok etkin bir yöntem olduğunu göstermiştir (Zeegers et al., 1993; Gibella et al., 1993; Crucq, 1994; Basly et al., 1997b; Onori, 1996; Yürüş et al., 2004; Çolak and Korkmaz, 2004a; Çolak and Korkmaz, 2004b; Yürüş and Korkmaz, 2005). ESR, serbest kökçeleri algılayabilen, yüksek

duyarlıklı, kesin ve kolay bir yöntem olduğundan bu amaçla kullanılabilir etkin analitik tekniklerden biridir (Gibella et al, 1993, Miyazaki et al., 1994a, Ciranni Signoretti et al.,1993).

Beta-laktam antibiyotiklerinden olan sefalosporin grubu üzerine radyasyonun etkilerinin araştırıldığı önceki çalışmalarda, antibiyotikler kuru halde ışınlandıklarında radyasyona karşı duyarlılık derecelerinin değiştiğine işaret edilmiştir (Jacobs,1979,1980,1983; Mayazaki et el.,1994a; Barbarin et el., 1996; Onori et al., 1996; Basly et al., 1998a; Crucq et al., 2000). Dziegielewski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda (1974), ışınlanmış antibiyotiklerin büyük bir kısmında 50 kGy doz değerinde bile önemli bir bozunma gözlenmezken bazılarının ise 25 kGy doz değerinde ışınlandıklarında bile antibakteriyel etkilerinin azaldığı bulunmuştur.

İlaç içinde oluşan kökçelerin ve kimyasal ürünlerin karakterize edilmeleri radyosterilizasyonun uygulama imkanını belirlemek ve kontrol etmek için gereklidir. Işınlanan sefalosporinlerde bulunan yan grupların ve sefem halkasının kırılmasından kaynaklanan oluşumların genellikle dublet görünümünde bir ESR spektrumu verdikleri belirlenmiştir (Onori et al., 1996, Basly et al., 1998a; Basly et al., 1998b; Gibella et al., 2000). Fakat, ESR sinyaline kaynaklık eden bu yapıların farklı sıcaklıklardaki kararlılıklarının ve doğalarının literatürde incelenmediği görülmektedir. Bu tez çalışmasında termal duyarlılıkları istenen düzeyde olmayan ve dolayısı ile bilinen diğer tekniklerle sterilizasyonu yapılamayan sefem grubu antibiyotiklerinden sefaleksinin monohidrat (SEM), seftiakson disodyum (SEDS), sefoperazon sodyum (SES) ve sefadroksil monohidrat (SEMH) gibi ilaç aktif bileşenlerinin, gama radyasyonuna tutulmaları sonucunda oluşan radikalik araürünlerin yapıları, miktarları ve kararlılıkları, ESR tekniği ağırlıklı olmak üzere IR ve UV gibi spektroskopik ve DSC termal ölçüm teknikleri kullanarak karakterize edildi.

2. TEMEL KAVRAMLAR VE GENEL BİLGİLER

2.1. Sterilizasyon Nedir?

Sterilizasyon, fiziksel ve kimyasal yöntemler kullanılarak şartlar geri dönse bile ortamın dirençli bakteri sporları da dahil olmak üzere tüm canlı organizmalardan arındırılması işlemidir (Özer, 2003). Steril olan bir ortama mikroorganizmaların bulaşmasına “kontaminasyon” denir. Çağdaş sterilizasyon tanımı; uygulamaya yönelik hususları da kapsayacak şekilde değiştirilmiş ve bir ortamın kabul edilebilir sterilite temin seviyesini sağlayacak düzeyde mikroorganizmalardan arındırılması” olarak tanımlanmaya başlanmıştır (ANSI/AAMI/ISO 11137, 1995). Sterilite temin düzeyi ya da kısaca SAL, hala yaşamaya devam eden mikroorganizmaların miktarının bir ölçüsünü gösterir. Bu kavram EN 556 no’lu Avrupa standardında da yer almış ve başarılı bir sterilizasyon işlemi için SAL değerinin 10^{-6} veya daha düşük olması öngörülmüştür. Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi rutin bir sterilizasyon uygulamasında amaç ortamı mikroorganizmaların tümünden arındırmak yerine, bu ortamda bulunan mikroorganizma sayısını 10^6 (1 milyon) kez azaltmaktır. Bu tanım ve kavram değişiklikleriyle sterilizasyon işleminin daha kolay izlenebilir ve denetlenebilir hale getirilmesi hedeflenmiştir (Özinel 2001, Çolak 2003).

2.2. Sterilizasyon Yöntemleri ve Bu Yöntemlerin Karşılaştırılması

Madde ve ürünler özelliklerine bağlı olarak değişik yöntemlerle sterilize edilirler. Uygulanan sterilizasyon işleminin madde ve ürünün kalitesini etkilememesi ya da minimal düzeyde etkilemesi istenir. Sterilizasyon yönteminin seçiminde, işlemin ürün ve ambalajıyla olan fiziksel, kimyasal, fonksiyonel uygunluğunun yanısıra gerekli sterilite temin seviyesini sağlayabiliyor olmasına dikkat edilmelidir.

2.2.1. Kuru Sıcak Hava ile Sterilizasyon

Kuru sıcak hava ile sterilizasyon önemli ve yaygın kullanımı olan bir yöntemdir ve uygulama zamanı ile sıcaklık, işlemin başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bu yöntemde ürün $140-170$ °C sıcaklık aralığında sterilizasyon odasında kuru sıcak havaya maruz bırakılır. Odanın içinde sıcaklığın her yerde aynı olmasını sağlamak için havalandırma sistemi ile kuru havanın dolaşımı

sağlanır. Bu yöntemle ısıya karşı duyarlılığı az olan cam ürünler, ampüller, buharla sterilize edilemeyen toz ürünler sterilize edilebilir. Yöntemin basitliği ve ürün üzerinde zehirli kalıntı bırakmaması üstünlükleri, uygulama süresinin uzun olması ve sıcaklığın yüksek olmasından dolayı ürün çeşidinin ve paketleme malzemesi sınırlanması ise sakıncalarıdır. Bir cam ürünün kuru sıcak hava ile sterilizasyonu için 160-170° C de 2-4 saat süre ile işlem görmesi gerekir.

2.2.2. Buharla Sterilizasyon

Basınç altında buharla sterilizasyon, ürünün ısıya ve basınca dayanıklı otoklavlarda uygun sıcaklık ve basınç altında doymuş buhara maruz bırakılarak sterilizasyonunun yapıldığı bir yöntemdir. Otoklavlar genellikle 121–134 °C sıcaklıkları arasında çalışırlar. Yöntem, bir yüzey sterilizasyon yöntemi olduğu için buharın sterilize edilecek bütün yüzeylerle dolayısıyla organizmalarla temas etmesini sağlamak için işlemde önce sterilizasyon odasının içindeki hava bir vakum sistemiyle boşaltılır. Sterilizasyon odasının içinde bulunan damıtık su ısıtılarak istenilen basınç ve sıcaklığa ulaşıncaya kadar buharlaştırma işlemine devam edilir ve böylece ürün sterilize edilir. Yöntemin başarısı için sıcaklık, zaman, basınç ve nem oranı çok iyi ayarlanmalıdır. Sıcaklık arttıkça uygulama zamanı kısalır (Fallis, 1997). Yöntemin basit oluşu, ürün üzerinde zehirli kalıntı bırakmaması ve işlemin görece kısa sürmesi yöntemin üstün yanları olup, sterilizasyon işleminin yüksek sıcaklıklarda yapılabilmesi ve neme duyarlı olan malzemelere uygulanamaması ise yöntemin sakıncalarını oluşturur.

2.2.3. Etilen Oksit (ETO) İle Sterilizasyon

Çok eskiden beri kullanılan bu sterilizasyon yöntemi, öncelikle geçirgen ambalajlı ve diğer sterilizasyon yöntemleri ile sterilizasyonu uygun olmayan ürünler, sonda, yapışkan bandajlar, kan alış-verişinde kullanılan ürünler, enjektörler, eldivenler gibi tıbbi cihaz ve malzemelerin sterilizasyonunda kullanılır. ETO gaz sterilizasyonunda, ETO gazı havası boşaltılmış ve önceden nemlendirilmiş, sızdırmaz yapıdaki sterilizasyon odasına gönderilir ve ürün sterilize edilir. İşlem, 50-60 °C sıcaklık aralığında gerçekleştirilir ve diğer ısı işlemlere göre düşük

sıcaklık gerektiren bir yöntem olduğundan ısıya duyarlı olan ürünler için uygun bir yöntemdir. Sterilizasyonun başarısı için basınç, sıcaklık, nem, kullanılan gazın yoğunluğu ve uygulama zamanı çok iyi ayarlanmalıdır. ETO'nun zehirli olmasından dolayı işçi ve çevre güvenliğinin çok iyi sağlanması gerekir. ETO gazı saf halde kullanıldığında maliyet arttığından genellikle başka gazlarla karıştırılarak kullanılır. Etilen oksit sterilizasyonu, kalıntı gazın uzaklaştırılması için işlem sonrası 7-14 gün ürün karantina süresi gerektirir. Sterilizasyon sürecinin uzun ve pahalı olması ve ürün üzerinde zehirli kalıntı bırakması yöntemin sakıncalı yanlarıdır (Sordellini, 1997).

2.2.4. Aseptik Filtrasyonla Sterilizasyon

Filtrasyonla sterilizasyon; ısı, radyasyon ve kimyasal bileşiklerle sterilize edilemeyen sıvı ve çözeltilerin gözenek büyüklüğü 0.22 µm veya daha küçük olan zar filtrelerden geçirilerek üründe bulunan mikroorganizmaların filtre tarafından tutulması işlemidir. Bazı filtreler; gözenek büyüklüğü farklı birkaç filtren katmanının üst üste konulmasıyla elde edilir. Sıvının kademeli olarak gözenek büyüklüğü farklı filtrelerden geçirilerek büyüklükleri farklı bakterilerin tutulmaları sağlanır. Filtrelerde madde kaybının olması işlemin dezavantajını oluşturur. Başka sterilizasyon işlemlerinin uygulanmasından önce mikrobiyal yükü büyük ölçüde azaltmak için 0.45 µm gözenek büyüklüğüne sahip filtrelerle ön sterilizasyon işleminin yapılmasının yerinde olduğu belirlenmiştir.

2.2.5. Radyasyonla Sterilizasyon

Radyasyonla sterilizasyon; 1950'lerden bu yana hasta bakım ürünleri ve bileşenlerini, farmasötikleri, kozmetikleri, gıdaları, ısıya ve neme duyarlı ürünler ile diğer yöntemlerle sterilize edilemeyen ürünleri mikroptan arındırmak için kullanılan ve kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir yöntemdir. Radyasyonla sterilizasyon, ürünün kontrollü bir biçimde iyonize edici radyasyona maruz bırakılması işlemidir. Radyasyonun kontrol edilmesi, ürüne verilen radyasyon dozunun belirlenmesi ile olur. Bu ise ürüne en az hasarı verecek şekilde mevcut olan mikrobiyal yükü istenen düzeye indirmek için gerekli olan radyasyon miktarı şeklinde ifade edilir ve

ürünün radyasyona maruz kalma süresinin kontrolü ile ayarlanır (Reid, 1992, Özer, 2003). Seçilen radyasyon dozu, üründeki radyasyona duyarlı mikroorganizmaların miktarına ve türüne, ürünün radyasyona duyarlılığına ve istenilen sterilite temin seviyesine (SAL) bağlıdır (Basly, 1997a; Pourahmad and Pakravan, 1997, Özer, 2003, Christensen et al.,1967, Özalp, 2003).

Radyasyonla sterilizasyon için genel olarak ^{60}Co ve ^{137}Cs gama kaynakları kullanılır, ancak hızlandırılmış elektron demetlerinin de bu iş için kullanıldığı bilinmektedir. Gama ışınları yüksek giricilik ve düşük doz hızına buna karşın elektron demetleri ise düşük giricilik yüksek doz hızına sahiptir. Ürünler hızlandırıcılarda atmalı ya da sürekli bir biçimde üretilen ve enerjileri genelde 3-12 MeV arasında olan elektron demetlerine maruz bırakılarak sterilize edilirler. Elektron demeti kullanılırken ürünün yoğunluğu, yönelimi ve paketlenme gözönünde bulundurulmalıdır. En iyi sonuç; düşük yoğunlukta ve düzgün paketlenmiş ürünler için elde edilir (Scholla and Wells, 1997). Elektron demeti kullanılarak yapılan sterilizasyon işleminin en büyük dezavantajı ışınlama sırasında ürünün sıcaklığının artmasıdır.

Gama ışınlama kaynaklarında kullanılan ^{60}Co izotopu, doğada bulunan ve metalik hale getirilmiş kararlı ^{59}Co izotopunun reaktörde nötron bombardımanına tabi tutulması sonucu yapay olarak elde edilir. Bombardıman sonucunda kararsız hale gelmiş olan ^{60}Co izotopları, bir beta parçacığı ve enerjileri 1.17 MeV ve 1.33 MeV olan iki gama ışını salarak bozunup kararlı ^{60}Ni elementine dönüşür. Salınan β parçacıkları kaynak kapsülünde tutulur ve dolayısı ile ışınlama işlemi, sadece çok girici olan gama ışınları ile gerçekleştirilir. Gama ışınlama tesislerinde kullanılan ^{60}Co kaynakları; genellikle çubuklar şeklinde olup, dış etkenlerden korunması ve radyasyon sızıntısının önlenmesi için iki kat paslanmaz çelik kapsüller içerisinde bulunur. ^{60}Co radyoizotopunun yarı ömrü yaklaşık 5.31 yıldır. ^{137}Cs radyoizotopu ise uranyumun bozunması sonucu elde edilir, 0.662 MeV'lik bir foton enerjisine sahiptir ve yarı ömrü 30 yıldır.

Radyasyonla sterilizasyon teknolojisi ve radyasyonun farmasötikler ile kozmetiklerin sterilizasyonundaki uygulamaları gittikçe yaygınlaşmaktadır (Jacobs,1995, Reid, 1995 , Tilquin and Rollman, 1996). 1970'lerin başında araştırmaların yüksek radyasyon dozunun farmasötikler üzerine olan etkilerinin

belirlenmesi üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Yüksek radyasyon dozunun ürünlerde istenmeyen renk, koku, viskozite ve kimyasal değişiklere neden olduğu belirlenmiştir. Günümüzde aseptik süreçteki gelişmelerle beraber, mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürünlere daha az radyasyon uygulayarak 10^{-6} SAL değeri sağlanabilmektedir (Basly et al., 1996).

Gama radyasyonu ve yüksek enerjili elektronlarla sterilizasyon ilk olarak BP 1993 Appendix III ve USP XVII Appendix II'de endüstriyel sterilizasyon olarak yer almıştır (BP, 1993; USP XX 1993). Sırasıyla 1994 ve 1995 yıllarında yayınlanan ve geniş kabul gören EN 552 ve ISO 11137 radyasyonla sterilizasyon standartları, 2002 yılında yeni düzenlemeler yapılarak ISO lead adı altında yeniden yayınlanmıştır (CEN,1994, ISO, 1995, Miller and Hansen, 2002). Medikal ürün ve farmasötiklerin radyasyonla sterilizasyonundaki standartları belirleyen bu kılavuzlarda (CEN, 1994, ISO, 1995) 10^{-6} SAL'ı sağlamak için önerilen radyasyon dozu 25 kGy'dir.

2.2.5.1. Radyasyonla Sterilizasyonun Avantajları

Medikal ürünlerin ve farmasötiklerin sterilizasyonunda, radyasyonla sterilizasyonun seçilmesinin avantajları aşağıda sıralanmıştır.

1. Radyasyonla sterilizasyon kolay, güvenilir bir yöntemdir ve çevreye zarar vermez

Tüm dünyada 30 yılı aşkın bir süredir kullanılan kolay ve güvenilir bir işlemdir. Uygulama boyunca kontrol edilmesi gereken tek parametre zamandır ve zaman sadece ^{60}Co 'ın sabit hızla bozunmasına bağlı olarak değişir. Ürün içerisinde düşük düzeyde kimyasal reaksiyona neden olur (Basly, 1997a). Ürüne dışardan basınç uygulamaya ya da vakumlamaya gerek yoktur. Gama radyasyonu geçirgen paket ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Ürüne radyoaktiflik kazandırmaz (Basly et al.,1999), dolayısıyla ışınlanmış ürün ile temas eden insanlar için tehlikesi yoktur ve işçi sağlığına zarar vermez. ETO sterilizasyonunda olduğu gibi gazın ürün içine veya dışına difüzyon riski yoktur. Çevreye ve ürüne zararlı kimyasal artık bırakmadığından işlem sonunda, ürün karantinaya gerek duyulmadan, tüketiciye sunulabilir.

2. Radyasyonla sterilizasyonda giricilik yüksektir ve örnek içerisinde önemli bir sıcaklık artışına neden olmaz

Gama radyasyonu yüksek giricilik özelliği nedeniyle kapalı ambalajları (alüminyum esaslı ambalajlar dahil) bile aşip ürünün her tarafına erişebildiği için paketleme malzemesi konusunda bir kısıtlama getirmez. Dolayısı ile kutulanmış ve ambalajlanmış ürünlerin sterilizasyonuna imkan verir (TAEK, 2000). Gama radyasyonunun örnek içerisinde ve paketinde hissedilebilir bir sıcaklık artışına neden olmadan mikroorganizmalara zarar verebilmesi ve ortamın sıcaklığı ne olursa olsun sterilizasyon işleminin gerçekleştirilebiliyor olması; yöntemi sıcaklığa duyarlı olan farmasötiklerin sterilizasyonunda cazip hale getirmiştir (Rasero and Skauen, 1967; Basly et al., 1997a; Miyazaki et al., 1994a; Basly et al., 1998b, Russel et al 1982).

3. Validasyon işlemi kolaydır

Validasyon işleminin amacı ışınlama işlemi sonucunda ürünün steril olduğunun garanti edilmesidir (Reid, 1992). Gama radyasyonu işleminde tek parametrenin zaman olması, validasyon işlemi kolaylaştırmaktadır (Reid, 1995). Ürün radyasyon kaynağına yerleştirildikten ve gerekli doz saptandıktan sonra taşıyıcının kaynak çevresi boyunca hareketinde her konumda kalması gereken süreyi kontrol etmek üzere zaman ayarlı saatler kullanılır (Özer, 2003). Işınlama işlemi için validasyon ürünün önceden belirlenen dozu aldığıın kanıtlanmasıdır. Dozimetre sisteminin kullanılarak ürünün maruz kaldığı doz belirlendiği için ayrı bir sterilite testine gerek yoktur. Validasyon işlemi EN ve ISO klavuzlarında açıklanmıştır (ISO 11137, 1995, CEN 552, 1994).

2.2.5.2. Radyasyonla Sterilizasyonun Dezavantajları

Radyasyonla sterilizasyonun belirtilen avantajlarının yanında çözülmesi gereken iki problemi vardır.

1) Sterilizasyon için kullanılan iyonlaştırıcı radyasyon üründe bulunan mikroorganizmalara zarar verdiği gibi ürünün kendisine de zarar verir. Kovalent kimyasal bir bağın enerjisi 12 eV'nin altındadır ve iyonlaştırıcı radyasyonun enerjisi bu değerin kat kat üstündedir (Russel et al., 1982). Üründen geçen radyasyon,

yolu üzerinde iyonize olmuş ve uyarılmış atom ve moleküllerin oluşmasına yol açıp örnek içerisinde radyolitik araürünler oluşturur (Zeegers et al.,1997, Bögl, 1985, Russel et al., 1982). Bu radyolitik araürünler yeni tepkimeleri başlatarak ürünün fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişmesine neden olabilir (Rasero and Skauen, 1967).

Radyasyonla sterilizasyonda ışınlanacak farmasötiklerin radyasyona duyarlılıkları oldukça önemlidir. Çünkü, radyasyon, ilaç moleküllerinde yıkımlara yol açıp toksikolojik tehlikeler doğurabilecek kökçeler oluşturarak ilacın etken maddesinin miktarında bir azalmaya neden olabilir (Schuler, 1994, Boess and Bögl, 1996, Gibella et al., 2000, Jacobs, 1995, Miyazaki et al, 1994b). Bu nedenle farmasötiklerin radyosterilizasyon uygulamalarında örnekte meydana gelen radyokimyasal değişiklerin toksikolojik ve farmakolojik öneminin araştırılması ve analizlerinin yapılması gerekir (Bögl, 1985). Radyasyonla oluşan kökçe türlerini ve miktarlarını genellikle ışınlanmış maddelerin soğurduğu dozu ölçmede kullanılan ESR spektroskopisi ile belirlemek mümkündür (Dood et al.,1985, Basly et al., 1998a, Polat et al.,1997, Korkmaz and Polat, 2000, 2001, Onori et al., 1996, Desrosiers and Simic, 1988, Raffi., 1992, Bögl, 1989, Yürüş and Korkmaz, 2005).

Sterilizasyonla güdülen ana amaç ürünü mikroorganizmalardan arındırmaktır. Ancak bu işlem sırasında ürün içerisinde oluşan araürünlerin miktarlarını, fiziksel ve kimyasal özelliklerini ve toksik olup olmadıklarının belirlenmesi, bu ürünün güvenilir olarak kullanılabilmesi için kaçınılmaz bir zorunluluktur

2) Radyosterilizasyonla ilgili ikinci problem radyasyon uygulamalarını düzenleyen yönergelerin ülkeden ülkeye değişiklik göstermesidir. Oysa radyosterilizasyon sürecinin çok iyi bir biçimde belirlenmesi ve bu konuda uluslararası bir düzenlemenin yapılması gerekir. EN 552 ve ISO 11137 standartlarının yayınlanmasıyla bu teknolojinin kullanımında en azından bir standartlaşma yoluna gidilmiştir (Basly and Bernard, 1997).

Gelecekte, uluslararası pazarda gama ışınları ile ışınlanmış bir çok ilaç olacaktır. Bu ilaçların ekonomik kaygılar nedeniyle yetkisiz ve kontrolsüz ışınlanması söz konusu olduğundan en azından raf ömrü süresince bir ilacın ışınlanıp ışınlanmadığı ve ışınlanmışsa aldığı dozun belirlenmesi gerekir (Basly and

Bernard, 1997; Basly et al.,1996; Bögl, 1985; Zeegers et al., 1997). ESR, serbest kökçeleri algılayabilen oldukça duyarlı bir yöntem olduğundan bu amaçla kullanılabilir etkin analitik tekniklerden biridir (Gibella et al, 1993, Miyazaki et al., 1994a, Ciranni Signoretti et al.,1993). Radyosterilizasyonda öne çıkan önemli sorunlardan biri de radyolitik araürünlerin kararlılıklarının araştırılması ve ilacın radyoliz mekanizmasının belirlenmesidir (Miyazaki et al., 1994a).

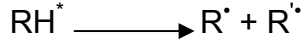
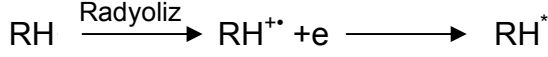
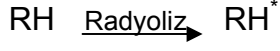
2.3. Gama Radyasyonun Madde İle Etkileşmesi

Radyasyon, bir kaynaktan çevreye parçacık akışı ya da dalga biçiminde enerji salınımıdır. X-ışınlarının ve radyoaktivitenin keşfinden sonra radyasyonun madde içinde değişikliklere neden olduğu anlaşılmıştır. Radyasyonun fiziksel ve kimyasal etkileri maddenin yapısına ve radyasyon tarafından maddeye aktarılan enerji miktarına bağlıdır. Bu yönüyle radyasyon, iyonize eden ve iyonize etmeyen radyasyon diye ikiye ayrılır. İyonize edici radyasyon madde içinden geçerken yolu boyunca iyonlaşmaya neden olan yüksek enerjili radyasyon, iyonize etmeyen radyasyon ise iyonlaşmaya neden olmayan düşük enerjili radyasyon türleridir. Foton madde ile üç değişik yolla etkileşir. Bunlar fotoelektrik olay, Compton saçılması ve çift oluşumdur. Fotoelektrik olayda, fotonlar maddeyi oluşturan atomların elektronları ile etkileştikten sonra bütün enerjilerini kaybedip yok olurlar. Bu arada bir fotoelektron oluşur. Compton saçılması olayında ise foton maddeyi oluşturan atomların elektronları ile etkileşerek enerjisinin bir kısmını elektrona aktarır, saçılır ve yön değiştirir. Compton olayı; 100 keV-10 MeV enerji aralığındaki fotonlarla yumuşak doku arasındaki etkileşimde en başat olanıdır. Madde üzerine gönderilen fotonun enerjisi 1.022 MeV'den fazla ise atomun çekirdeğinin yakınından geçen foton bir elektron-pozitron çifti oluşturarak kaybolur.

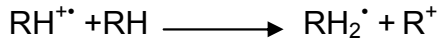
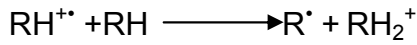
2.3.1. Kökçe oluşumu

Foton madde içinde ilerlerken yol boyunca iyonize olmuş ve/veya uyarılmış moleküller oluşturarak enerjisini kaybeder. Fotonun izi boyunca Compton saçılması ile molekülleri uyarır ve iyonize eden serbest elektronlar oluşur (Dusaucy and Tilquin, 1991). Aşağıda verilen tepkimeler şeklinde ya doğrudan ya da bu elektronlarla katyonların birleşme tepkimeleri sonucu oluşan uyarılmış

moleküller, kararsız olduklarından kararlı hale gelmek için kimyasal bağların kırılmasıyla serbest kökçelere parçalanırlar (Tilquin, 1985).



Serbest kökçe (radikal), dış orbitalinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren atom, atom grubu ya da molekül olarak tanımlanır (Ranby and Rabek, 1977). Eğer kökçe katyonu serbest elektronla birleşerek nötralizasyon tepkimesine girmezse, çok önemli olan iyon-molekül tepkimesi de kökçe oluşumuna katkı getirebilir.



İyonize radyasyonun madde ile etkileşmesi sonucu oluşan uyarılmış moleküller ve kökçe katyonları foton izleri boyunca spur denilen bölgelerde yoğunlaşırlar (Gibella et al., 2000).

2.3.2. Kökçe sönümü

Radyasyonla madde içinde oluşan kökçeler kararsız yapıdadırlar ve kararlı hale gelmek için diğer kökçelerle ya da uygun yapılarla birleşirler ve bu olaya kökçe sönümü denir. Kökçe sönümünde en önemli iki faktör kökçe-kökçe birleşmesi ve disproporsiyonasyondur. Bu tepkimeler ortam boyunca kökçelerin rastgele karşılaşmaları sonucu sönümlerini tanımlayan ikinci derece kinetiğe uymazlar (Basly et al., 1997). Compton saçılması yoluyla elektron izi boyunca oluşan kökçelerden aynı elektron izinde birleşme ve disproporsiyonasyon yoluyla sönümden kurtulanlar, diğer izlerdeki kökçelerle birleşerek sönüme uğrarlar ve bu tepkimeler ikinci dereceden sönüm kinetiğine uyarlar. Kökçe sönüm hızı, katı örgünün yapısına bağlıdır ve bütün difüzyon süreçleri ışınlanmış katıların fiziksel özelliklerindeki değişimle ilgilidir. Tavlama ile örgüdeki kusurlar ve düzensizlikler

azaldığından kökçe ve moleküllerin difüzyonu arttığından sönüm olayı hızlanır. Kökçe yoğunluğu moleküler türlerin difüzyon olasılığı arttıkça hızlı bir şekilde azalır (Gibella et al., 2000).

2.3.3. Kütle – enerji soğurma katsayısı

Fotonun madde ile etkileşimi yüklü parçacıklarınkinden oldukça farklıdır. X-ışını ya da gama ışını maddenin üzerine düştüğünde bir kısmı soğurulur, bir kısmı etkileşmeye uğramadan geçer, bir kısmı da demetin geliş doğrultusundan farklı doğrultularda saçılır. I_0 gelen demetin, I da geçen demetin şiddetlerini göstermek üzere, ortamın kalınlığı olan x ile gelen ve geçen demetlerin şiddetleri arasında (2.1) bağıntısı ile verilen bir ilişki vardır.

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.1)$$

Bu ifade Lambert yasası olarak bilinir. Bu ifadedeki μ , soğurucu ortamın birim kalınlığı başına, etkileşme olasılığı olarak da tanımlanan, çizgisel zayıflama katsayısıdır. Çizgisel zayıflama katsayısı fotoelektrik, Compton ve yeterli enerjiye sahip olan fotonlar için çift oluşumunu da içeren üç ayrı terimin toplamından oluşur ve (2.1) bağıntısı aşağıdaki biçimde ifade edilir.

$$I(x) = I_0 (e^{-\zeta x} \cdot e^{-\sigma x} \cdot e^{-\kappa x}) \quad (2.2)$$

$$= I_0 e^{-(\zeta + \sigma + \kappa) x} \quad (2.3)$$

$$= I_0 e^{-\mu x} \quad (2.4)$$

Bu ifadede ζ , σ ve κ sırasıyla fotoelektrik, Compton ve çift oluşumu etkileşmelerini temsil eden çizgisel zayıflama katsayılarıdır. Bu katsayıların her biri gelen demetin enerjisine, ortamın atom numarasına, kütle numarasına ve yoğunluğuna bağlıdır (Martin, 2006). Çizgisel zayıflama katsayısı μ' nün ortamın yoğunluğuna oranına yani μ/ρ niceliğine, o ortamın kütle zayıflama katsayısı denir.

Radyasyon dozu, radyasyonun etkileştiği ortama bıraktığı enerji miktarının bir ölçüsüdür. Soğrulan doz deyince, radyasyon bir ortamda ilerlerken çeşitli etkileşmeler yoluyla, foton demetinin ortama bırakmış olduğu enerji anlaşılır. Bırakılan bu enerji; radyasyonun madde içinde yarattığı fiziksel, kimyasal ya da

biyolojik değişimlerle doğrudan ilişkili olduğundan radyasyon doz ölçümlerinde esas alınan temel nicelik ve en temel bilgidir. Tıp, sağlık fiziği, endüstri ve radyasyonun kullanıldığı diğer uygulama alanlarında soğrulun doz ve zırlama hesaplarının yapılabilmesi için kullanılan önemli iki büyüklükten biri kütle soğurma katsayısı (μ/ρ) iken diğeri gelen fotonun enerjisinin, fotonun maddeyle etkileşmesi sonucu oluşan yüklü parçacıklara kinetik enerji olarak aktarılan miktarının bir ölçüsü olarak tanımlanan ve birimi yine cm^2/g olan ve μ_{en}/ρ olarak ifade edilen kütle-enerji soğurma katsayısıdır. Her iki katsayı da gelen fotonun enerjisine bağlı büyüklükler olup, Seltzer ve Hubbell tarafından hidrojen ($Z=1$) Uranyuma ($Z=92$) kadar elementlerin ve bazı bileşiklerin 1 keV-20 MeV foton enerjisi aralığında kütle zayıflama katsayısı ve kütle-enerji soğurma katsayıları hesaplanarak tablolar halinde yayımlanmıştır (Seltzer, 1993, Hubbel, 1982). Herhangi bir bileşiğin kütle-enerji soğurma katsayısı

$$\mu_{en}/\rho = \sum_i w_i (\mu_{en}/\rho)_i \quad (2.5)$$

bağıntısı ile hesaplanır. Burada w_i , molekülü oluşturan i. elementin molekül içindeki kütlece ağırlık oranı, $(\mu_{en}/\rho)_i$ ise aynı elementin kütle-enerji soğurma katsayısıdır.

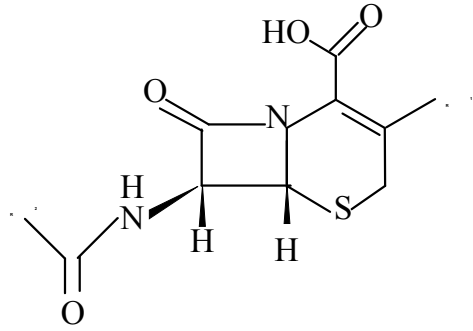
Bir malzemenin ESR tekniği ile doz ölçümüne uygun olabilmesi için ışınlama sonucu oluşan kökçelerin kararlı olması istenir. Ayrıca tıbbi alanda kullanılabilmesi için de atomik içeriğinin yumuşak dokuya yakın veya eşdeğer olması gerekir. Bir malzemenin istenen bir enerji aralığında, radyasyon dozu ölçümüne uygunluğu, (μ_{en}/ρ) şeklinde tanımlanan kütle-enerjinsoğurma katsayısı, suyunki ya da bilinen organik bir maddenin kütle-enerji soğurma katsayısı ile kıyaslanarak belirlenir (Attix, 1986).

2.4. İncelenen Sefem Grubu Antibiyotikler ve Özellikleri

Antimikrobiyal kemoterapinin modern çağı 1929 da A. Fleming'in güçlü bakterisid etkili penisilin örneğini keşfetmesi ve Domank'ın 1935'te geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip sentetik kimyasalları (sulfonamidleri) keşfetmesiyle başlamıştır. Sefalosporin bileşiği ilk kez İtalyan bilim insanı Giuseppe Brotzu tarafından 1948

yılında *Cephalosporium acremonium* kültüründen elde edilmiş ancak 1964 yılında sefolitin antibiyotığı klinik kullanıma girebilmiştir.

Sefalosporin ve sefamisin grubu antibiyotikler beraber beta laktam grubu antibiyotiklerinin alt grubu olan sefam grubunu oluştururlar. Beta laktam türü antibiyotikler, bakteri için hayati önem taşıyan hücre duvarı sentezini durdurarak bakterisid etki gösteren yani bakteriyi öldürerek etkisini gösteren antibakteriyellerdir. Bakterilere özgü olan hücre duvarı, insan hücrelerinde olmadığından β -laktam grubu antibiyotik alan insanların hücre yapıları bozulmaz. β -laktam diye adlandırılmalarının nedeni, kimyasal yapılarında, Şekil 2.1'de görüldüğü gibi antimikrobiyal aktiviteleri için gerekli olan β -laktam halkası taşımalarıdır. Bu halkaya bağlı değişik yan gruplar antibakteriyel etkinliği değiştirir.



Şekil 2.1. Sefalosporinlerin temel molekül yapısı

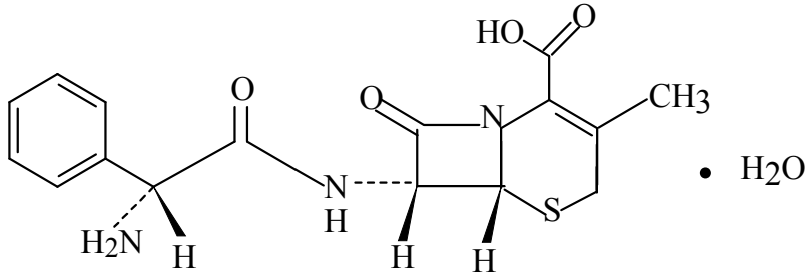
Sefalosporinler antimikrobiyal özelliklerine göre nesiller şeklinde gruplanırlar. İlk sefalosporinler birinci nesil olarak sınıflandırılmış, sonraları daha geniş spektrumlu antibiyotikler ikinci nesil olarak sınıflandırılmıştır. Sefalosporinlerin her yeni nesli bir önceki nesile göre Gram-negatif antimikrobiyal etkileri önemli ölçüde artarken, Gram-pozitif organizmalara karşı aktiviteleri azalır.

Bu tez çalışması kapsamında sefalosporin grubuna giren antibiyotiklerden dört ilaç etken maddesinde ışınlama sonucu oluşan ara ürünlerin yapıları, türleri ve kararlılıkları spektroskopik ve termal yöntemler kullanılarak incelenmiştir.

2.4.1. Sefalekssin Monohidrat (SEM)

Sefalekssin, özellikle solunum ve idrar yolu enfeksiyonları ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yarı-sentetik, birinci nesil sefalosporin

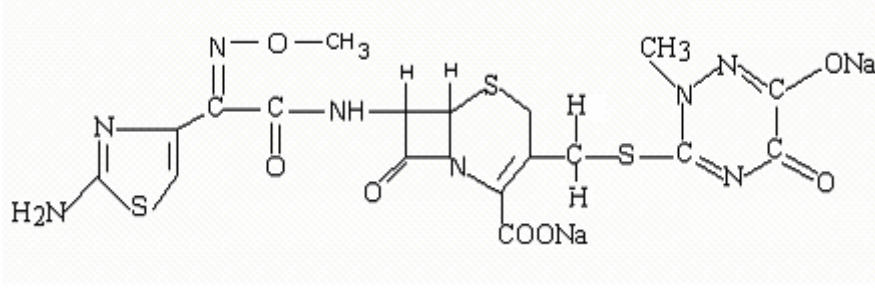
grubundan bir antibiyotiktir. Kimyasal adı 7-[D - alfa - amino - α - fenilasetamido] - 3 - metil - 5 - sefam - 4 - karboksilik asittir. Sefaleksim, ağızdan alınmak üzere 125 mg ya da 250 mg sefaleksime eşdeğer sefaleksim monohidrattan oluşan tabletler şeklinde piyasaya sunulmuştur. SEM, beyaz kristal görünüşlü, acı tadında ve molekül yapısında hem asidik hem de bazik grup taşıyan bir bileşiktir. $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$ kapalı formülüne sahip olup, açık formülü Şekil 2.2'deki gibidir. Molekül ağırlığı 365.41'dir ve oda sıcaklığında suda çözünebilmektedir.



Şekil 2.2. Sefaleksim monohidrat (SEM)'in molekül yapısı

2.4.2. Seftriakson Disodyum (SEDS)

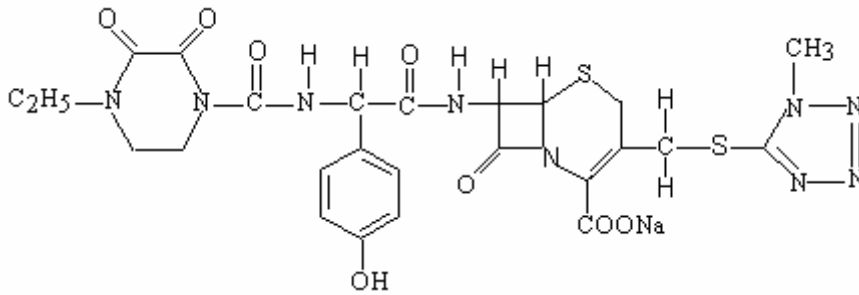
Seftriakson disodyum kas ve damar içi hastalıklarının tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu, yarı-sentetik ve üçüncü nesil bir antibiyotiktir. Kokusuz, suda hemen çözünebilen ve beyaz-sarı renkte kristal toz haldedir. 428 K sıcaklığının üstünde yapı ayrışarak bozunur. Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 7/2H_2O$ olup, kimyasal adı (6R-7R) -7- {[(2Z) -2- (2-amino-1, 3-triazol- 4-yl) - 2 -(metoksiimino) asetil] amino } - 3- {[(2- metil -5,6- dioxo -1,2,5,6 - tetrahidro - 1,2,4- triazin -3- yl) tio] metil} - 8 -oxo -5 - tia -1- azabisiklo [4.2.0] oct -2- ene - 2- karboksilik asittir. Molekül ağırlığı 661.59'dır ve kimyasal yapısı Şekil 2.3'de görüldüğü gibidir. SEDS çoğu kez makrolid ve/veya aminoglikosid antibiyotikleri ile birlikte karıştırılarak zatürre hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca bakteriyel menenjit, tifo ve lenf hastalıklarının tedavisinde bir alternatif olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.3. Seftriakson disodyum (SEDS)'un molekül yapısı

2.4.3. Sefoperazon Sodyum (SES)

Üçüncü nesil, geniş spektrumlu sefalosporin grubu antibiyotiklerinden olan sefoperazon sodyum (SES), $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2Na$ kapalı formülüne sahiptir ve molekül ağırlığı 667.65 'dir. SES, bel soğukluğu, menenjit, stafilokok basili ve streptokok basiline karşı kullanılmaktadır. SES beyaz-açık sarı renge sahip değişik büyüklükteki polikristallerden oluşmuştur ve suda ve metanolda iyi çözünmektedir. Kimyasal adı [6R-[6a,7b(R')]]-7-[[[(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil) karbonil] amino] (4-hidroksiferil) aSEDSil] amino]-3 -[[1-(1-metil-1H-tetrazol-5-yl)tio] metil]-8-oxo- 5-tia-1-azabisiklo [4.2.0]oct-2-ene-2-karboksilik asid, monosodium salt'tır. SES'nin melekül yapısı Şekil 2.4'te verilmiştir.

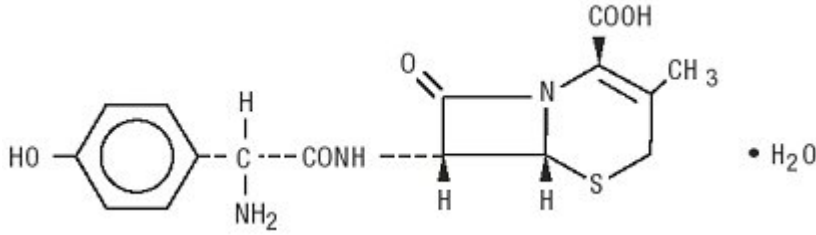


Şekil 2.4. Sefoperazon sodyum (SES)'un molekül yapısı

2.4.4. Sefadroksil Monohidrat (SEMH)

Sefadroksil monohidrat yarı-sentetik sefalosporin grubu bir antibiyotik olup, solunum yolu, deri ve yumuşak doku ile ürogenital sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Beyaz-sarı kristal toz halde bulunan, suda çözünen

SEMH'nin kapalı formülü $C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$, molekül ağırlığı 381.40 ve erime sıcaklığı 212 °C'dir. SEMH'nin açık formülü Şekil 2.5'te verilmiştir. Kimyasal adı (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroksiferil)asetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabisiklo[4.2.0]oct-2-ene-2-karboksilik asit hidrattır.



Şekil 2.5. Sefadroksil monohidrat (SEMH)'in molekül yapısı

2.5. Antibiyotiklerin Radyasyonla Sterilizasyonu

Beta-laktam antibiyotiklerinden olan sefalosporin grubu üzerine yapılan radyasyonun etkilerinin araştırıldığı önceki çalışmalarda, antibiyotikler kuru halde ışınlandıklarında radyasyona karşı duyarlılık derecelerinin değiştiğine işaret edilmiştir (Jacobs,1979,1980,1983, Mayazaki et al.,1994a, Barbarin et al., 1996, Onori et al., 1996, Basly et al., 1998a, Crucq et al.,2000). Ayrıca radyosterilizasyonun sefalosporinlerin aktivitesini değiştirmemesine rağmen bunlarda (Zegota et al.,1994,1995) zehirli olabilecek (Schüttler and Bögl, 1993a, 1993b, 1994) kökçe kaynaklı (Zeegers, 1993, Vershny and Patel, 1994) radyolitik ara ürünler oluşturduğu ve bu ürünlerin bazılarının uçucu olup (Kuruc et al., 1993) kokuya neden oldukları belirlenmiştir.

Dziğgielewski ve arkadaşlarının (1974) yaptığı çalışmalarda, ışınlanmış antibiyotiklerin büyük bir kısmında 50 kGy doz değerinde bile önemli bir bozunma gözlenmezken bazılarının ise 25 kGy doz değerinde ışınlandıklarında bile antibakteriyel etkilerinin azaldığı bulunmuştur. Bazı penisilinlerin 200 kGy gibi yüksek doz değerinde ışınlanması sonucunda β -laktam ve tiazolidin halkalarının kırıldığı ve karboksil grubunun, aromatik halkanın ve metil gruplarının yapıdan ayrılmasına neden olduğu belirlenmiştir (Dziğgielewski et al., 1974; Dziğgielewski and Jezowska-Trzebitowska, 1974).

Flurette ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da amfoterisin B, sefaloridin, klorampenikol, glistin, eritromisin, gentamisin, linkomisin, nalidik asit'in 100 kGy doz değerine kadar katı halde ışınlandıklarında antibakteriyel aktivitelerini yitirmedikleri, ancak amfoterisin B, sefaloridin ve glistinin 25 kGy'de ışınlanan sulu çözeltilerinin antibakteriyel etkilerini tamamen yitirdikleri belirlenmiştir. Aynı çalışmada sefalotin 25 kGy'de %2, 100 kGy'de ise %13, neomisin sülfat 100 kGy'de %15 aktivite kaybıyla ışınlanırken sulu çözeltisi ise 25 kGy'de aktivitesini tamamen yitirdiği belirlenmiştir (Fleurette et al., 1974).

Radyasyon verimini temsil eden G değerinin radyasyonla sterilizasyonu olanaklı kılacak şekilde sefaperazon için 25 kGy'de 0.3 (Basly, 1998a), sefotetan için 20 kGy'de 0.6 olarak (Basly,1998b), sefotaksim için 50 kGy'de, seforanid için ise 25 kGy'de 1 den küçük olduğu belirlenmesine rağmen, CGP 9000 dihidrat için 25 kGy'de 2 ve 50 kGy doz değerinde ışınlanan sefaloridine için ise G değeri 3 olarak bulunmuştur (Jacobs,1983) .

Uygulanan radyasyonun bazı antibiyotiklerin erime sıcaklığına etkisi araştırılmış ve 25 ve 50 kGy'de ışınlanan sefazolin sodyum ve sefadroksil monohidratın erime noktaları dozla birlikte değişmezken, sefradin monohidrat ve CGP 9000 dihidratın erime sıcaklıklarında ışınlama sonucu bir azalma olduğu gözlenmiştir. Aynı araştırmalarda 25 kGy doz değerinde ışınlanmış sefazolin sodyum ve sefradin monohidratın sulu çözeltilerinin pH değerinde önemli bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (Jacobs, 1983). Jacobs'un bir diğer çalışmasında sefaleksil monohidrat, sefaloridin, sefalotin sodyum ve sefapirin sodyum 50 kGy doz değerinde ışınlanarak erime sıcaklıkları ölçülmüş ve sefaleksil monohidratın erime sıcaklığının değişmediği, sefaloridinin ki ise çok az değiştiği ancak sefalotin sodyum ve sefapirin sodyumun erime sıcaklığında ciddi bir düşüş olduğu belirlenmiştir.

Jacobs'un yaptığı çalışmalarda sefadroksil (Jacobs, 1983), sefolenan (Jacobs, 1978, 1979, 1980), sefoksitin sodyum 50 kGy'e kadar ışınlanmıştır. Sefadroksil monohidrat 25 kGy'de radyasyondan olumsuz etkilenmezken, 50 kGy'de az da olsa bir bozunmaya uğradığı, sefaleksil monohidratın 10 kGy de %1, 25 kGy de %3, 50 kGy de ise %7'lik bir bozunma gösterdiği, sefoksitin ise 50 kGy doz değerinde %97.8 oranında saflığını koruduğu belirlenmiştir. Zegota ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda (1994) 46.8 kGy'de ışınlanmış sefotaksim ve sefuroksim örneklerinin yapısında sırasıyla %1 ve % 4.4'lük değişime neden olduğu saptanmıştır. Işınlanmış örneklerin IR spektrumlarında ve sefotaksim örneğinin UV soğurma spektrumunda bir fark gözlenmezken, sefuroksim örneğinin UV soğurganlığında bir azalma gözlenmiştir. Her iki örneğin antibakteriyel aktivitelerinde ışınlama ile herhangi bir değişim gözlenmemiştir (Zegota et al., 1994, 1995).

Bu konuda yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede çözeltilerle karşılaştırıldığında katı antibiyotiklerin radyasyonla sterilizasyona daha elverişli oldukları ve daha az bozunmaya uğradıkları ifade edilmiştir (Schüttler and Bögl, 1993a).

İlaç içinde oluşan kökçelerin ve kimyasal ürünlerin karakterize edilmeleri radyosterilizasyonun uygulama imkanını belirlemek ve kontrol etmek için gereklidir. Işınlanan sefalosporinlerde bulunan yan grupların ve sefem halkasının kırılmasından kaynaklanan oluşumların genellikle dublet görünümünde bir ESR spektrumu verdikleri belirlenmiştir (Onori et al., 1996, Basly et al., 1998a, Basly et al., 1998b, Gibella et al., 2000). Fakat, ESR sinyaline kaynaklık eden bu yapıların farklı sıcaklıklardaki kararlılıklarının ve doğalarının literatürde incelenmediği görülmektedir. Bu tez çalışmasında, spektrum benzetişim hesapları ve veri uyarlama yoluyla, ışınlama sonucunda sefalosporin grubu antibiyotiklerinden SEM, SEDS, SES ve SEMH'de oluşan ara ürünlerin karakteristik özellikleri belirlenip bu antibiyotiklerin radyasyonla sterilize edilmeye elverişli olup olmadıklarının araştırılması ve dolayısı ile bu antibiyotiklerin radyosterilizasyonu çalışmalarına katkı getirmesi hedeflenmiştir.

2.6. Kullanılan Analiz Yöntemleri

2.6.1. Elektron Spin Rezonans (ESR) Spektroskopisi

Manyetik momentin dışardan uygulanan bir manyetik alan etkisinde kazandığı enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopi dalına Manyetik Rezonans spektroskopisi denir. Manyetik moment atomun elektronlarından kaynaklanabildiği gibi çekirdeğinden de kaynaklanabilir. Çekirdek manyetik

momentlerine ilişkin enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopi dalına Nükleer Magnetik Rezonans (NMR), elektronik manyetik momentlere ilişkin enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopi dalına ise Elektron Spin Rezonans (ESR) spektroskopisi denir. Elektronik manyetik moment atom, molekül veya iyon kaynaklı olabilir. ESR spektroskopisi ilk kez 1945 yılında Evgeny K. Zavoisky tarafından bulunmuştur (Atherton, 1973).

Magnetik momentleri sıfırdan farklı ve birimleri arasındaki etkileşmeleri zayıf olan maddelere paramanyetik madde denir. Dışardan manyetik alan uygulanmadığı sürece bu manyetik momentlerin yönelimleri gelişigüzellik gösterir. Manyetik alan uygulandığında ise manyetik momentler enerjilerini minimum yapmak için manyetik alan yönünde yönelmeye çalışırlar. Termal etki bunu engellemeye çalışsa da örnek manyetik alan yönünde yönelmiş net bir mıknatıslanmaya sahip olur. Serbest radikaller, biradikaller, katı maddelerdeki hasar merkezleri, kristal kusurları, geçiş elementi iyonları ve nadir toprak elementi iyonları manyetik momente sahiptirler ve bu türlerin manyetik özellikleri ESR spektroskopisi yardımı ile incelenebilir (Swartz and Bolton, 1972).

Spin açısal momentum vektörü \mathbf{S} olan çiftlenimsiz bir elektronun μ manyetik momenti;

$$\mu = -g\beta\mathbf{S} \quad (2.6)$$

bağıntısı ile verilir. Bu bağıntıda geçen; g spektroskopik yarıлма çarpanı β ise Bohr magnetonudur ($\beta = 9.274 \times 10^{-24} \text{J/T}$).

\mathbf{H} manyetik alanına konmuş μ manyetik momentine sahip bu elektronun enerji hamiltoniyeni;

$$\mathcal{H} = -\mu \cdot \mathbf{H} \quad (2.7)$$

şeklinde ifade edilir ve buna “Zeeman enerji terimi” denir. H_0 değerindeki dış manyetik alanın doğrultusu z kuantumlanma doğrultusu olarak alınırsa Zeeman terimi;

$$\mathcal{H} = g\beta H_0 \mathbf{S}_z \quad (2.8)$$

ifadesine sahip olur. Serbest elektron için \mathbf{S}_z işlemcisinin özdeğerleri $\pm 1/2$ ve özvektörleri ise $|\alpha\rangle$ ve $|\beta\rangle$ dir. (2.8) bağıntısındaki “ $g\beta H_0$ ” terimi skaler olduğundan \mathcal{H} , \mathbf{S}_z ‘nin özdeğer ve özvektörlerini alır. Dolayısıyla elektron için enerji özdeğerleri;

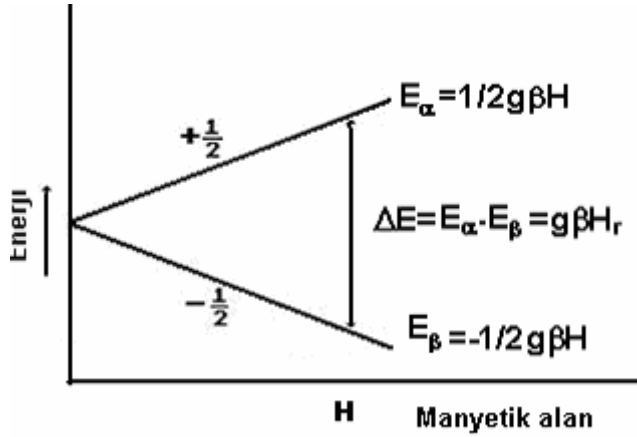
$$E_\alpha = 1/2 g\beta H_0 \quad (2.9)$$

$$E_\beta = -1/2 g\beta H_0 \quad (2.10)$$

olur. Düzeyler arasındaki enerji farkı ise

$$\Delta E = E_\alpha - E_\beta = g\beta H_0 \quad (2.11)$$

olur. Elektronu uygulanan dış manyetik alan, manyetik enerji düzeyleri arasında ΔE kadar enerji farkı oluşturur. (2.11) bağıntısı ve Şekil 2.6 dan da görüldüğü gibi düzeyler arasındaki bu enerji farkı, uygulanan dış manyetik alanın değerine çizgisel olarak bağlıdır.



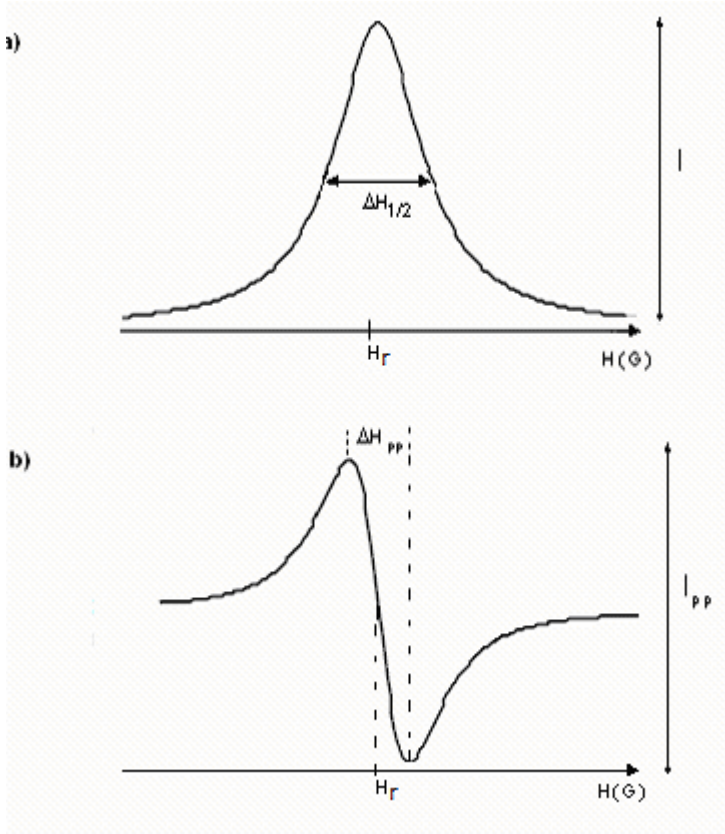
Şekil 2.6. Spin kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ olan bir sistem için enerji düzeylerinin manyetik alanla değişimi

E_β alt enerji düzeyinde bulunan bir elektronun E_α üst enerji düzeyine geçebilmesi için ΔE enerji farkına eşit bir foton enerjisi soğurması gerekir. Bu durumda

$$h\nu_0 = g\beta H_r \quad (2.12)$$

eşitliği sağlanır ve rezonans koşulu oluşur. Bu bağıntıdaki ν_0 , uygulanan elektromanyetik dalganın frekansını, h Planck sabitini H_r ise rezonansın gerçekleştiği dış manyetik alanın değerini göstermektedir.

Rezonans koşulu, manyetik alan ile elektromanyetik dalganın frekansını birbirine bağlayan çizgisel bir bağıntıdır. Bağıntının sağlanması için pratikte ya manyetik alan değişmez alınarak, frekans rezonans koşulunu sağlayacak şekilde değiştirilir ya da frekans değişmez alınarak, manyetik alan rezonans koşulunu sağlayacak şekilde değiştirilir. ESR spektrumları; deneysel zorluklardan kaynaklanan bir takım nedenler yüzünden, pratikte genellikle elektromanyetik dalganın frekansı sabit tutulup manyetik alan değiştirilerek, çözünürlüğün artırılması, gürültü düzeyinin düşürülmesi gibi nedenlerden ötürü de soğurma eğrisinin birinci türevi şeklinde çizdirilir (Wertz and Bolton, 1972). Soğurma eğrisi ve bunun birinci türevi alınarak elde edilen eğrinin karakteristik özellikleri Şekil 2.7 a ve b de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Tek çizgili bir ESR spektrumunun; a) soğurma eğrisi, b) birinci türev eğrisinin karakteristik özellikleri

Soğurma eğrisi altında kalan alan veya çizgi genişliğinin sabit olması durumunda birinci türev eğrisinin tepeden tepeye yüksekliği (I_{PP}), örneğin sahip olduğu manyetik birimlerin sayısı ile orantılıdır (Poole, 1967). Gauss ve Lorentz türündeki soğurma eğrilerinin altında kalan alanlar, sırası ile, (2.13) ve (2.14) eşitlikleri ile verilen ifadelere sahiptirler.

$$A_G = (2\pi e)^{1/2} \left(\frac{1}{2} \Delta H_{PP}\right)^2 I_{PP} \quad (\text{Gauss eğrisi}) \quad (2.13)$$

$$A_L = \frac{2\pi}{3} (\Delta H_{PP})^2 I_{PP} \quad (\text{Lorentz eğrisi}) \quad (2.14)$$

Manyetik sistemde ısı denge kurulduğu zaman, α ve β enerji düzeylerindeki spinlerin sayısı,

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = \exp\left(\frac{E_\alpha - E_\beta}{kT}\right) = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad (2.15)$$

Maxwell-Boltzmann yasasına uyar. Burada k Boltzmann sabiti T ise mutlak sıcaklıktır. $\Delta E \ll kT$ olduğu durumda bu ifade yaklaşık olarak

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} \cong 1 + \frac{\Delta E}{kT} = 1 + \frac{g\beta H}{kT} \quad (2.16)$$

şeklinde yazılabilir. $\Delta E \ll kT$ koşulunun sağlandığı durumda iki düzey arasındaki spin farkı çok küçüktür. $N_\alpha \approx N_\beta \approx N/2$ olmak üzere, enerji düzeyleri arasındaki popülasyon farkı

$$N_\beta - N_\alpha = N_\alpha \left[\left(1 + \frac{g\beta H}{kT} \right) - 1 \right] = \frac{Ng\beta H}{2kT} \quad (2.17)$$

eşitliği ile verilir. Bu bağıntıdan da görüldüğü gibi sıcaklık düşürüldüğünde ve dış manyetik alanın şiddeti arttırıldığında iki enerji düzeyi arasındaki spin farkı yani soğurma artar (Apaydın, 1996, Rieger, 2007). ESR çalışmaları için 9-10 GHz gibi yüksek frekans değerinin seçilmesinin ve genellikle düşük sıcaklıklarda şiddetli ESR sinyalinin elde edilmesinin nedeni de bu eşitliğin öngördüğü bir sonuçtur.

2.6.1.1. Spektroskopik yarıma çarpanı

Eğer bir manyetik sistemde çiftlenimsiz elektronların manyetik momentlerinin büyüklükleri aynı ise, ν_0 frekansında elektromanyetik dalga üreten kaynağa sahip bir spektrometrede gözlenecek rezonansların tümünün

$$H_r = h\nu_0 / g\beta \quad (2.18)$$

bağıntısı ile verilen aynı rezonans alanı değerinde ortaya çıkması beklenir. Ancak yerel alan farklılığı nedeniyle serbest kökçelerin hemen hemen hepsinin ESR spektrumları manyetik alan ekseninde rezonans alanları (2.18) bağıntısına uyan fakat değerleri farklı olan manyetik alanlarda ortaya çıkar. Bu da, değişik elektronik çevrelenmeye sahip çiftlenimsiz elektronların farklı g değerlerine sahip olduğunu gösterir. Ayrıca, paramanyetik iyonlarda ve serbest kökçelerde, manyetik momente daima yörüngesel hareketlerden bir katkı geldiğini de unutmamak gerekir. Spin-yörünge etkileşmesinden ileri gelen bu katkı spektrumun manyetik

alan ekseninin hangi bölgesinde ortaya çıkacağını belirleyen en önemli öğelerden biridir (Apaydın, 1996, Ikeya, 1993).

Serbest bir atomda spin açısal momentumu ile yörünge açısal momentumu toplam açısal momentum oluşturmak üzere bağlaşırlar. Buna göre toplam açısal momentum;

$$\mathbf{J}=\mathbf{L}+\mathbf{S} \quad (2.19)$$

olur. Bu durumda; serbest elektronun \mathbf{L} ve \mathbf{S} vektörleri yerine, bunların toplamı olan \mathbf{J} vektörü z-kuantumlanma eksenini etrafında bir dönü hareketi yapar. Dolayısıyla atomun spektroskopik yarıma çarpanı;

$$g = 1 + \frac{J(J+1) + S(S+1) - L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (2.20)$$

ifadesi ile verilir. Molekül ya da bir kristal örgü içinde bulunan atom ya da iyonlarda toplam açısal momentumun, dolayısıyla etkin manyetik momentin oluşumu, örgü tarafından oluşturulan iç alanlar tarafından kontrol edilir. Bu nedenle ESR spektroskopisinde rezonans alanı ile rezonans frekansı arasındaki ilişki önceden kestirilemez (Apaydın, 1996).

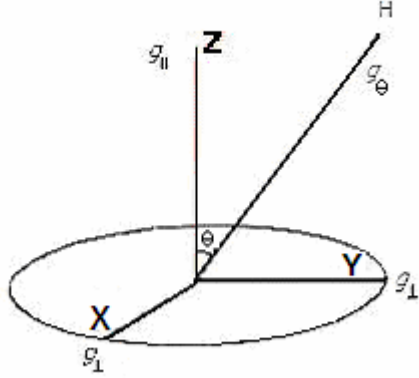
Kristallerde ise spektroskopik yarıma çarpanı bir tensörle ifade edilir. Ortorombik simetri durumunda g tensörü g_x , g_y ve g_z ana bileşenleri ile belirlenir. XYZ ana eksen takımına sahip bir kristal üzerine herhangi bir doğrultuda manyetik alan uygulanması durumunda g sabiti;

$$g = [g_z^2 \cos^2(\theta) + g_x^2 \sin^2(\theta) \cos^2(\phi) + g_y^2 \sin^2(\theta) \sin^2(\phi)]^{1/2} \quad (2.21)$$

bağıntısı ile verilir (Ikeya, 1993). Bağıntıda geçen θ , manyetik alan ile z-ekseni arasındaki açı, ϕ ise manyetik alanın xy düzlemindeki izdüşümü ile x eksenini arasındaki açıdır. Eksenel simetri durumunda ise, $g_z = g_{\parallel}$ ve $g_x = g_y = g_{\perp}$ olmak üzere g ifadesi,

$$g = [g_{\parallel} \cos^2(\theta) + g_{\perp} \sin^2(\theta)]^{1/2} \quad (2.22)$$

bağıntısına sahip olur. Bu ifadelerden de görüldüğü gibi rezonansın gözlemlendiği manyetik alan değeri, örnek üzerine uygulanan manyetik alanın kristal eksenleri ile yaptığı açılara bağlıdır. Eksenel simetriye sahip bir örnek için g tensörü bileşenlerinin manyetik alan ile olan ilişkisi Şekil 2.8'de şematik olarak gösterilmiştir.

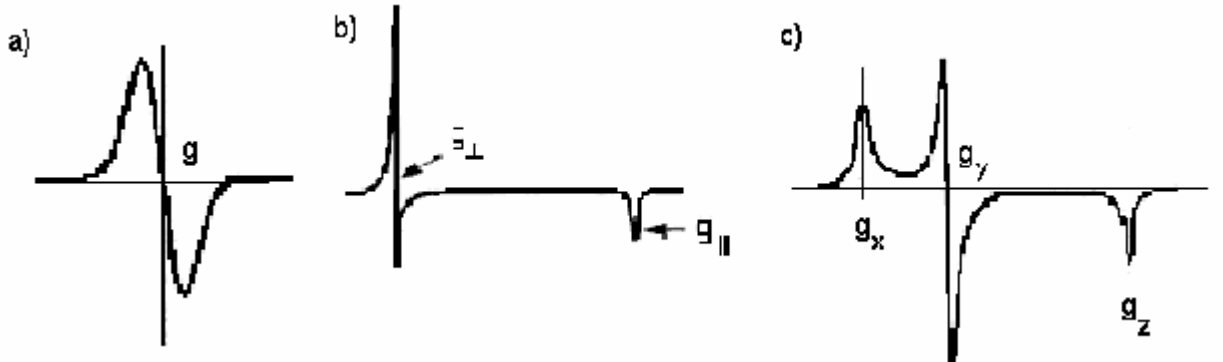


Şekil 2.8. Eksenel simetriye sahip g tensörü bileşenlerinin xyz ana eksen takımındaki şematik gösterimi

Eksenel simetriye sahip manyetik birimlerden oluşmuş toz örneklerde, birimlerin yönelimlerdeki gelişigüzellik nedeni ile, g faktörü artık ortalama bir değerle ifade edilir ve bu ortalama değer

$$g_{ort} = \left[\frac{(2g_{\perp}^2 + g_{\parallel}^2)}{3} \right]^{1/2} \quad (2.23)$$

bağıntısından hesaplanır. Üç farklı simetri durumu için toz örnek spektrumları Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Üç farklı simetri durumunda toz örnekler için elde edilen ESR spektrumları. a) kübik, b) eksenel ($g_{\perp} > g_{\parallel}$), c) ortorombik ($g_x > g_y > g_z$)

2.6.1.2. Aşırı ince yapı etkileşmesi

Manyetik momente sahip bir birim, bir atom, bir iyon ya da bir kökçe olabilir ve bunlar bir ortamda bulunurlar. Dolayısıyla bu birimler kendilerinin ait olduğu atomun, molekülün veya örgüde bulunan diğer atomların çekirdek manyetik momentlerinin etkisinde kalırlar. Spin kuantum sayısı sıfırdan farklı çekirdeklerin manyetik momentleriyle çiftlenimsiz elektronun etkileşmesine aşırı ince yapı etkileşmesi, bu yolla enerji düzeylerinde oluşan yarılmalara ise aşırı ince yapı yarılmaları denir. Bu etkileşme spin hamiltoniyenine ek terimler getirir ve spektrum çizgi sayısının artmasına neden olur. ESR spektrumundaki aşırı ince yapı çizgilerinin sayısından ve birbirlerine göre şiddet oranlarından, bir molekül içindeki eşdeğer veya eşdeğer olmayan çekirdekler belirlenip, yapı tanımlanabilir.

Çiftlenimsiz bir elektron ile bir çekirdek arasındaki etkileşme, elektronun manyetik momentinin çekirdeğin oluşturduğu manyetik alanın etkisinde kalması biçiminde tanımlanır. Çekirdeğin oluşturduğu manyetik alana yerel alan H_y denirse, çiftlenimsiz elektronun etkisi altında kaldığı toplam manyetik alan

$$H_T = H_0 + H_Y \quad (2.24)$$

olur. Çekirdeğin M_I magnetik kuantum sayısı $-I$ ' dan $+I$ 'ya kadar toplam $(2I+1)$ tane değer aldığından yerel manyetik alan da $(2I+1)$ tane değere sahiptir. Böylece rezonans koşuluna göre dış manyetik alanın bir tek H_0 değeri için elde edilen rezonans, bu kez dış manyetik alanın $(2I+1)$ tane değerinde elde edilir. Başka deyimle ESR spektrum $(2I+1)$ tane çizgiye sahip olur (Apaydın, 1996).

Elektronik Zeeman ve aşırı ince yapı etkileşmesinin birlikte var olduğu durum için toplam enerji hamiltoniyeni ;

$$\mathcal{H} = g\beta H_0 \cdot \mathbf{S} + hA\mathbf{S} \cdot \mathbf{I} \quad (2.25)$$

ifadesi ile verilir. Bu ifadede A aşırı ince yapı sabitidir ve rezonans çizgileri arasındaki uzaklığın bir ölçüsüdür, I ise çekirdek spin operatörüdür. (2.25) bağıntısı ile verilen hamiltoniyenin öz enerjileri de

$$E = g\beta H_0 M_S + h A M_S M_I \quad (2.26)$$

ifadesine sahiptir. Bu enerji düzeyleri arasındaki izinli ESR geçişleri $\Delta M_S = \pm 1$ ve $\Delta M_I = 0$ koşulunu sağlar. Buna göre geçiş sırasında elektronik spin yönelim değiştirirken çekirdek spininde yönelim değişikliği olmaz. Çiftlenimsiz elektronun, spinini $I = 1/2$ olan n tane özdeş protonla etkileşmesi durumunda $(2nI + 1)$ tane aşırı ince yapı çizgisi gözlenir.

Aşırı ince yapı etkileşmesi yani elektronik ve çekirdek manyetik momentleri arasındaki bu etkileşme iki spin arasındaki dipol etkileşmesi olarak değerlendirildiğinde, çekirdeğin elektronun bulunduğu yerde oluşturduğu yerel manyetik alanın, dışardan uygulanan durgun manyetik alan doğrultusundaki, diğer bir ifade ile z doğrultusundaki bileşeni

$$H_{yz} \propto \mu_{nz} \frac{3 \cos^2 \theta - 1}{r^3} \quad (2.27)$$

bağıntısı ile verilir. Bu bağıntıda μ_{nz} , çekirdek manyetik momentinin z doğrultusundaki bileşeni, θ ise z doğrultusu ile çekirdeği elektrona birleştiren doğru arasındaki açı ve r de bu ikisi arasındaki uzaklıktır.

(2.27) bağıntısından görüldüğü gibi çekirdekten kaynaklanan yerel manyetik alan açığa bağlıdır. Çiftlenimsiz elektron ile çekirdek arasındaki dipol-dipol etkileşmesi sonucu oluşan aşırı ince yapı yarılmaları yöne bağlı olduğu için yönser aşırı ince yapı yarılmaları adını alır. Elektron doğası gereği uzayda belli bir noktada sabit olmadığı için, üzerine etkiyen yerel manyetik alan onun uzaydaki tüm konumları üzerinden alınan ortalama bir değer olacaktır. Eğer elektron, s atomik yörüngede olduğu gibi, eşit yönelmelere sahipse $\langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle = 0$ olacağından yerel manyetik alan sıfır olacaktır. Buna göre elektronu 1s yörüngesinde bulunan

hidrojen atomunun aşırı ince yapı yarılması göstermemesi beklenilmesine rağmen, hidrojen atomunda gözlenen aşırı ince yapı yarılmasının kaynağı dipol-dipol etkileşmesi değil yönelmeden bağımsız olan Fermi etkileşmesi diğer ismiyle spin-spin bağlaşımıdır. Bu etkileşme yönden bağımsız olduğu için yönsemez aşırı ince yapı yarılması olarak adlandırılır.

Yönsemez aşırı ince yapı etkileşmesi;

$$\mathcal{H} = \frac{8\pi}{3} g\beta g_n \beta_n |\Psi(0)|^2 \mathbf{S} \cdot \mathbf{I} \quad (2.28)$$

enerji Hamiltoniyeni ile tanımlanır. Bağıntıda geçen $|\Psi(0)|^2$ elektronun çekirdekte bulunma olasılığıdır (Apaydın, 1996). s atomik orbitalleri için $|\Psi(0)|^2$ terimi sıfırdan farklı iken yönser aşırı ince yapı etkileşmesi gösteren p, d, f atomik orbitalleri çekirdeğin bulunduğu yerde daima bir düğüm noktası oluşturduklarından $|\Psi(0)|^2$ terimi sıfırdır.

Aşırı ince yapının oluşumuna yönser ve yönsemez aşırı ince yapı etkileşmeleri katkı getirirler ve toplam aşırı ince yapı sabiti;

$$A = A_s + A^d (3 \cos^2 \theta - 1) \quad (2.29)$$

bağıntısı ile ifade edilir. Bu bağıntıda A_s ve A^d sırasıyla yönsemez ve yönser aşırı ince yapı sabitleri, θ uygulanan manyetik alanın yönü ile çiftlenimsiz elektronun üzerine konumlandığı p orbitali arasındaki açıdır. θ değeri 0° ve 90° olduğunda, başka bir deyişle manyetik alan p orbitaline paralel ve dik olduğunda, aşırı ince yapı sabiti sırasıyla;

$$A_{\parallel} = A_s + 2A^d \quad (2.30)$$

$$A_{\perp} = A_s - A^d \quad (2.31)$$

değerlerini alırlar. Diğer yönelim durumlarında A , A_{\parallel} ve A_{\perp} değerleri arasında değerler alır.

A_s , elektronun çekirdekteki bulunma olasılığına, A^d ise elektron ve çekirdek spinleri arasındaki dipol-dipol etkileşmesine bağlı olduğundan şu şekilde ifade edilebilirler (Ikeya, 1993);

$$A_s = \left(\frac{2\pi}{3} \right) g_n \beta_n |\Psi(0)|^2 \quad (2.32)$$

$$A^d = \left(\frac{2}{5} \right) g_n \beta_n \langle r^3 \rangle \langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle \quad (2.33)$$

Daha önce de bahsedildiği gibi $|\Psi(0)|^2$ çekirdek merkezinde elektronun bulunma olasılığı, r de çekirdek ile elektron arasındaki uzaklıktır. $\langle r^2 \rangle$ ve $\langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle$ terimleri uzaysal elektron yoğunluğu kullanılarak hesaplanan ortalamalardır (Ikeya, 1993).

l, m, n yön kosinüslerine sahip bir eksene göre yönser aşırı ince yapı sabiti A^d , ana eksen değerleri A_x, A_y, A_z olmak üzere, şu şekilde ifade edilir (Ikeya, 1993):

$$A^d = [A_x^2 l^2 + A_y^2 m^2 + A_z^2 n^2]^{1/2} \quad (2.34)$$

Molekül halindeki serbest kökçelerin hemen hemen tümünde gözlenen yönser aşırı ince yapı yarılması, elektron spininin bağlaşımına ait olduğu atomun p yörüngesinde yerelleşmesinden kaynaklanır. Bu tür serbest kökçelerde aşırı ince yapı yarılması p yörüngesine göre eksenel simetri gösterir. z ekseni simetri ekseni olmak üzere $A_z = A_{||}$ ve $A_x = A_y = A$ dir. θ , z simetri ekseni ile uygulanan manyetik alan arasındaki açı olmak üzere A^d ;

$$A^d = [A_{||}^2 \cos^2 \theta + A_{\perp}^2 \sin^2 \theta]^{1/2} \quad (2.35)$$

ifadesine sahiptir. Aynı manyetik birimde hem Fermi etkileşmesi, hem de dipol-dipol etkileşmesi ortaya çıkabilir. Eksenel simetri durumunda A 'nın asal değerleri

$$A_{||} = A_s + A_{||}^d \quad (2.36)$$

$$A_{\perp} = A_s + A_{\perp}^d \quad (2.37)$$

ifadelerine sahiptir. Bu bilgiler ışığında θ açısı altındaki yönelim durumunda aşırı ince yapı sabiti için

$$A(\theta) = [(A_s + A_{\parallel}^2)^2 \cos^2 \theta + (A_s + A_{\perp}^d)^2 \sin^2 \theta]^{1/2} \quad (2.38)$$

İfadesi elde edilir (Apaydın, 1996).

2.6.1.3. Spin hamiltoniyeni ve çok bileşenli ESR spektrumları

Bir örneğe uygulanan manyetik alanın örneğin enerji düzeyleri üzerine olan etkisi spin Hamiltoniyen'in çözümleri ile ifade edilir. Atomların ve moleküllerin elektronları çeşitli manyetik etkileşmelere maruz kalırlar ve bu etkileşmeler Zeeman düzeylerinin kaymasına ve yarılmasına yol açabilir. Bu sonuçlar incelenen örneğin ESR spektrumuna yansır. ESR spektrumu; sadece spin operatörleri içeren enerji Hamiltoniyenin özfonksiyonları ile ifade edilen enerji seviyeleri arasındaki geçişler ile anlatılır. Etkin spin Hamiltoniyeni içindeki farklı spin işlemci terimleri spektrumda ölçülen parametrelerle belirlenir ve ESR spektroskopisinin elektronik yapıyı belirlemedeki başarısını spin Hamiltoniyenin gözlenen parametreleri ile moleküler elektronik yapının teorik modelinden hesaplanan değerler arasındaki uyumun sonuçları belirler (Artherton, 1973).

Sistemi niteleyen etkin spin Hamiltoniyen, organik bileşiklerde, ışınlama ya da kimyasal tepkime sonucu oluşan serbest kökçeler dikkate alındığında

$$\mathcal{H} = g\beta H_0 \cdot \mathbf{S} + hA \mathbf{S} \cdot \mathbf{I} \quad (2.39)$$

ifadesine sahip olur (Apaydın, 1996). Bu bağıntıdaki \mathbf{S} ve \mathbf{I} , sırasıyla elektronik ve çekirdek spin işlemcileridir. Elektronik Zeeman ve aşırı ince yapı etkileşmelerini dikkate alan bu spin Hamiltoniyenin enerji özdeğerleri, M_S ve M_I sırasıyla elektronik ve çekirdek spin kuantum sayıları, g spektroskopik yarıma çarpanı, A da aşırı ince yapı sabiti olmak üzere,

$$E = g\beta H_0 M_S + hA M_S M_I \quad (2.40)$$

İfadesine sahiptir. Bu enerji düzeyleri arasındaki izinli geçişleri $\Delta M_S = \pm 1$ ve $\Delta M_I = 0$ şartını sağlar. Çiftlenimsiz elektron, çekirdek spin kuantum sayısı $I = 1/2$ olan n tane özdeş çekirdek ile etkileştiğinde $(n+1)$ tane çizgi sayısı gözlenir. Bu çizgilerin

şiddet oranları Pascal üçgenine uyar. Çiftlinsiz elektronun etkileşmeye girdiği çekirdek sayısı arttıkça ESR spektrumu daha karmaşık hale gelir.

2.6.1.4. Çizgi genişliği ve sinyal şiddeti

$h\nu = g \beta H_r$ eşitliğinin öngördüğü H_r alan değerinde gözlenen rezonans çizgisinin bir genişliğe sahip olmaması beklenir. Ancak deneysel olarak gözlenen tüm rezonans çizgilerinin belli bir yarı eğri genişliği vardır. Bir spinin herhangi bir kuantum durumundaki ömrü ve geçiş enerjisindeki dağılım;

$$\Delta t \cdot \Delta E \cong \hbar \quad (2.41)$$

biçiminde verilen Heisenberg belirsizlik ilkesine uyar. Bu bağıntı ile uyuşan frekanstaki dağılım ya da çizgi genişliği ise $\Delta\nu \cong 1/2\pi\Delta t$ ile verilen doğal çizgi genişliğidir. Ayrıca spin sisteminin bulunduğu yerde, değişik nedenlerden ötürü oluşan yerel manyetik alanın değişiminden kaynaklanan bir çizgi genişliği de mevcuttur. Örneği oluşturan tüm manyetik momentler aynı manyetik alanı görmezler, bunun sonucunda rezonans geçişleri bir alan bölgesine yayılır ve bu da rezonans eğrisine bir genişlik kazandırır. Rezonans çizgilerinin şekillerinde ve şiddetlerinde ortaya çıkan değişimler kökçelerin diğer birimlerle girdikleri etkileşmelerin mekanizmaları ve kökçelerin zamanla sönümü ve oluşumu üzerinde bilgi verir. Çizgi şekilleri ve konuları aynı kalırken, zamanla şiddetlerde gözlenen azalma sönüm olarak tanımlanır (Apaydın, 1996).

Eğer bir spin sistemindeki spinlerin tümü manyetik alandan aynı derecede etkileniyor ve aynı spin-hamiltoniyen parametreleri ile temsil ediliyorlarsa bu sistemde gözlenen eğri genişlemesine homojen genişleme denir. Homojen çizgi genişlemesi gösteren bir spin sistemi için ESR çizgi şekli genellikle Lorentziendir. Benzer spinler arasındaki dipol-dipol etkileşmeleri, spin örgü süreçleri, spinlerin mikrodalga ile etkileşmeleri homojen genişlemeye neden olurlar.

Aksine yerel manyetik alandan spinlerin yalnızca bir kısmı etkilenmiş ve gözlenen rezonans çizgisi birbirinden az farklı manyetik alanlarda rezonansa giren spin paketlerinin göstermiş oldukları rezonans çizgilerinin üst üste binmiş şekli ise bu tür genişlemeye de homojen olmayan genişleme denir. Sonuçta gözlenen çizgi şekli genellikle Gaussiandır. Dış manyetik alandaki homojensizlikler,

çözömlenememiş aşırı ince yapı etkileşmeleri, spin düzeylerinin yöne bağılı yarılımaları ve diğler paramanyetik merkezlerle olan dipolar etkileşmeler homojen olmayan çizgi genişlemesinin nedenlerindedir (Apaydın, 1996, Weil and Bolton, 2007).

2.6.1.5. Mikrodalganın soğurulması ve doyum durumu

ESR spektroskopisinde spin sisteminin net bir mikrodalga enerjisi soğurabilmesi için enerji düzeyleri arasındaki spin sayıları farkının sıfırdan farklı olması gerekir (Apaydın, 1996). Böyle bir spin sistemi mikrodalgadan enerji soğurdukça enerji düzeyleri arasındaki spin farkı azalır ve mikrodalgadan soğurulan enerji dolayısıyla ESR sinyal şiddeti de azalır. Bu etkiye doyum denir. Bir spin sistemi, spin-örgü durulma zamanı olarak adlandırılan ve T_1 ile gösterilen bir süreçte bulunduğu çevreye enerji aktarımı yapmak suretiyle çevresiyle ısı dengeye gelir ve mikrodalgadan enerji soğurmaya devam eder. Spin sisteminin çevresi örneğın fiziksel durumundan bağımsız olarak *örgü* diye adlandırılır. Örneğın mikrodalga doyum davranışı, spin sisteminin mikrodalgadan soğurduğu enerjiyi örgüye aktarma becerisine bağılıdır. Örgüyle etkileşmesi zayıf dolayısı ile T_1 süresi uzun olan bir spin sistemi düşük güçlerde bile kolaylıkla doyuma giderken, örgüyle etkileşmesi kuvvetli ve dolayısı ile kısa T_1 süresine sahip sistemlerin doyuma gitmesi zor olur. Düşük sıcaklıklarda spin-örgü etkileşmesi zayıflayacağından spin sistemleri genellikle daha düşük mikrodalga güçlerinde doyuma giderler. Spin sisteminin doyum durumuna etki eden bir diğler faktör T_2 karakteristik zamanı ile temsil edilen ve spinler arasındaki enerji aktarımını kontrol eden spin-spin durulma sürecidir.

Spektrometrelerde kaviteden yansıyan mikrodalgayı algılamak için genelde Schottky diyotları kullanılır. Mikrodalga gücünü elektriksel akıma dönüştüren diyotun akımı gücün karekökü ile orantılıdır. ESR sinyal şiddeti diyot akımı ile orantılı olduğundan dolayı mikrodalga gücünün karekökü ile orantılıdır.

Sinyal şiddeti artan mikrodalga gücüyle monoton bir şekilde bir limit değerine kadar artan ve bu artışı yüksek mikrodalga gücü bölgesinde de devam ettiren rezonans çizgileri, homojen olmayan genişleme karakteri sergileyen ESR çizgileri olarak değerlendirilir ve çizgi şekli olarak da genellikle Gaussian çizgi şekline

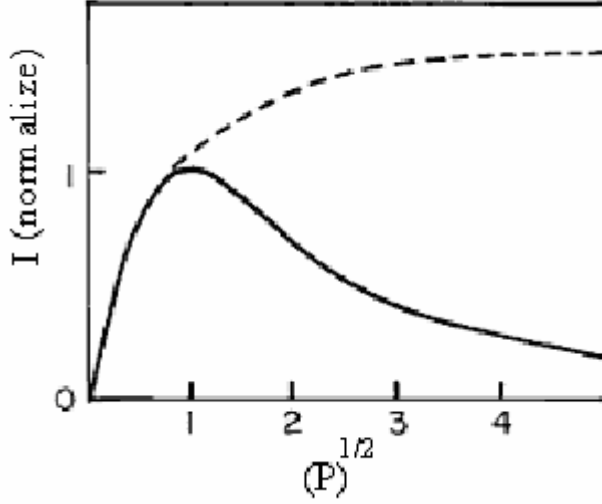
uyarlar. Başka deyimle homojen olmayan mikrodalga doyum davranışı Şekil 2.10'da kesikli çizgiyle gösterilen biçimde gelişir. Aksine artan mikrodalga gücüyle beraber sinyal şiddeti Şekil 2.10'da sürekli çizgi ile gösterilen biçimde maksimum bir değere kadar artan ve daha sonra hızla azalan rezonans çizgileri ise homojen genişleme karakteri sergileyen ESR çizgileri olarak değerlendirilirler ve çizgi şekli olarak da genellikle Lorentzien çizgi şekline uyarlar (Weil and Bolton, 2007).

Farklı manyetik alan değerlerinde rezonansa giren spin paketlerinin varolduğu durumda, ESR sinyalinde homojen olmayan eğri genişlemesi gözlenir. Bu tür bir sinyal çözünmemiş aşırı ince yapı etkileşmesinin, anizotropi genişlemesinin, spin paketleri arasındaki dipolar etkileşmelerin varolduğu ve uygulanan manyetik alanın homojen olmadığı durumlarda ortaya çıkar ve homojen olmayan mikrodalga doyum davranışı sergiler. P ; c bir dönüşüm katsayısı ve B_1 'de uygulanan mikrodalğanın genliği olmak üzere $P = B_1^2 / c^2$ şeklinde tanımlanan mikrodalga gücünü, P_0 da, γ jromanyetik oranı, T_1 ve T_2 'de durulma zamanlarını göstermek üzere $P_0 = (c^2 \gamma^2 T_1 T_2)^{-1}$ şeklinde tanımlanan spin durulma parametresini göstermek üzere, homojen olmayan doyum davranışı sergileyen bir ESR sinyalinin rezonans durumunda satürasyon faktörü $(\frac{P}{P_0} + 1)^{-1/2}$ ifadesine sahiptir (Sagstuen et al 2000).

Genel anlamda değerlendirildiğinde bir ESR sinyalinin mikrodalga gücüne bağlı doyumu

$$I = I_0 \frac{\sqrt{P}}{\left[\sqrt{1 + \frac{P}{P_0}} \right]^{b_0}} \quad (2.42)$$

ifadesine uyar. Bu ifadedeki I_0 doyumdan önceki sinyal şiddeti ve b_0 ise 1.0 ile 0.5 arası değişen değerler alan bir parametredir (Sagstuen et al., 1997). b_0 'ın iki uç değeri için ESR sinyalinin mikrodalga doyum davranışları Şekil 2.10'da verilmiştir.



Şekil 2.10. ESR sinyal şiddetinin uygulanan MD gücüne bağlı değişimi. Sürekli çizgi homojen genişleme ($b_0=1.0$), kesikli çizgi homojen olmayan ($b_0=0.5$) genişleme karakteri sergileyen sinyalin MD doyum davranışı.

2.6.1.6 ESR yöntemiyle kökçe analizi

Bir serbest kökçe, atomik ya da moleküler orbitalinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren molekül ya da molekül parçası olarak tanımlanır. Serbest kökçeler ısı, mekanik kuvvetler, kimyasal tepkimeler ve görünür ışık ve UV gibi düşük enerjili fotonlar ile X ve gama ışınları gibi yüksek enerjili fotonlar kullanılarak oluşturulur. Serbest kökçeler kararlı veya kararsız olabilirler ve kararsız kökçeler diğer kökçelerle etkileşmeye girip bağ yaparak kararlı hale geçerek sönmeye uğrarlar.

Kökçeler, çiftlenmemiş elektronlarından kaynaklanan sıfırdan farklı manyetik momentlerinden ötürü manyetik özellik gösterirler. Bu özellikleri nedeniyle ESR yöntemiyle algılanıp karakterize edilebilirler (Ranby and Rabek, 1977). ESR yöntemiyle spektrum çizgilerinin rezonans alan değerleri belirlenerek kökçelerin sahip oldukları çiftlenimsiz elektronlarla ilgili spektroskopik yarıma çarpanları ve dolayısı ile spin yörünge etkileşimleri hesaplanabilir. Rezonans çizgileri arasındaki uzaklıklar ölçülerek çiftlenimsiz elektronun üzerinde yerleştiği atomun çekirdeği ile komşu atomların çekirdekleri arasındaki aşırı ince yapı etkileşimleri incelenebilir. Rezonans çizgi sayılarından ve bunların şiddet oranlarından çiftlenimsiz elektronun etkileştiği çekirdeklerin sayısı ve türleri hakkında bilgi edinilebilir. Bir spin sisteminin kararlılık durumu bu sistemin soğurduğu enerjeyi geri vererek önceki durumuna dönmesi ile ilgili T_1 spin-örgü durulma zamanı ve spinler

arası enerji aktarımını karakterize eden T_2 durulma zamanı ile belirlenebilir. T_1 durulma zamanı mıknatıslanma vektörünün dışarıdan uygulanan H manyetik alanına paralel bileşeni hakkında bilgi verirken, T_2 durulma zamanı ise mıknatıslanma vektörünün dışarıdan uygulanan H manyetik alanına dik bileşeni hakkında bilgi verir. ESR sinyal şiddetlerinin ölçülmesi ile örnekteki kökçelerin miktarı ve yaşam süreleri belirlenebilir. ESR sinyalinin altında kalan alan, spektrumun iki kere integrali alınarak hesaplanabilir ve kökçe sayısı bilinen bir standart örneğin ESR spektrumunun alanı ile karşılaştırılmak suretiyle kökçe sayısı hesaplanabilir (Yordanov and Ivanova,1994). Bahsedilen bu özellikler kullanılarak kökçelerin türleri, yapıları, dinamik özellikleri ve yoğunlukları incelenir ve bu inceleme sonucu molekül hareketler, kimyasal bağ yapıları ve kimyasal tepkime süreçleri hakkında bilgi edinilebilir (Apaydın, 1996).

2.6.1.7. ESR tekniğinin radyosterilizasyon uygulamalarında kullanılması

Gelecekte uluslararası pazarda γ -ışınına tutulmuş bir çok farmasötik olacaktır. Dolayısıyla ışınlanmış ilaçlarla ışınlanmayanları birbirinden ayırt etmek ve ışınlanmışsa aldığı dozu belirleyebilecek uygun bir yöntem gereklidir (Miyazaki et al., 1994a). Işınlanmış ürünlerin belirlenmesinde kullanılacak bir yöntemin en az şu iki özelliğe sahip olması gerekir. Yöntemin kullanılması sonucu elde edilen bulgular radyasyon uygulamasına özgü olmalı ve ışınlama sonucu oluşan sinyal, ürünün raf ömrü boyunca kararlılığını korumalıdır (Basly et al., 1998b).

ESR, radyasyona tutulan ürünlerde oluşan serbest kökçe veya kökçelerin algılanması için kullanılan duyarlı bir yöntemdir ve daha önce çok düşük doz değerlerinde (100 Gy) ışınlanmış yiyeceklerin teşhisinde kullanıldığı gibi ışınlanmış ilaçların radyoliz mekanizmalarının açıklanması ve bunların ışınlanıp ışınlanmadıklarının belirlenmesi için de kullanılmaktadır (Gibella et al., 2000, Crucq, 1994). Kökçe miktarı, kaydedilen ESR spektrumunun sinyal şiddeti ile orantılıdır. Düşük doz değerlerinde (~ 1 Gy) ışınlanmış ürünlerde oluşan ara ürünlerin algılanması bile mümkündür.

ESR spektroskopisinin duyarlılığının yüksek olması, seçiciliği ile karmaşık ortamlarda bile kökçelerin belirlenebilmesine olanak sağlaması, doğruluğu, kolaylığı, ürüne zarar vermeden ölçüm yapılabilmesine ve ölçümlerin tekrar

edilebilmesine olanak vermesi gibi önemli nedenler, bu tekniğin radyosterilizasyon alanında kullanılmasını diğer yöntemlere göre üstün kılmaktadır (Onori et al., 1996, Basly et al., 1997a, Fattibene et al., 1996).

ESR tekniği nitel algılamanın yanında radyasyon doz ölçümünde de kullanılmaktadır. Oluşturulan doz-cevap eğrilerinin kalibre edilmesi ile ışınlama dozu belirlenebilmektedir. Işınlama dozunun belirlenebilmesi için ışınlama tarihinin de bilinmesi gerekir. ESR dozimetrisi az miktarda örneğe (50 mg'dan daha az) gereksinim duyar (Basly et al., 1998a). ESR güvenilir bir doz ölçme tekniği olmasına karşın deneyin yürütüldüğü koşullara sıkı bir biçimde bağlı olduğundan, olayı yönlendiren parametrelerin iyi bir şekilde kontrol edilmesi gerekir (Yordanov and Ivanova, 1994). Çalışma sıcaklığı düşürüldükçe ESR sinyal şiddetinin artması ile sinyallerin daha kolay algınlabiliyor olması başka bir yöntemde olmayan bir ayrıcalıktır. Bu avantajlarıyla ESR yöntemi radyasyonla sterilizasyon uygulamaları yanında nükleer kaza sonucu ortaya çıkan çevre dozunun ölçümünde, ışınlanmış yiyeceklerin kontrolünde (Raffi and Stocker, 1996), arkeolojik ve antropolojik tarihleme, radyasyonun etkileri ve zararlarını belirlemede ve görüntülemeye yaygın olarak kullanılmaktadır (Scharmman, 1996).

2.6.2. Kullanılan Diğer Analiz Yöntemleri

2.6.2.1. Kızılötesi Spektroskopisi (IR)

Elektromanyetik spektrumun kızılötesi bölgesi 1000 nm'den 300.000 nm dalgaboyuna kadar uzanır. IR bölgesi yakın, orta ve uzak olmak üzere üç küçük alt bölgeye ayrılır. Ancak kimyasal analiz için en çok 2500 nm ile 25000 nm dalga boyları arasına düşen orta bölgesi kullanılır. Kızılötesi bölgede soğurma, moleküllerin titreşim ve dönme düzeylerini uyarır. Atomların kütlelerine, bağların gücüne ve molekül geometrisine bağlı olarak bağların titreşim genlikleri artar. Kızılötesi soğurma bandları olarak görülen titreşimler, molekülde bağların ve atom gruplarının dipol momentlerinde bir değişime neden olabilen titreşimlerdir. Molekül üzerine gönderilen IR ışımalarının frekansı, molekülün titreşim frekansına eşit olduğu zaman bir soğurma söz konusu olur. Titreşim sürecinde dipol momentleri değişen polar bağlar ve asimetrik titreşimler IR'de kuvvetli sinyal

verirler. IR spektroskopisinde ışınlar dalga boylarıyla değil dalga sayılarıyla verildiğinden, spektrum dalga sayısına göre örneğin soğurma şiddeti ya da geçişim oranını veren bir bulgu şeklinde ortaya çıkar.

Bir örgü içindeki moleküler hareketler genel olarak titreşim ve dönme olmak üzere ikiye ayrılır. Dönme hareketi, simetrik olmayan bir molekülde, molekülün ağırlık merkezi etrafında dönmesiyle dipol momentte bir değişikliğe yol açar. Titreşim hareketi eğilme ve gerilme olarak ikiye ayrılıp, gerilme titreşimleri iki atom arasındaki bağların simetrik ya da simetrik olmayan gerilmeleri karşısında ortaya çıkarken, eğilme titreşimleri yana sallanma, makaslama, bükülme ve öne arkaya sallanma şeklinde ortaya çıkar.

IR spektroskopisi ucuz ve çabuk sonuç veren bir teknik olmakla beraber, spektroskopik analizin temel amacı bileşiğin yapısı hakkında bilgi edinilmesi veya örnek içindeki değişikliklerin incelenmesidir. Alınan spektrum ile yapıdaki bağların durumu, bağlanma yerleri ve fonksiyonel gruplar hakkında bilgi edinilebilir. Optik izomerler dışında hiçbir spektrum birbirinin eşdeğeri değildir ve IR spektrumu bileşiğin parmak izi gibidir. IR spektroskopisinde örneğin fiziksel haline göre katı, sıvı, çözelti veya gaz halinde spektrumu alınabilmektedir.

Kızılötesi ışın kaynağı olarak 1700-2000 °C ye kadar ısıtılmış iyi bir siyah cisim özelliği taşıyan maddeler kullanılır. Kaynaktan gelen ışık aynalarla ve merceklerle ikiye ayrılıp bir demet örneğe diğeri ise referansa gönderilir. Eğer örnekte bir soğurma söz konusu ise örnekten gelen ışığın şiddeti azalacaktır. Referanstan ve örnekten gelen ışık bir döner ayna ile monokromatöre gönderilir. Monokromatör olarak belli hızlarda dönen, belli dalga boylarında kırınım şartını sağlayan bir kırınım ağı ya da bir prizma kullanılır. Monokromatörden gelen ve geçen iki ışın arasındaki şiddet farkını gösteren sinyal bunu önce ısı enerjisine ve daha sonra gerilime dönüştüren detektöre gönderilir. Detektör olarak, IR bölgesindeki ışığın ısı etkisine dayalı termal detektörler veya yarı iletken kristallerden yapılan ve foto iletkenliğe dayalı dedektörler kullanılır. Gerilimin genliği iki ışık arasındaki şiddet farkına bağlıdır. Gerilim yükseltılarak kaydediciye gönderilir ve kaydedici tarafından spektrum çizdirilir.

2.6.2.2. UV Soğurma Spektroskopisi

UV spektroskopisi, örneğin morötesi bölgedeki fotonlarla etkileşimi sonucu soğurduğu ışık miktarını ölçmeye dayanan bir spektroskopi dalıdır. Bir bileşiğin soğurmuş olduğu ışığın dalga boyu kimyasal yapısının karakteristik bir özelliğidir ve soğurma oranı ışığı soğuran atom ve moleküllerin yoğunlukları ile orantılı olduğundan, yöntem, atomik ve moleküler türlerin nitel olarak belirlenmesinde kullanılır (Skoog, 2006). UV spektroskopisinde kullanılan sisteme spektrofotometre denir. Bir UV spektrofotometresi ışığın şiddetini örnekten geçmeden önce (I_0) ve örnekten geçtikten sonra (I) ölçüp karşılaştırarak geçirgenliğin ya da soğurganlığın örnek üzerine gönderilen ışığın dalga boyuna bağlı olarak değişimini verir. Geçirgenlik (T) basitçe örnek üzerine gelen ışığın örnekten geçerek dedektöre ulaşan kısmı yani I/I_0 olarak tanımlanırken, soğurganlık (A) ışığın örnek tarafından soğurulan kısmı olarak tanımlanmakta ve $1-T$ ifadesi ile verilmektedir. Spektrofotometreler tek ya da çift demetli olabilirler. Tek demetli sistemlerde ışık demetinin tümü öncelikle boşluktan geçirilip, sonra örnekten geçirilirken, çift demetli sistemde ışık demeti örneğe ulaşmadan önce ikiye ayrılmaktadır. Demetlerden biri referans olarak kullanılırken diğeri örneğe gönderilir. Bir spektrofotometrenin temel parçaları bir ışık kaynağı, bir örnek tutucu, ışığı dalga boylarına ayıran bir monokromatör ve bir dedektörden oluşur.

2.6.2.3. Isıl Analiz Yöntemleri

Bir maddenin belli bir sıcaklık programı altında özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin incelenmesi, tepkimede soğurulan veya açığa çıkan ısının ölçülmesi için kullanılan yöntemlerin hepsine ısıl analiz yöntemleri denir. Sonuçta sıcaklığa bağlı olarak elde edilen eğrilere termogram denilmektedir. Isıl analiz yöntemleri polimerlerin, alaşımların, killerin, mineral komplekslerinin, tuzların, tuz karışımlarının, farmasötiklerin incelenmesinde kalite kontrol amaçlı kullanılmaktadır. Isıl analiz yöntemlerinden en çok kullanılanlar aşağıda sıralanmıştır.

- Termogravimetri (TG)
- Diferensiyel termal analiz (DTA)
- Diferensiyel tarama kalorimetrisi (DSC)

Diferensiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)

Diferensiyel taramalı kalorimetri, örnek ve referans madde ısıtılırken, ikisinin de sıcaklıkları aynı kalmak koşuluyla, örnek ve referansa verilen ısı farkını ölçmeye dayanan bir yöntemdir. Sistemde örnek ve referansı koymak için birbirinden yalıtılmış iki kap bulunur. Kaplara bağlanan termal çiftlerle, örnek ve referansın sıcaklıkları ölçülür. Termal çift bir sıcaklık farkı gösterdiğinde soğuk olan tarafa sıcaklık eşitleninceye kadar ısı enerjisi eklenir. Sıcaklıkları eşit tutabilmek için uygulanan ısıtmanın hızı, örnek sıcaklığının fonksiyonu olarak kaydedilir.

Diferensiyel taramalı kalorimetri bir örneğin birçok karakteristik özelliğini araştırmak için kullanılabilir. Bu tekniği kullanarak füzyon, oksidasyon, kristalleşme olayları ve bir çok kimyasal tepkime incelenebildiği gibi camsı geçiş sıcaklığı ile erime sıcaklığı da belirlenebilmektedir. Camsı geçiş, amorf katılarda sıcaklık arttığında katının ağırlığı (viskozite) azalır ve ısı kapasitesi arttığından örneğe verilen ısı miktarının arttığı bölgede DSC eğrisinde bir basamak şeklinde ortaya çıkar. Sıcaklık arttıkça katının ağırlığı daha da azalır ve bir noktada moleküller yeni bir dizilişle kristal yapılarda gözlenen düzen durumuna geçerler. Düzenin ortaya çıktığı bu sıcaklık değerine kristalleşme sıcaklığı denir. Kristalleşme ekzotermik bir süreç olduğu için, termogramda kristalleşme sıcaklığında bir tepe oluşur. Sıcaklık daha da artırılıp erime noktasına ulaşıldığında, erime endotermik bir süreç olduğundan DSC eğrisinde bu süreç bir çukur şeklinde ortaya çıkar.

3. DENEYSEL KESİM

Bu bölümde; önce çalışmada kullanılan deneysel ölçüm teknikleri ve kullanılan araç/gereçlerin yapı ve işleyişleri ile ilgili bilgilere yer verildi. Daha sonra da örneklerin hazırlanması ve değerlendirmelerin yapıldığı yöntemler üzerinde duruldu.

3.1. Kullanılan Ölçüm Teknikleri ve Ölçüm Aletleri

Tez çalışmasında, radyasyona tutulan antibiyotik örneklerinde oluşan araürünlerin karakterizasyonlarının yapılması hedeflendiğinden ve ışınlama sonucunda genelde organik bileşiklerde kökçe karakterli birimler olduğundan bunların algılanmasının en etkin bir biçimde yapılmasına olanak veren elektron spin rezonans spektroskopisi ana ölçüm tekniği olarak kullanıldı. Dolayısı ile bu kısım ESR ve diğer ölçüm teknikleri olmak üzere iki alt başlık altında sunuldu.

3.1.1. ESR ölçüm tekniği ve kullanılan spektrometrelerinin özellikleri

Radyasyona tutulan örneklerde çiftlenimsiz elektrona sahip birimler oluşur. ESR spektroskopisi bu birimlerin karakterizasyonunda kullanılan çok duyarlı ve özgün bir tekniktir. Özgünlüğü, çiftlenimsiz elektrona sahip olmayan birimlerden oluşmuş bir örnekte bu teknikle hiçbir sinyal elde edilemezken ışınlama sonucu bu örneklerde oluşan ve çiftlenimsiz elektrona sahip birimlere özgü sinyallerin elde edilebilmesini olanaklı kılmasından ileri gelir.

ESR ölçümleri X-bandında çalışan Varian E-L9" ve Bruker 10" EMX-131 model iki ayrı ESR spektrometresi kullanılarak yapıldı. Bu spektrometrelerin çalışma ilkeleri aynıdır. Birincisinin tüm ayarları elle yapılırken ikincisi tümünden bilgisayar kontrollü olarak yapılabilmektedir. Temel teknik farkları ise, Varian E-L9" spektrometresinde mikrodalga üretiminin bir klystron yardımı ile Bruker EMX-131 spektrometresinde ise bunun bir gun diyot yardımı ile yapılmasıdır. Ayrıca birincisinde sinyal ortalaması alınmazken ikincisinde bu olanak vardır. Bu nedenle bu kesimde yalnızca Bruker 10" EMX-131 ESR spektrometresinin yapısı ve çalışma ilkeleri ile ilgili bilgilere yer verilecektir. Bir ESR spektrometresi; gerekli durgun manyetik alanı üretmek için bir elektromıknatis ve onun güç kaynağı, mikrodalga (MD) kaynağı, dalga kılavuzu, örneğin içine konduğu kavite, kristal detektör,

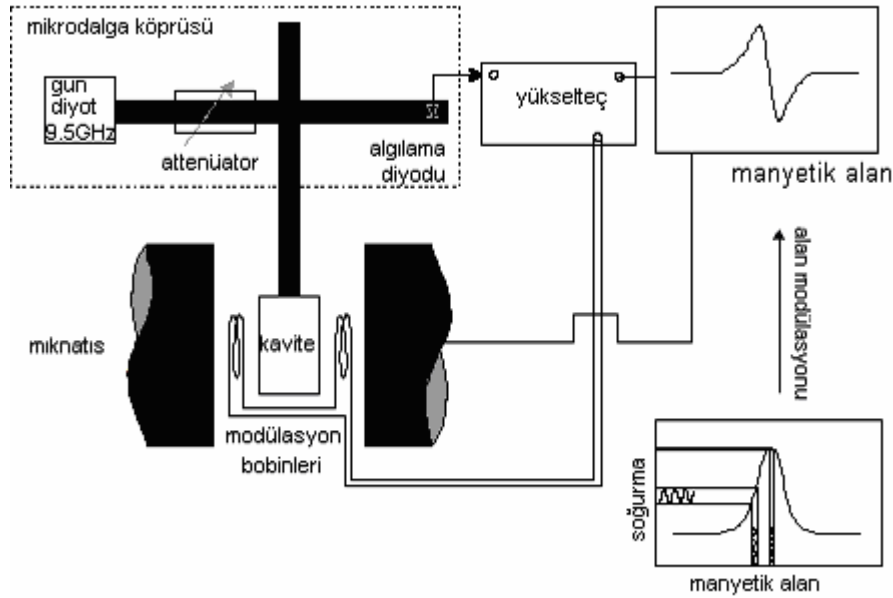
modülasyon bobinleri, sinyalin işlenip değerlendirildiği bir konsol ve kaydedici kısımlarından oluşur. EMX-131 ESR spektrometresinde MD, frekansı dar bir aralıkta genliği ise örneğe uygulanmak istenen güç değerine bağlı olarak geniş bir aralıkta değiştirilebilme olanağı veren, bir gun diyot tarafından üretilir. Üretilen MD, dalga kılavuzu yardımı ile yan yüzeylerinde modülasyon bobinleri bulunan örnek kavitesine iletilir. Kavitenin görevi, dalga kılavuzu yardımı ile kendisine taşınan MD'yi içerisinde bulunan örnek üzerine yoğunlaştırmaktır. Örneğin içinde bulunduğu MD kavitesi, homojen alan ve değeri doğrusal olarak değiştirilebilen manyetik alan oluşturan bir elektromıknatısın kutupları arasında bulunur. Kaviteden yansıyan MD, bir sirkülatör yardımı ile MD'yi doğru akıma dönüştüren bir kristal detektör üzerine gönderilerek kaviteden yansıyan MD gücü ile orantılı sinyal elde edilir. Sistem önce dengeye getirilir. Daha sonra örnek tarafından soğrulan MD enerjisinin büyüklüğü, uygulanan manyetik alan çizgisel olarak artırılarak kristal detektör akımında ortaya çıkan değişim izlenerek belirlenir. Manyetik alan rezonans koşulunu sağlama noktasına yaklaştıkça, örnek MD'den daha fazla enerji soğurmaya başlar ve dolayısı ile kaviteden yansıyan MD gücü azalır, bu şekilde örnekle ilgili X-bandı soğurma eğrisi elde edilir. Gürültü düzeyini düşürmek ve dolayısı ile duyarlılığı artırmak için durgun manyetik alan MD kavitesinin yüzeyine yerleştirilmiş olan bobinlerle düşük frekanslarda modüle edilerek soğurma eğrisinin birinci türevi çizdirilir (Apaydın, 1996).

Varian E-L9" ESR spektrometresi, kutup başlığının çapı 9" (22.86 cm) kutuplar arası mesafesi 1.97" (5.0 cm) olan bir elektromıknatısa, bu mıknatısa 160 A'e kadar akım sürebilen bir güç kaynağına sahiptir. Bu mıknatıs ve güç kaynağı ile değeri $1.8 \cdot 10^4$ G'a kadar çıkabilen manyetik alan elde edilebilmektedir. Manyetik alan $0.2 \cdot 10^4$ G aralığında taranabilmekte ve tarama süresi de 0.5 dakika ile 16 saat arasında ayarlanabilmektedir. Klystronun ürettiği MD'nin frekansı 8.8-9.6 GHz arasında gücü ise 0-200 mW arasında değiştirilebilmektedir. Modülasyon alanının genliği 5 mG-40 G aralığında basamaklı olarak değiştirilebilmekte ve modülasyon frekansı ise 10^5 , 10^4 , 10^3 , 270 ve 35 GHz değerlerinden biri olarak seçilebilmektedir. Yükselteç kazancı ise en çok 10^5 değerine kadar artırılabilir. Spektrometre TE₁₀₄ modunda çalışan bir çift kaviteye sahiptir ve kavitelere birine örnek diğerine ise standart konmaktadır.

Bruker 10" EMX-131 X-band ESR spektrometresi ise 10" (25.4 cm) kutup çapında ve kutuplar arasındaki mesafe 3.93" (10.0 cm) olan bir elektromıknatısa ve 2.7 kW'a kadar gc sürebilen bir gc kaynağına sahiptir. Oluşturabileceği en büyük manyetik alan $1.6 \cdot 10^4$ G'dur. MD, Bruker ER 041 XG model bir mikrodalga köprüsünde bir gun diyot yardımı ile üretilmekte ve 200 mW'a kadar çıkabilen gc değerleri elde edilebilmektedir. Durgun manyetik alan istenen değere ayarlanabilmekte, istenen aralıktaki ve istenen süre ile taranabilmektedir. Ayrıca çok zayıf sinyallerin algılanabilmesi için birden çok kayıt yapılarak bunların ortalaması ya da toplamı elde edilebilmektedir.

Her iki spektrometre de; örnek sıcaklığını, 77-400 K aralığında istenen bir değerde tutabilmek için, sıcaklık kontrol sistemlerine sahiptir. rnek üzerinden soğutulmuş ya da ısıtılmış gaz geçirilerek sıcaklık ayarı yapan bu sistemler ile örnek sıcaklığı ± 0.5 K yanılığ payı ile belirlenebilmektedir.

Kullanılan ESR spektrometrelerinin çalışma ilkesini gösteren blok diyagramı Şekil 3.1'de verilmiştir.

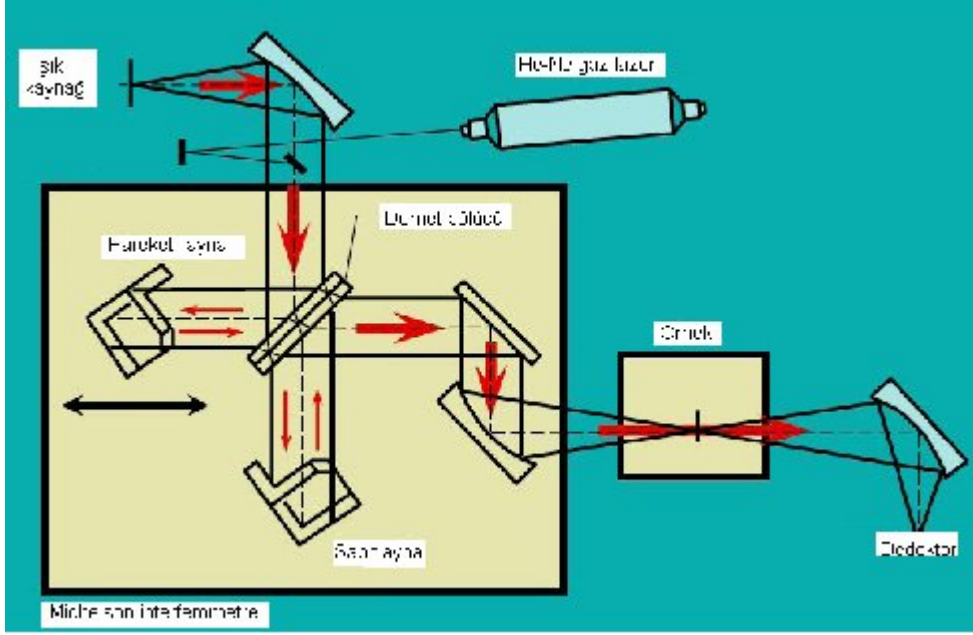


Şekil 3.1. Kullanılan ESR spektrometrelerinin blok diyagramı.

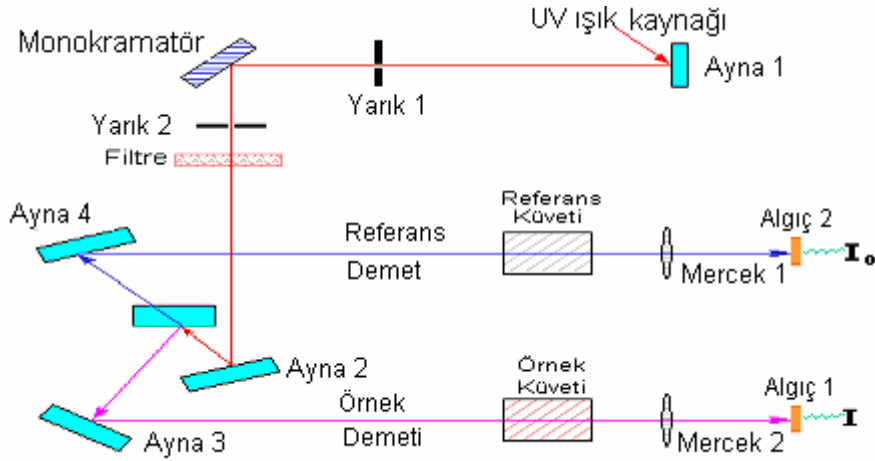
3.1.2. Kullanılan diğer ölçüm teknikleri ve ölçüm aygıtları

Işınlamanın incelenen antibiyotik örneklerinde yarattığı etkiler, ESR spektroskopisi yanında, FT-IR ve UV gibi spektroskopik ve DSC gibi termal analiz tekniği yardımı ile de incelendi. Işınlama ile örnek içersinde oluşan moleküler yıkımların nitelikleri ve dereceleri; örneklerin normal IR bantlarında ortaya çıkan olası değişimler ve gözlenebilen olası yeni bantlar dikkate alınarak kıyaslamalı olarak değerlendirildi. Işınlamanın örneklerin UV soğurma spektrumlarının şiddetlerinde ve bu spektrumların ortaya çıktığı dalga boylarında değişime neden olup olmadıkları, bu örneklerin doygun çözeltilerinin UV spektrumları kaydedilerek belirlenmeye çalışıldı. Ayrıca ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin doygun çözeltileri dikkate alınarak ışınlamanın örneklerin pH değerlerinde değişime neden olup olmadığı araştırıldı. Uygulanan dozun düzeyine, başka deyimle moleküler yıkımın derecesine bağlı olarak örneklerin DSC termogramlarında farklı ölçülerde de olsa değişimlerin ortaya çıkması beklenir. Erime ve parçalanma sıcaklıkları da dikkate alınarak ışınlanmamış ve yüksek düzeyde ışınlanmış (25 kGy) örneklerin azot ve oksijen ortamlarında farklı ısıtma hızlarında ve geniş sıcaklık aralıklarında termogramları alınarak karşılaştırmalar yapıldı ve gama radyasyonunun ilgilenilen antibiyotikler üzerine olan etkileri termal açıdan değerlendirildi. pH ölçümleri SII Exstar 6000, DSC ölçümleri ise TA Instruments marka, DSC 2010 model cihazlar kullanılarak yapıldı. Kullanılan DSC cihazı ile 175 °C-600 °C sıcaklık aralığında, örnek argon, azot veya oksijen ortamında tutularak termogramlar elde edilebilmektedir. Genellikle 10 °C /dakika ısıtma hızı kullanılmakla beraber 0.1°C-40°C aralığında bir ısıtma hızı da seçilebilmektedir.

IR ve UV spektrumları sırası ile 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında ve 200-800 nm dalga boyu bölgesinde Perkin Elmer Spectrum One FT-IR ve Varian Cary 100 Bio UV spektrometreleri kullanılarak kaydedildi. Temel olarak kaynak, monokromatör ve detektörden oluşan bir IR spektrometresinin blok diyagramı Şekil 3.2'de ve çift demetli bir UV spektrofotometresinin şematik diyagramı da Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.2. Kullanılan IR spektrometresinin blok diyagramı



Şekil 3.3. Kullanılan çift demetli UV spektrofotometresinin şematik diyagramı

Böyle bir UV spektrofotometresinde UV ışık kaynağından çıkan ışık bir monokromatör tarafından dalgaboylarına ayrılır ve ışın demeti aynalar yardımıyla şiddetleri eşit iki demete ayrılarak, biri incelenecek örneği içeren örnek küvetine gönderilirken, diğeri içinde sadece çözücü içeren referans küvetine gönderilir. Referans ve örnek küvetlerinden geçerek algıçlara gelen demetlerin şiddetleri ölçülerek karşılaştırılır.

3.2. Örneklerin Temin Edilmeleri ve Hazırlanmaları

Bu tez çalışmasında; sefalosporin gurubuna giren dört ayrı antibiyotiğin yani sefaleksin monohidrat (SEM), seftriakson disodyum (SEDS), sefoperazon sodyum (SES) ve sefadroksil monohidrat (SEMH) etken maddelerinin radyasyon duyarlılıkları incelenmiş ve bunların ışınlamaları sonucunda söz konusu olan bileşiklerde oluşan radikal özelliğine sahip araürünler karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin seçilmesinin nedeni, bu grup antibiyotiklerin solunum ve idrar yolu, deri, yumuşak doku ve damar içi gibi bir çok enfeksiyonun tedavisinde oldukça sık kullanılmalarıdır. Geniş spektrumlu ve sık kullanılan bu ilaçların güvenilir bir şekilde sterilize edilmeleri gerekmektedir. Isıya karşı duyarlı olduklarından konvansiyonel tekniklerle etkin bir şekilde sterilize edilemeyen β -laktam grubu birçok antibiyotiğin radyasyonla sterilize edilip edilemeyeceği incelenmiş olmasına karşın, bu tez çalışmasının konusunu oluşturan antibiyotiklerde ışınlama ile oluşan radyolitik araürünlerin spektroskopik, sönüm ve termal özellikleri ile radyasyon duyarlılıkları ve radyasyon verimleri konusunda araştırmalar yapılmamış dolayısı ile radyasyonla sterilizasyona uygun olup olmadıkları araştırılmamıştır. Spektroskopik incelemelere yönelik düzeyde saf olan SEM, SEDS, SES bileşikleri Mustafa Nevzat ilaç firmasından, SEMH bileşiği ise Eczacıbaşı ilaç firmasından temin edilmiştir. Örnekler toz halinde oldukları için ışınlanmadan önce ayrıca bir işleme tabi tutulmamış ve deneyler süresince ışık görmeyecek şekilde oda sıcaklığında buldukları kapların ağızları sıkıca kapatılarak saklanmışlardır.

3.3. Örneklerin Işınlanması

İncelenen örnekler, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) Sarayköy Tesisleri'nde bulunan ^{60}Co Gama hücresi iyonize edici radyasyon kaynağı olarak kullanılıp oda sıcaklığında çeşitli doz değerlerinde ışınlandı. Bu tür kaynaklarda kullanılan ^{60}Co , doğada bulunan ve metalik hale getirilmiş kararlı ^{59}Co izotopunun reaktörde nötron bombardımanına tutulması sonucu yapay olarak elde edilmektedir. Bu yolla kararsız hale gelmiş olan ^{60}Co çekirdekleri bozunarak bir beta (β) parçacığı ve enerjileri 1.17 ve 1.33 MeV olan iki gama ışını yayınlarak ^{60}Ni elementine dönüşür. Beta parçacıkları kaynak kapsülünde tutulduğundan ışınlama işlemi çok girici olan gama ışınları ile gerçekleşmektedir.

Cam şişelere konulmuş yeterli miktardaki örnekler 1, 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20 kGy ve 25 kGy doz değerlerinde oda sıcaklığında ışınlandı. 25 kGy doz değeri sterilizasyon dozu olarak kabul edilmesine rağmen (ISO, 1996) farmasötikler üzerinde yapılan denemelerde bu yüksek doz değerinden daha düşük dozlarda da 10^{-6} SAL değerinin sağlanabildiği belirtilmiştir (Dam et al., 1995). Düşük dozlar (5 kGy ve daha düşük) ilaç endüstrisinde etkin madde ve yardımcı maddelerde depolama sırasında oluşabilecek mikroorganizmalardan kurtulmak için kullanılmaktadır. Bu yüzden bu çalışmada ışınlama dozu olarak 25 kGy ve daha düşük dozlar tercih edildi.

3.4. Spektrumların Alınması ve Değerlendirilmesi

Kıyaslama temelli değerlendirmeler yapıldığından ışınlama işlemine başlamadan önce incelenen tüm antibiyotiklerin ESR, FT-IR, UV spektrumları, DSC termogramları önceden belirlenen deney ve spektrometre koşullarında kaydedildi. Daha sonra değişik doz değerlerinde ışınlanmış örneklerin spektrumları ve termogramları aynı deney ve spektrometre koşullarında ışınlama işlemi bittikten hemen sonra kaydedildi. Işınlama sonucu ilgi duyulan antibiyotiklerde oluşan radikalik birimlerin zaman içindeki kararlılıklarını incelemek için 10 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin spektrumları belirli zaman aralıklarında oda sıcaklığında kaydedildi. Örnek sıcaklığına ve örneğin bu sıcaklıkta bekletilme süresine bağlı olarak radikalik birimlerin yapılarında ortaya çıkan değişimleri ve dolayısı ile bu birimlerin termal özelliklerini belirlemek için sıcaklığı 100 K-400 K aralığında değiştirilerek her sıcaklıkta ESR spektrumları kaydedildi. Spektrum şeklinde ve şiddetinde ortaya çıkan değişimler belirlendi. Uygulanan MD gücüne bağlı olarak doyum özellikleri incelendi. ESR spektrumlarının değerlendirilmesi ve analizleri WIN-EPR yazılımı ile yapıldı. Ayrıca bu yazılım kapsamında bulunan Sim-Fonia programı kullanılarak kaydedilen spektrumların benzetişimleri yapıldı. Karakteristik rezonans çizgilerinin şiddetleri ve spektrum altında kalan alan değerleri çift integral alınarak hesaplanıp incelenen antibiyotiklerin kaza dozimetresi olarak kullanılıp kullanılmayacakları araştırıldı ve bu çerçevedeki potansiyelleri araştırıldı.

Işınlanmış ve ışınlanmamış örnekler üzerinde; FT-IR, UV ve pH teknikleri ile yapılan değerlendirmelerin tümü, bu ölçüm teknikleri yardımıyla oda sıcaklığında kaydedilen spektrumlar esas alınarak yapıldı.

4. DENEYSEL VE KURAMSAL BULGULAR

Tez çalışmasının bu kısmında incelenen dört ayrı antibiyotik örneğinden her biri için, önceki kesimlerde sözü edilen deneysel ölçme teknikleriyle elde edilen ve kuramsal yolla hesaplanan bulgulara yer verildi.

4.1. Sefaleksın Monohidrat (SEM) İçin Elde Edilen Bulgular

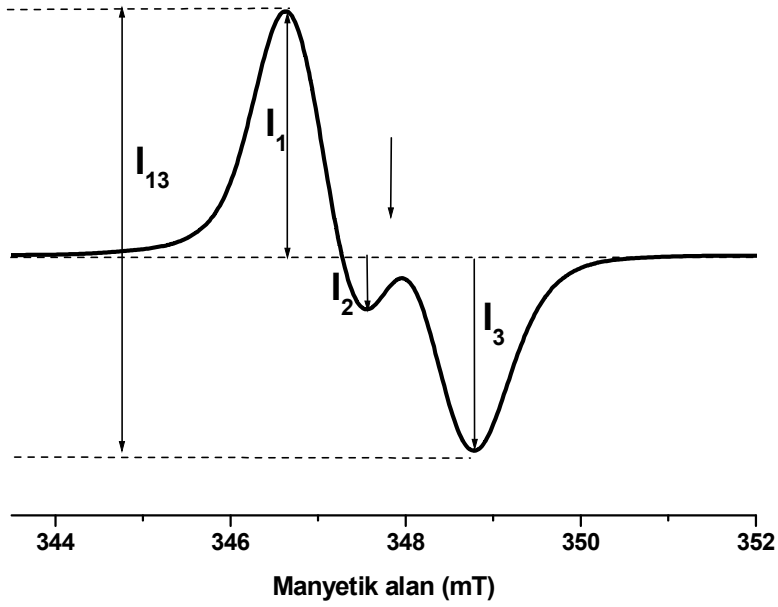
4.1.1. ESR Bulguları

4.1.1.1. Işınlanmamış SEM'in ESR spektrumu

Işınlanmamış SEM örneğinde, elde edilme aşamasında ve daha sonra dış etkenler nedeniyle ortaya çıkabilecek moleküler yıkım ya da yıkımlardan kaynaklanabilecek olası radikalik yapıları elimine etmek için her örneğin ışınlanmadan önce yüksek spektrometre kazancında hem oda (~290 K) ve hem de 100 K'de ESR spektrumları alındı. Işınlanmamış SEM'in ne oda sıcaklığında ne de 100 K'de ESR sinyali vermediği belirlendi.

4.1.1.2. Işınlanmış SEM'in ESR spektrumu

Tanecik büyüklüğü 100 µm'den küçük olan toz halindeki SEM örnekleri oda sıcaklığında değişik doz değerlerinde ışınlandıktan çok kısa süre sonra spektrumları alındı. Işınlanan SEM örneklerinin, birçok ışınlanmış sefalosporin grubu antibiyotikte olduğu gibi, Şekil 4.1'de verilen türde, çözünmemiş dublet görünümü sergileyen bir ESR spektrumuna sahip olduğu belirlendi. Değerlendirmeler; deneysel spektrumda gözlenen rezonans tepe ve çukurlarına karşı gelen ve spektrum temel çizgisine göre ölçülen sinyal şiddeti değerleri ile ESR spektrumunun iki kez integrali alınarak hesaplanan spektrum altında kalan alan dikkate alınarak yürütüldü.

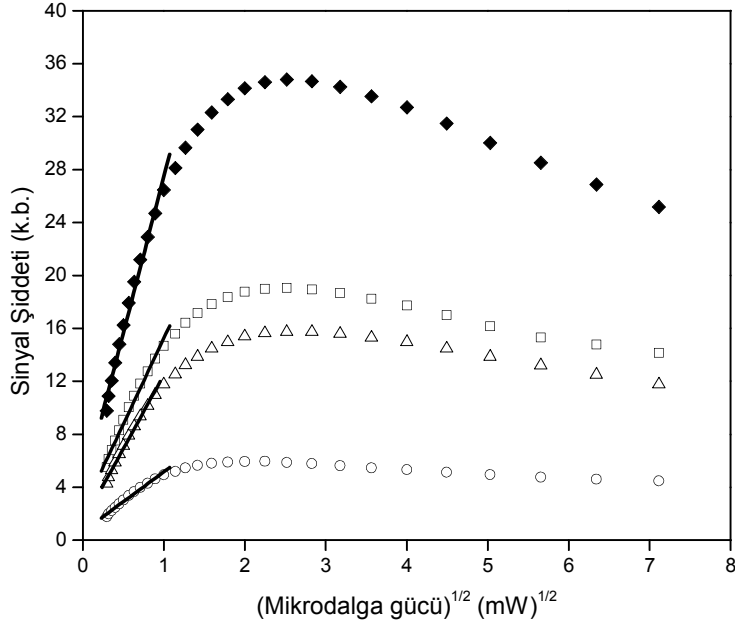


Şekil 4.1. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEM örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti, g değeri 2.0036 olan, DPPH standardına karşılık gelen manyetik alan değerini göstermektedir.

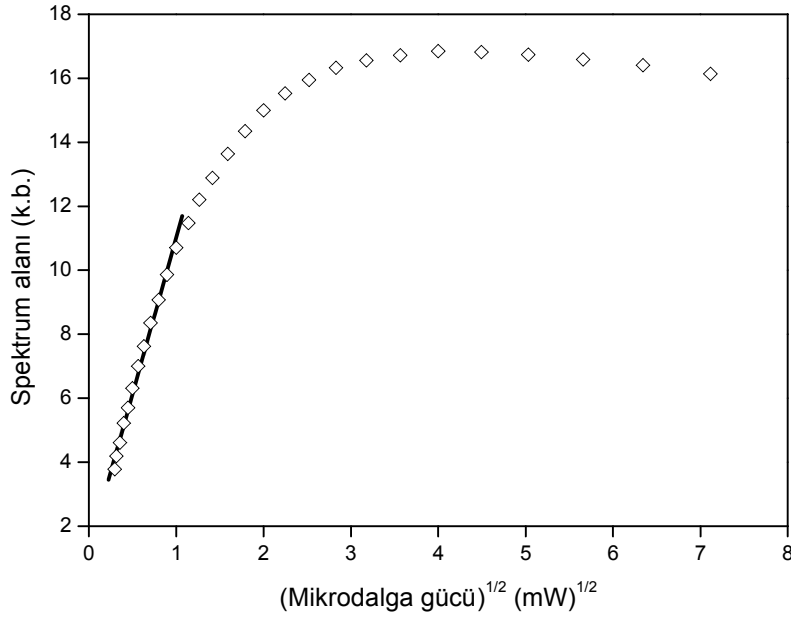
4.1.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri

Farklı kökçe türlerinin MD doyum davranışlarının farklı olması beklenir. Bu beklentinin, ışınlanmış SEM örneğinin ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin türlerini belirlemede yol gösterici olabileceği düşüncesiyle; 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış bir örneğin ESR spektrumundan doğrudan ölçülen I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddetlerinin ve hesapla bulunan spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri, çok küçük mikrodalga güçlerinden başlanarak, oda sıcaklığında ve 120 K de geniş bir MD güç aralığında incelendi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.2 ve 4.3'te verilmiştir.

a)

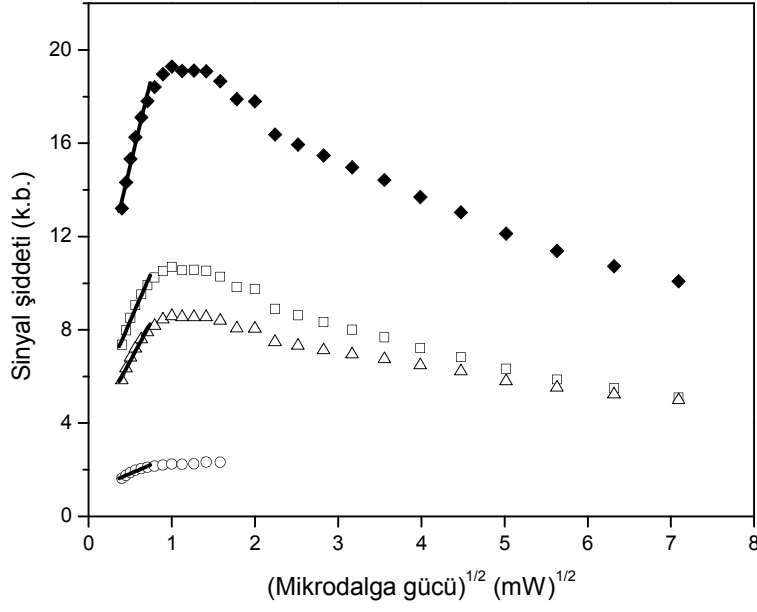


b)

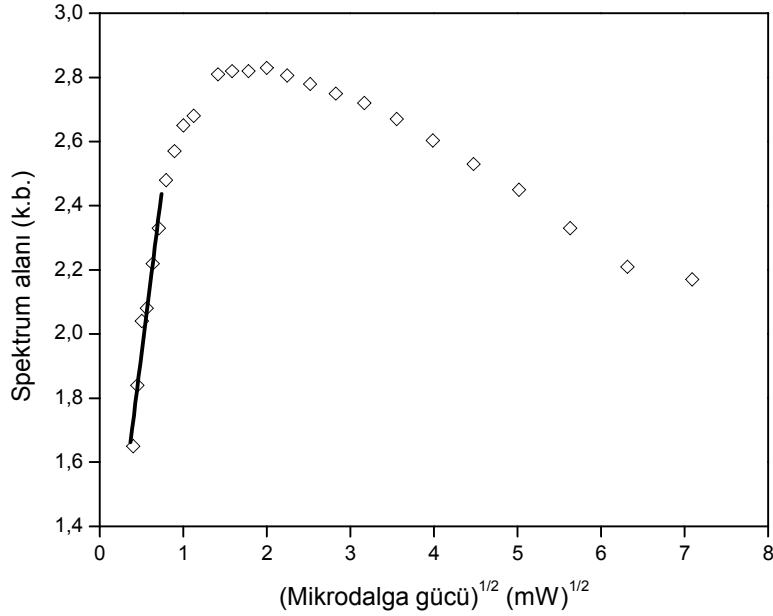


Şekil 4.2. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği; a) (□) I₁; (○) I₂; (△) I₃; (◆) I₁₃ sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın oda sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde veri uyarlama yoluyla belirlenen kuramsal doğrular

a)



b)



Şekil 4.3. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği, a) (□) I₁; (○) I₂; (△) I₃; (◆) I₁₃ sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın 120 K sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde veri uyarlama yolu ile belirlenen doğrular

Şekil 4.2 a ve b'den de görüldüğü gibi, oda sıcaklığında, rezonans tepe ve çukurlarına karşılık gelen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetleri çok benzer mikrodalga doyum davranışı sergilemektedirler. Bu gerçek, I_1 ve I_3 sinyal şiddetlerinin oluşumlarına ağırlıklı olarak aynı kökçenin kaynaklık ettiğine işaret etmektedir. 1 nolu tepe ile 3 nolu çukur arasında ölçülen I_{13} sinyal şiddetinin de I_1 ve I_3 şiddetlerinde olduğu gibi homojen bir doyum davranışı sergilemesi bu düşünceyi doğrular niteliktedir.

120 K sıcaklığında elde edilen MD doyum bulguları (Şekil 4.3 a ve b) bu örnekte oluşan radikalik birimlerin düşük sıcaklıklarda da homojen doyum davranışı sergilediklerinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. Örnek sıcaklığının düşürülmesi, beklendiği gibi, radikalik birimlerin daha düşük MD gücü değerlerinde doyuma erişmesine neden olmaktadır. Ayrıca, spektrum şeklinin düşük sıcaklıklarda da korunması ve homojen MD doyumunun çok daha belirgin hale gelmesi ışınlama ile SEM'de oluşan radikalik birimlerin daha çok benzer doyum davranışları sergilediklerinin bir işareti olarak görüldü.

Ölçülen niceliklerin hem oda hem de 120 K sıcaklığında düşük MD gücü bölgesinde gücün karekökü ile çizgisel olarak arttığı gözlemi dikkate alınarak I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddetleri ile soğurma spektrumu altında kalan alanın MD gücüne bağlı değişim bulguları oda sıcaklığı için 0.3–1.0 mW ve 120 K sıcaklığı için ise 0.4-0.7 mW MD gücü aralığında $I = a + b\sqrt{P}$ türünde doğrusal fonksiyonlara uyarlanarak a ve b katsayıları hesaplandı. Bu yolla elde edilen parametre değerleri Çizelge 4.1 ve 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen MD gücüne bağlı I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.

$I_1 = 2.28 (\pm 0.31) + 12.99 (\pm 0.49) P^{1/2}$	$(r^2 = 0.9928)$
$I_2 = 0.66 (\pm 0.12) + 4.50 (\pm 0.19) P^{1/2}$	$(r^2 = 0.9912)$
$I_3 = 1.59 (\pm 0.23) + 10.62 (\pm 0.37) P^{1/2}$	$(r^2 = 0.9941)$
$I_{13} = 3.88 (\pm 0.53) + 23.61 (\pm 0.86) P^{1/2}$	$(r^2 = 0.9934)$
$I_{\text{alan}} = 1.27 (\pm 0.17) + 9.77 (\pm 0.28) P^{1/2}$	$(r^2 = 0.9868)$

Çizelge 4.2. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için 120 K'de kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen MD gücüne bağlı I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri

$I_1 = 4,29 (\pm 0,35) + 8,19 (\pm 0,63) P^{1/2}$	$(r^2 = 0,9983)$
$I_2 = 1,08 (\pm 0,10) + 1,52 (\pm 0,18) P^{1/2}$	$(r^2 = 0,9723)$
$I_3 = 3,36 (\pm 0,29) + 6,62 (\pm 0,53) P^{1/2}$	$(r^2 = 0,9872)$
$I_{13} = 7,65 (\pm 0,64) + 14,81 (\pm 1,16) P^{1/2}$	$(r^2 = 0,9878)$
$I_{\text{alan}} = 0,89 (\pm 0,14) + 2,09 (\pm 0,25) P^{1/2}$	$(r^2 = 0,9716)$

Işınlama sonucu oluşan kökçe türlerinin herbirinin, ölçülen sinyal şiddetlerinden her birine ve dolayısı ile hesapla bulunan spektrum alanına değişik ağırlık oranlarında katkı getirmeleri beklenir. Bu nedenle, ölçülen her niceliğin, kökçe türü sayısı kadar katkının toplamı ile oluşan bir büyüklük olduğunu düşünmek gerekir. Ölçülen niceliklerin düşük güç değerlerinde farklı eğimlerle artışı gerçeği ve

spektrum simülasyon hesaplarının sonuçları birlikte değerlendirilerek, ölçülen her niceliğe spektroskopik özellikleri farklı değişik türde iki kökçenin katkı getirdiği düşünülüp hesaplamalar yapıldı. Başka deyimle; I'lar incelenen sinyal şiddetleri veya spektrum alanı için elde edilen deneysel değerleri, I_{0i} , P_{0i} ve b_{0i} parametreleri de sırası ile katkı getiren kökçelerin katılım ağırlık oranlarını, durulma parametrelerini ve b_{0i} 'de homojensizlik parametrelerini temsil etmek üzere, deneysel bulgular (4.1)'de verilen türde bir ifadeye uyarlanarak söz konusu olan kökçelerin I_{0i} , P_{0i} ve b_{0i} parametreleri hesaplandı.

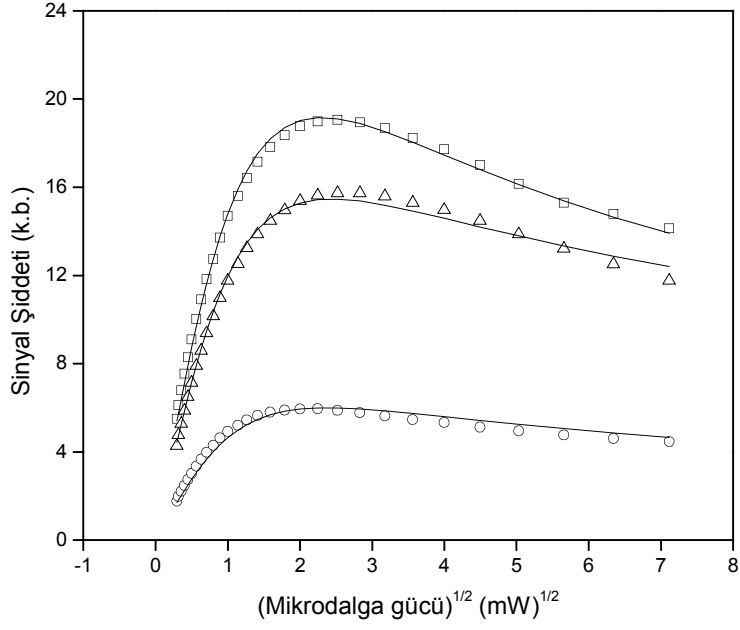
$$I = \sum_{i=1}^2 \frac{I_{0i} \sqrt{P}}{(\sqrt{1 + P/P_{0i}})^{b_{0i}}} \quad (4.1)$$

Bu yolla, ilgilenilen sıcaklıklarda elde edilen parametre değerleri Çizelge 4.3'te ve bu parametre değerleri kullanılarak oluşturulan eğriler ise Şekil 4.4 a ve b'de verilmiştir.

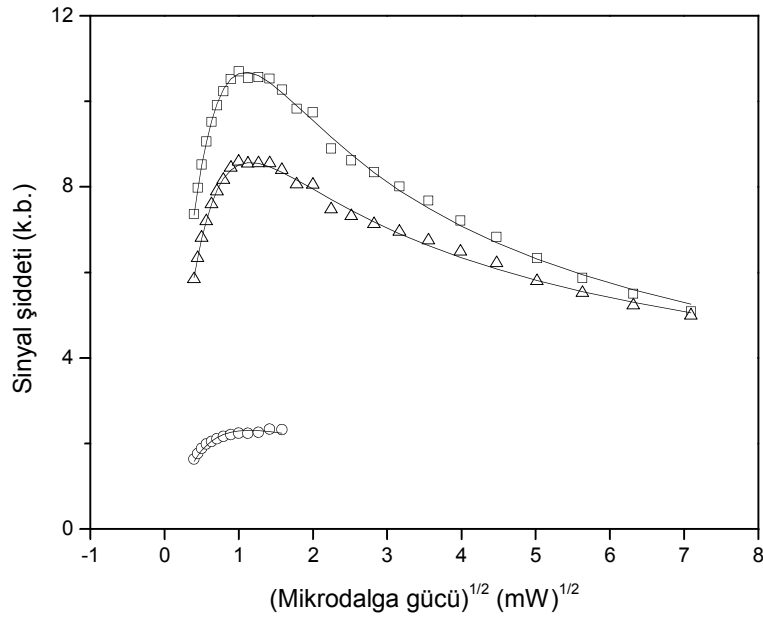
Çizelge 4.3. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin ölçülen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve hesapla bulunan spektrum alanına getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri.

Kökçe türü	Sıcaklık (K)	Yüzde katılım ağırlık oranı			Durulma parametresi (P_{0i})	Homojenizlik parametresi (b_{0i})
		I_{01}	I_{02}	I_{03}		
A	290	0.61	0.21	0.01	3.29 (±0.25)	1.65 (± 0.04)
	120	0.77	0.18	0.01	0.70 (±0.02)	1.60 (±0.01)
B	290	0.39	0.79	0.99	2.31 (±0.13)	1.39 (±0.02)
	120	0.23	0.82	0.99	0.57 (±0.02)	1.42 (±0.01)

a)



b)



Şekil 4.4. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için; a) oda (290 K), b) 120 K sıcaklıklarında elde edilen deneysel (sembol) ve Çizelge 4.3'de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan (sürekli eğriler) mikrodalga doyum bulguları (□) I₁; (○) I₂; (△) I₃

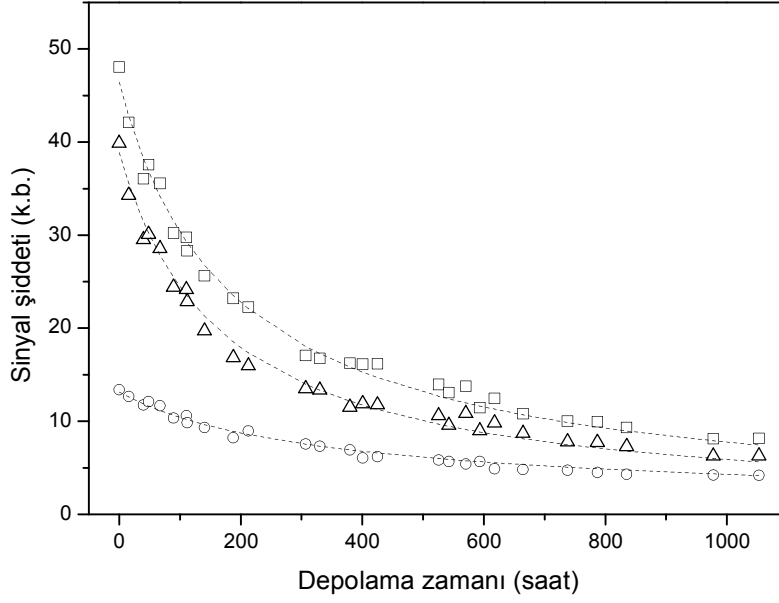
4.1.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri

Deneysel spektruma katkı getiren kökçe veya kökçelerin kararlılıkları, ışınlanmış örnekler laboratuvar koşullarında 290 K'de uzun süre bekletilerek sinyal şiddetlerinde ve spektrum alanında zamanla ortaya çıkan değişimler dikkate alınarak incelendi. Bu amaç için 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEM örneği 1052 saatlik bir süre boyunca ESR spektrometresinin kavitesinde konumu değiştirilmeden bekletilerek düzenli aralıklarla spektrumu kaydedildi. Depolama süresinde, spektrum şeklinde bir değişiklik olmadan öngörülen biçimde incelenen sinyal şiddetleri ile spektrum alanında azalmaların ortaya çıktığı belirlendi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.5 a ve b'de toplu olarak verilmiştir. Bu şekilden de görüldüğü gibi I_1 , I_3 sinyal şiddetleri ile temsil edilen spektrumun iki karakteristik rezonans piki ve spektrum alanı çok benzer bir sönüm davranışı sergileyerek ilk 200 saatlik bekletme zamanı içerisinde hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu bulgu, ışınlama sonucunda SEM örneğinde oluşan ve spektruma baskın katkı getiren kökçelerin kararsız olduğu şeklinde değerlendirildi. I_2 şiddetinin incelenen diğer niceliklere göre kısmen daha az hızlı sönüm davranışı sergilemesi ışınlama sonucunda SEM örneğinde spektrumun orta bölgesine, düşük ağırlıkta da olsa, katkı getiren daha kararlı başka bir araürünün de oluştuğunun bir göstergesi olarak algılandı. Bu bulgulara dayanılarak ve deneysel sönüm bulguları kullanılıp ikinci dereceden sönüm özelliği gösteren ve iki kökçenin varlığı esasına dayanan bir model yardımı ile katkı getiren kökçelerin oda sıcaklığındaki sönüm sabitleri hesaplandı. Başka deyimle izlenen rezonans tepe ve çukurları ile ilgili deneysel sinyal şiddeti bulguları, zamanla

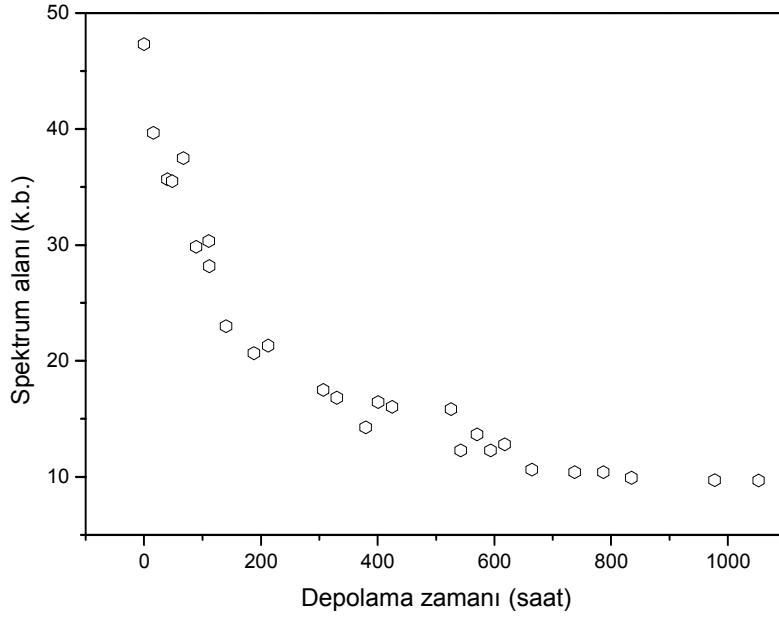
$$I = I_{A0} / (1 + I_{A0}k_A t) + I_{B0} / (1 + I_{B0}k_B t) \quad (4.2)$$

ifadesine uygun olarak değişen bir fonksiyona uyarlanarak katkı getiren kökçelerin izlenen sinyal şiddetlerine katılım ağırlık oranları yani I_{0A} , I_{0B} değerleri ve bu kökçelerin k_A ve k_B sönüm sabitleri hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.4 'de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.5. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği; a) (\square) I_1 , (\circ) I_2 , (\triangle) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın depolama zamanına bağlı değişimleri.

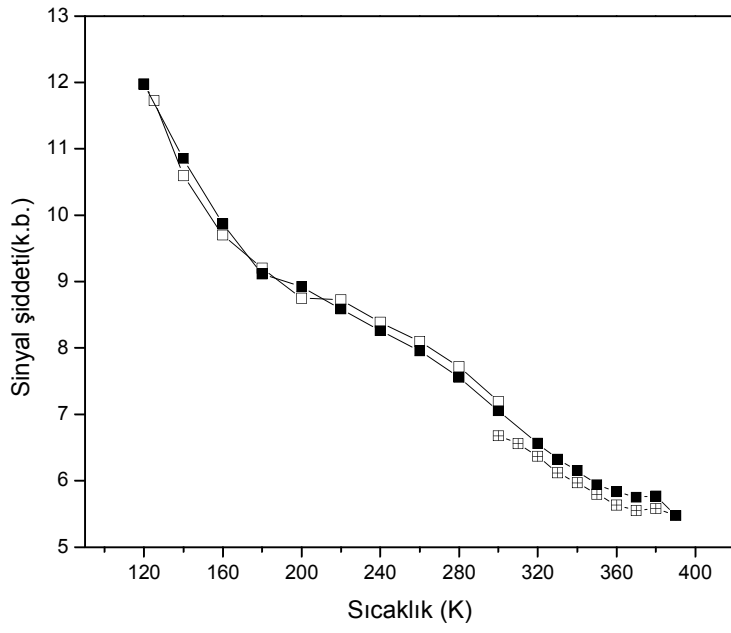
Çizelge 4.4. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için oda sıcaklığında gerçekleştirilen uzun erimli sönüm deneyi bulguları kullanılarak deneysel ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan sönüm sabitleri ve bu kökçelerin ölçülen sinyal şiddetlerine getirdikleri yüzde katılım ağırlık oranları.

Kökçe türü	Yüzde katılım ağırlık oranı			Sönüm sabiti (k) *10 ⁻⁵ (saat) ⁻¹	Uyum katsayısı r ²
	I ₀₁	I ₀₂	I ₀₃		
A	0.61	0.21	0.98	33.0 (±1.4)	0.9936
B	0.39	0.79	0.02	16.0 (±0.2)	

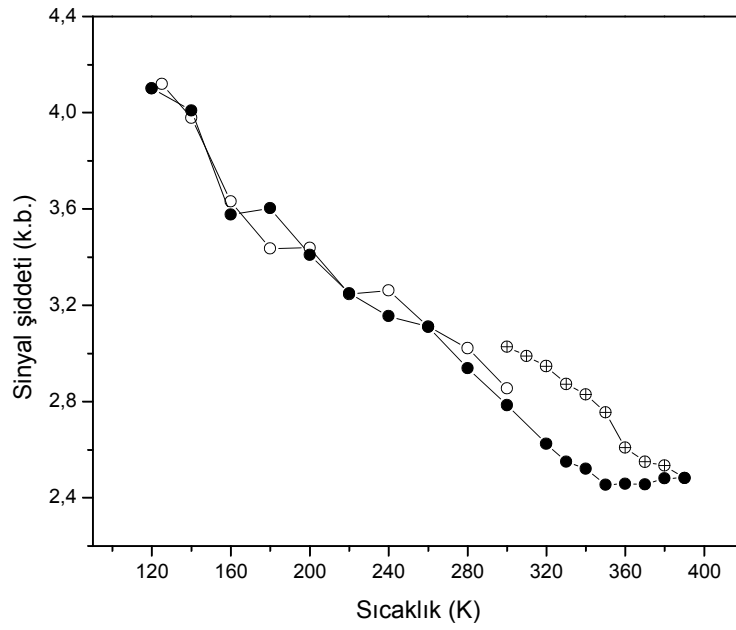
4.1.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri

Örnek sıcaklığının sinyal şiddetleri ve spektrum şekli üzerinde olası etkilerini incelemek için 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örneğin değişik sıcaklıklarda spektrumları kaydedildi. Bu amaçla örnek sıcaklığı 20 K adımlarla oda sıcaklığından başlanarak 125 K'e kadar düşürüldü ve daha sonra artırılarak 390 K'e getirildi ve yeniden oda sıcaklığına geri dönüldü. Bu çerçevede izlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanı için elde edilen bulgular Şekil 4.6 a, b, c, d ve e de ayrı ayrı verilmiştir.

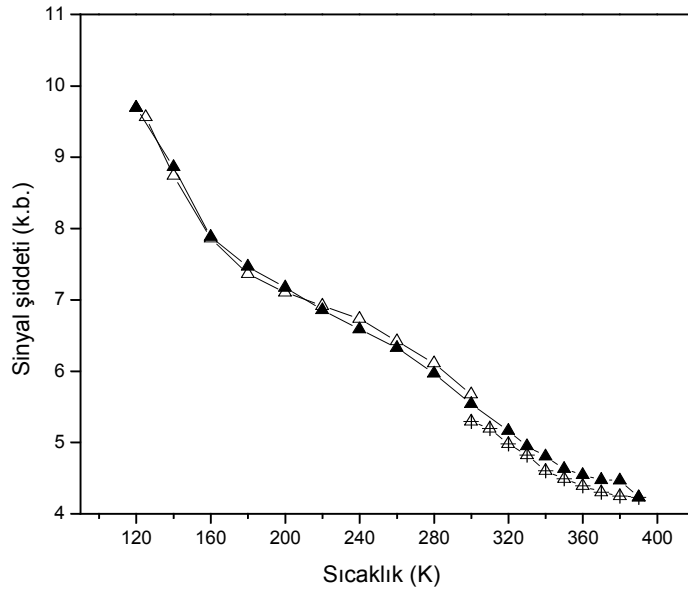
a)



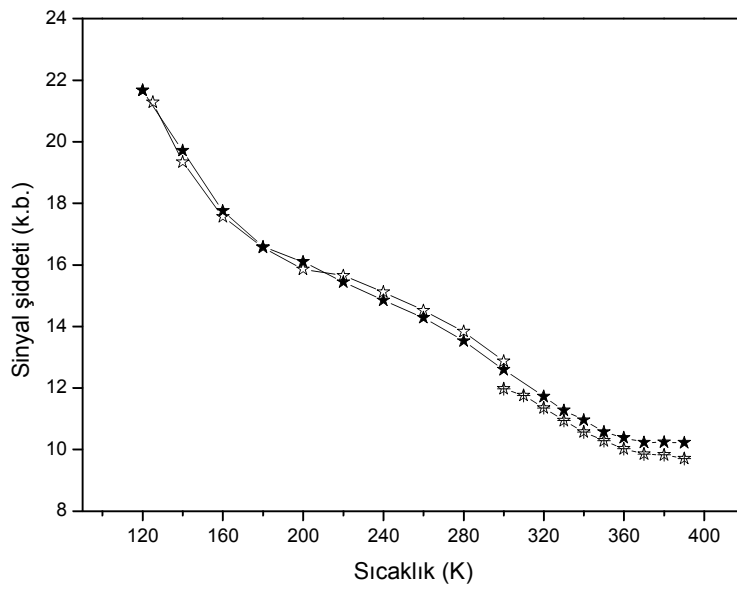
b)



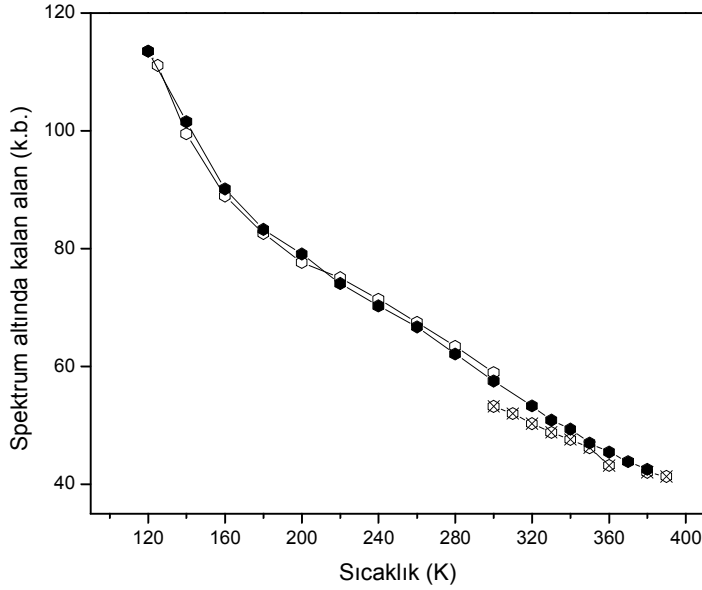
c)



d)



e)



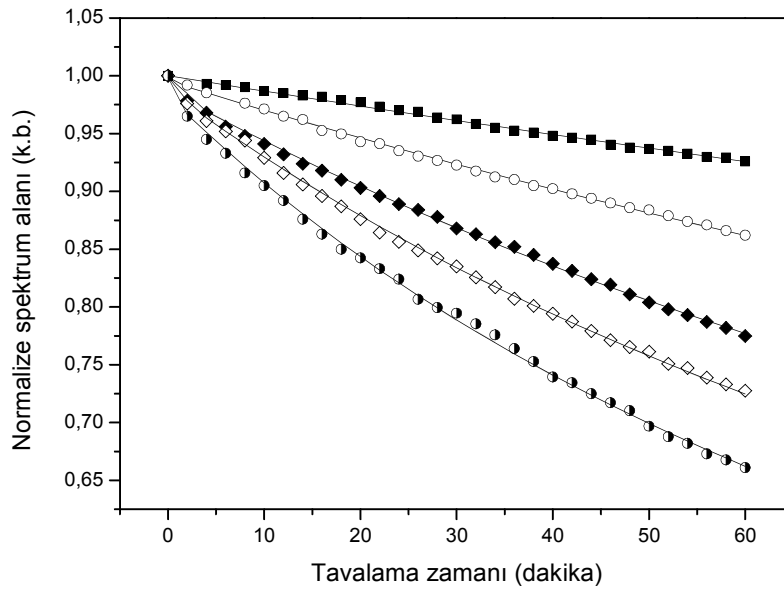
Şekil 4.6. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 , d) I_{13} sinyal şiddetlerinin, e) spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri. (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K→125 K); içi dolu semboller (125 →390 K); içi işaretli semboller (390 K→300 K)

İncelenen sıcaklık aralığında spektrumun genel şeklinde bir değişimin olmadığı, ancak paramanyetizmanın genel değişim kuralına uygun olarak sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının değiştiği görüldü. Oda sıcaklığında uzun erimde kararsız görünüm sergileyen radikalik araürün veya araürünlerin oda sıcaklığı üstündeki sıcaklıklarda bile belirli bir sönüme uğramadıkları ve ölçülen niceliklerin incelenen sıcaklık aralığında büyük ölçüde tersinir davranış sergiledikleri belirlendi.

4.1.1.6. Tavlama bulguları

Yüksek sıcaklıklarda radikalik araürünlerin sönümü, bunların kinetik özelliklerini belirlemek ve özellikle de sönüm aktivasyon enerjilerini hesaplamak için önemlidir. Gözlenen deneysel spektruma katkı getiren ve ışınlama sonucunda SEM'de oluşan radikalik araürünlerin yüksek sıcaklıklardaki kararlılıkları bu antibiyotiğin 350 K civarındaki endotermik faz geçiş bölgesinde tavlama deneyleri yapılarak incelendi. 16 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEM örneği beş kısma bölünerek beş ayrı örnek hazırlandı ve bu örnekler 320, 340, 360, 370 ve 390 K

sıcaklıklarında birer saat süre ile tavlandı. Tavlama süresi boyunca her iki dakikada bir örneğin tavlama sıcaklığındaki spektrumu kaydedildi. Bu şekilde kaydedilen spektrumlardan elde edilen sinyal şiddeti ve hesapla bulunan spektrum alan bulguları, izlenen niceliklerin tavlama zamanına ve tavlama sıcaklığına nasıl bağlı olduklarını belirlemek için kullanıldı. Beklendiği gibi, izlenen tüm niceliklerin tavlama süresi arttıkça azaldığı ve bu azalmanın tavlama sıcaklığı arttıkça çok daha belirgin hale geldiği gözlemlendi. Yer kazanmak ve veri yükünü azaltmak için bu kesimde yalnızca spektrum alanı ile ilgili tavlama bulgularına yer verilmiştir. Bu bağlamda elde edilen sonuçlar Şekil 4.7’de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği spektrum alanının beş değişik sıcaklıkta tavlama zamanına bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel; (Sürekli çizgiler) kuramsal. (■) 320 K; (○) 340K; (◆) 360K; (◇) 370K; (●) 390K

Yüksek sıcaklıklarda moleküler hareketlerin genlikleri arttığından radikalik araürünlerin hareket genlikleri de artar. Bu da söz konusu olan birimlerin daha hızlı bir biçimde sönmelerine neden olur. Şekil 4.7’den de görüldüğü gibi, örnekte bulunan radikalik araürünlerin sayısı ile orantılı bir nicelik olan spektrum alanının azalma hızı, tavlama zamanı ve tavlama sıcaklığı arttıkça artmakta ve 390 K’de en büyük değerine erişmektedir.

Oda sıcaklığında uzun erimli sönüm bulgularının değerlendirilmesinde olduğu gibi tavlama deneyleri sonucunda elde edilen sönüm bulguları da, farklı sönüm özelliğine sahip iki tür radikalik birimin varlığını öngören (4.2) bağıntısına uyarlanarak ilgili tavlama sıcaklıklarında kökçelerin sönüm sabitleri hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.5. Oda sıcaklığında 16 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri

Sıcaklık (K)	Kökçe türü	Sönüm sabiti (k) *10 ⁻⁵ (dak) ⁻¹	Uyum katsayısı (r ²)
320	A	289 (±6)	0.9960
	B	189 (±5)	
340	A	541 (±6)	0.9983
	B	382 (±7)	
360	A	811 (±5)	0.9974
	B	740 (±9)	
370	A	1115 (±11)	0,9966
	B	932 (±9)	
390	A	1628 (±18)	0,9975
	B	1314 (±10)	

Hesaplanan sönüm sabitleri incelendiğinde sıcaklık arttıkça kökçe sönüm sabitlerinin arttığı ve dolayısıyla kökçelerin yüksek sıcaklıklarda çok daha hızlı söndüğü görülmektedir. Ayrıca beklendiği gibi yüksek sıcaklıklardaki sönüm

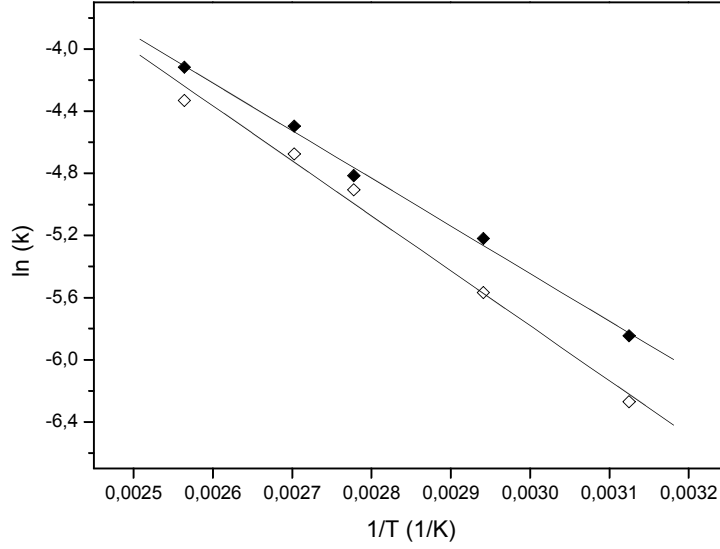
sabitlerinin oda sıcaklığındaki sönüm sabitlerinden kat kat daha büyük oldukları ortaya çıkmaktadır. İncelemenin yürütüldüğü tüm sıcaklıklarda B kökçesinin sönüm sabitinin A kökçesininkine göre daha büyük olduğu ve dolayısı ile, oda sıcaklığında olduğu gibi, B kökçesinin daha hızlı söndüğü anlaşılmaktadır. Çizelge 4.5'te verilen sönüm sabitleri kullanılarak hesaplanan kuramsal sönüm eğrileri (Şekil 4.7), değişik sönüm kinetiğine sahip iki farklı türde radikalik birimin varlığını esas alan modelin, SEM örneği için elde edilen yüksek sıcaklık tavlama bulgularını betimlemede çok başarılı olduğunu göstermektedir.

4.1.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri

E_a aktivasyon enerjisini, T mutlak sıcaklığı ve k da Boltzman sabitini göstermek üzere, kökçe sönüm sabiti (k) ile aktivasyon enerjisi (E_a) arasında

$$k = k_0 e^{-E_a / kT} \quad (4.3)$$

ifadesi ile verilen bir ilişki vardır (Şenvar, 1989). Bu bağıntıdan yararlanarak Çizelge 4.5'te verilen sönüm sabiti değerleri kullanılarak her iki kökçe türü için de $\ln k - 1/T$ grafiği oluşturuldu (Şekil 4.8). Bu grafikteki verilere en iyi uyan doğrular ve bu doğruların eğimleri belirlenerek spektruma katkı getiren kökçelerin aktivasyon enerjileri hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.8. Oda sıcaklığında 16 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (\diamond)A kökçesi [$y = 4,84 - 3538,7 \frac{1}{T}$], (\blacklozenge) B kökçesi [$y = 3,75 - 3065,7 \frac{1}{T}$]

Çizelge 4.6. Oda sıcaklığında 16 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneğinde oluşan kökçe türleri için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri

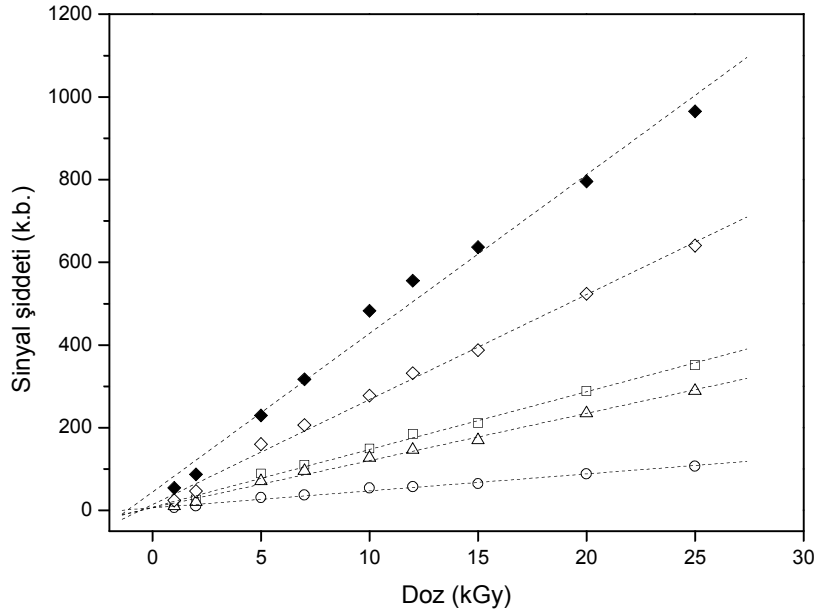
Kökçe türü	E_a (Sönüm aktivasyon enerjisi (kJ/mol))	Uyum katsayısı (r^2)
A	25.5 (± 0.8)	0.9964
B	29.1 (± 1.7)	0.9910

Çizelge 4.6 incelendiğinde, ışınlama ile SEM'de oluşan kökçelerin yüksek sıcaklık sönüm aktivasyon enerjilerinin birbirinden çok farklı olmadığı ve dolayısı ile yüksek sıcaklıklarda benzer sönüm kinetiğine sahip oldukları anlaşılmaktadır. Oysa; aynı kökçelerin oda sıcaklığında çok farklı sönüm kinetiğine uydukları görülmektedir.

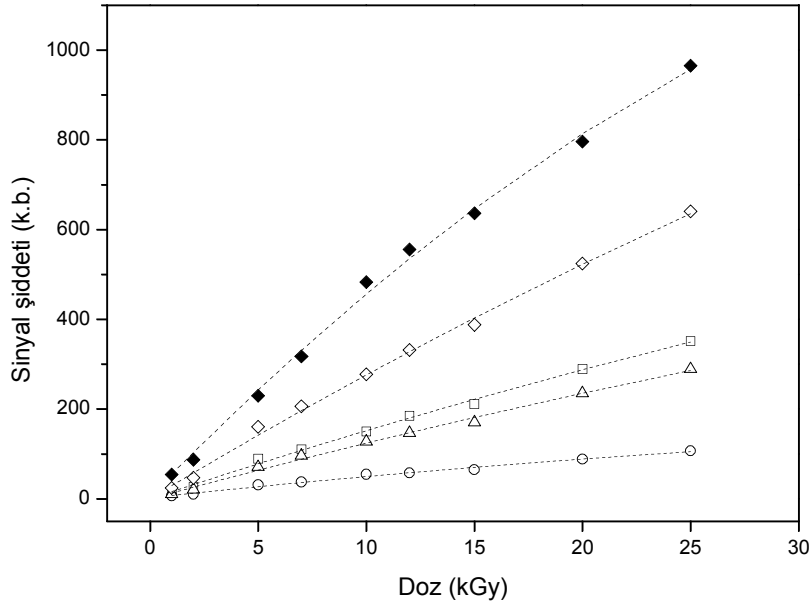
4.1.1.8. SEM'in dozimetrik özellikleri

ESR spektroskopisi, nitel algılamının yanında, radyasyon dozunu ölçmede de kullanılabilir. Dolayısı ile ESR tekniği yardımı ile SEM antibiyotiklerinin dozimetrik potansiyeli de belirlendi. Bu amaçla izlenen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının 1-25 kGy aralığında uygulanan doza bağlı olarak nasıl değiştikleri araştırıldı. Sinyal şiddetleri ve spektrum alanı ile ilgili deneysel bulguları en iyi betimleyen matematiksel fonksiyonlar belirlendi.

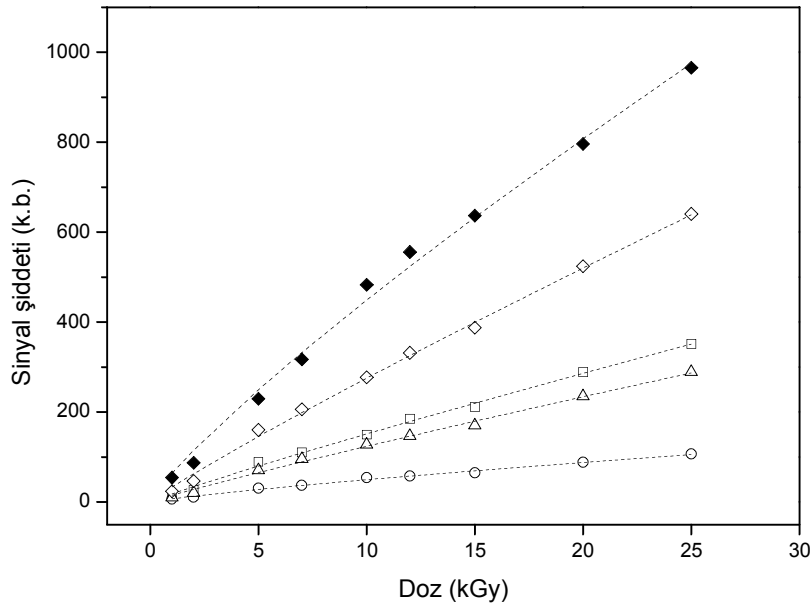
a) Doğrusal fonksiyon ($I = a + b D$)



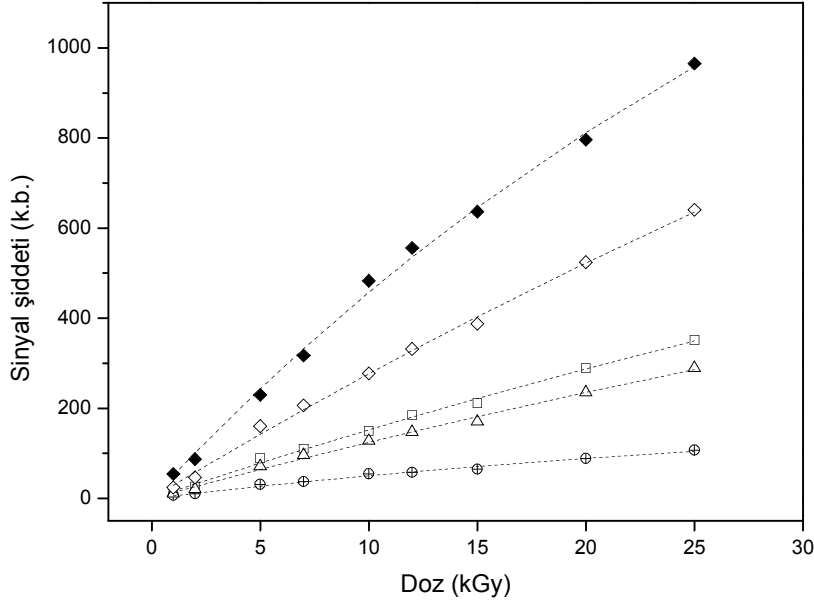
b) Kare fonksiyon ($I = c + dD + eD^2$)



c) Güç fonksiyonu ($I = fD^9$)



d) Üstel fonksiyon ($I=h(1-\exp(-iD))$)



Şekil 4.9. SEM örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan doza bağlı değişimleri. a) doğrusal; b) kare; c) güç; d) üstel fonksiyon. Semboller (deneysel); kesikli çizgiler (kuramsal). (□) I₁; (○) I₂; (△) I₃; (◇) I₁₃; (◆) Alan

Daha önce yapılan çalışmalarda, ışınlanmış farmasötiklerde soğrulan doz tahmini için dört farklı fonksiyon bu tez çalışmasında da denendi (Basly et al., 1998a, b, Yürüş and Korkmaz, 2005). Bu fonksiyonlar ve veri uyarlama yolu ile elde edilen kuramsal bulgular, deneysel karşı gelirleri ile birlikte, Şekil 4.9 a,b,c,d ve e'de ve bu yolla hesaplanan parametre değerleri de Çizelge 4.7'de toplu olarak verilmiştir.

Korelasyon katsayıları ve doz ölçüm aralığının alt sınırındaki doz öngörülerini bakımlarından değerlendirilerek, doğrusal fonksiyona karesel doz terimi eklenerek elde edilen fonksiyonun ölçülen sinyal şiddeti ve hesapla bulunan spektrum alan değerini en iyi betimleyen fonksiyon olduğu sonucuna varıldı. Spektrum alanının hesaplanmasında integral sınırlarının belirlenmesinde ortaya çıkabilecek olası belirsizlikler nedeniyle doz hesaplamasında ölçümü daha basit, güvenilir ve ilgilenilen doz bölgesinin alt sınırında bile yeterli şiddete sahip olan I₁₃ niceliğinin kullanılmasının daha doğru olacağı değerlendirildi. Bu amaçla, sözü edilen fonksiyonun ilgilenilen aralıkta (1-25 kGy) radyasyon dozu ölçümünde kullanılabilirliği geriye iz düşürme tekniği ile test edildi. Başka deyimle, uygulanan

ve D_u şeklinde ifade edilen her doz değerinde deneysel olarak ölçülen I_{13} sinyal şiddeti değeri kare fonksiyonda yerine konarak, Çizelge 4.7'de verilen parametreler yardımı ile, D_h şeklinde temsil edilen, doz değerleri hesaplandı. Bu

çerçevede elde edilen sonuçlar Çizelge 4.8'de verilmiş ve, $\frac{D_u - D_h}{D_u} * 100$, şeklinde

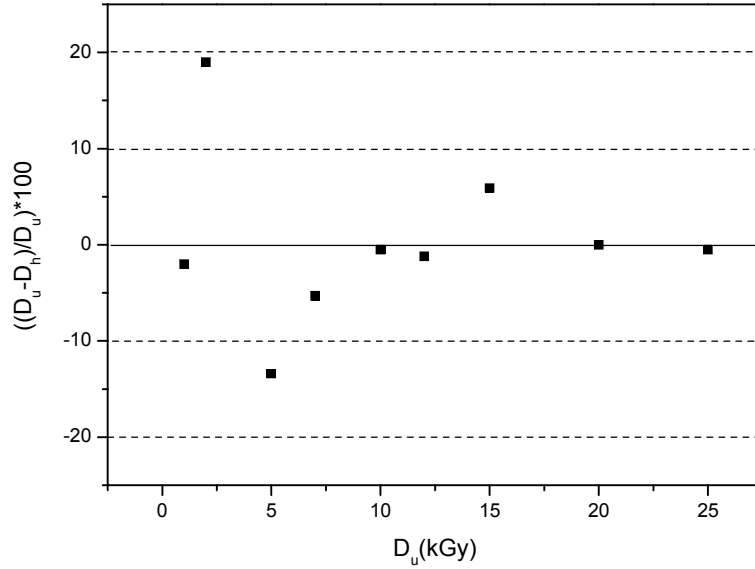
tanımlanan yüzde doz değişimleri de Şekil 4.10'da grafik halinde temsil edilmiştir. Bu grafikteki kesikli yatay çizgiler %10'luk yanılı payı limitlerini göstermektedir. Bu şekilden de görüldüğü gibi, SEM antibiyotiği kullanılarak ESR spektroskopisi yardımı ile 5 kGy'in üstündeki doz değerlerini, %10'un altındaki bir yanılı payı ile ölçmek olanaklıdır. Işınlama sonucunda oluşan radikalik birimlerin oda sıcaklığındaki bağıl olarak kararlı oldukları gerçeği de dikkate alınırsa SEM'in kaza ve endüstriyel dozlarını ölçmede dozimetrik malzeme olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

Çizelge 4.7. SEM örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve bunlar yardımı ile hesaplanan parametre değerleri.

$I_1:$	
$I = 7,89 (\pm 4,80) + 13,96 (\pm 0,36) D$	$(r^2=0,9953)$
$I = 0,24 (\pm 0,02) + 15,96 (\pm 0,16) D - 0,080 (\pm 0,008) D^2$	$(r^2=0,9970)$
$I = 18,30 (\pm 0,20) D^{0,92 (\pm 0,01)}$	$(r^2=0,9972)$
$I = 1384,30 (\pm 14,90) (1 - \exp(-0,012 (\pm 0,001)D))$	$(r^2=0,9971)$
$I_2:$	
$I = 6,50 (\pm 2,40) + 4,10 (\pm 0,20) D$	$(r^2=0,9868)$
$I = 2,60 (\pm 1,00) + 5,10 (\pm 0,8) D - 0,04 (\pm 0,01) D^2$	$(r^2=0,9918)$
$I = 7,50 (\pm 1,20) D^{0,82 (\pm 0,01)}$	$(r^2=0,9933)$
$I = 215,60 (\pm 3,70) (1 - \exp(-0,026 (\pm 0,001)D))$	$(r^2=0,9915)$
$I_3:$	
$I = 6,40 (\pm 4,40) + 11,40 (\pm 0,30) D$	$(r^2=0,9942)$
$I = 0,27 (\pm 0,02) + 13,00 (\pm 0,20) D - 0,06 (\pm 0,01) D^2$	$(r^2=0,9958)$
$I = 15,00 (\pm 0,20) D^{0,92 (\pm 0,01)}$	$(r^2=0,9962)$
$I = 1333,90 (\pm 14,40) (1 - \exp(-0,012 (\pm 0,001)D))$	$(r^2=0,9959)$
$I_{13}:$	
$I = 14,30 (\pm 8,85) + 25,39 (\pm 0,67) D$	$(r^2=0,9952)$
$I = 0,52 (\pm 0,04) + 29,00 (\pm 0,29) D - 0,14 (\pm 0,02) D^2$	$(r^2=0,9968)$
$I = 33,36 (\pm 0,36) D^{0,92 (\pm 0,01)}$	$(r^2=0,9971)$
$I = 2518,40 (\pm 27,90) (1 - \exp(-0,012 (\pm 0,001)D))$	$(r^2=0,9969)$
Spektrum alanı:	
$I = 44,68 (\pm 2,34) + 38,36 (\pm 1,61) D$	$(r^2=0,9860)$
$I = 5,56 (\pm 0,01) + 49,76 (\pm 1,53) D - 0,47 (\pm 0,08) D^2$	$(r^2=0,9972)$
$I = 64,00 (\pm 5,94) D^{0,85 (\pm 0,03)}$	$(r^2=0,9950)$
$I = 2037,50 (\pm 250,10) (1 - \exp(-0,025 (\pm 0,004)D))$	$(r^2=0,9974)$

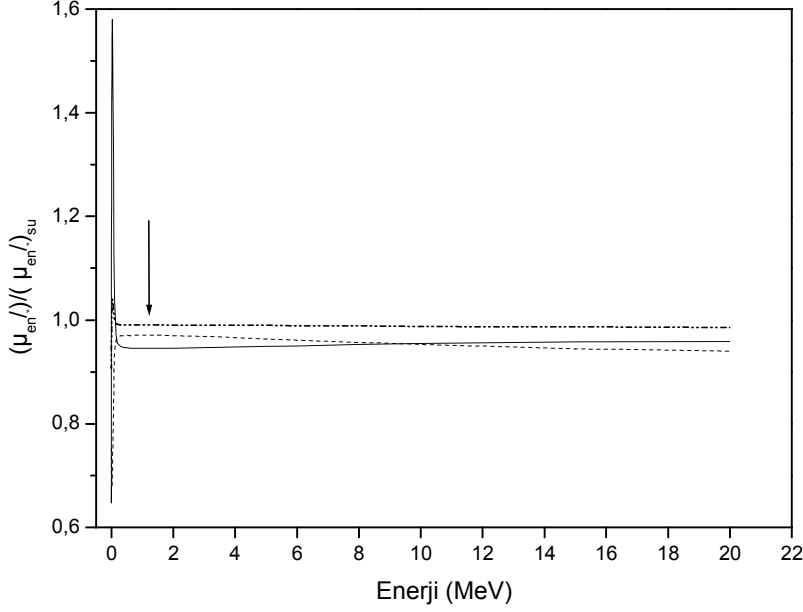
Çizelge 4.8. Işınlanmış SEM örneği ESR spektrumundan ölçülen I_{13} sinyal şiddeti değerleri esas alınıp $I=c+dD+eD^2$ türünde bir kare doz fonksiyonu kullanılarak geriye izdüşüm yöntemi ile hesaplanan (D_h) ve bunlara karşı gelen uygulanan (D_u) doz değerleri bunlar arasındaki yüzde farklar.

Fonksiyon	Uygulanan doz [D_u (kGy)]	Hesaplanan doz [D_h (kGy)]	Yüzde doz farkı [ΔD]
$I=c+dD+eD^2$	1.00	1.02	- 2.0
	2.00	1.62	+ 19.0
	5.00	5.67	- 13.4
	7.00	7.37	- 5.3
	10.00	10.05	- 0.5
	12.00	12.14	- 1.2
	15.00	14.12	+ 5.9
	20.00	20.00	0.0
	25.00	25.13	- 0.5



Şekil 4.10. SEM örneği ESR spektrumundan ölçülen I_{13} sinyal şiddetleri kullanılarak, doza kare şeklinde bağlı bir fonksiyon yardımı ile hesaplanan (D_h) doz değerlerinin uygulanan (D_u) dozlarından olan yüzde farkların uygulanan doza bağlı değişimleri.

Bir bileşiğin kaza dozimetresi olarak sağlık alanında kullanılabilmesi için, o bileşiğin doku eşdeğeri olması istenir. Bu düşünceden hareketle, 0-20 MeV enerji aralığında, SEM örneği kütle-enerji soğurma katsayısı (μ_{en}/ρ), bileşiği oluşturan elementlerin yapı içindeki yüzde ağırlık oranları belirlenerek bu elementler için Seltzer (1993) ve Hubbel (1982) tarafından çizelge halinde verilen kütle-enerji soğurma katsayıları kullanılarak gene bu kaynaklarda ifadesi verilen (2.3) bağıntısı yardımıyla hesaplandı. 0-20 MeV aralığında foton enerjileri için SEM antibiyotisinin hesaplanan μ_{en}/ρ kütle-enerji soğurma katsayıları suyun kütle-enerji soğurma katsayısının aynı enerjideki değerine bölünerek elde edilen bağlı değerlerin foton enerjisi ile nasıl değiştiği araştırıldı. Benzer işlemler yumuşak doku ve alanin için de yapılarak elde edilen bulgular aynı grafikte temsil edildi. Sonuçlar Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.11. SEM örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjilerine bağlı değişimleri. Ok işareti SEM örneklerinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV ortalama gama enerjisini göstermektedir. (·-·-·) yumuşak doku; (-----) alanin; (—) SEM.

Şekilden de görüldüğü gibi 250 keV'un üstündeki foton enerjilerinde SEM'in kütle enerji soğurma katsayısı alanin ve yumuşak dokununkinden çok farklı değildir. 10 MeV civarında SEM ve alaninin kütle-enerji soğurma katsayılarının benzer değerlere sahip oldukları bu enerjinin üstünde ise SEM'in kütle enerji soğurma katsayısının yumuşak dokuya çok daha yakın olduğu görülmektedir. Ancak, yapısında % 8,77 ağırlık oranında kükürt bulunan SEM'in kütle-enerji soğurma katsayısının 250 keV- 20 MeV'luk foton enerjisi aralığında az da olsa enerjiye bağlı olduğu görülmektedir.

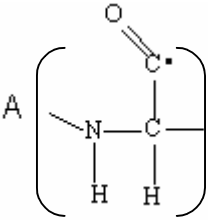
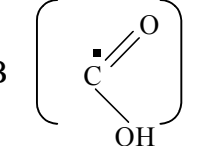
Bir örneğin dozimetrik potansiyelini belirleyen önemli özelliklerinden biri de o örneğin radyasyon verimidir. Verim soğrulan 100 eV'luk radyasyon enerjisi başına oluşan araürünlerin sayısı olarak tarif edilir ve G harfi ile gösterilir. Bu amaca yönelik olarak aynı doz değerinde (25 kGy) ışınlanmış ve aynı kütleye sahip SEM ve dl-alanin örneklerinin aynı spektrometre koşullarında kaydedilen ESR spektrumlarının altında kalan alanlar çift integral alma tekniği ile hesaplanarak kıyaslandı. Alanin için bilinen G değeri kullanılarak SEM'in G değeri hesaplandı ve bunun 0,32 olduğu belirlendi. Bu değer literatürde birçok organik bileşik için elde

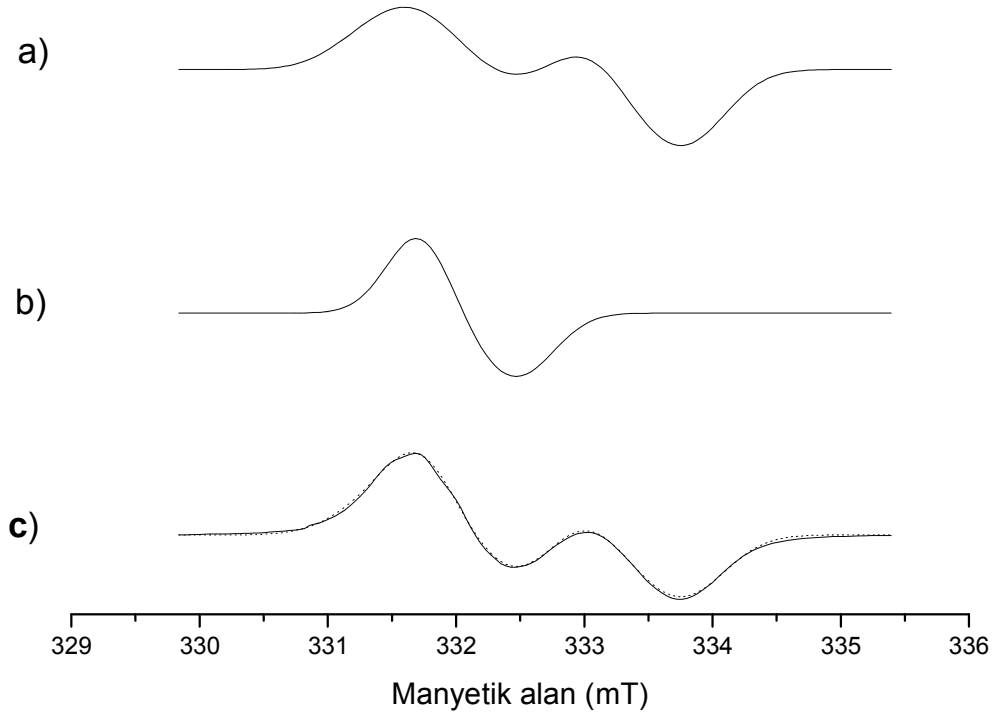
edilen G değerine çok yakın olmakla birlikte alaninin G değerine göre oldukça küçüktür.

4.1.1.9. Spektrum Benzetişim Bulguları

Işınlama ile SEM örneğinde oluşan kökçe veya kökçelerin türlerini, yapılarını ve bağıl ağırlık oranlarını belirlemek için modeller oluşturularak laboratuvarımızda geliştirilen bir bilgisayar programı yardımı ile benzetişim hesapları yapıldı. 10 kGy doz değerinde ışınlanan ve spektrumu oda sıcaklığında kaydedilen bir örnek için elde edilen sinyal şiddeti verileri benzetişim hesaplarında girdi olarak kullanıldı. Hesaplamalar farklı tür ve yapıya sahip iki kökçenin varlığı üzerine kurulan bir modelle SEM'in deneysel ESR spektrumunun başarılı bir biçimde açıklanabileceğini gösterdi. IR bulguları ile de uyumlu olmak üzere, bu radikalik yapıların β -laktam karbonil karbonu ile aynı halkadaki azot atomu arasındaki C-N bağının ve kükürt içeren altı elemanlı halkada yer alan karbon ile bu halkaya bağlı karboksil grubunun karbon atomu arasındaki C-C bağının kırılması sonucu oluşan ve bu çalışmada sırasıyla, A ve B olarak belirtilen, kökçelerin oluştuğu önerisi yapıldı. A kökçesinde karbon üzerinde yerleşmiş çiftlenmemiş olan elektron β -laktam halkasının diğer karbonuna bağlı β protonu ile etkileşerek aşırı ince yapı gösterirken B kökçesinin aşırı ince yapı etkileşmesi göstermediği değerlendirildi. SEM'in katı örgüsündeki yönelimlerinden dolayı her iki kökçenin de yönser g faktörüne sahip oldukları belirlenmiştir. Spektrum benzetişim hesapları sonucu önerilen kökçe türleri için elde edilen spektroskopik parametreler ile katkı getiren kökçelerin yüzde derişimleri Çizelge 4.9'da, türetilen parametre değerleri kullanılarak hesaplanan kuramsal spektrumlar da Şekil 4.12'de verilmiştir.

Çizelge 4.9. İki farklı kökçenin varlığını esas alan bir modelle yürütülen spektrum benzetişim hesapları sonucunda ışınlanmış SEM'de oluşan kökçelerin türleri ve bunların spektroskopik parametreleri ile yüzde derişim oranları için elde edilen sayısal değerler.

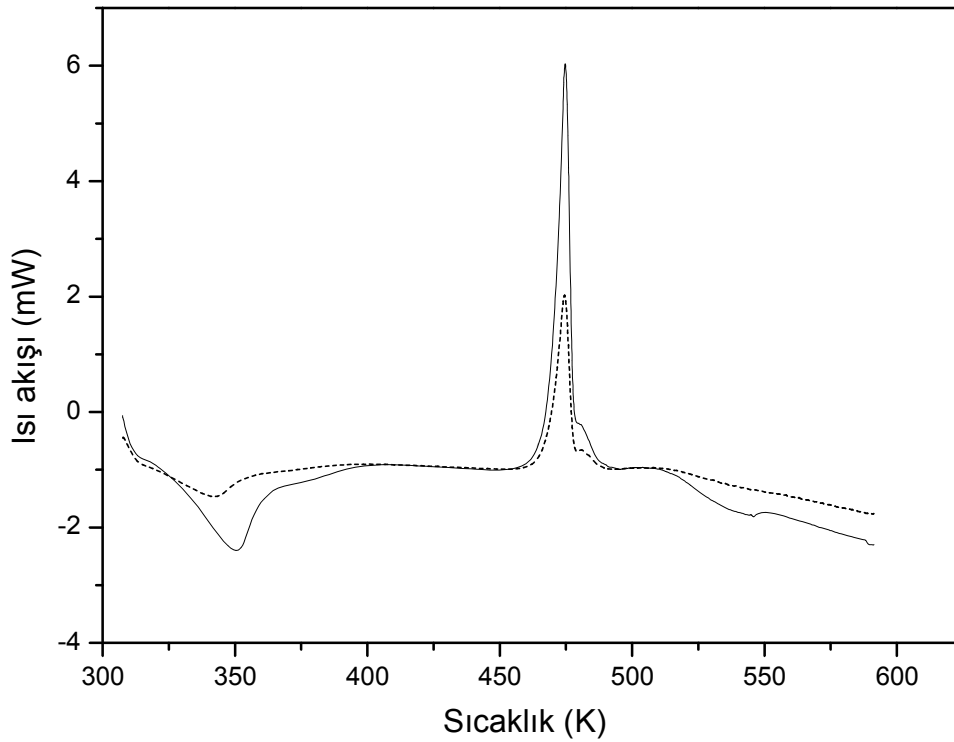
Kökçe türü	Spektroskopik parametreler					Yüzde derişim
	g_{xx}	g_{yy}	g_{zz}	$\Delta H_{PP}(mT)$	$A(mT)$	
A 	2.0095	2.0061	1.9975	1.34	2.16	0.74
B 	2.0033	2.0056	2.0079	0.79	----	0.26



Şekil 4.12. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEM örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektrumlar. a) A kökçesi; b) B kökçesi; c) (—) deneysel ve (-----) kuramsal toplam

4.1.2. DSC bulguları

Işınlamanın SEM örneği DSC karakteristikleri üzerine olan etkileri de incelendi. SEM'in kristal suyunun yapıdan ayrılmasıyla başka deyimle dehidrasyonu nedeniyle 343 K'de ortaya çıkan endotermik ve yapının ayrışması başka deyimle dekompozisyonu nedeniyle de 463 K'de gözlenen bir ekzotermik ısıl pikinin olduğu bilinmektedir (Kaneniwa and Otsuka, 1984). Işınlanmamış ve bu çalışmada erişilen en yüksek doz değeri olan 25 kGy doz değerinde ışınlanmış eşit kütleli SEM örneklerinin 308-580 K sıcaklık aralığında, kuru azot atmosferinde dakikada 10 K ısıtma hızıyla DSC termogramları kaydedilerek, ışınlamanın SEM'in bu karakteristik geçiş sıcaklıkları üzerine olan etkileri araştırıldı. Işınlanmamış ve ışınlanmış örnekler için kaydedilen termogramlar Şekil 4.13'te birlikte verilmiştir.



Şekil 4.13. Işınlanmamış (sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (kesikli çizgi) SEM örnekleri için kaydedilen DSC termogramları.

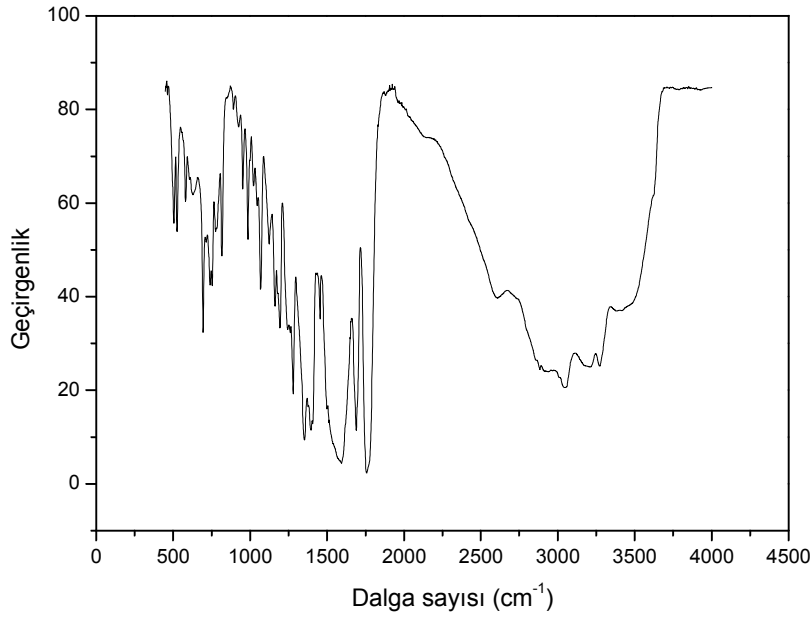
Şekilden de görüldüğü gibi; ışınlama; ayrışma sıcaklığında belirgin bir değişikliğe neden olmazken dehidrasyon sıcaklığının daha düşük değerlere doğru kaymasına neden olmaktadır. Bu kayma ışınlama ile SEM'in moleküler yapısında ortaya çıkan

küçük ölçekli bir moleküler yıkımdan ileri gelmektedir. Bu ölçekteki moleküler bir yıkımın tüm moleküllerin ayrışmasının olduğu sıcaklığı etkilemesi ve bunun ölçülebilir boyutlarda olması düşünülemez.

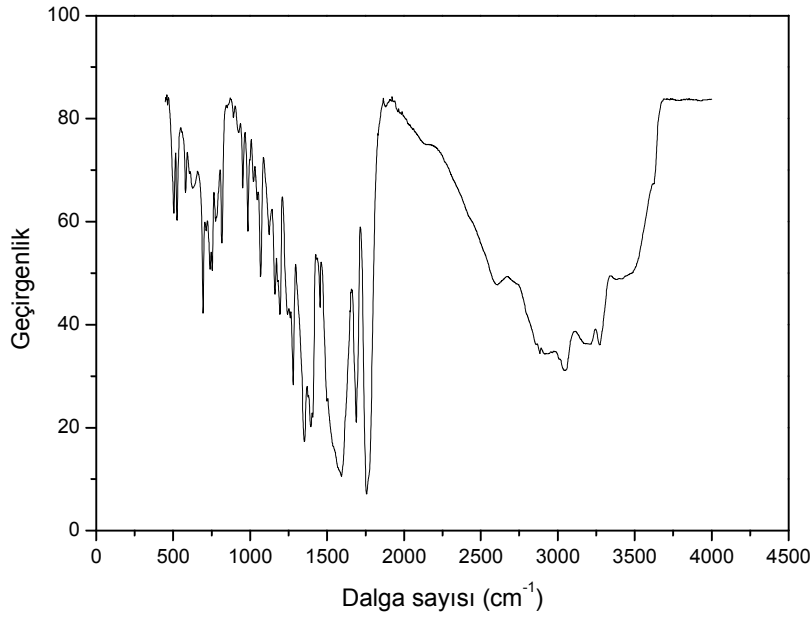
4.1.3. IR bulguları

Işınlamanın yarattığı moleküler yıkımın belirlenmesine yönelik tekniklerden birisi de kızılötesi spektroskopisi olabileceği düşüncesiyle ışınlanmamış ve en yüksek doz değerinde (25 kGy) ışınlanmış örneklerin spektrumları FT-IR spektrometresi ile kaydedilip kıyaslandı. Bu amaçla ışınlanmamış ve ışınlanmış SEM örnekleri, KBr ile iyice karıştırılıp harmanlandıktan sonra yüksek basınçta preslenerek SEM/KBr diskleri hazırlandı ve bu disklerin IR spektrumları kaydedildi. Bu yolla elde edilen iki spektrum Şekil 4.14 a ve b' de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.14. SEM örneği için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış.

SEM'in önemli IR bantları şunlardır: 3500-3000 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan ve H_2O molekülünün OH grubu ile NH amid bağından kaynaklanan geniş bant; 2600 cm^{-1} 'de ortaya çıkan ve $+\text{NH}_3$ 'den ileri gelen geniş bant; β -laktam halkasında ve amid grubunda yer alan C=O bağları ile ilgili 1760 cm^{-1} ve 1690 cm^{-1} C=O gerilme bantları; 1600-1400 cm^{-1} aralığında görülen çok geniş bant; çözünmemiş 1550 cm^{-1} bandı ve 820- 690 cm^{-1} aralığında yer alan ve aromatik halkanın düzlem dışı titreşimlerini de içerecek şekilde yapıya ait birçok titreşim kaynaklı bant (Marrel,1975).

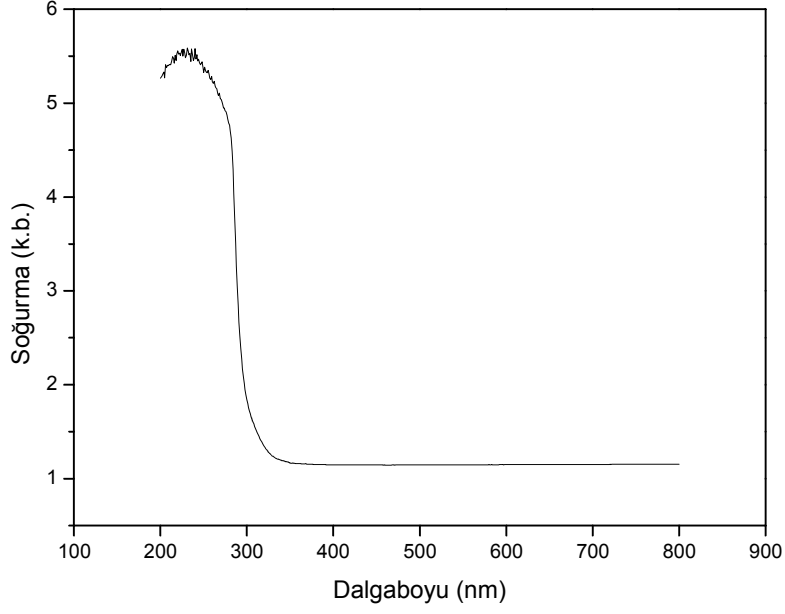
Işınlamanın IR spektrumu üzerine olan etkisini anlamak için yukarıda sözü edilen bantların pik yükseklikleri, geçişimin maksimum olduğu 880 cm^{-1} ve 2035 cm^{-1} bantları arasına çizilen referans çizgisine göre ölçüldü. Ölçüm sonucu elde edilen değerler ışınlamadan etkilenen ve etkilenmeyen bantların belirlenmesinde kullanıldı. Işınlanmamış ve ışınlanmış örnekler arasındaki kütle farkından ve kayıt koşullarından kaynaklanabilecek olası pik yüksekliği farklarını ortadan kaldırmak

ve güvenilir sonuçlar elde etmek için ışınlanmamış ve ışınlanmış örneklerin pik yükseklikleri kendi içlerinde oranları oluşturularak kıyaslandı. 954 cm^{-1} , 1162 cm^{-1} ve 1195 cm^{-1} bantlarının ışınlamadan etkilenmeyen bantlar olduğu bulundu. Bu bantlar dikkate alınarak yapılan değerlendirmede β -laktam halkasına ait 1759 cm^{-1} ve karboksil grubuna ait 1594 cm^{-1} C=O gerilme bantlarının ışınlamadan en çok etkilenen iki bant olduğu saptandı. Bu bulguya dayanarak ışınlama sonucunda SEM molekülünde β -laktam halkasının açıldığı ve karboksil grubunun da molekülden ayrıldığı değerlendirildi. Bu molekül yıkımlarının ışınlanmış örnekte farklı spektroskopik özelliklere sahip radikal yapısında iki farklı birimin ortaya çıkmasına neden olduğu sonucuna varıldı.

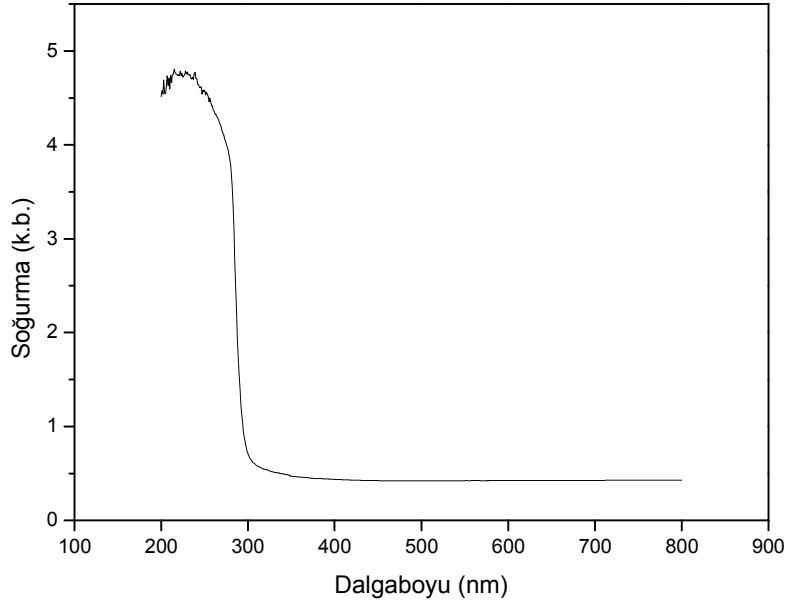
4.1.4. UV bulguları

Radyolitik araürünlerin oluşmasından dolayı ışınlanmış SEM'de çıplak gözle bile fark edilebilir bir renk değişikliğinin olduğu belirlendi. Sararma şeklinde ortaya çıkan bu renk değişiminin derecesi uygulanan doza bağlı olduğu, uygulanan doz arttıkça renklenmenin derecesinin de arttığı gözlemlendi. Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin doygun çözeltileri hazırlanarak bu çözeltilerin pH değerleri ölçüldü ve sırasıyla 5.4 ± 0.1 ve 5.0 ± 0.1 değerleri elde edildi. Aynı çözeltilerin UV spektrumları da 200-800 nm dalgaboyu aralığında kaydedildi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.15'te verilmiştir. Şekil 4.15'te verilen spektrumlar değerlendirilerek ışınlamanın SEM örneği sulu çözeltisinin ne UV soğurganlığında ne de en fazla soğurmanın olduğu λ_{max} değerinde ölçülebilir düzeyde bir değişimin olmadığı sonucuna varıldı. Bu sonuca dayanarak, UV spektroskopisinin 25 kGy doz değerinde ışınlanmış bu örnekte bile oluşan moleküler yıkımı algılamada yeterli olmadığı değerlendirildi. Optik spektroskopi ile yapılacak ölçümün bu amaca daha uygun olabileceği sonucuna varıldı.

a)



b)



Şekil 4.15. SEM örneği UV soğurma spektrumları. a) ışınlanmamış, b) 25kGy doz değerinde ışınlanmış.

4.2. Seftriakson Disodyum (SEDS) İçin Elde Edilen Bulgular

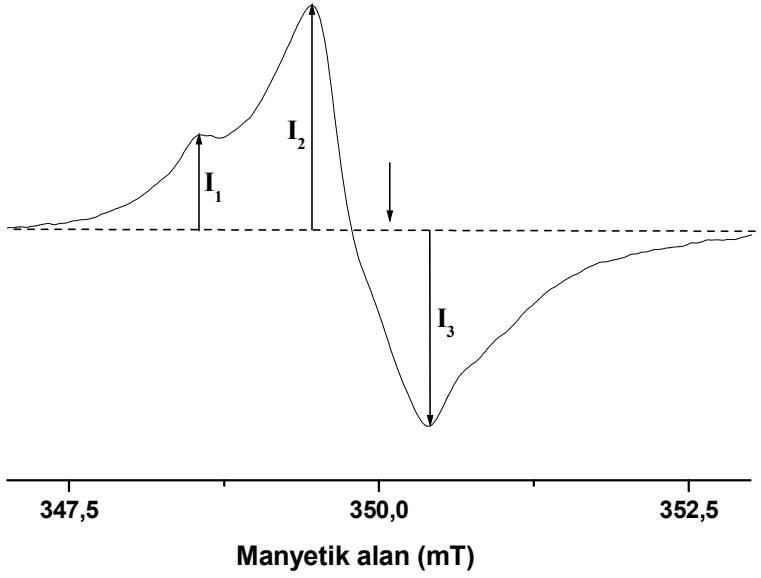
4.2.1. ESR bulguları

4.2.1.1. Işınlanmamış SEDS'in ESR spektrumu

SEM örneğinde olduğu gibi bu örneğin de ışınlamadan önce sinyal verip vermediği araştırıldı. Işınlanmamış SEDS'in ne oda sıcaklığında ne de 77 K'de ESR sinyali vermediği belirlendi.

4.2.1.2. Işınlanmış SEDS'in ESR spektrumu

Parçacık büyüklüğü 100 µm veya daha altında olan toz halindeki SEDS örnekleri değişik doz değerlerinde gama ile ışınlandı ve mümkün olan en kısa zamanda spektrometrenin bulunduğu yere taşınarak ESR spektrumları kaydedildi. Işınlanmış SEDS örneği ESR spektrumunun; gama ile ışınlanmış bir çok sefalosporinde gözlenen (Yürüş and Korkmaz, 2005, Onori et al., 1996, Basly et al., 1998a, Basly et al., 1999, Liman et al., 2005, Crucq, 1994) çözünmemiş dublet görünümündeki ESR spektrumundan farklı olarak, düşük manyetik alanlarda ortaya çıkan bir omuz ve merkezdeki geniş yarı eğri genişliğine sahip singlet görünümündeki şiddetli sayılabilecek bir rezonans geçişinden oluştuğu belirlendi. Oda sıcaklığında (290 K) 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu Şekil 4.16'da verilmiştir. Bu şekilden de görüldüğü gibi, merkezdeki rezonans geçişi aşırı ince yapı hakkında çok az bilgi içeren ve birden çok rezonans eğrisinin üst üste binmesi ile oluşan tipik bir toz örneği spektrumudur. Rezonans eğrisi tepe ve çukurlarına karşılık gelen spektroskopik yarılama çarpanları ($g_1 = 2.0125$, $g_2 = 2.0074$ ve $g_3 = 2.0021$) ile tepe ve çukurlar arasındaki manyetik alan farklarının ($\Delta H_{13} = 1.81$, $\Delta H_{23} = 0.92$ mT) organik kökçeler için rapor edilmiş olan tipik değerler aralığına düştüğü ve 2-25 kGy'lik radyasyon dozu bölgesinde spektrum şeklinin ışınlama dozundan bağımsız olduğu saptandı.



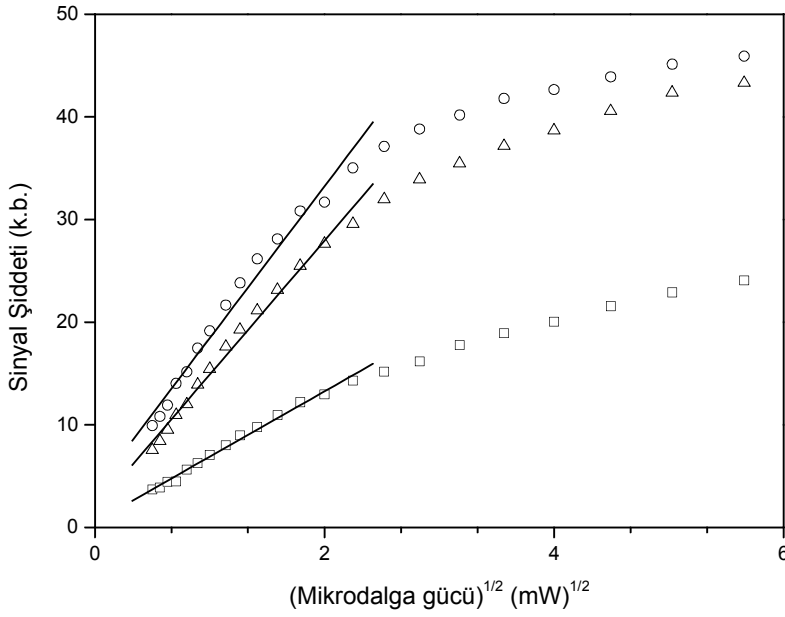
Şekil 4.16. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti, g değeri 2.0036 olan DPPH'nin standardına karşılık gelen manyetik alan değerlerini göstermektedir.

4.2.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri

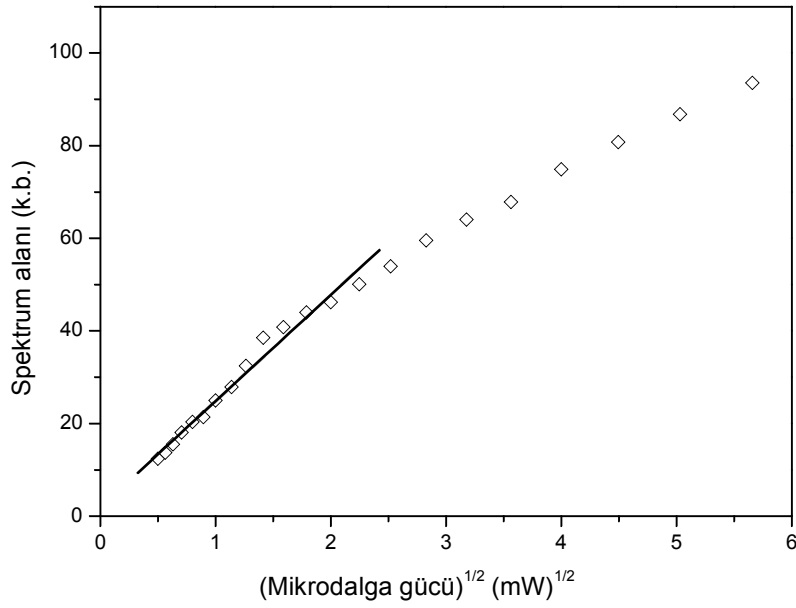
Işınlama sonucu örnek içerisinde oluşan kökçelerin MD gücüne göre olası doyum davranışı farklarından yararlanarak, bunların türleri ilgili bilgiler elde etmek için 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneğinin MD doyum davranışı hem oda (290 K) hem de 120 K sıcaklığında incelendi. Kaydedilen ESR spektrumlarından izlenen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ölçüldü ve çift integral tekniği yardımı ile soğurma spektrumu altında kalan alan hesaplandı. Elde edilen bulgular grafik halinde Şekil 4.17 a, b ve 4.18 a, b'de verilmiştir. Bu şekillerden de görüldüğü gibi izlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanları hem oda hem de 120 K'de homojen olmayan doyum davranışı sergilemektedirler. Ayrıca beklendiği gibi 120 K'de sinyal şiddetleri ve spektrum alanı, oda sıcaklığına göre, daha düşük güç değerlerinde doyuma eriştikleri görülmektedir. Diğer yandan, her iki sıcaklıkta da, izlenen niceliklerin düşük güç değerlerinde çizgisel olarak arttıkları ancak artış hızlarının farklı olduğu ayrıca farklı güç değerlerinde doyuma eriştikleri ortaya çıkmaktadır.

Bu durum, gama ışınlaması sonucunda SEDS'te farklı MD doyum karakteristiği sergileyen birden fazla türde kökçe oluştuğuna işaret etmektedir. Bu gözlem; elde edilen deneysel MD doyum bulguları, oda sıcaklığında 0.25–5.00 mW, 120 K sıcaklığında ise 0.125–1.00 mW MD gücü aralığında gücün kareköküne doğrusal olarak bağlı olan fonksiyonlar kullanılarak veri uyarlama işlemleri yapıp değerlendirildi ve bu yolla, söz konusu olan doğruların eğimleri hesaplandı. Doğrularla ilgili olarak elde edilen parametre değerleri Çizelge 4.10 ve 4.11'de ve bu parametreler kullanılarak elde edilen doğrular da Şekil 4.17 ve 4.18'de verilmiştir.

a)

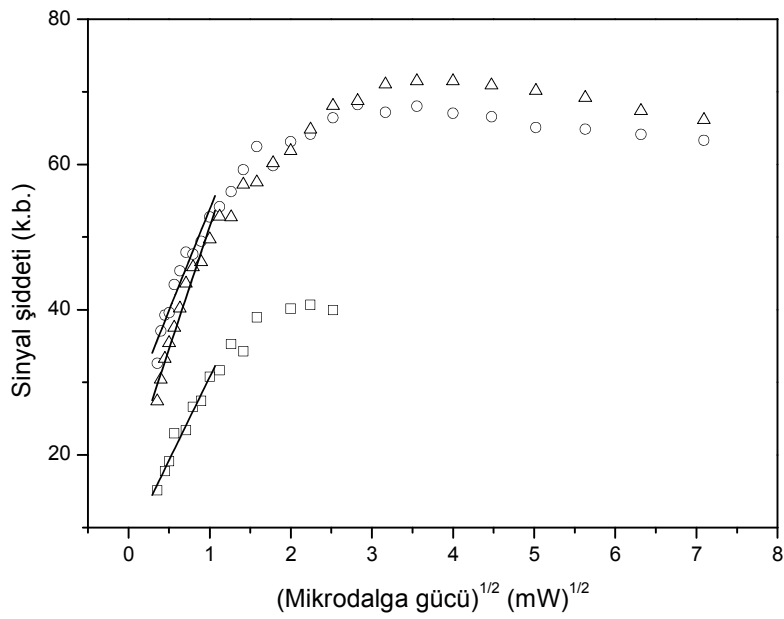


b)

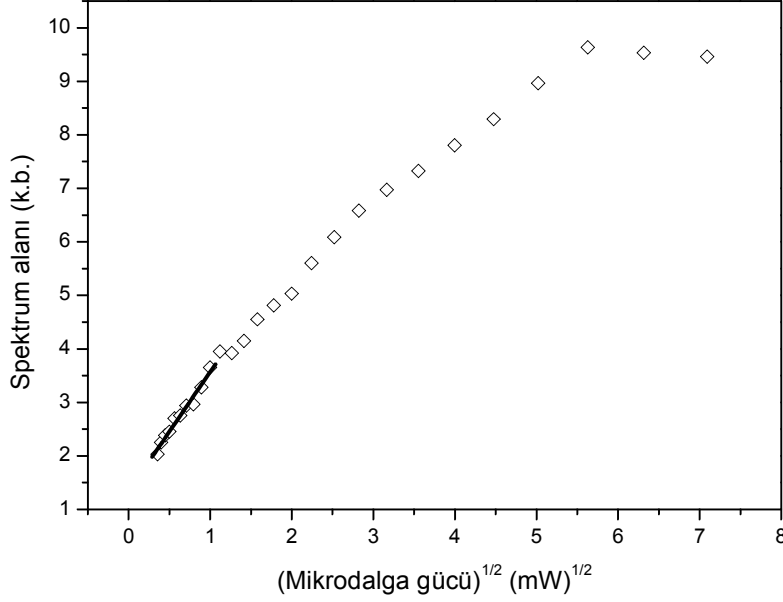


Şekil 4.17. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) (\square) I_1 , (\circ) I_2 , (\triangle) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın oda sıcaklığında (290 K) MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde, veri uyarlama yoluyla belirlenen kuramsal doğrular

a)



b)



Şekil 4.18. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) (\square) I_1 , (\circ) I_2 , (\triangle) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın 120 K sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük güç bölgesinde, veri uyarılma yoluyla belirlenen kuramsal doğrular

Çizelge 4.10. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddeti değerleri ile hesaplanan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.

$I_1 = 0,52 (\pm 0,02) + 6,36 (\pm 0,15) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9929)$
$I_2 = 3,65 (\pm 0,29) + 14,79 (\pm 0,61) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9799)$
$I_3 = 1,84 (\pm 0,22) + 13,05 (\pm 0,29) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9890)$
$I_{\text{alan}} = 1,90 (\pm 0,20) + 22,9 (\pm 0,90) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9792)$

Çizelge 4.11. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği için 120 K sıcaklığında kaydedilen deneysel ESR spektrumundan belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün kare kökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri

$I_1 = 7,84 (\pm 1,17) + 22,91 (\pm 1,84) (P)^{1/2}$	$(r^2=0,9627)$
$I_2 = 25,98 (\pm 1,83) + 27,86 (\pm 2,77) (P)^{1/2}$	$(r^2=0,9267)$
$I_3 = 17,78 (\pm 1,58) + 33,68 (\pm 2,38) (P)^{1/2}$	$(r^2 =0,9614)$
$I_{alan} = 1,33 (\pm 0,08) + 2,24 (\pm 0,13) (P)^{1/2}$	$(r^2=0,9744)$

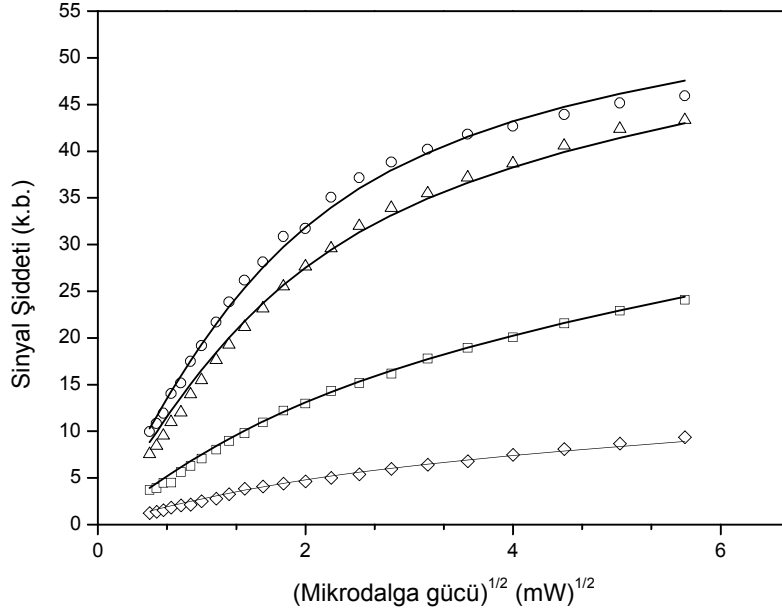
Hem oda hem de 120 K sıcaklığında elde edilen MD doyum bulgularından veri uyarlama yoluyla hesaplanan parametre değerleri dikkate alındığında incelenen sinyal şiddetlerinin ve soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin uydukları doğrusal fonksiyonların eğimlerinin farklı olduğu görülmektedir. Bu sonuç; ışınlanmış SEDS’de, davranışları homojen olmayan MD doyumuna uyan ve izlenen niceliklere değişik ağırlık oranında katkı getiren birden çok radikalik yapının oluştuğunun bir işareti olarak değerlendirildi.

Üç farklı kökçenin varlığını esas alan bir modelle deneysel spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçelerin incelenen niceliklere getirdikleri katılım ağırlık oranları (I_{0i}), bu kökçelerin durulma parametreleri (P_{0i}) ve homojensizlik parametreleri (b_{0i}) hesaplandı. Bu amaçla deneysel mikrodalga doyum bulguları (4.1) bağıntısı kullanılarak veri uyarlama işlemleri yapıldı. Bu yolla ilgilenilen sıcaklıklarda elde edilen parametre değerleri Çizelge 4.12’de ve bu parametre değerleri kullanılarak oluşturulan kuramsal değişim eğrileri ise Şekil 4.19’da verilmiştir.

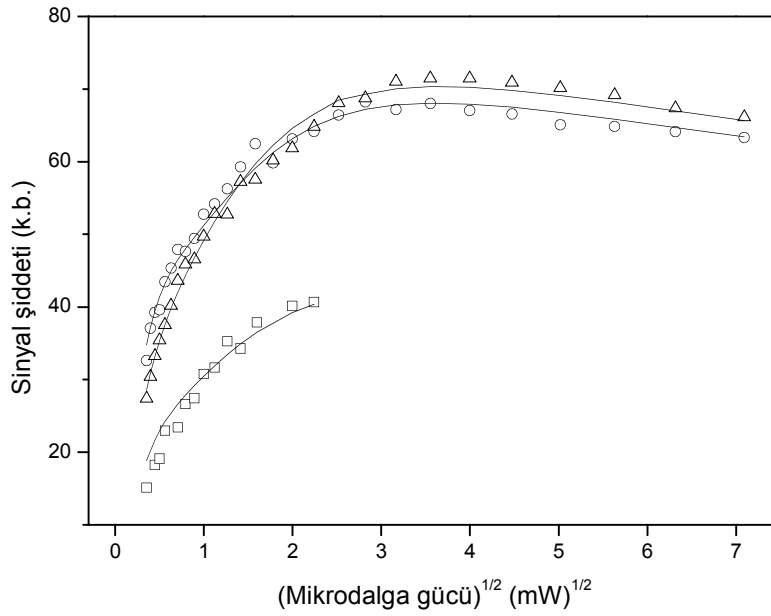
Çizelge 4.12. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin ölçülen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve hesapla bulunan spektrum alanına getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri.

Kökçe türü	Sıcaklık (K)	Yüzde katılım ağırlık oranı			Alan	Durulma parametresi (P_{0i})	Homojensizlik parametresi (b_{0i})
		I_{01}	I_{02}	I_{03}			
A	290	0.37	0.82	0.71	0.36	4.94 (±0.41)	1.03 (± 0.02)
	120	0.46	0.39	0.51		3.82 (±0.27)	1.27 (±0.05)
B	290	0.63	0.13	0.20	0.59	3.62 (±0.21)	0.37 (±0.04)
	120	0.54	0.60	0.46		0.58 (±0.04)	4.15 (±0.11)
C	290	0,00	0.05	0.09	0.05	2.32 (±0.48)	0.59 (±0.01)
	120	0,00	0.01	0.03		0.97 (±0.09)	4.32 (±0.13)

a)



b)



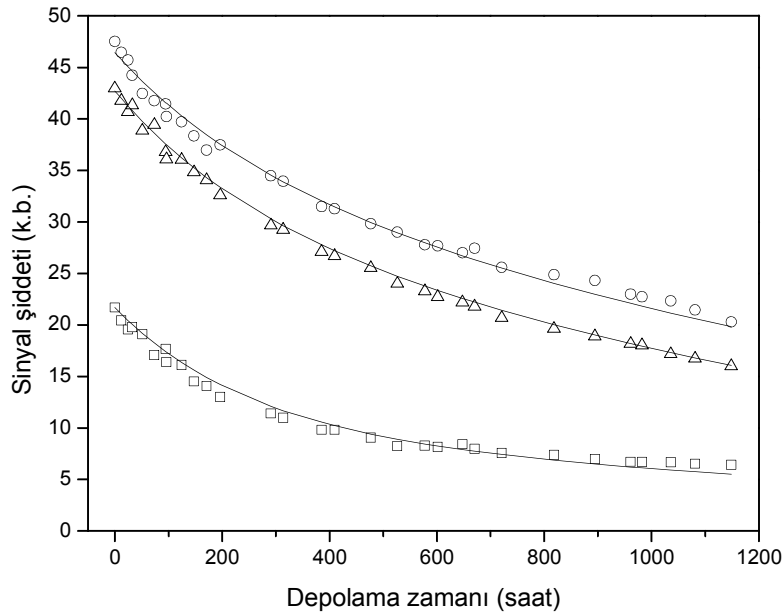
Şekil 4.19. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) oda (290 K), b) 120K sıcaklıklarında elde edilen deneysel (sembol) ve Çizelge 4.12'de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan (sürekli eğriler) MD doyum bulguları. (□) I₁; (○) I₂; (△) I₃; (◇) alan.

Bu sonuçlardan da anlaşılacağı gibi, doyum özellikleri farklı üç değişik kökçenin varlığı üzerine oturtulan bir model, gama ışınlarına tutulan SEDS örneği deneysel mikrodalga doyum bulgularını başarılı bir biçimde açıklayabilmektedir.

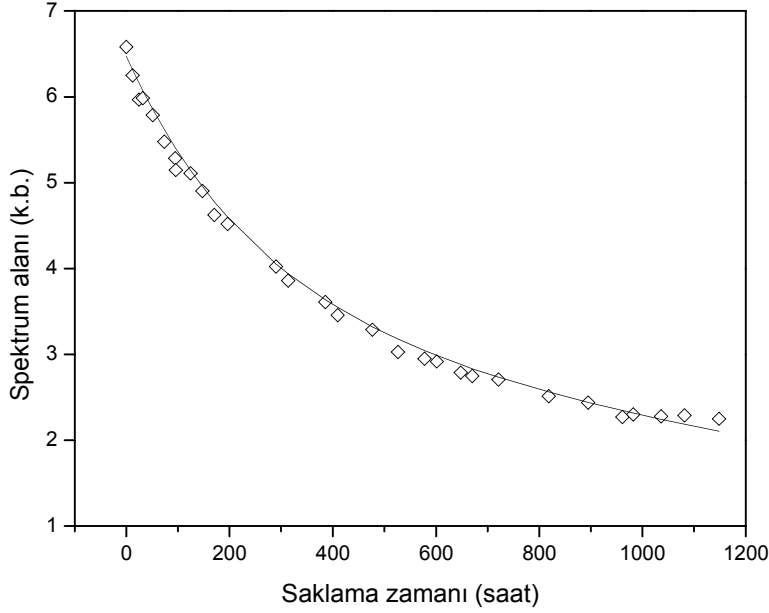
4.2.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrumun alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri

Işınlama sonucu oluşan kökçeler genellikle kararlı olmayıp içinde buldukları çevreye ve yapılarına bağlı olarak hızlı ya da yavaş bir şekilde sönüme uğrarlar. Kökçe sönümünü etkileyen iki önemli parametreden biri sıcaklık diğeri ise örgünün yarattığı kafes etkisidir. Işınlama sonucu oluşan kökçelerin depolama zamanına bağlı sönümlerini incelemek amacıyla, 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneği laboratuvar koşullarında karanlıkta 1200 saat bekletilip MD kavitesindeki konumunun değişmemesine özen gösterilerek düzenli aralıklarla spektrumları kaydedildi. Bu spektrumlardan izlenen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinin değerleri belirlendi ve çift integrasyon yöntemi ile de spektrum alanları hesaplandı. Elde edilen bulgular kullanılarak sözü edilen niceliklerin depolama zamanına bağlı değişim grafikleri oluşturuldu. Sonuçlar, Şekil 4.20 a ve b'de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.20. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) (\square), I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanının depolama zamanına bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal.

Bu şekilden de görüldüğü gibi incelenen tüm nicelikler depolama zamanının başlangıcında hızlı bir sönmeye uğrarken bu başlangıç evresinden sonra, söz konusu olan niceliklerin hepsi daha yavaş olarak sönmektedirler. Bu gözlem, ışınlanmış SEDS örneğinde sönmüş özellikleri farklı birden çok kökçenin oluştuğunun bir başka göstergesi olarak değerlendirildi. Başlangıç evresinde I_1 şiddetinin diğer şiddetlere göre daha hızlı sönmemesinin (Şekil 4.20 a), bu niceliğe ağırlıklı olarak katkı getiren kökçenin ışınlama sonucu oluşan kökçeler arasında en kararsız olanı olduğunun bir işareti olarak görüldü. Işınlama sonucunda SEDS örneğinde üç farklı türde kökçe oluştuğu olgusu dikkate alınıp bunların birinci dereceden sönmüş kinetiğine uydukları varsayımı yapılarak veri uyarlama işlemleri yapıldı. Başka deyimle, sinyal şiddeti ve spektrum alan bulguları eşitlik 4.4'te verilen türde ağırlıkları (I_{0i}) ve (k_i) sabitleri farklı üç üstel fonksiyonun toplamından oluşan bir fonksiyona uyarlandı.

$$I_J = \sum_{i=1}^3 I_{0i} e^{-k_i t} \quad (4.4)$$

4.4 bağıntısında; I_j ölçümü yapılan j nolu niceliğin büyüklüğü, I_{0i} ve k_i' de katkı getiren i nolu kökçenin sırası ile bu niceliğe katılım ağırlık oranı ve sönüm sabitini, t 'de depolama süresini göstermektedir. Bu yolla elde edilen bulgular Çizelge 4.13'te bu bulgular kullanılarak hesaplanan sönüm bulguları da, deneysel karşı gelirleri ile birlikte Şekil 4.20'de verilmiştir. Görüldüğü gibi Çizelge 4.13'te verilen parametre değerleri kullanılarak I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve spektrum alanı için oluşturulan kuramsal sönüm bulguları deneysel karşıgelirleri ile tam bir uyum içindedir.

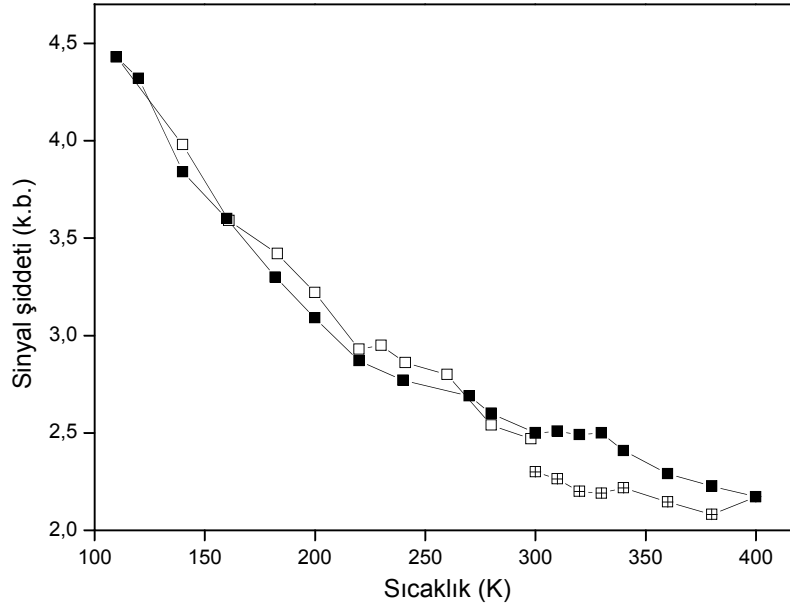
Çizelge 4.13. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği için oda sıcaklığında gerçekleştirilen uzun erimli sönüm deneyi bulguları kullanılarak deneysel ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan sönüm sabitleri ve bu kökçelerin ölçülen sinyal şiddetlerine getirdikleri yüzde katılım ağırlık oranları.

Kökçe Türü	Yüzde katılım ağırlık oranı			Sönüm sabiti (k) *10 ⁻⁵ (saat) ⁻¹	Uyum katsayısı r ²
	I ₀₁	I ₀₂	I ₀₃		
A	0.476	0.807	0.853	56 (±3)	0.9981
B	0.524	0.191	0.236	421 (±12)	
C	0.000	0.002	-0.089	17 (±1)	

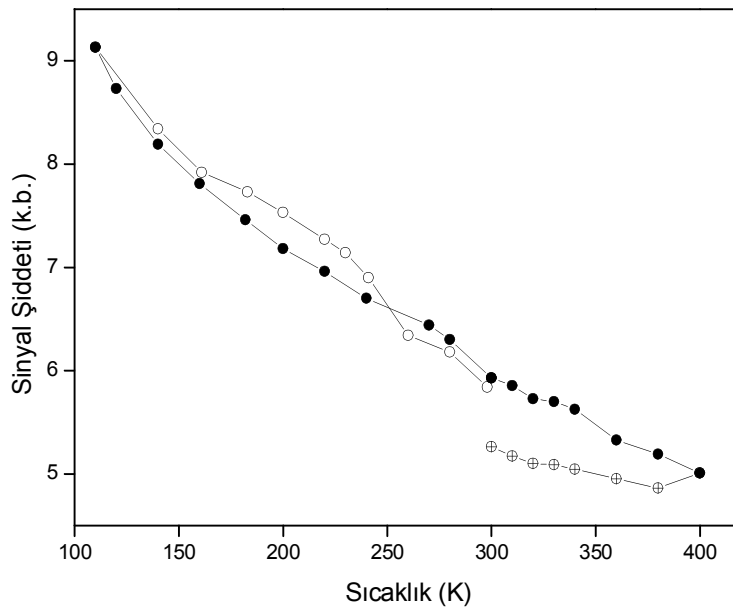
4.2.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri

Işınlama sonucu oluşan kökçelerin sayıları ve yapıları üzerine sıcaklık değişiminin yaratabileceği olası etkiler de incelendi. Bu amaçla 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneğinin sıcaklığı geniş bir sıcaklık aralığında değiştirilerek spektrumları kaydedildi. Başka deyimle örnek sıcaklığı önce 290 K'den başlanarak belirli adımlarla 110 K'e kadar düşürüldü. Daha sonra sıcaklık aynı adımlarla 400 K'e kadar arttırılıp yeniden 290 K'e kadar düşürüldü ve her sıcaklık adımında spektrum kaydedildi. Bu spektrumlardan I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve spektrum alanları hesaplanarak sıcaklığın bu nicelikler ve spektrum şekli üzerine olabilecek olası etkileri araştırıldı. Söz konusu olan nicelikler için elde edilen sıcaklıkla değişim bulguları Şekil 4.21 a,b,c,d'de toplu olarak verilmiştir.

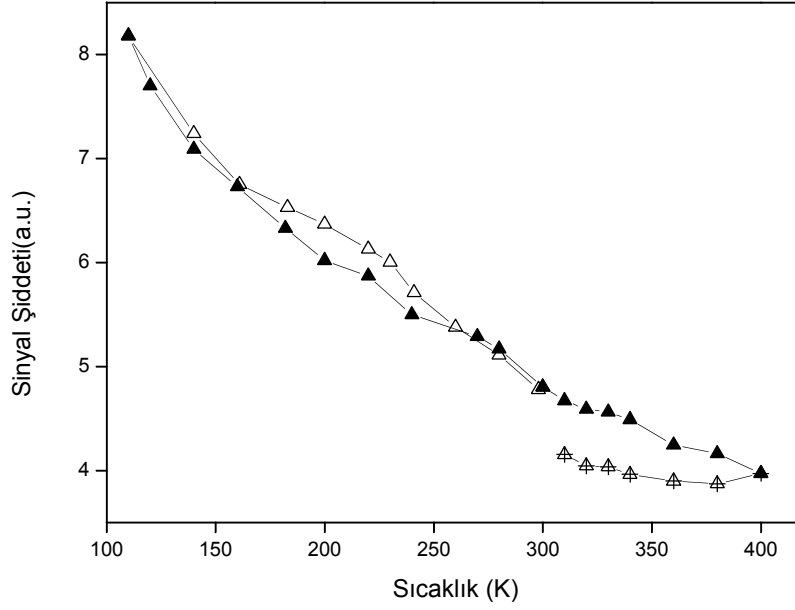
a)



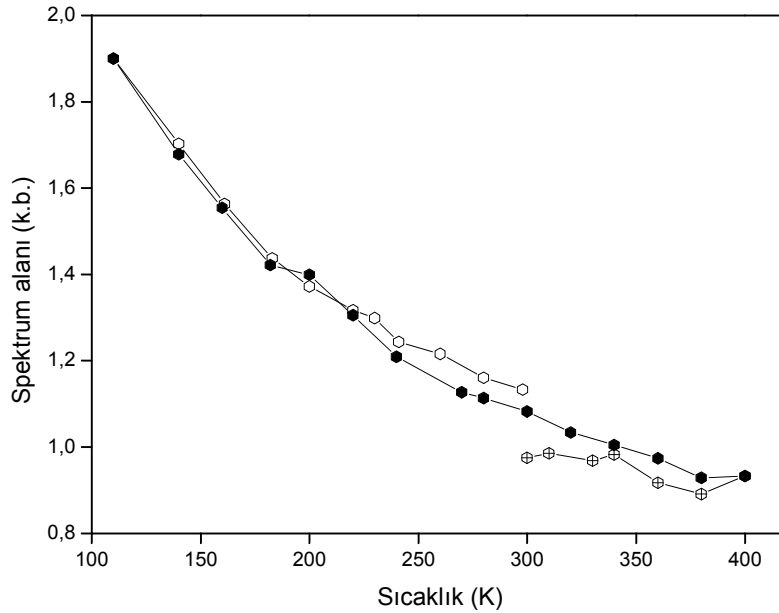
b)



c)



d)



Şekil 4.21. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 sinyal şiddetlerinin, d) spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri. (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K→110K); içi dolu semboller (110 K→400K); içi işaretli semboller (400 K→300 K)

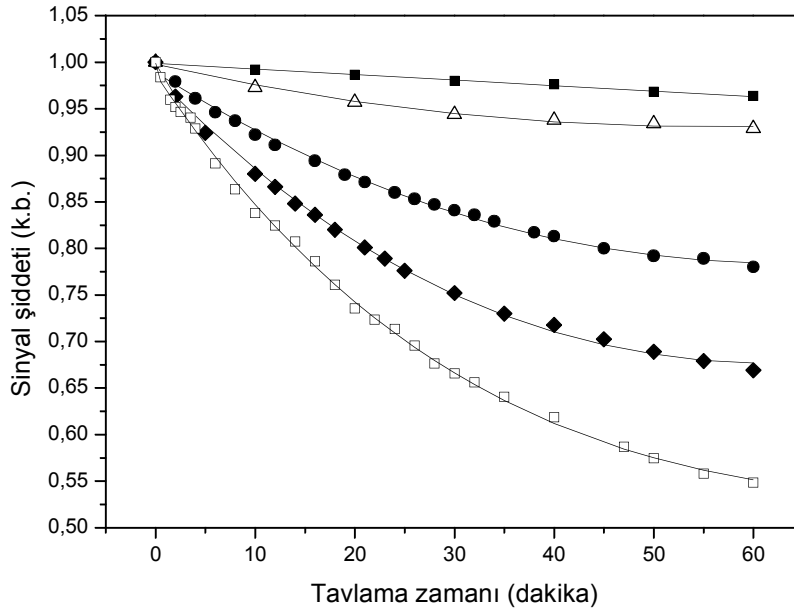
Örnek sıcaklığının ilgi duyulan aralıkta değiştirilmesinin spektrumun şeklinde bir değişime neden olmadığı belirlendi. Oda sıcaklığı altındaki sıcaklıklarda; izlenen niceliklerin Curie yasasına uygun olarak tersinir bir artış sergiledikleri gözlemlendi (Şekil 4.21). Örnek sıcaklığının oda sıcaklığının üzerine çıkarılması ile sinyal şiddetlerinde ve spektrum alanında azalmaların ortaya çıktığı ve yüksek sıcaklıklara doğru gidildiğinde bu azalmaların tersinir olmayan bir karaktere büründükleri saptandı. Tersinir olmayan bu azalmaların kökçe sönümünden kaynaklandığı ve erişilebilen en yüksek sıcaklık olan 400 K civarında bu azalmanın dikkat çekici boyutlara eriştiği ve beklendiği gibi örneği bu sıcaklıklarda tutma süresinin olayı yönlendiren başlıca parametre olduğu belirlendi. Bu gözlemden hareketle, yüksek sıcaklıklarda tavlama deneyleri yaparak ışınlama sonucu SEDS örneğinde oluşan radikalik birimlerin termal davranışlarının incelenmesine karar verildi.

4.2.1.6. Tavlama Bulguları

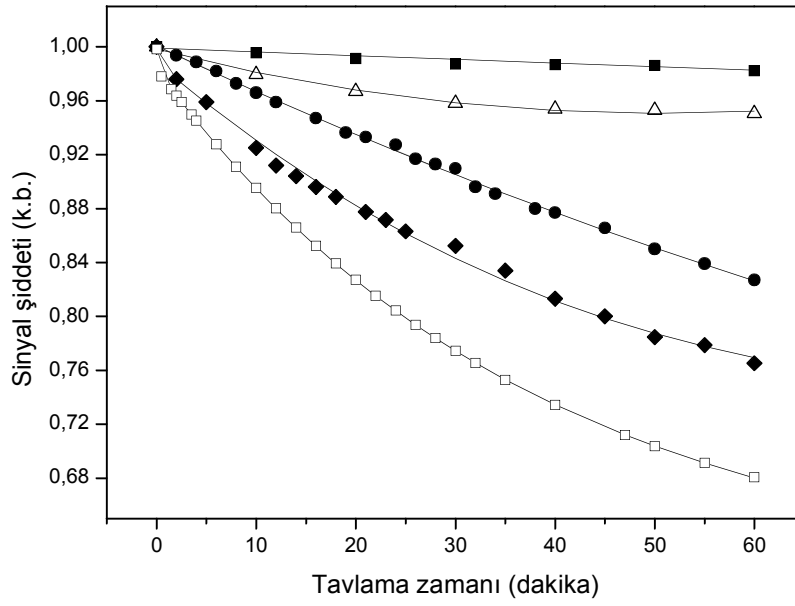
Işınlama sonucu SEDS örneğinde oluşan kökçelerin termal özellikleri beş farklı sıcaklıkta tavlama deneyleri yapılarak incelendi. Bu amaç doğrultusunda 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneği beş eş kısma bölünerek beş ayrı örnek hazırlandı. Bu örnekler 320, 340, 360, 370 ve 380 K sıcaklıklarında birer saat süreyle bekletildi ve her beş dakikada bir spektrumları kaydedildi. En yüksek tavlama sıcaklığı olan 380 K'de örneği bir saat süre ile bekletmenin bile spektrum şeklinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Dolayısı ile değerlendirmeler, daha önceki kesimlerde olduğu gibi, I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri ve spektrum alanında tavlama zamanına bağlı olarak ortaya çıkan değişimler esas alınarak yürütüldü. Bu bağlamda, incelenen sinyal şiddetleri için elde edilen normalize tavlama bulguları Şekil 4.22 a, b ve c'de verilmiştir. Bu şekillerden de görüldüğü gibi sinyal şiddetleri, 340 K sıcaklığına kadar olan tavlama sıcaklıklarında tavlama zamanına önemli sayılabilecek bir bağlılık göstermemektedirler. Ancak bu sıcaklığın üstüne çıkıldığında sinyal şiddetlerinde tavlama zamanına bağlı olarak artan önemde azalmaların ortaya çıktığı görülmektedir. Oda sıcaklığında yapılan uzun erimli sönüm incelemesinde olduğu gibi, yüksek sıcaklık tavlama bulguları da (4.4) bağıntısı ile verilen türde üç üstel terimin toplanması ile oluşan bir fonksiyona uyarlanarak, her tavlama sıcaklığında,

katkı getiren kökçelerin sönüm sabitleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.14'te verilmiştir. Deneysel spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçelerin sönüm sabitlerinin sıcaklığa bağlı olarak değiştiği ve bu değişimin B türü bir kökçe için çok daha önemli boyutlarda gerçekleştiği görülmektedir. Hesaplanan sönüm sabitleri kullanılarak incelenen niceliklerin kuramsal sönüm eğrileri oluşturuldu ve deneysel karşılıkları ile uyum derecelerini görünür hale getirmek için aynı grafiklerde birlikte temsil edildiler (Şekil 4.22 a,b,c). Bu şekillerden de açıkça görüldüğü gibi, oda sıcaklığında uzun erimli kökçe sönüm bulgularının betimlenmesinde önerilen ve farklı türde üç kökçenin varlığı üzerine oluşturulan modelin, tavlama deneylerinden elde edilen yüksek sıcaklık sönüm bulgularını açıklamada ve yorumlamada kullanılabileceği ve dolayısı ile sisteme uyan gerçekçi bir model olduğu ortaya çıkmaktadır.

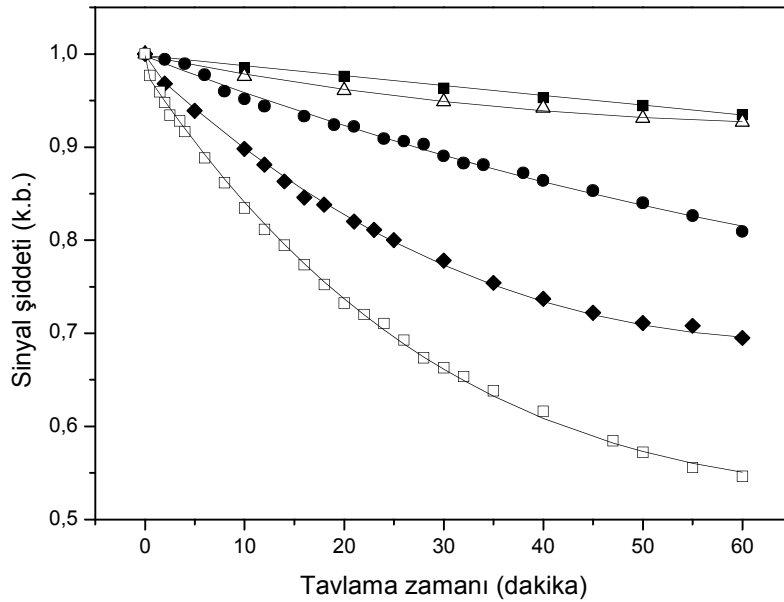
a)



b)



c)



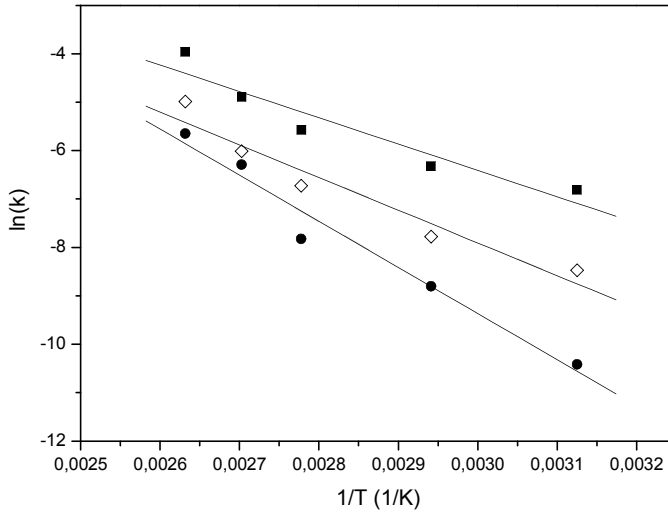
Şekil 4.22. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 sinyal şiddetlerinin tavlama zamanına bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal. (■) 320 K; (△) 340 K; (●) 360 K; (◆) 370 K; (□) 380 K

Çizelge 4.14. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için tavlama bulgularından hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri

Sıcaklık (K)	Kökçe türü	Sönüm sabiti ($k \cdot 10^{-4}$) dak^{-1}	Uyum katsayısı (r^2)
320	A	2.1 (± 0.3)	0.9960
	B	11.0 (± 0.5)	
	C	0.3 (± 0.1)	
340	A	4.2 (± 0.4)	0.9938
	B	18.0 (± 1.5)	
	C	1.5 (± 0.3)	
360	A	12.0 (± 0.9)	0.9968
	B	38.0 (± 3.1)	
	C	4.0 (± 0.4)	
370	A	24.5 (± 1.3)	0.9967
	B	75.0 (± 8.1)	
	C	18.6 (± 1.0)	
380	A	68.0 (± 5.1)	0.9979
	B	190.0 (± 11.5)	
	C	35.0 (± 2.3)	

4.2.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri

Tavlama deneylerinden elde edilen sönüm sabitleri kullanılarak, spektruma katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklık sönüm aktivasyon enerjileri hesaplandı. Bunun için, bir önceki örnekte olduğu gibi, $\ln(k)-1/T$ grafikleri oluşturularak bu verilere uyan en iyi doğrular belirlendi (Şekil 4.23). Bu doğruların eğimleri esas alınıp kökçe türlerinin sönüm aktivasyon enerjileri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.15'te verilmiştir. Görüldüğü gibi, ışınlama ile SEDS örneğinde oluşan kökçeler farklı sönüm aktivasyon enerjilerine sahiptirler ve sahip oldukları bu enerjiler organik karakterli kökçeler için öngörülen aktivasyon enerjisi değerleri aralığına düşmektedir. Ayrıca 45.2 (kJ/mol) lük aktivasyon enerjisi ile B kökçesi söz konusu olan üç tür arasında sıcaklığın yükselmesinden en çok etkilenen türdür.



Şekil 4.23. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (◇) A kökçesi [$y = -6755 \frac{1}{T} + 12$]; (■) B kökçesi [$y = -5441 \frac{1}{T} + 9.9$]; (●)

C kökçesi [$y = -9528 \frac{1}{T} + 19$]

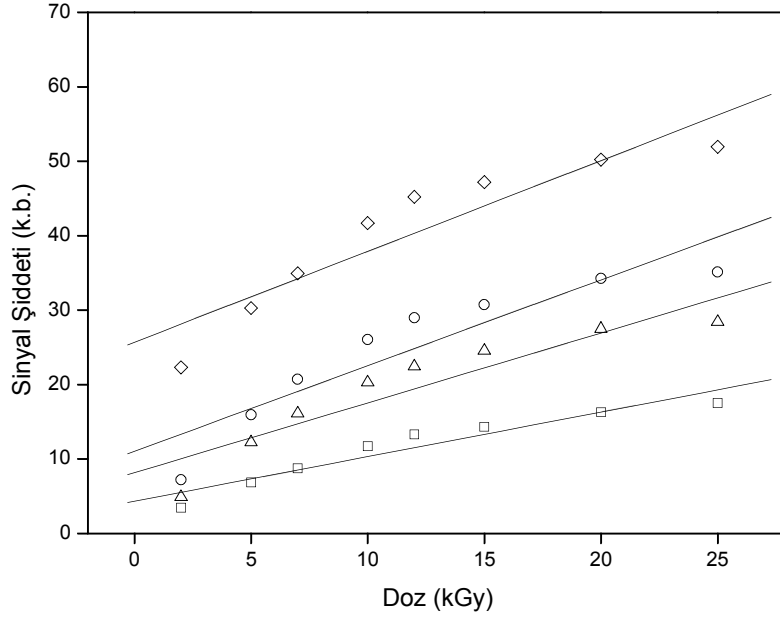
Çizelge 4.15. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri

Kökçe türü	Sönüm aktivasyon enerjileri (kJ/mol)	Uyum katsayısı (r^2)
A	56.2 (\pm 8.1)	0.9412
B	45.2 (\pm 8.3)	0.9073
C	79.2 (\pm 8.2)	0.9692

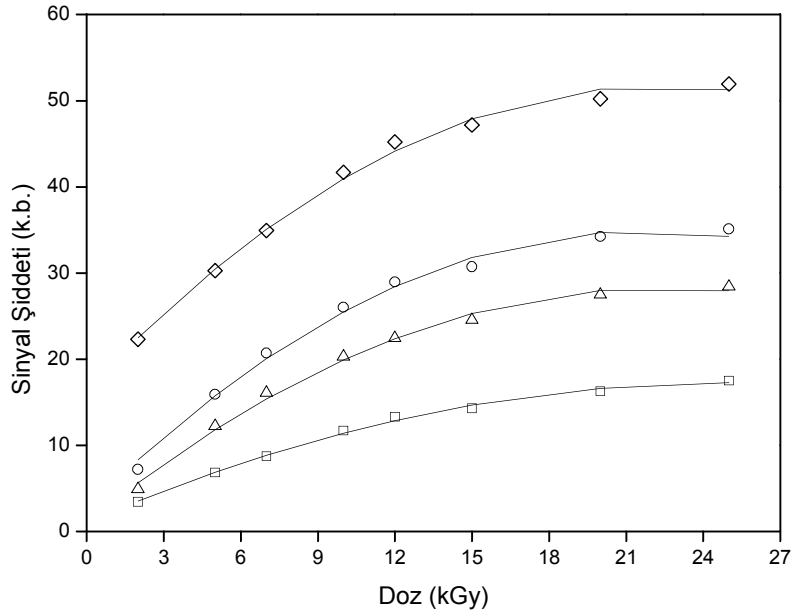
4.2.1.8. SEDS'in dozimetrik özellikleri

SEDS örneğinin dozimetrik amaçlı kullanım potansiyeli de belirlendi. Bu amaçla I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan dozla nasıl değiştikleri araştırıldı. Dolayısı ile bu niceliklerle ilgili doz-cevap eğrileri oluşturulup (Şekil 4.24 a, b, c, d) bu deneysel bulguları en iyi betimleyen fonksiyon ya da fonksiyonların neler olabilecekleri araştırıldı. Bu bağlamda uygulanan D dozuna değişik şekillerde bağlı dört ayrı fonksiyon denendi. Bu fonksiyonlar ve uyarılma ile elde edilen kuramsal bulgular, deneysel karşı gelirleri ile birlikte, Şekil 4.24 a, b, c ve d'de verilmiştir.

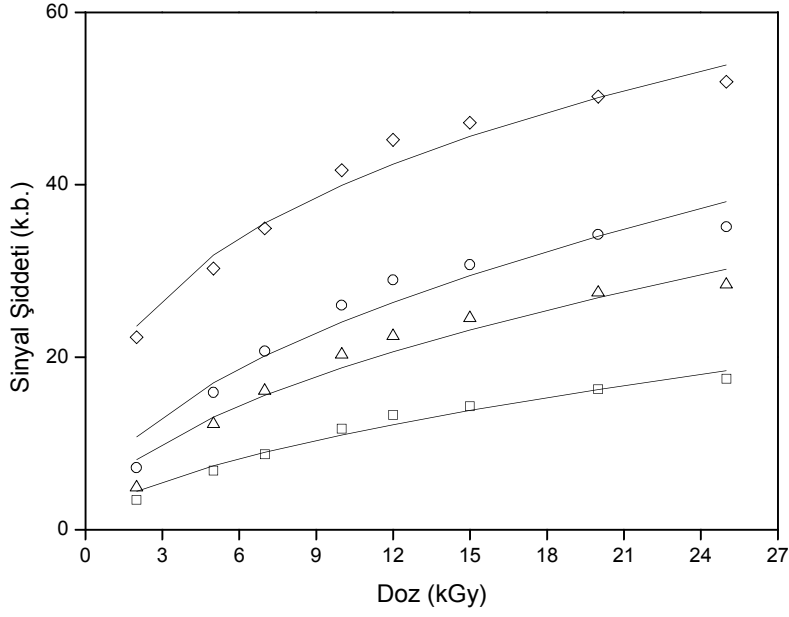
a) Doğrusal fonksiyon ($I = a + b D$)



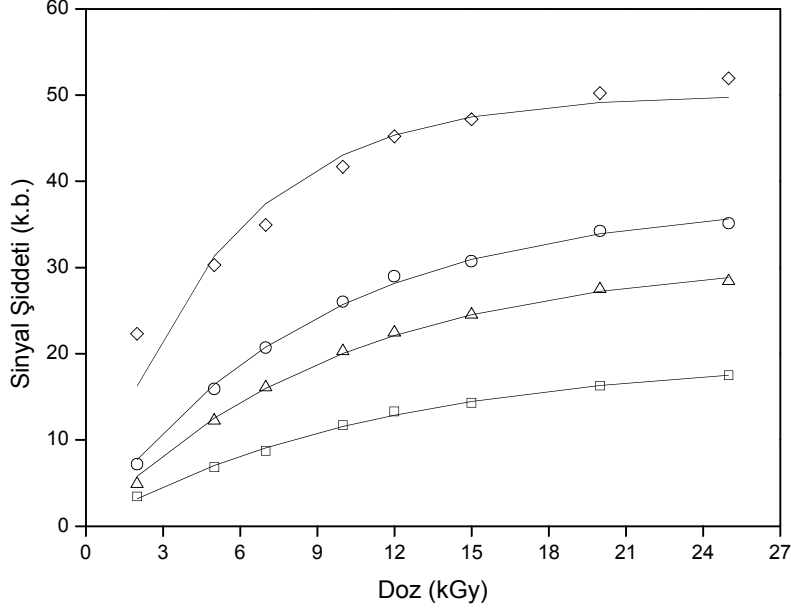
b) Kare fonksiyon ($I = c + d D + e D^2$)



c) Güç fonksiyonu ($I=f D^9$)



d) Üstel fonksiyon ($I=h(1-\exp-iD)$)



Şekil 4.24. SEDS örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan doza bağlı değişimleri. a) doğrusal; b) kare; c) güç; d) üstel fonksiyon. (Semboller) deneysel; (sürekli çizgiler) kuramsal. (□), I_1 ; (○) I_2 ; (△) I_3 ; (◇) alan

Dozla doğrusal olarak değişen doz fonksiyonuna dozun karesi ile değişen bir düzeltme teriminin eklenmesi doğrusal olmayan doz-cevap eğrilerini, güç ve eksponansiyel doz fonksiyonları ise yüksek dozlarda gözlenen doyum etkisini dikkate almak için kullanıldı. 2-25 kGy doz aralığında elde edilen doz-cevap bulgularına en iyi uyumu sağlayan fonksiyon belirlenirken, eğrilerin başlangıç noktasından geçmesi için bir çaba sarf edilmedi. Bu çerçevede yapılan hesaplamalar sonucunda Çizelge 4.16'da verilmiş olan parametre değerleri elde edildi.

Çizelge 4.16. SEDS örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve hesaplanan parametre değerleri

$I_1:$	
$I = 4.34 (\pm 1.04) + 0.60 (\pm 0.08) D$	$(r^2=0.9561)$
$I = 1.03 (\pm 0.21) + 1.30 (\pm 0.02) D - 0.026 (\pm 0.001) D^2$	$(r^2=0.9962)$
$I = 2.99 (\pm 0.66) D^{0.57(\pm 0.05)}$	$(r^2=0.9742)$
$I = 19.67 (\pm 0.46) (1 - \exp(-0.088 (\pm 0.004)D))$	$(r^2=0.9973)$
$I_2:$	
$I = 11.03 (\pm 2.77) + 1.15 (\pm 0.20) D$	$(r^2= 0.8504)$
$I = 2.66 (\pm 1.01) + 2.96 (\pm 0.05) D - 0.068 (\pm 0.002) D^2$	$(r^2=0.9936)$
$I = 7.61 (\pm 0.27) D^{0.50(\pm 0.01)}$	$(r^2 = 0.9463)$
$I = 37.80 (\pm 0.43) (1 - \exp(-0.114(\pm 0.004)D))$	$(r^2= 0.9972)$
$I_3:$	
$I = 8.16 (\pm 2.32) + 0.94 (\pm 0.16) D$	$(r^2= 0.8434)$
$I = 1.02 (\pm 0.19) + 2.43 (\pm 0.14) D - 0.057 (\pm 0.001) D^2$	$(r^2=0.9951)$
$I = 5.66 (\pm 1.05) D^{0.52(\pm 0.06)}$	$(r^2 = 0.9380)$
$I = 31.28 (\pm 0.45) (1 - \exp(-0.108 (\pm 0.004) D))$	$(r^2= 0.9972)$
Spektrum alanı:	
$I = 25.69 (\pm 2.96) + 1.22 (\pm 0.21) D$	$(r^2= 0.8462)$
$I = 16.28 (\pm 0.24) + 3.15 (\pm 0.05) D - 0.070 (\pm 0.001) D^2$	$(r^2=0.9962)$
$I = 18.82 (\pm 0.38) D^{0.33(\pm 0.01)}$	$(r^2 = 0.9652)$
$I = 50.13 (\pm 1.96) (1 - \exp(-0.20(\pm 0.03)D))$	$(r^2=0.9342)$

Çizelgede verilen parametre değerleri incelendiğinde, deneysel sinyal şiddeti bulgularını betimlemede veri uyarlama yoluyla elde edilen kare ve üstel doz fonksiyonlarının 0.99'dan daha büyük olan uyum parametreleri ile diğer iki fonksiyon türüne göre öne çıktığı görülmektedir. Bununla birlikte uygun olduğu düşünülen fonksiyonun dozun sıfır olduğu yerdeki değeri olanaklar ölçüsünde küçük hatta sıfır olması istenir. Bu bağlamda değerlendirildiğinde kare fonksiyonun üstel fonksiyona göre daha dezavantajlı olduğu görülmektedir. Ancak incelemenin

farmasötikler için söz konusu olan sterilizasyon doz bölgesinde yürütüldüğü göz önüne alındığında bunun tümünden doğru olduğunu söylemek olanaklı değildir.

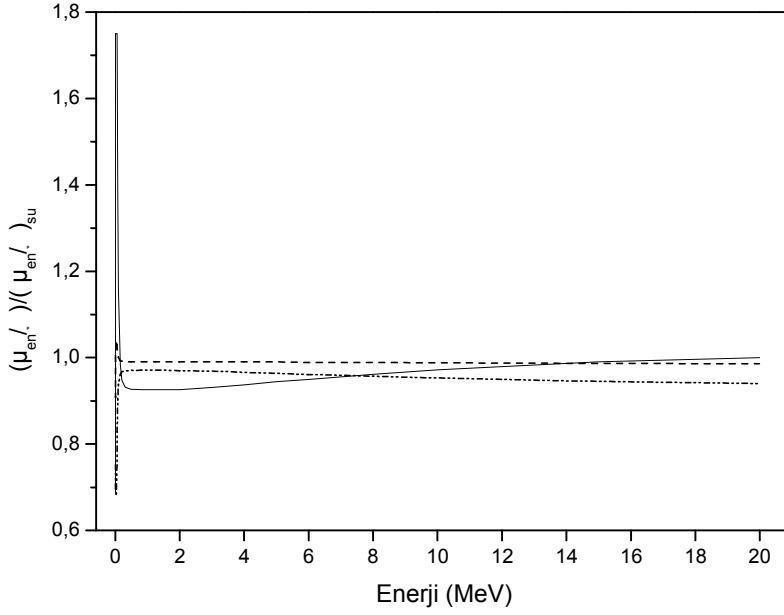
Doz hesabı için önerilen bir fonksiyonun işlevsel olabilmesi için doz kestirimi konusunda da kullanılabilir olması gerekir. Önerilen fonksiyonların doz kestiriminde kullanılabilirliği geriye izdüşürme yöntemi ile test edildi. Bu amaca yönelik olarak, ölçülen sinyal şiddeti değerleri fonksiyonlarda yerine konarak D_h dozları hesaplandı ve elde edilen değerler D_u uygulanan doz değerleri ile kıyaslandı. 2-25 kGy doz değerleri arasında deneysel sinyal şiddeti değerlerini, 0.997 gibi yüksek bir uyum katsayısı ile tanımlayabilen üstel fonksiyon kullanılarak geriye izdüşürme yöntemi ile hesaplanan doz değerleri (D_h) uygulanan doz değerleri (D_u) ve bunlar arasındaki yüzde farklar Çizelge 4.17'de verilmiştir.

Çizelgeden de görüldüğü gibi üstel fonksiyonda deneysel olarak ölçülen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddeti değerleri kullanılarak hesaplanan dozlar, spektrum alanı değerleri kullanılarak elde edilen dozlara göre gerçek doz değerlerine çok daha yakındır. Bu durum, çift integral alma tekniği ile hesaplanan spektrum alanının elde edilmesinde integral limitlerinin belirlenmesinde ortaya çıkan belirsizlikten kaynaklanmaktadır. Benzer sonuçlar ışınlanmış gıdalar kullanılarak doz kestirimini hedefleyen önceki çalışmalardan da elde edilmiştir (Desrosiers, 1991). Bu çalışmalar sonucunda kemik, selüloz ya da kristal şeker içeren gıdaların ışınlanıp ışınlanmadıklarının, ışınlanmışlarsa hangi doz değerinde ışınlandıklarının belirlenmesinde geriye izdüşürme yöntemi ile dozlar hesaplanmış ve bu teknik bir protokole bağlanmıştır (Schreiber, 1993, Raffi and Kent, 1996). Bu bağlamda değerlendirildiğinde, SEDS örneğinin 5-25 kGy aralığında gama radyasyonu dozunu en fazla %10'luk bir hata ile kestirilebilmesine olanak verdiği anlaşılmaktadır. Özellikle I_1 ve I_2 sinyal şiddetlerinin kullanılması durumunda bu hata limitinin yaklaşık % 7 civarına düştüğü görülmektedir.

Çizelge 4.17. Işınlanmış SEDS örneği için deneysel olarak belirlenen sinyal şiddeti ve spektrum alanı bulguları dikkate alınarak bir üstel fonksiyon yardımı ile geriye iz düşürülerek hesaplanan D_h doz değerleri, uygulanan D_u doz değerleri ve bunlar arasındaki yüzde farklar.

Fonksiyon	Uygulanan doz [D_u (kGy)]	Hesaplanan dozlar [D_h (kGy)] ve yüzde doz farkı (ΔD)							
		I_1		I_2		I_3		Alan	
		D_h	ΔD	D_h	ΔD	D_h	ΔD	D_h	ΔD
$I=h(1-e^{-ID})$	2.0	1.81	9.50	1.85	7.50	1.57	21.50	2.94	-47.00
	5.0	4.86	2.80	4.79	4.20	4.86	2.80	4.63	7.40
	7.0	6.69	4.44	6.96	0.57	6.69	4.43	5.96	14.85
	10.0	10.28	-2.80	10.23	-2.30	9.68	0.32	8.87	11.30
	12.0	12.82	-6.83	12.74	-6.17	11.70	2.50	11.60	3.33
	15.0	14.76	1.60	14.69	2.07	14.22	5.20	14.37	4.20
	20.0	20.00	0.00	20.70	-3.50	19.52	2.40	---	---
	25.0	25.05	-0.20	23.18	7.28	22.14	11.44	---	---

Aynı doz değerinde ve aynı koşullarda birlikte ışınlanmış bir SEDS örneği ile bir dl-alanın örneğinin aynı spektrometre çalışma koşullarında spektrumları kaydedilip, bu spektrumların altında kalan alan değerleri hesaplandı. Bu alanların oranlarından SEDS örneğinin 100 eV radyasyon enerjisi başına oluşan kökçe sayısını ifade eden G değeri hesaplandı ve bunun 0.10 olduğu belirlendi. Başka deyimle SEDS örneğinin gama radyasyon veriminin birçok organik bileşik için literatürde elde edilen G değerleri bölgesine düştüğü anlaşılmaktadır (Ikeya, 1993). Bir önceki örnekte olduğu gibi, SEDS örneği kütle-enerji soğurma katsayısının, 0-20 MeV aralığında, foton enerjisine bağlı değişimi incelendi. Yoğunluk düzeltmesi yapılarak hesaplanan SEDS örneği kütle-enerji soğurma katsayıları aynı enerji değerinde su için hesaplanan kütle-enerji soğurma katsayısına bölünerek normalize edilip grafik haline getirildi. Sonuçlar Şekil 4.25'te verilmiştir.



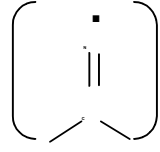
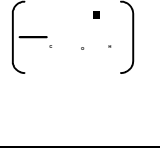
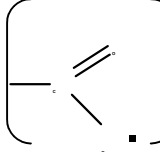
Şekil 4.25. SEDS örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjisine bağlı değişimleri. Ok işareti SEDS örneğinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV'luk ortalama gama enerjisini göstermektedir. (-----) yumuşak doku; (·-·-·) alanin; (—) SEDS

Şekilden görüldüğü gibi 250 keV'luk foton enerjisinin üstünde SEDS'in kütle-enerji soğurma katsayısı yumuşak dokunun ve alaninin kütle-enerji soğurma katsayılarından çok farklı değildir. Ancak zayıfta olsa, enerjiye bağlı olduğu görülmektedir. Bu bağlılıkta, SEDS örneğinin molekül yapısında yer alan kütlece ağırlık oranları sırasıyla 14.5 ve 6.9 olan yüksek atom numarasına sahip kükürt ($Z=16$) ve sodyum ($Z=11$) elementlerinin varlığından ileri gelmektedir. Yaklaşık 8 MeV'luk foton enerjisinin üstünde ise SEDS örneği kütle-enerji soğurma katsayısının yumuşak dokuya, alanininkinden çok daha yakın olduğu görülmektedir.

4.2.1.9. Spektrum benzetişim bulguları

Gama ile ışınlanmış SEDS örneğinin ESR spektrumu diğer sefalosporinler için literatürde rapor edilen spektrumlardan çok farklı değildirler (Signoretti et al., 1994, Yürüş and Korkmaz, 2005, Aydaş et al., 2008, Onori, 1996, Basly et al., 1999). MD doyum, oda sıcaklığında uzun erimli sönüm ve yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilen tavlama deneylerinin sonuçları ile uyumlu olarak, 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEDS örneğinin sinyal şiddeti bulguları girdi olarak kullanılıp tekli, ikili ve üçlü rezonans çizgisine sahip üç kökçenin varlığı üzerine kurulan bir model yardımıyla spektrum benzetişim hesapları yapıldı. Bu yolla elde edilen parametre değerleri Çizelge 4.18'de verilmiştir.

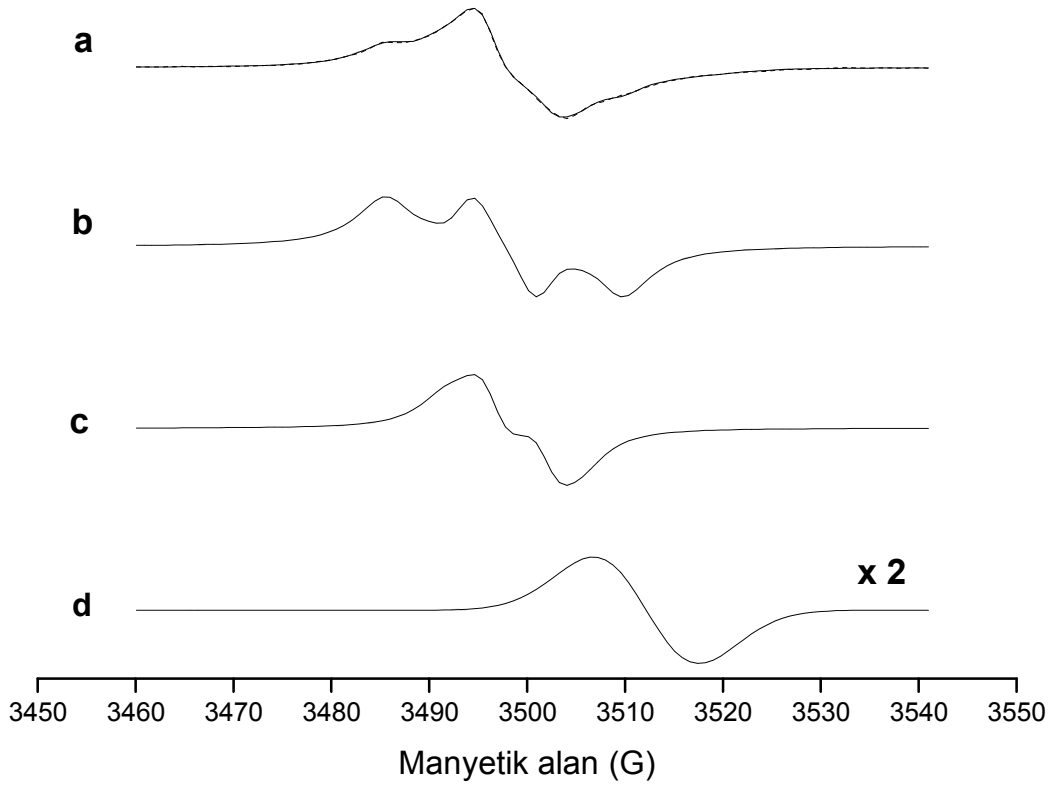
Çizelge 4.18. Farklı türde üç kökçenin varlığını esas alan bir model yardımı ile gerçekleştirilen spektrum benzetişim hesapları sonucunda önerilen kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametreler ve katkı getiren kökçelerin yüzde derişimleri

Kökçe türü	Spektroskopik parametreler						Yüzde kökçe derişimi
	g_{xx}	g_{yy}	g_{zz}	$\Delta H_{PP}(\text{mT})$	$A_H(\text{mT})$	$A_N(\text{mT})$	
	2.0066	2.0059	2.0031	0.943	---	1.72	0.50
	2.0067	2.0016	2.0038	0.320	0.54	---	0.46
	1.9964	1.9964	1.9964	0.539	---	---	0.04

Görüldüğü gibi önerilen kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametre değerleri serbest kökçeler için öngörülen aralık içindedir. Ayrıca ışınlanmış SEDS'in spektrumunu, derişimleri çok yakın ve yüksek olan, A ve B kökçeleri

yönlendirmektedir. Sahip olduğu çok düşük düzeydeki derişimi ve tek rezonans çizgili yapısı nedeniyle C kökçesinin deneysel olarak gözlenen spektrumu yönlendirmedeki rolü nerdeyse savsanacak düzeydedir. Kökçe derişim oranları değerlendirildiğinde SEDS'in A ve B kökçelerinin oluşumu açısından veriminin yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Benzetişim hesapları sonucunda elde edilen parametre değerleri kullanılarak ışınlanmış SEDS'in ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hem ayrı ayrı hem de toplam spektrumları hesaplanarak deneysel karşı gelirleri ile kıyaslandı. Bu çerçevede elde edilen sonuçlar Şekil 4.26'da verilmiştir.



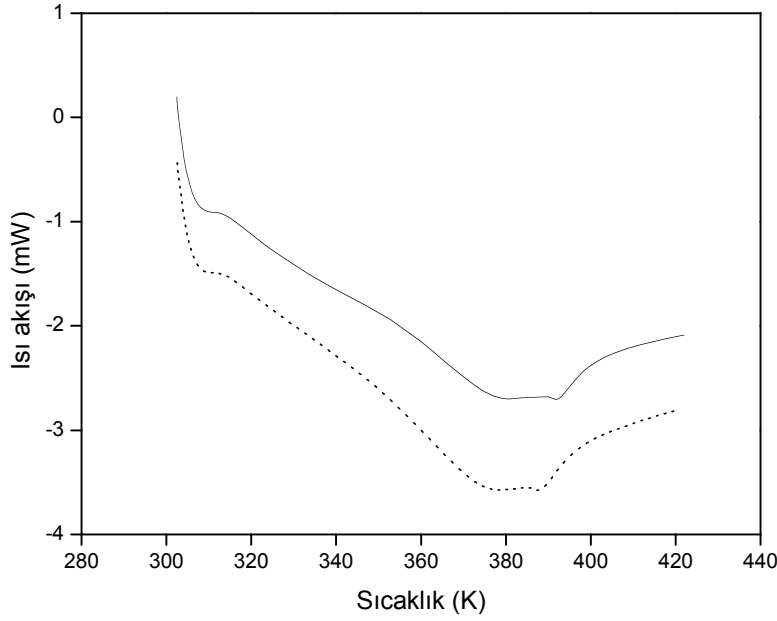
Şekil 4.26. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektrumlar. a) (-----) deneysel ve (—) kuramsal toplam. b) A kökçesi, c) B kökçesi, d) C kökçesi.

Bu şekilden de anlaşılacağı gibi, üç farklı türde kökçenin varlığı üzerine oturtulan modellerle hesaplanan toplam spektrum ile deneysel olarak gözlenen spektrum tam bir uyum içerisindedir. Işınlama sonucu oluşan kökçelerin birinde çiftlenimsiz

elektron azot üzerinde yerleşirken diğer ikisinde oksijen üzerinde yerleştiği anlaşılmaktadır. N-OCH₃ bağının kırılması sonucunda oluşan ve çiftlenimsiz elektronun azot atomu zerinde yerleşmesi ile ortaya çıkan A kökçesinin deneysel spektrumunda I₁ ile temsil edilen düşük manyetik alan bölgesindeki omuzun oluşmasına kaynaklık ettiği ve merkezde yer alan çözünmemiş dublete ağırlıklı bir biçimde katkıda bulunduğu görülmektedir. Oksijen merkezli kökçelerden formyl kökçesi olarak da bilinen ve bu çalışmada B kökçesi olarak isimlendirilen türün yani $-C\dot{O}H$ kökçesinin I₂ ve I₃ sinyal şiddetleri ile spektrumun ortasında yer alan çözünmemiş dublete katkıda bulunduğu ortaya çıkmaktadır. B kökçesi SEDS'in moleküler yapısında bulunan altı elemanlı halkanın açılmasıyla ve ikinci oksijen merkezli kökçenin de başka deyimle C kökçesi de COO-Na iyonik bağının kırılmasıyla oluşmaktadır. C kökçesi I₃ sinyal şiddetine katkıda bulunmakta ve yüksek manyetik alan bölgesinde ortaya çıkan ve güçlkle ayırt edilebilen bir omuzun oluşumuna kaynaklık etmektedir.

4.2.2. DSC bulguları

Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış SEDS örneklerinin 303-420 K sıcaklık aralığında DSC termogramları kaydedildi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.27'de verilmiştir. Görüldüğü gibi incelemenin yürütüldüğü sıcaklık aralığında hem ışınlanmış hem de ışınlanmamış örnek geniş ve görünümüleri hemen hemen aynı bir endotermik pike sahiptir. Bu sonuç, çalışmada erişilen en yüksek doz değeri olan 25 kGy de ışınlanmış bir örnekte bile oluşan moleküler yıkımın DSC tekniği ile algılanabilecek düzeyde olmadığını göstermektedir. Bir başka deyişle bu durum ışınlama sonucu oluşan radyolitik araürünlerle bağlantılı endotermik pikin yıkıma uğramamış moleküler birimlerin öngörüsü olan endotermik pik içerisinde kaybolmaktadır. Kısacası, DSC tekniğinin hem moleküler yıkıma uğramamış ve hem de moleküler yıkım sonucunda ortaya çıkan radyolitik ara ürünlere duyarlı olmasından ileri gelmektedir.

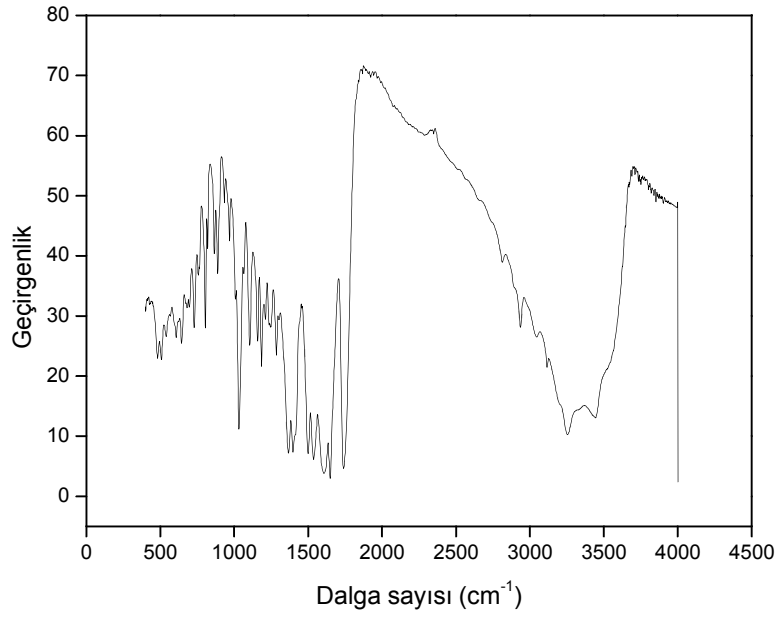


Şekil 4.27. Işınlanmamış (sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (kesikli çizgi) SEDS örnekleri için kaydedilen DSC termogramları.

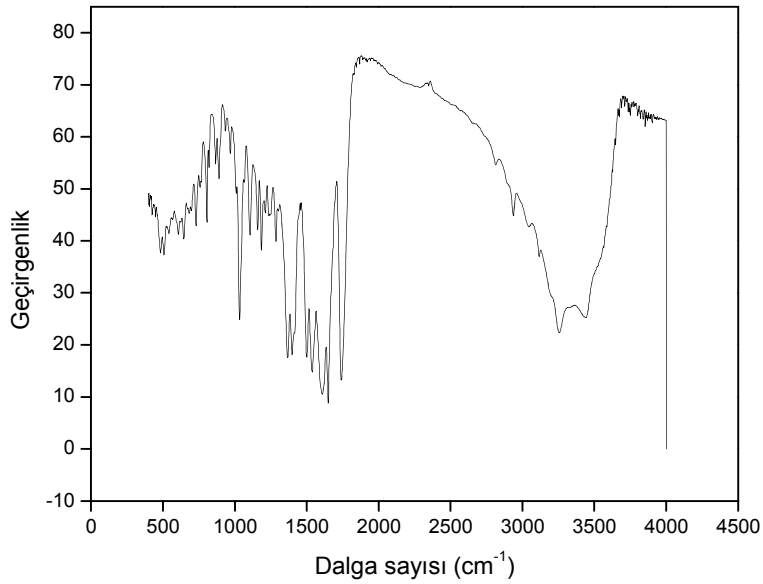
4.2.3. IR bulguları

Işınlamanın SEDS örneği IR bantlarında değişikliklere neden olup olmadıkları da araştırıldı. Bu amaçla ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış toz halindeki örnekler KBr ile karıştırılarak pelet haline getirildi ve 400-4000 cm^{-1} dalga sayıları aralığında IR spektrumları alınarak kıyaslandı. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.28'de verilmiştir. SEM örneğinde olduğu gibi SEDS örneği de β -laktam halkasına sahiptir. Bu nedenle SEM'in sahip olduğu IR bantlarının SEDS örneği IR spektrumunda da gözlenmesi gerekir. Dolayısı ile SEDS örneğinin önemli bantları şunlardır: β -laktam halkasında yer alan C=O bağ ile ilgili gerilme bandı (1744 cm^{-1}); amid grubunda yer alan C=O ve triazol C=O bağları ile ilgili gerilme bantları (1647 cm^{-1}); karboksil grubu ile ilgili simetrik olmayan ve simetrik bağ gerilmeleri (1610 cm^{-1} ; 1400 cm^{-1}) ve triazol grubunda C-O bağ ile ilgili gerilme bandı (1530 cm^{-1}) (Anacona and Lodriquez, 2005).

a)



b)



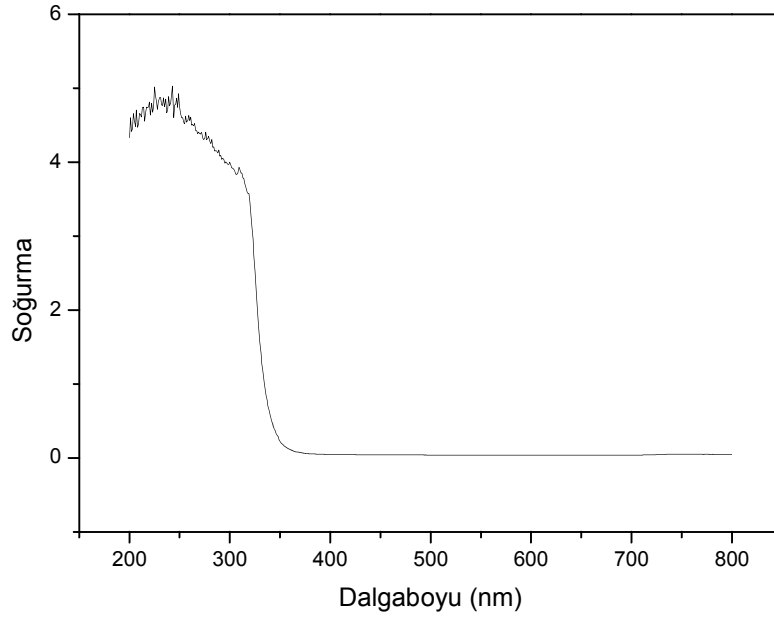
Şekil 4.28. SEDS örneği için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış

Işınlama sonucu örneğin IR bantlarının şiddetlerinde ortaya çıkabilecek olası değişimleri belirlemek için önemli tüm bantların şiddetleri geçişimin maksimum olduğu 1869 cm^{-1} bant tepesinden geçen ve yatay eksene paralel olan bir referans doğrusuna göre ölçüldü. Işınlanmış ve ışınlanmamış örnekler için elde edilen bant şiddeti bulguları kendi içlerinde değerlendirilerek hangi bantlarda değişim olmadığı saptandı ve bunların 954 cm^{-1} , 1162 cm^{-1} ve 1195 cm^{-1} dalga sayılarında ortaya çıkan IR bantları olduğu belirlendi. Işınlanmış örneğin bant şiddetleri, değişimin olmadığı bu bantlar esas alınarak değerlendirildi ve hangi bantlarda değişimin olduğu dolayısı ile bunların SEDS molekülünün hangi kısım ya da kısımları ile olduğu saptandı. Şiddetleri önemli ölçüde azalan bantların 1744 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} ve 1610 cm^{-1} dalga sayılarında yer alan ve sırası ile β -laktam halkası C=O bağ gerilmesi, amid C=O bağ gerilmesi ve karboksil grubu için simetrik olmayan bağ gerilmesine karşılık gelen bantlar olduğu belirlendi. Bu bulgulara dayanarak ışınlama sonucu SEDS molekülünde β -laktam halkasının açıldığı amid ve karboksil gruplarının SEDS molekülünden ayrıldığı ve dolayısı ile ESR bulguları ile de uyumlu olmak üzere, gama ile ışınlanması sonucunda SEDS örneğinde karakteristik özellikleri farklı üç değişik türde kökçenin oluştuğu yargısına varıldı.

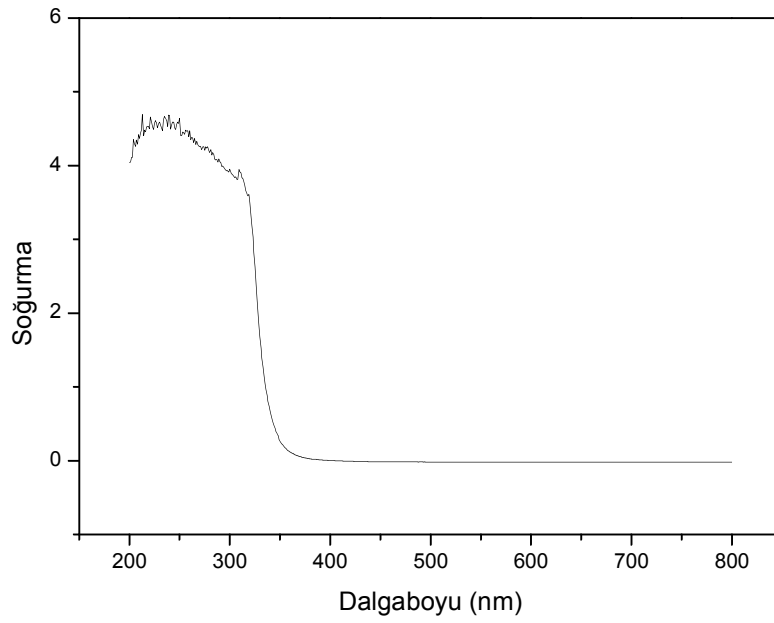
4.2.4. UV bulguları

Gama ile ışınlanması sonucunda SEDS bileşiminde çıplak gözle bile görülebilecek düzeyde bir renk değişiminin oluştuğu, buna karşın koku değişiminin oluşmadığı belirlendi. Sararma şeklinde kendini belli eden bu renk değişiminin uygulanan doz arttıkça arttığı saptandı. Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin sulu çözeltileri pH değerlerinin sırasıyla 6.7 ve 5.5 olduğu ölçüldü. Başka deyişle ışınlamanın SEDS örneğinin pH değerini düşürdüğü ve bu değişimin dozla arttığı saptandı. Aynı çözeltiler kullanılarak ışınlanmamış ve ışınlanmış örneklerin 200-800 nm dalgaboyu aralığında UV spektrumları kaydedilip (Şekil 4.29 a ve b) soğurma tepesine karşılık gelen λ_{max} ve soğurganlık değerlerinde değişim olup olmadığı araştırıldı. λ_{max} 6 nm'lik bir kayma ile 235 nm'den 229 nm'ye düştüğü ancak soğurganlıkta bir değişimin olmadığı görüldü.

a)



b)



Şekil 4.29. SEDS örneği UV soğurma spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış

4.3. Sefoperazon Sodyum (SES) İçin Elde Edilen Bulgular

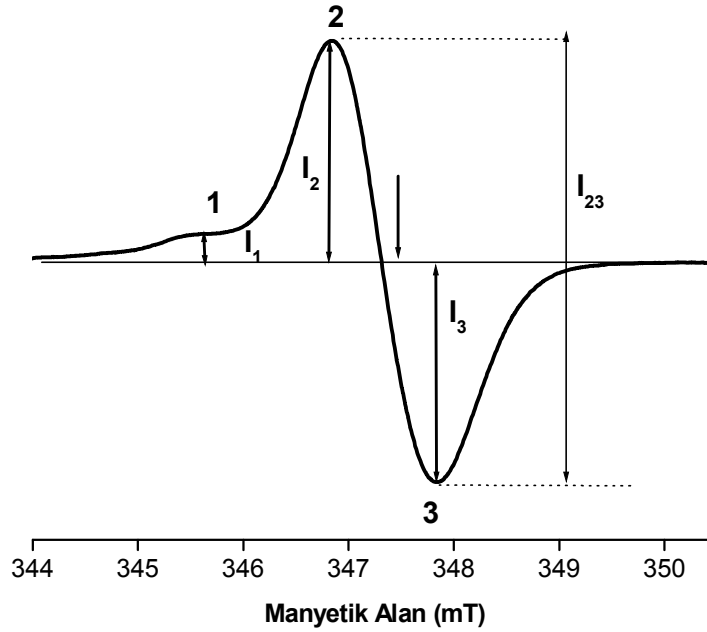
4.3.1. ESR bulguları

4.3.1.1. Işınlanmamış SES'in ESR spektrumu

Işınlanmamış SES'in ne oda sıcaklığında ne de 77 K'de ESR sinyali vermediği belirlendi. Normal koşullarda uzun süre bekletmenin de bu durumda bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi.

4.3.1.2. Işınlanmış SES'in ESR spektrumu

Toz halindeki SES örnekleri, 0,5, 1, 2, 5, 7, 10, 12, 15, 20 ve 25 kGy doz değerlerinde ışınlandı ve yaklaşık bir saat sonra ESR spektrumları kaydedildi. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SES örneğinin 1 mW MD gücünde oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu Şekil 4.30'da verilmiştir.



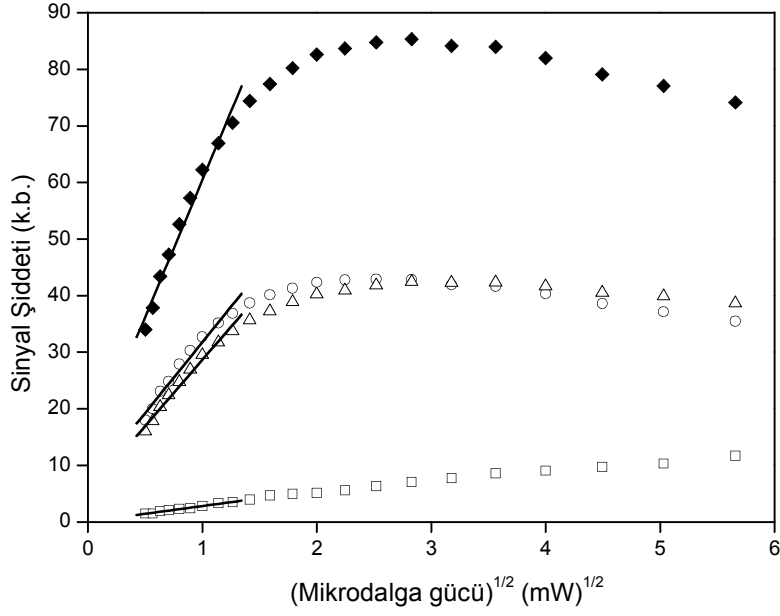
Şekil 4.30. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SES örneğinin oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti çalışmada standart olarak kullanılan DPPH'nin g değerine (2.0036) karşılık gelen manyetik alanı göstermektedir.

Bu şekilden de kolayca görülebileceği gibi ışınlanmış SES örneği, yarı eğri genişliği oldukça büyük sayılabilecek tek çizgili bir rezonans pikinin şekillendirdiği ESR spektrumuna sahiptir. Bu tekli rezonans çizgisine, şiddeti oldukça zayıf olan ve düşük alan bölgesinde ortaya çıkan bir omuzun eşlik ettiği görülmektedir. İlgilenilen ışınlama dozu aralığında ve yüksek olmayan MD gücü bölgesinde spektrumun genel şeklinin korunduğu ancak 1 kGy'in altındaki ışınlama dozlarında sinyali gürültüden ayırt etmenin zorlaştığı gözlemlendi. Spektrum tepesi ve çukurlarına karşılık gelen g değerlerinin sırası ile $g_1=2.0168$, $g_2=2.0091$ ve $g_3=2.0033$ olduğu ve şiddetli rezonans çizgisi yarı eğri genişliğinin de $\Delta H_{23}=1.01$ mT olduğu belirlendi. Oda sıcaklığında uzun süre bekletilen örneklerin spektrum şekillerinin değişmediği ancak sinyal şiddetlerinin azaldığı gözlemlendi.

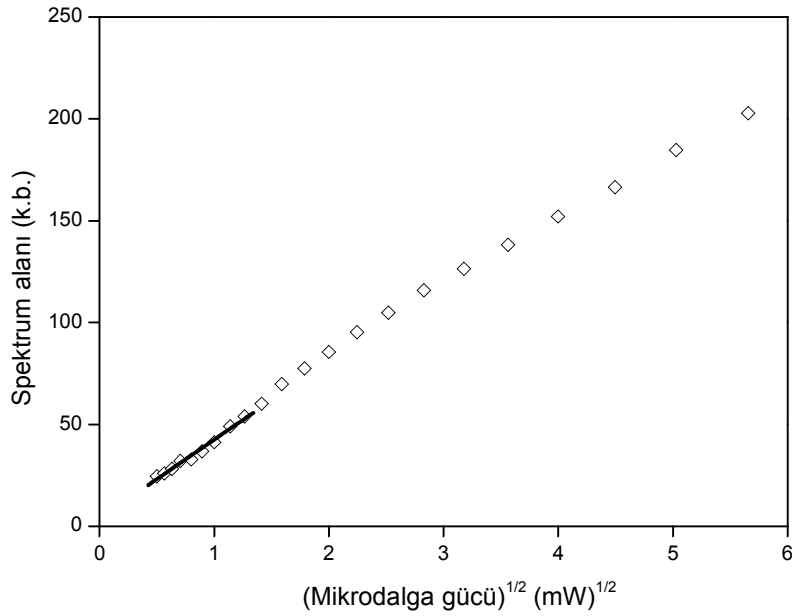
4.3.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının mikrodalga gücüne bağlı değişimleri

SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren olası kökçe türlerinin özelliklerini belirlemek amacıyla 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örneğin, çok küçük MD güçlerinden başlanarak, hem oda (290 K) ve hem de 110 K'de spektrumları geniş bir MD gücü aralığında kaydedildi. Bu spektrumlardan yararlanarak, spektrum temel çizgisine göre ölçülen I_1 , I_2 , I_3 ve I_{23} şiddetleri ile spektrum alanının uygulanan MD gücüne bağlı değişimleri incelendi. Oda sıcaklığı için elde edilen sonuçlar Şekil 4.31'de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.31. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği; a) (□) I₁, (○) I₂, (△) I₃ ve (◆) I₂₃ sinyal şiddetlerinin, b) soğurma spektrumu altında kalan alanın oda sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri ve düşük mikrodalga gücü bölgesinde veri uyarılma yoluyla belirlenen kuramsal doğrular.

Şekil 4.31'den de görüldüğü gibi I_2 ve I_3 sinyal şiddetleri çok benzer MD doyum davranışı sergilemektedirler. Bu gerçek, I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinin oluşumlarına ağırlıklı olarak aynı kökçenin kaynaklık ettiğini işaret etmektedir. I_{23} sinyal şiddetinin de I_2 ve I_3 şiddetlerinde olduğu gibi homojen bir doyum davranışı sergilemesi bu düşünceyi doğrular niteliktedir. Ayrıca I_1 sinyal şiddetinin diğer sinyal şiddetlerinden farklı olarak homojen olmayan doyum davranışı göstermesi ikinci bir kökçenin varlığına işaret eden bir kanıt olarak değerlendirildi.

Oda sıcaklığında elde edilen MD doyum bulguları 0.25–1.59 mW mikrodalga gücü aralığında gücün kareköküne doğrusal olarak bağlı olan fonksiyonlara uyarlandı ve doğruların eğimleri belirlendi. I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinin benzer eğimlerle birlikte doğrusal olarak artarak, aynı MD gücünde doyuma eriştikleri saptandı. I_1 sinyal şiddetinin ise I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinden farklı bir eğimle birlikte doğrusal olarak arttığı ve incelenen güç aralığında doyuma erişmediği gözlemlendi. Ayrıca, I_2 ve I_3 şiddetlerinin bir toplamı olan I_{23} şiddetinin ilgi duyulan MD güç bölgesinde, I_2 ve I_3 şiddetlerine göre daha büyük bir eğimle artması, I_1 şiddetinden sorumlu kökçenin şiddetli rezonans pikine de katkı getirdiğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. Başka deyimle; bu bulgular gama ışınlarına tutulan SES örneğinde MD doyum özellikleri farklı birden çok türde kökçenin oluştuğunun bir göstergesi olarak görüldü. Düşük güç bölgesinde ölçülen sinyal şiddetleri ve çift integrasyon tekniği ile hesaplanan spektrum alanı bulgularını en iyi bir biçimde betimleyen, mikrodalga gücünün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlar belirlendi. Bu çerçevede hesaplanan parametre değerleri Çizelge 4.19'da verilmiştir.

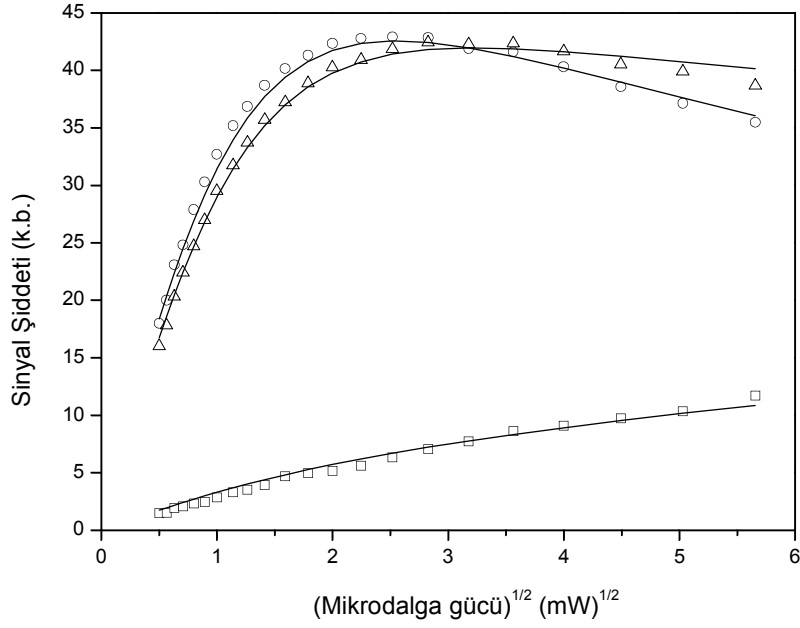
Çizelge 4.19. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumlarından belirlenen MD gücüne bağlı I_1 , I_2 , I_3 ve I_{23} sinyal şiddeti değerleri ve hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin düşük MD gücü bölgesinde gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.

$I_1 = 0,10 (\pm 0,01) + 2,74 (\pm 0,12) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9867)$
$I_2 = 6,74 (\pm 0,31) + 25,06 (\pm 1,51) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9752)$
$I_3 = 5,29 (\pm 0,42) + 23,38 (\pm 1,15) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9833)$
$I_{23} = 12,04 (\pm 0,30) + 48,44 (\pm 2,65) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9795)$
$I_{\text{alan}} = 3,70 (\pm 0,60) + 38,75 (\pm 1,84) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9844)$

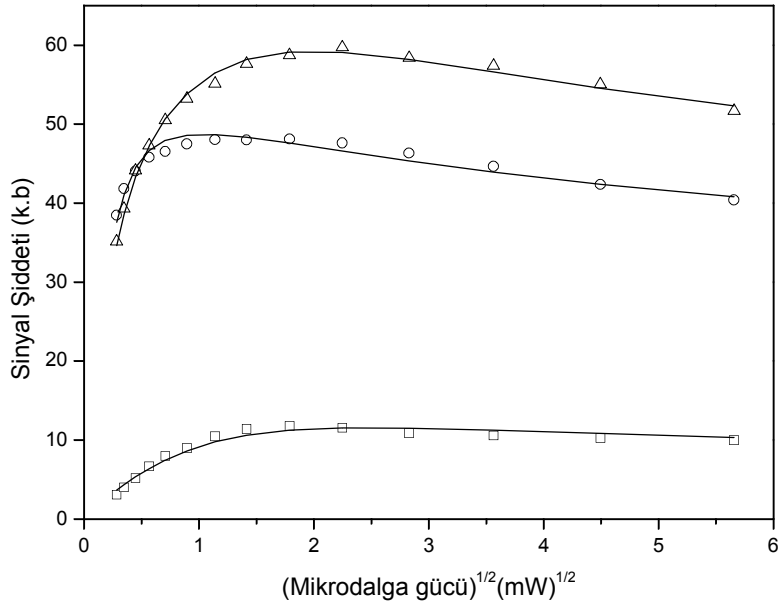
Benzer incelemeler, 110 K'de kaydedilen spektrumlardan elde edilen sinyal şiddeti ve spektrum alan bulguları dikkate alınarak da yapıldı. İncelenen niceliklerin bu sıcaklıkta, beklendiği gibi, daha düşük güç değerlerinde doyuma eriştikleri ancak doyum altı mikrodalga güç bölgesinde oda sıcaklığında belirlenen davranışlara benzer davranış sergiledikleri belirlendi. Bu nedenle 110 K sıcaklığında elde edilen MD doyum davranış bulgularına burada yer verilmedi.

İki farklı kökçenin varlığını esas alan bir modelle deneysel spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçelerin incelenen niceliklere getirdikleri katılım ağırlık oranları (I_{0i}), bu kökçelerle ilgili durulma parametreleri (P_{0i}) ve homojensizlik parametreleri (b_{0i}) hesaplandı. Bu amaçla deneysel MD doyum bulguları (4.1) bağıntısında kullanılarak veri uyarlama işlemleri yapıldı. Bu hesaplamalar hem oda (290 K) ve hem de 110 K'de elde edilen MD doyum bulguları dikkate alınarak yürütüldü ve sözü edilen parametreler için Çizelge 4.20'de verilen değerler elde edildi. Bu parametre değerleri kullanılarak incelenen niceliklerin kuramsal değişim eğrileri oluşturuldu. I_1 , I_2 ve I_3 şiddetleri için elde edilen sonuçlar Şekil 4.32'de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.32. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği için iki değişik sıcaklıkta elde edilen deneysel MD doyum bulguları ve veri uyarlama yoluyla belirlenen ve Çizelge 4.20’de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan kuramsal doyum eğrileri. a) Oda (290 K), b) 110 K (semboller) deneysel, (sürekli eğriler) kuramsal. (□) I₁, (○) I₂, (△) I₃.

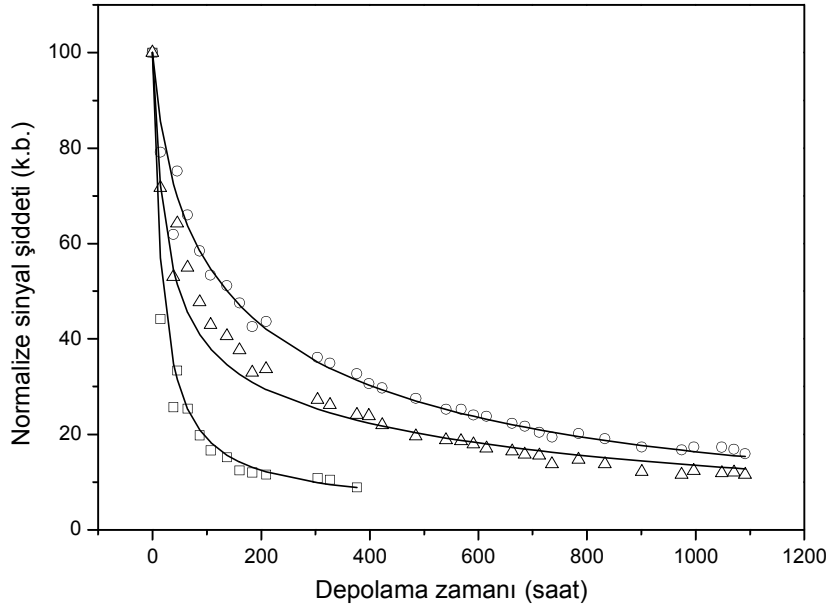
Çizelge 4.20. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin oda ve 110 K sıcaklığında ölçülen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerine getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri

Kökçe türü	Sıcaklık (K)	Yüzde katılım ağırlık oranı			Durulma parametresi (P_{0i})	Homojensizlik parametresi (b_{0i})
		I_{01}	I_{02}	I_{03}		
A	290	0.21	1.04	0.96	2.84 (±0.11)	1.36 (± 0.01)
	110	0.20	0.96	0.81	0.09 (±0.02)	1.16 (±0.02)
B	290	0.79	-0.04	0.04	4.58 (±0.23)	0.43 (±0.02)
	110	0.80	0.04	0.19	1.98 (±0.20)	1.31 (±0.04)

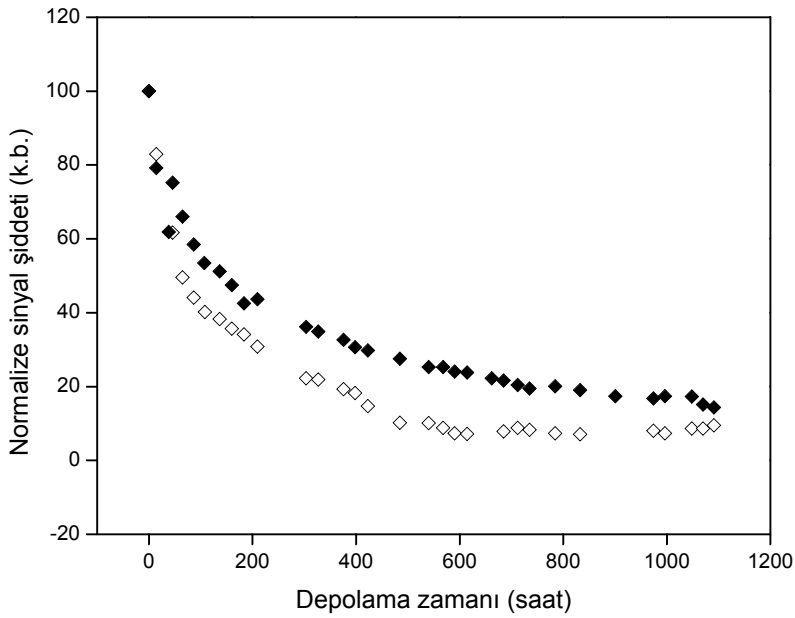
4.3.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri

Işınlama sonucu oluşan kökçe özelliğine sahip ara ürünlerin depolama zamanına bağlı kararlılıklarının bilinmesi, ışınlanan bileşiğin radyosterilizasyona ve radyasyon doz ölçümüne uygun olup olmadığının bilinmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, SES örneği ESR spektrumunun şekil ve şiddetinde, ışınlamadan sonraki depolama zamanına bağlı olarak ortaya çıkabilecek olası değişimler örnekler yaklaşık 1080 saat süreyle laboratuvar koşullarında bekletilip, belirli aralıklarla spektrumu kaydedilerek incelendi. İzlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanı için elde edilen sonuçlar Şekil 4.33 a ve b'de verilmiştir. Bu şekilden de anlaşılacağı gibi ışınlanmış SES'de oluşan kökçeler kararlı değildirler ve hızlı bir biçimde sönmektedirler. İlk 100 saatlik depolama süresi sonunda I_1 şiddetinin yaklaşık %80 oranında azalması, bu şiddete %79 oranında katkı getiren kökçenin, başka deyimle B kökçesinin, oldukça kararsız olduğunu göstermektedir.

a)



b)



Şekil 4.33. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği; a) I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanı ve I_{23} şiddetinin oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri. (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) I_{23} ; (\diamond) spektrum alanı

Mikrodalga doyum bulgularının değerlendirilmesinde olduğu gibi, oda sıcaklığı sönüm bulguları da değişik türde iki kökçenin varlığı üzerine kurulan bir modelle değerlendirildi. Daha önce hesaplanmış olan katılım ağırlık oranları dikkate alınarak, deneysel olarak ölçülen tüm nicelikler için birinci ve ikinci mertebeden sönüm varsayımları yapıp veri uyarlama denemeleri yapıldı. İkinci mertebeden sönüm kinetiğini temsil eden ve iki terimden oluşan bir fonksiyonun I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddeti bulgularını daha iyi betimlediği belirlendi. Bu yöntemle deneysel spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan sönüm parametre değerleri Çizelge 4.21'de verilmiştir. Görüldüğü ve beklendiği gibi, deneysel spektrumun düşük alanda ortaya çıkan ve I_1 şiddeti ile temsil edilen omuz şeklindeki rezonans pikine ağırlıklı katkı getiren B kökçesinin sönüm sabiti A kökçesininkine göre çok daha büyüktür.

Çizelge 4.21. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan oda sıcaklığı sönüm sabitleri

Kökçe Türü	Sönüm sabiti * 10^{-5} (saat) $^{-1}$	Uyum katsayısı (r^2)
A	5.0(\pm 0.1)	0.9755
B	60.0(\pm 1.0)	

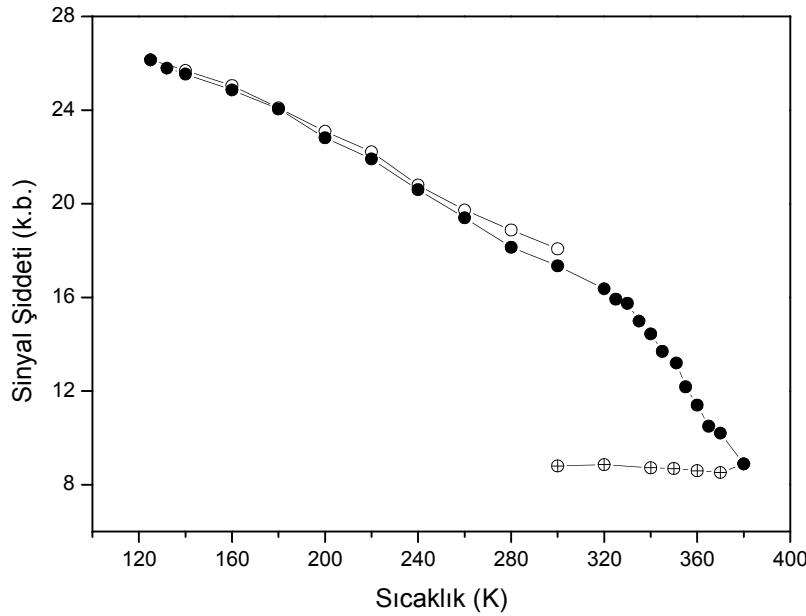
4.3.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri

Sıcaklık, radikalik ara ürünlerin kendi aralarındaki tepkimeleri yönlendirmede dolayısı ile onların kararlılıklarını belirlemede önemli bir parametredir. Bu nedenle spektrum şeklinin ve dolayısı ile izlenen niceliklerin başka deyimle sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklığa bağlı olarak değişip değişmediği, değişiyorsa nasıl değiştiği de araştırıldı. Bunun için örnek sıcaklığı önce 300 K'den başlanarak, 20 K'lik adımlarla 125 K'e kadar düşürüldü. Daha sonra sıcaklık aynı adımlarla artırılarak 380 K'e kadar yükseltildi ve en sonunda yeniden 300 K'e

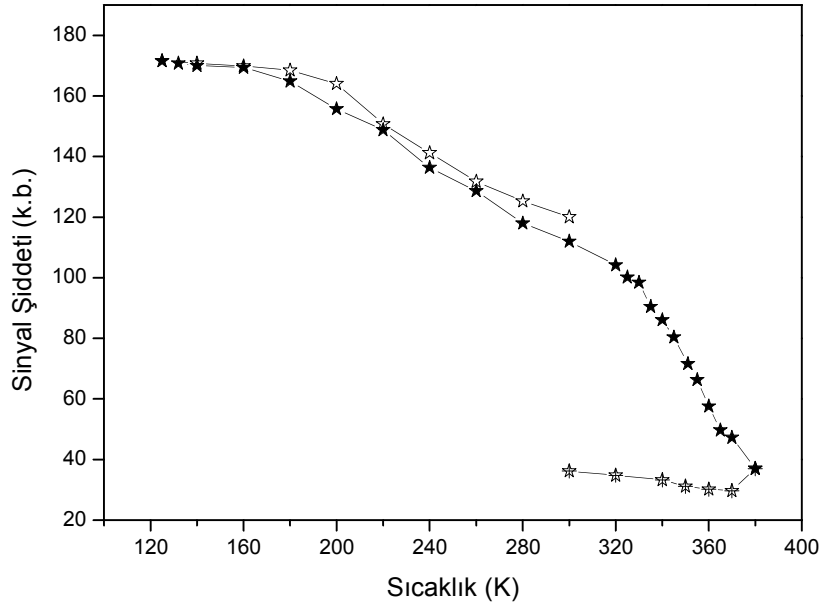
düşürüldü. Bu sıcaklık döngüsü sırasında her sıcaklık adımında spektrum kaydedildi. Bu spektrumların değerlendirilmesinden, öngörülen sıcaklık aralığında, spektrumun genel şeklinde bir değişikliğin olmadığı; ancak, beklendiği gibi, sinyal şiddetlerinde ve spektrum alanında sıcaklığa bağlı değişimlerin ortaya çıktığı gözlemlendi. İzlendi nicelikler için elde edilen bulgular Şekil 4.34 a, b, c, d ve e'de verilmiştir.

I₂ sinyal şiddetinin 290 K'in altındaki sıcaklıklarda sergilediği ve daha çok farklı bir MD doyum davranışı biçiminde algılanabilecek değişim davranışının diğer şiddetlerin ve spektrum alanından farklı olması gözlenen ESR spektrumuna birden çok türde radikalik birimin katkı getirdiğinin bir diğer göstergesi olarak değerlendirildi. Ancak aynı değerlendirmelerin yüksek sıcaklıklardaki radikal sönümleri için yapılamayacağı ve dolayısı ile bu sıcaklıklarda spektrum oluşumuna katkı getiren tüm radikalik türlerin, farklı hızlarla da olsa, sönüme uğradıkları sonucuna varıldı.

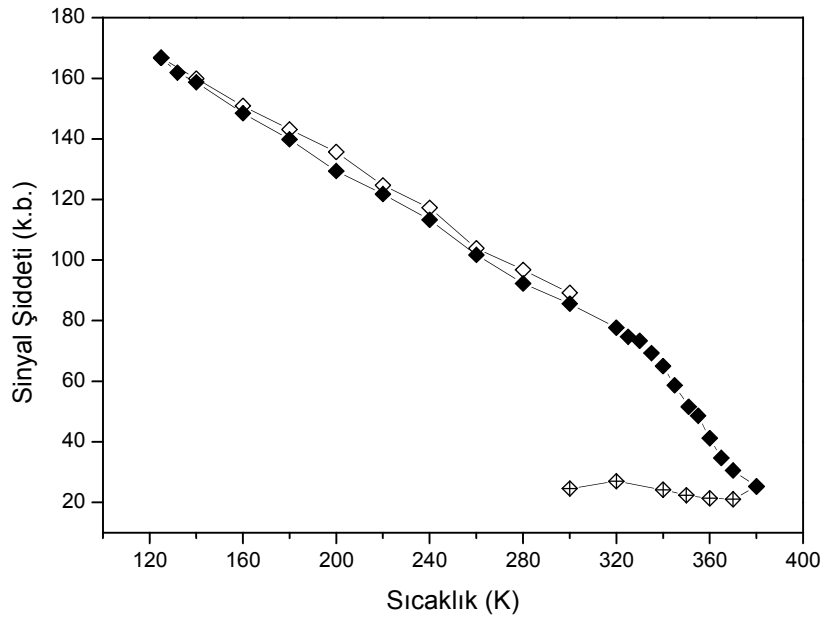
a)



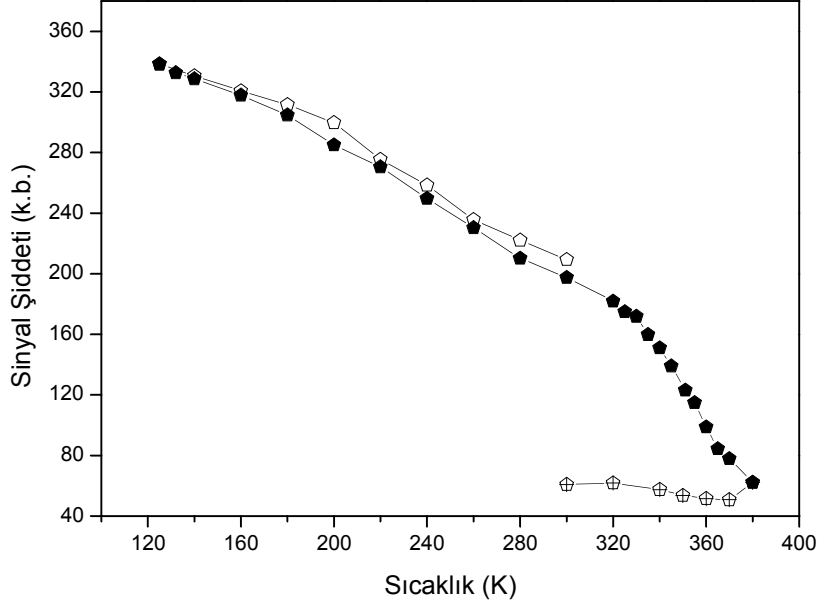
b)



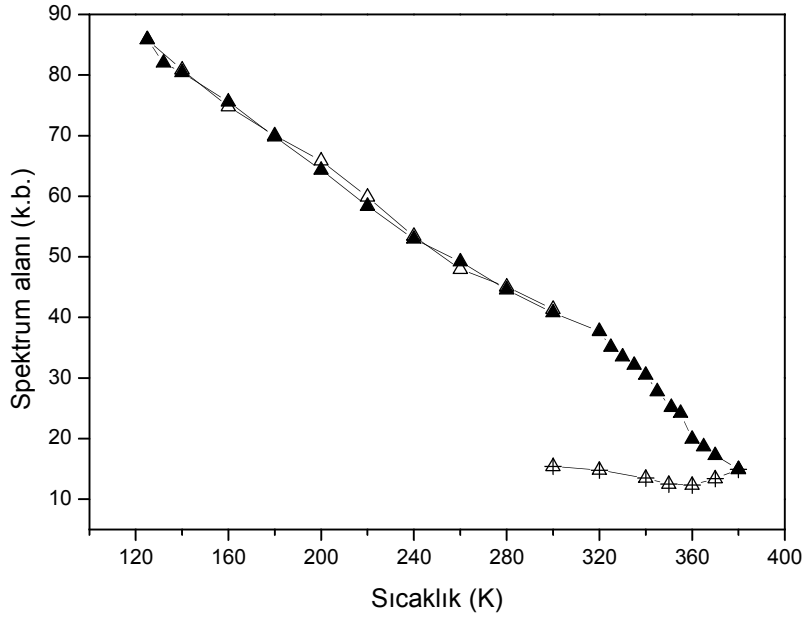
c)



d)



e)

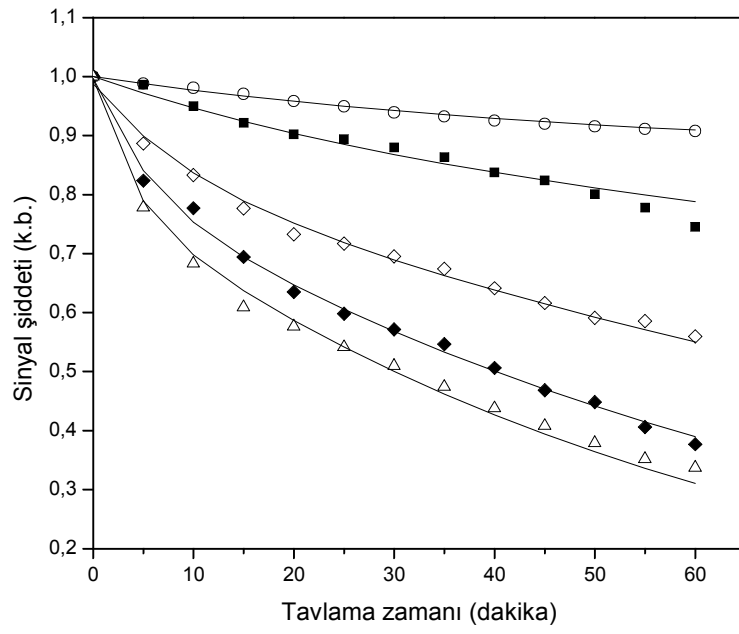


Şekil 4.34. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 , d) I_{23} sinyal şiddetlerinin, d) spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri; (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçerik boş semboller (300 K→125 K); içerik dolu semboller (125 →380 K); içerik işaretli semboller (380 K→300 K)

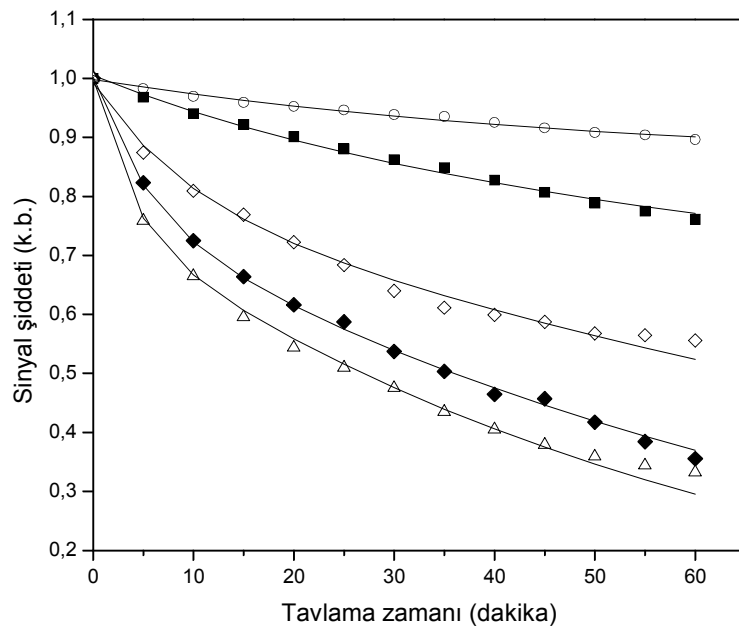
4.3.1.6. Tavlama Bulguları

İşinlanma sonucunda SES'de oluşan radikalik ara ürün veya ürünlerin sıcaklığa bağlı olarak değişik sönüm davranışı sergilediklerinin belirlenmesi ile bu ürün ya da ürünlerin sönüm sabit ya da sabitlerinin belirlenmesinin bunların karakterizasyonlarının tam olarak yapılması açısından gerekli olduğu düşünülüp yüksek sıcaklıklarda tavlama deneyleri yapıldı. Bu amaçla oda sıcaklığının üstünde ve SES'in erime sıcaklığının altındaki dört farklı sıcaklıkta altmış dakika süre ile örnekler tavlandı. Tavlama sürecinde eşit zaman aralıklarında örneklerin spektrumları alınarak izlenen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının tavlama zamanına bağlı olarak nasıl değiştikleri araştırıldı. Bu bağlamda elde edilen sinyal şiddeti ve spektrum alanı değerleri tavlama sürecinin başlangıcında elde edilen değerlere bölünerek normalize değerler oluşturuldu ve sonuçlar grafikler halinde temsil edildi. Bunlardan üç tanesi Şekil 4.35'te verilmiştir. Birinci ve ikinci dereceden sönüm kinetiğini yansıtan fonksiyonlar kullanılarak yüksek sıcaklık sönüm bulguları ile ilgili veri uyarılama denemeleri yapıldı. Bu işlemler, ilgilenilen sıcaklıklarda ölçümleri daha güvenilir bir biçimde yapılabilen I_2 , I_3 şiddetleri ile spektrum alanı bulguları birlikte değerlendirilerek yürütüldü. Birinci dereceden iki ayrı sönüm fonksiyonunun toplamı olan bir fonksiyonun deneysel bulguları betimlemede, diğer seçeneklere göre çok daha başarılı olduğu belirlendi. Kıyaslama olanağı yaratmak için bu yöntemle elde edilen kuramsal bulgular Şekil 4.35 a, b ve c'de deneysel karşı gelirleri ile birlikte hesaplanan sönüm parametreleri de Çizelge 4.22'de verilmiştir.

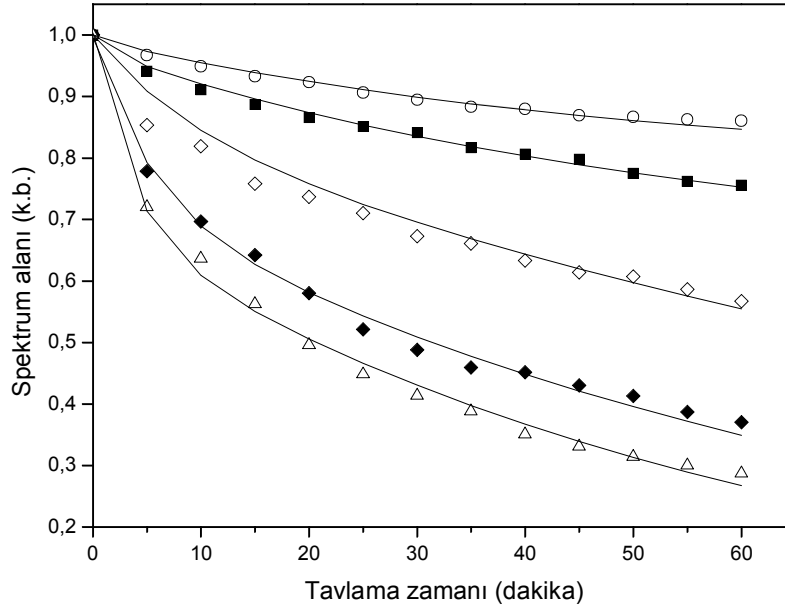
a)



b)



c)



Şekil 4.35. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği I_2 , I_3 şiddetlerinin ve spektrum alanının tavlama zamanına bağlı değişimleri. a) I_2 , b) I_3 , c) spektrum alanı. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal. (○) 310 K; (■) 320 K; (◇) 330 K; (◆) 340 K; (△) 350 K.

Tavlama bulgularından da görüldüğü gibi, beklenene uygun olarak, sıcaklık arttıkça sinyal şiddetlerindeki değişimler daha hızlı olmaktadır. I_2 ve I_3 sinyal şiddetleri ile spektrum alanı tavlama bulgularının benzer azalma davranışı sergilemeleri bu şiddetlerin oluşumuna aynı kökçenin kaynaklık ettiğinin ve ESR spektrumuna ağırlıkça katkısı bu kökçenin yaptığı bir işareti olarak değerlendirildi. Birisi hızlı (B kökçesi) diğeri (A kökçesi) de yavaş sönen (Çizelge 4.22) ancak her ikisi de birinci dereceden sönüm kinetiğine uyan iki kökçenin varlığı üzerine kurulan modelin tavlama bulgularını açıklamada başarılı olduğu saptandı.

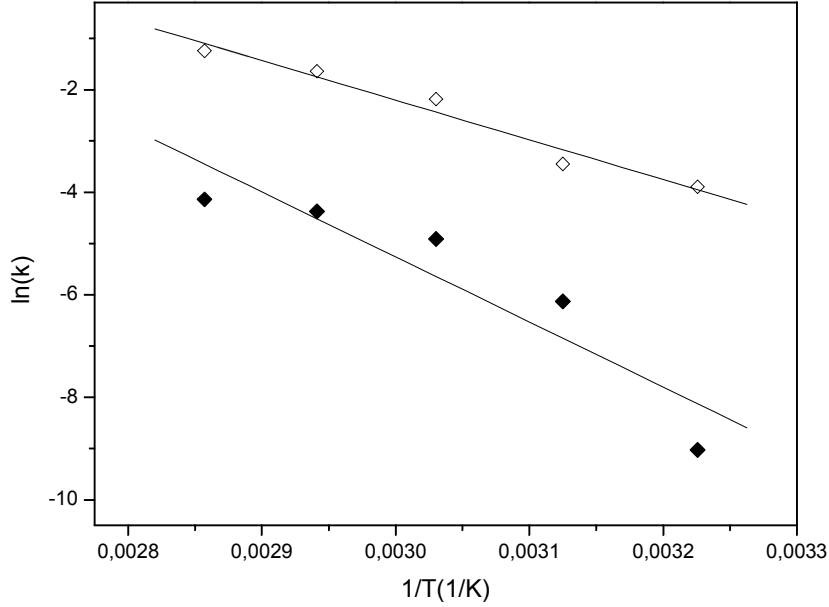
Çizelge 4.22. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri

Tavlama sıcaklığı (K)	Kökçe türü	Sönüm sabiti *10 ⁻⁵ (dak ⁻¹)	Uyum katsayısı (r ²)
310	A	12 (±2)	0.9867
	B	2029 (±36)	
320	A	218 (±11)	0.9799
	B	3385 (±18)	
330	A	731 (±21)	0.9824
	B	11245 (±48)	
340	A	1252 (±43)	0,9958
	B	19361 (±254)	
350	A	1589 (±52)	0,9943
	B	28857(±337)	

4.3.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri

Bir kökçenin aktivasyon enerjisi, sıcaklıkla değişmesi beklenen sönüm sabiti k'ya Arrhenius eşitliği yani (4.3) ifadesi ile bağlıdır. Bu üstel ifadeden yola çıkılarak $\ln(k)-1/T$ grafikleri oluşturulup deneysel ESR spektrumunun oluşumuna kaynaklık sağlayan kökçelerin sönüm aktivasyon enerjileri hesaplandı. Ölçülen tüm niceliklerin dört farklı sıcaklıkta, tavlama zamanına bağlı değişimlerini en iyi tanımlayan sönüm parametre değerleri, başka deyimle Çizelge 4.22'de verilen k

değerleri kullanılarak her iki kökçe türü için $\ln(k)$ sayılarının sıcaklığın tersi ile nasıl değiştiği araştırıldı ve Şekil 4.36'da verilen bulgular elde edildi. Bu değişimlere en iyi uyan doğrular belirlenerek bu doğruların eğimlerinden her iki kökçenin aktivasyon enerjileri hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.23'te sunulmuştur.



Şekil 4.36. 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SES örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (◆) A kökçesi $[y = 32,8 - 12669 \frac{1}{T}]$; (◇) B kökçesi $[y = 21,0 - 7743 \frac{1}{T}]$

Çizelge 4.23. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneğinde oluşan değişik türdeki iki kökçe için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri

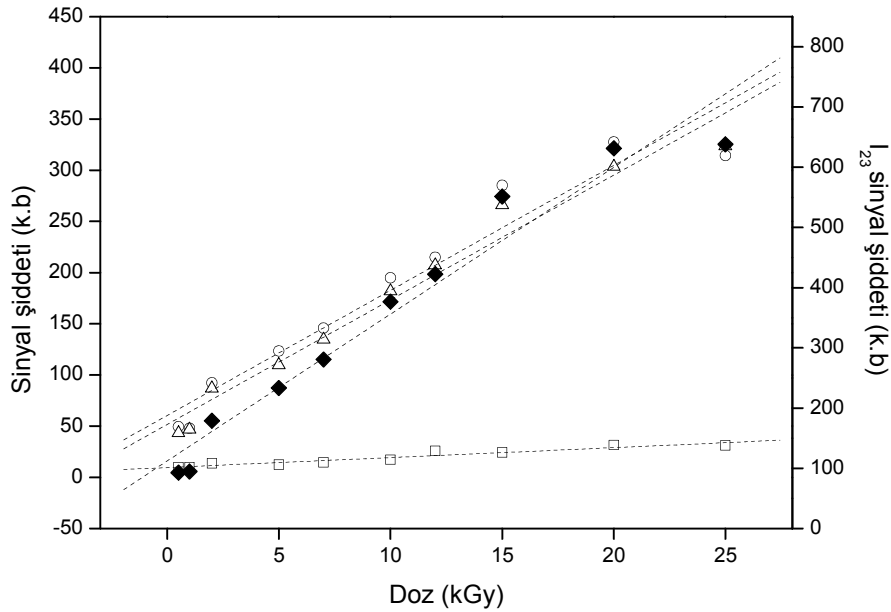
Kökçe türü	Sönüm aktivasyon enerjisi (kJ/mol)	Uyum katsayısı r^2
A	105 (±5)	0.9236
B	64 (±7)	0.9831

Daha hızlı bir şekilde sönüme uğrayan B kökçesinin sönüm aktivasyon enerjisi, sönüm sabitleri için hesaplanan değerlerle (Çizelge 4.22) uyumlu olarak, A kökçesinin sönüm aktivasyon enerjisinden daha küçüktür.

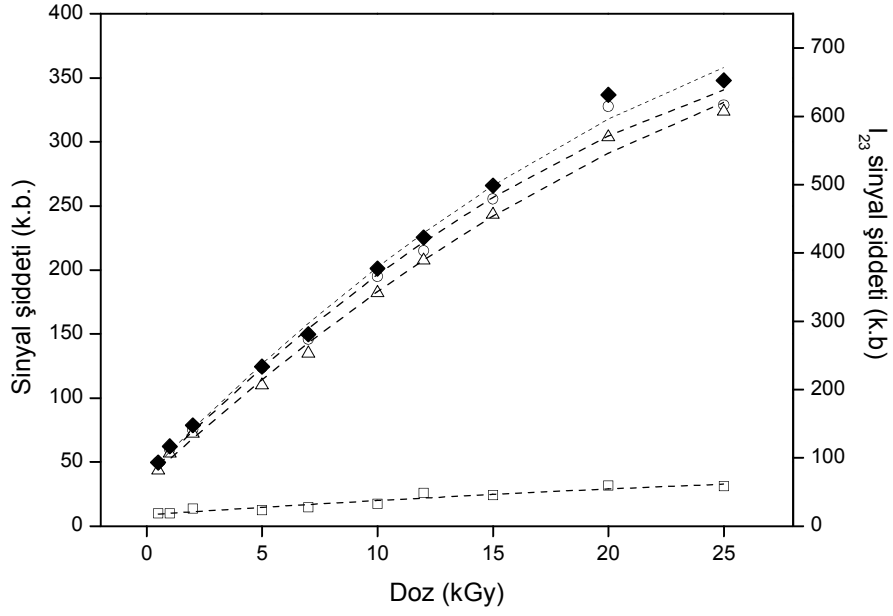
4.3.1.8. SES'in dozimetrik özellikleri

Belirlenen sinyal şiddetlerinin ve hesapla bulunan spektrum alanının 0.5-25 kGy aralığında soğurulan radyasyon dozuna bağlı olarak nasıl değiştikleri incelenerek SES bileşiminin dozimetrik potansiyeli de araştırıldı. Ancak I_1 şiddeti hariç bu niceliklerden hiçbirinin incelemenin yürütüldüğü doz aralığında doza çizgisel bir biçimde bağlı olmadığı, özellikle bu durumun hesapla bulunan spektrum alanı bulgularında çok daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bu nedenle dozimetrik incelemeler daha çok I_1 , I_2 , I_3 ve I_{23} sinyal şiddetleri dikkate alınarak yürütüldü. Bu bağlamda ilgilenilen niceliklerin değişimlerini en iyi betimleyen matematiksel fonksiyonlar araştırıldı ve bu amaçla dört farklı fonksiyon dikkate alınarak veri uyarlama işlemleri yapıldı. Bu yolla elde edilen kuramsal bulgular deneysel karşı gelirleri ile birlikte, Şekil 4.37 a, b, c ve d'de ve uyum parametreleri de Çizelge 4.24'te verilmiştir.

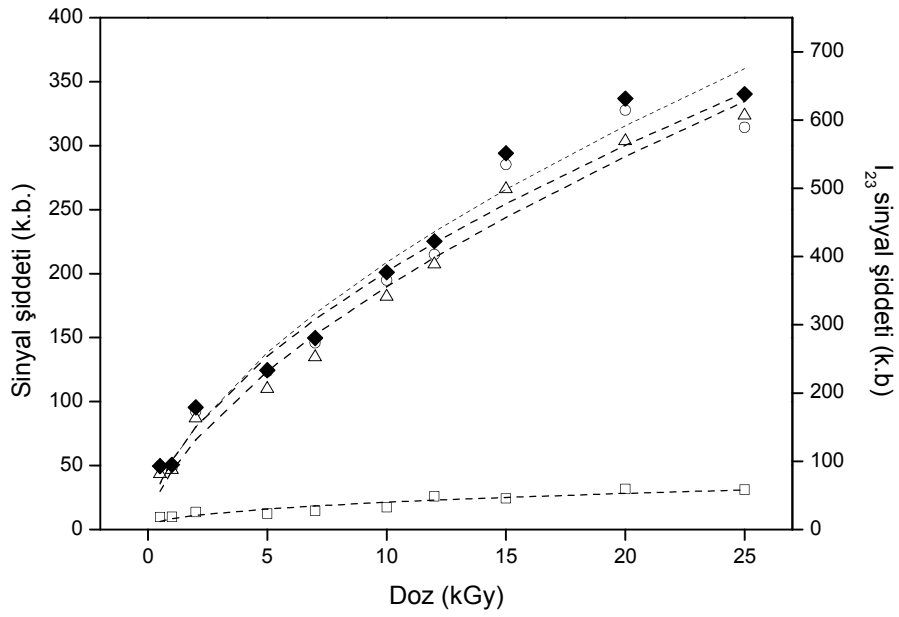
a) Doğrusal fonksiyon ($I = a + b D$)



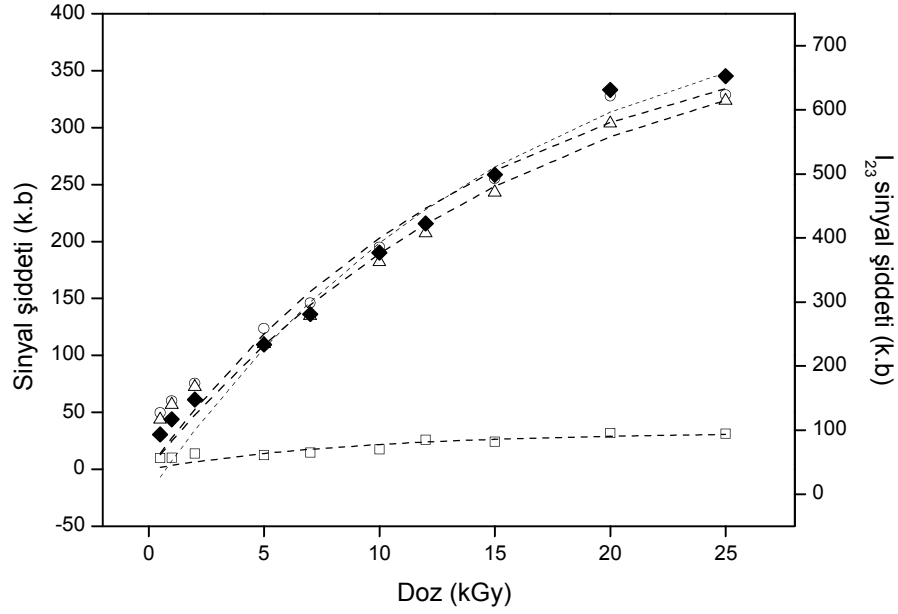
b) Kare fonksiyon ($I = c + dD + eD^2$)



b) Güç fonksiyonu ($I = fD^9$)



d) Üstel fonksiyon ($I=h(1-\exp-iD)$)



Şekil 4.37. SES örneği sinyal şiddetlerinin soğurulan radyasyon dozuna bağlı değişimleri. a) doğrusal; b) kare; c) güç; d) üstel fonksiyon. (Semboller) deneysel, (kesikli çizgiler) kuramsal. (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) I_{23}

Çizelge 4.24. SES örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve veri uyarlama yoluyla hesaplanan parametre değerleri

$I_1:$	
$I = 9.60 (\pm 1.28) + 0.97 (\pm 0.10) D$	$(r^2=0.9192)$
$I = 8.80 (\pm 0.73) + 1.22 (\pm 0.58) D - 0.011 (\pm 0.003) D^2$	$(r^2=0.9248)$
$I = 8.38 (\pm 0.40) D^{0.405(\pm 0.018)}$	$(r^2=0.8648)$
$I = 32.68 (\pm 6.34) (1 - \exp(-0.11 (\pm 0.05) D))$	$(r^2=0.6768)$
$I_2:$	
$I = 57.14 (\pm 11.63) + 12.35 (\pm 0.93) D$	$(r^2=0.9719)$
$I = 38.67 (\pm 4.13) + 18.19 (\pm 1.41) D - 0.24 (\pm 0.06) D^2$	$(r^2=0.9918)$
$I = 48.83 (\pm 0.67) D^{0.60(\pm 0.04)}$	$(r^2=0.9831)$
$I = 406.69 (\pm 12.99) (1 - \exp(-0.07 (\pm 0.02) D))$	$(r^2=0.9604)$
$I_3:$	
$I = 50.43(\pm 7.02) + 12.02 (\pm 0.56) D$	$(r^2=0.9830)$
$I = 35.77 (\pm 2.46) + 16.66 (\pm 0.94) D - 0.19 (\pm 0.04) D^2$	$(r^2=0.9964)$
$I = 43.93 (\pm 1.14) D^{0.63 (\pm 0.03)}$	$(r^2=0.9885)$
$I = 414.00 (\pm 3.69) (1 - \exp(-0.06 (\pm 0.01) D))$	$(r^2=0.9676)$
$I_{23}:$	
$I = 107.56 (\pm 5.56) + 24.38 (\pm 1.64) D$	$(r^2=0.9780)$
$I = 74.44 (\pm 1.16) + 34.85 (\pm 1.36) D - 0.44 (\pm 0.09) D^2$	$(r^2=0.9946)$
$I = 93.74 (\pm 1.68) D^{0.61 (\pm 0.04)}$	$(r^2= 0.9864)$
$I = 819.13 (\pm 9.29) (1 - \exp(-0.06 (\pm 0.02) D))$	$(r^2=0.9645)$

Çizelgedeki değerler dikkatlice incelendiğinde, uygulanan doza çizgisel ve kare şeklinde bağlı iki terim içeren bir fonksiyonun kullanılması durumunda ölçümü yeterli duyarlılıkla yapılamayan (Şekil 4.30) I_1 sinyal şiddeti hariç, ölçülen diğer tüm nicelikler için uyum katsayısının 0.990'dan daha küçük olmadığı görülmektedir. Bu fonksiyonun doz hesaplamalarındaki kullanım potansiyelini belirleyebilmek için ismine kısaca kare doz fonksiyonu da denilen bu fonksiyon temel alınarak geriye iz-düşürme yöntemi ile 0.5-25 doz aralığında doz kestirimine yönelik testler yapıldı.

Bu amaca yönelik olarak, ölçülen ESR sinyal şiddeti değerleri kare fonksiyonda bilinen olarak kullanılıp doz hesaplamaları yapıldı ve elde edilen sonuçlar uygulanan doz değerleri ile kıyaslandı. I_2 , I_3 ve I_{23} deneysel sinyal şiddeti bulguları kullanılarak hesaplanan doz değerleri (D_h) karşı gelen uygulanan doz değerleri (D_u) ve bunlar arasındaki yüzde farklar Çizelge 4.25'te verilmiştir.

Çizelge 4.25. Kare doz fonksiyonu kullanılarak, 0.5-25 kGy aralığında, geriye iz-düşürme tekniği ile hesaplanan doz değerleri (D_h), karşı gelen uygulanan doz değerleri (D_u) ve bunlar arasındaki yüzde farklar

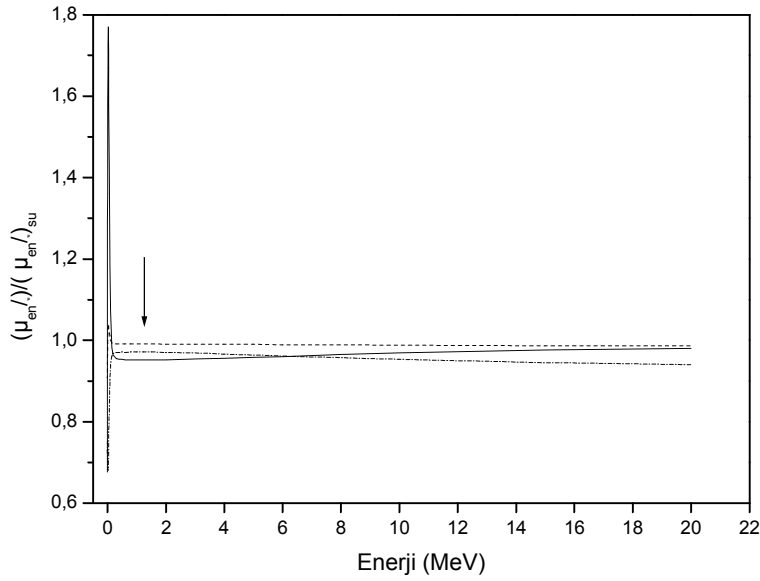
Fonksiyon	Uygulanan doz [D_u (kGy)]	Hesaplanan doz [D_h (kGy)] ve yüzde doz farkı [ΔD]					
		I_2		I_3		I_{23}	
		D_h	ΔD	D_h	ΔD	D_h	ΔD
$I=c+dD+eD^2$	0.5	0.60	- 20.0	0.46	8.0	0.54	- 8.0
	1.0	1.19	- 19.0	- 1.27	27.0	1.23	- 23.0
	2.0	2.06	- 3.0	- 2.24	12.0	2.15	- 7.5
	5.0	4.99	0.2	4.70	6.0	4.86	2.8
	7.0	6.44	8.0	6.41	8.4	6.44	8.0
	10.0	9.88	1.2	9.89	1.1	9.92	0.8
	12.0	11.41	4.9	11.91	0.7	11.71	2.4
	15.0	14.80	1.3	15.00	0.0	15.00	- 0.1
	20.0	22.67	- 13.4	21.20	- 6.0	22.20	- 11.0
	25.0	22.80	8.8	23.67	5.3	23.64	5.4

Çizelge incelendiğinde hesaplanan dozlar ile uygulanan dozlar arasındaki yüzde farklarının 5 kGy ve üstündeki doz değerlerinde, kabul edilebilir düzeylerde olduğu, özellikle I_3 sinyal şiddeti değerlerinin dikkate alınması durumunda en fazla %8'lik bir farkla dozun belirlenebileceği anlaşılmaktadır.

Işınlama sonucu örnek içerisinde oluşan kökçe miktarı 25 kGy de ışınlanmış bir SES örneği ile aynı dozda ışınlanmış bir dl-alanin örneğinin, aynı koşullarda kaydedilen ESR spektrumlarının altında kalan alanlar karşılaştırılarak hesaplandı

ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği gramı başına 5.05×10^{17} kökçe oluştuğu belirlendi. Bulunan bu kökçe sayısı dikkate alınarak, soğurulan 100 eV radyasyon enerjisi başına oluşan kökçe sayısını ifade eden G değeri de hesaplandı ve bunun daha önce aynı türü üzerinde yapılan çalışmalarda (Basly et al., 1998a) rapor edilen 0.30 değerine çok yakın olduğu, başka deyimle 0.32 olduğu belirlendi.

Diğer örneklerde olduğu gibi SES örneğinin kütle-enerji soğurma katsayısı da 0-20 MeV foton enerjisi aralığında, yoğunluk düzeltmesi de dikkate alınarak, hesaplandı ve elde edilen değerler suyun kütle-enerji soğurma katsayısına normalize edilerek foton enerjisine göre değişim grafiği oluşturuldu. Bulunan sonuçlar Şekil 4.38'de verilmiştir.



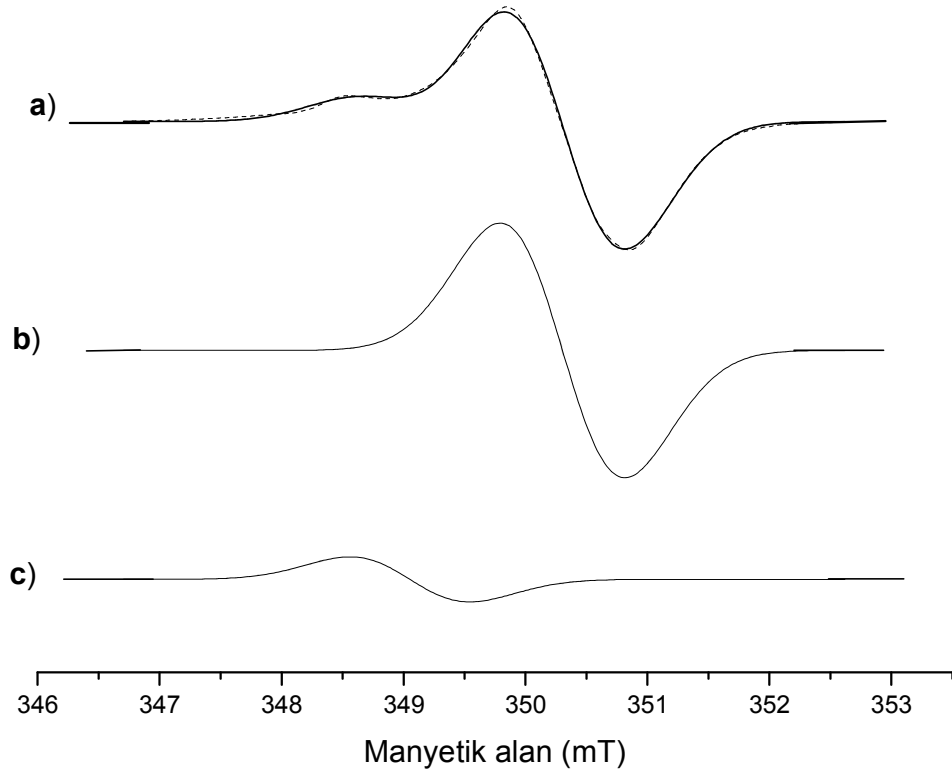
Şekil 4.38. SES örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjisine bağlı değişimleri. Ok işareti SES örneğinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV'luk ortalama gama enerjisini göstermektedir. (-----) yumuşak doku; (- · - · - ·) alanin; (—) SES

Daha önce incelenen iki örnekte olduğu gibi SES örneği kütle-enerji soğurma katsayısının da, enerji arttıkça arttığı ancak 250 keV'un üzerindeki toplam artışın %2'ler mertebesinde kaldığı görülmektedir. SES kütle-enerji soğurma katsayısının 250 keV'luk foton enerjisinin üstünde yumuşak doku ve alanininkinden çok farklı olmadığı anlaşılmakta, hatta yaklaşık 6 MeV'luk enerjinin üstündeki enerjilerde

alanine göre yumuşak dokuya çok daha yakın değerler aldığı görülmektedir. Kütle-enerji soğurma katsayısında gözlenen foton enerjisine bağlılık SES'in moleküler yapısında bulunan yüksek atom numarasına sahip kükürt ($Z=16$) ve sodyum ($Z=11$) elementlerinin varlığından kaynaklanmaktadır. Bu elementlerin yapı içindeki kütlece ağırlık oranları sırasıyla 9.6 ve 3.4 'tür.

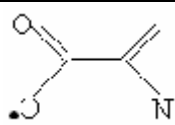
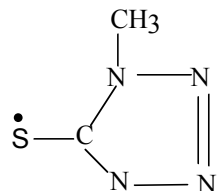
4.3.1.9. Spektrum benzetişim bulguları

Işınlama ile SES örneğinde oluşan kökçe veya kökçelerin türlerini, yapılarını ve bağıl ağırlık oranlarını belirlemek için modeller oluşturulup benzetişim hesapları yapıldı. Bunun için 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumundan elde edilen sinyal şiddeti bulguları benzetişim hesaplarında girdi olarak kullanıldı. Hesaplamalar sonucunda ışınlanmış SES'in ESR spektrumuna biri moleküler yapıda yer alan karboksil grubuna bağlı sodyum atomunun molekülden ayrılması sonucunda oluşan ve çiftlenimsiz elektronu karboksil oksijeni üzerinde yerleşmiş yüksek derişime sahip bir A kökçesi ile moleküler yapıdaki C-S bağıının açılması sonucunda oluşan ve çiftlenimsiz elektronu kükürt atomu üzerinde yerleşmiş düşük derişimli bir B kökçesinin katkı getirdiği değerlendirildi. Kökçelerin aşırı ince yapı sabitleri ve g değerleri serbest bırakılarak yapılan benzetişim hesapları sonucunda her iki kökçenin aşırı ince yapıya sahip olmadığı ve oda sıcaklığındaki g değerlerinin izotropik olduğu durumda, benzetişim yolu ile oluşturulan kuramsal spektrumun deneysel karşı geliri ile çok iyi bir uyum içerisinde olduğu belirlendi. Bu hesaplamalar sonucunda önerilen kökçeler için Çizelge 4.26'da verilen parametre değerleri elde edildi. Bu parametre değerleri kullanılarak kökçelerin ESR spektrumları hesaplandı. Sonuçlar Şekil 4.39'da verilmiştir.



Şekil 4.39. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan spektrumları. a) (—) deneysel ve (-----) kuramsal toplam, b) A kökçesi, c) B kökçesi.

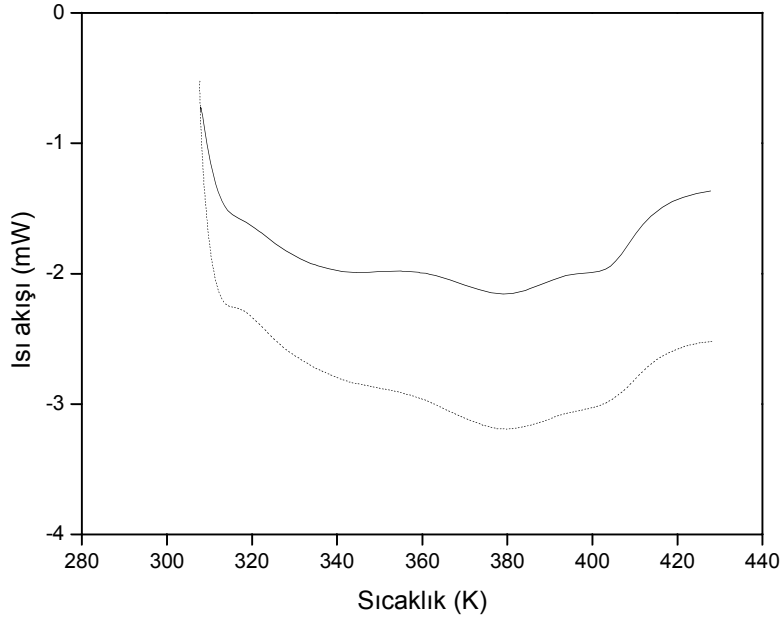
Çizelge 4.26. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen ESR spektrumundan ölçülen sinyal şiddetleri kullanılarak, bu spektrum oluşumuna katkı getiren kökçeler için, spektrum benzetimi tekniği ile hesaplanan spektroskopik parametre değerleri

	Kökçe türü	Spektroskopik parametreler		Yüzde derişim Oranı
		g	$\Delta H_{PP}(mT)$	
A		2.0049 (± 0.0003)	0.51 (± 0.01)	0.86
B		2.0121 (± 0.0003)	0.49 (± 0.01)	0.14

Şekilden de görüldüğü gibi önerilen iki farklı kökçe türünün söz konusu olduğu model üzerine kurulu spektrum benzetişim hesapları sonucunda elde edilen kuramsal spektrum deneysel olarak kaydedilen spektrumla tam bir uyum içerisindedir. Başka deyimle önerilen spektroskopik parametre değerleri (Çizelge 4.26) deneysel spektrumu açıklamada çok başarılı olmuştur. C-S bağının açılması ile oluşan ve çiftlenimsiz elektronun kükürt atomu üzerine yerleşmesi ile ortaya çıkan B kökçesi, düşük alan bölgesinde omuz şeklinde ortaya çıkar ve I_1 sinyal şiddeti ile belirtilen rezonans pikinin oluşumundan sorumlu birimdir. Oksijen merkezli kökçe başka deyimle A kökçesi ise I_2 ve I_3 sinyal şiddetleri ile tanımlanan ve spektrumun ortasında yer alan singlet görünümündeki rezonans çizgisinin oluşumundan sorumlu birimdir. A ve B kökçelerinin yüzde derişim oranları sırasıyla 0.86 ve 0.14 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, SES örneği ESR spektrumunun oluşumuna ağırlıklı katkısı A kökçesinin getirdiğini göstermektedir. Bu da A kökçesinin oluşumunun tercihli olduğunu ve söz konusu kökçenin kararlılığının da B kökçesine göre çok daha iyi olduğuna işaret etmektedir.

4.3.2. DSC bulguları

Daha önceki örneklerde olduğu gibi, ışınlamanın SES örneğinin termal özelliklerinde algılanabilir düzeyde değişim yaratıp yaratmadığı DSC tekniği kullanılarak araştırıldı. Bunun için ışınlanmamış ve bu çalışmada erişilebilen en yüksek doz değerinde (25 kGy) ışınlanmış iki örneğin 293-433 K sıcaklık aralığında DSC termogramları kaydedilip karşılaştırmalar yapıldı. Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış iki örnek için kaydedilen termogramlar Şekil 4.40'da birlikte verilmiştir. Görüldüğü gibi ışınlanmış ve ışınlanmamış örneklerin termogramları arasında anlamlı sayılabilecek bir fark yoktur. Bu sonuç, farmasötiklerin radyasyonla sterilizasyonları için en yüksek doz değeri olan 25 kGy'de ışınlamanın bile SES örneği DSC karakteristiklerinde değişime neden olmadığını ya da DSC tekniğinin ortaya çıkan moleküler yıkımı algılamada yetersiz kaldığını göstermektedir.

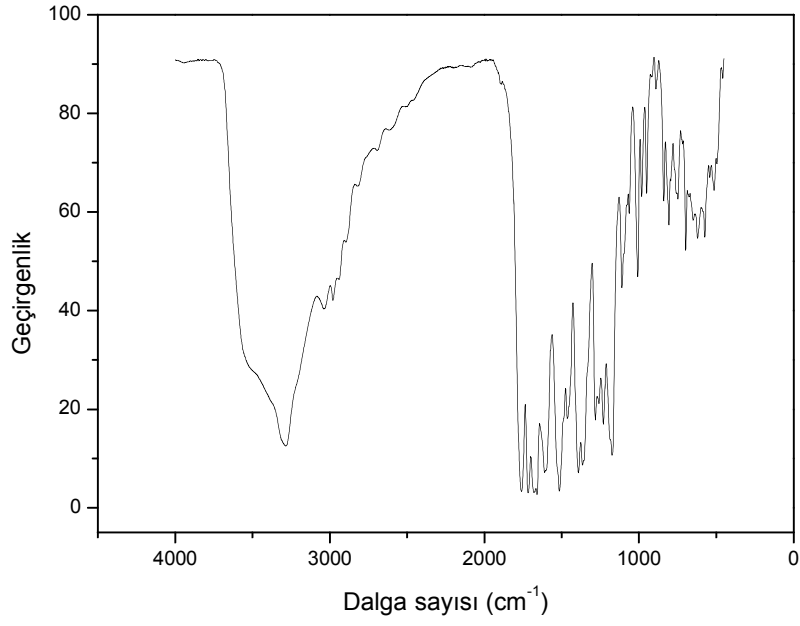


Şekil 4.40. Işınlanmamış (Sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (noktalı çizgi) SES örnekleri için kaydedilen DSC termogramları.

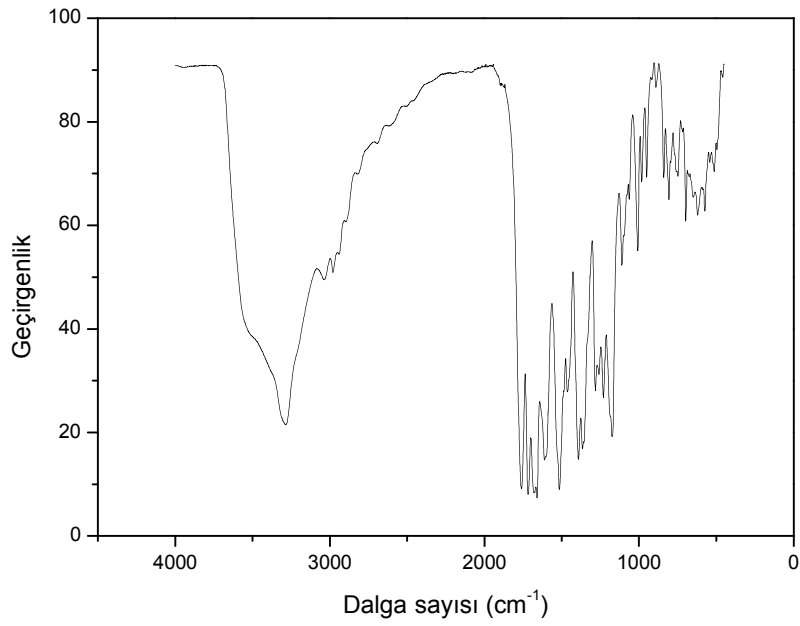
4.3.3. IR bulguları

Işınlama sonucu oluşan ara ürünlerin SES örneği IR bantlarında değişikliklere neden olup olmadıkları da araştırıldı. Bunun için ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin 450-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında IR spektrumları alınarak karşılaştırmalar yapıldı. Kaydedilen spektrumlar Şekil 4.41'de iki ayrı grafik halinde verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.41. SES örnekleri için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış

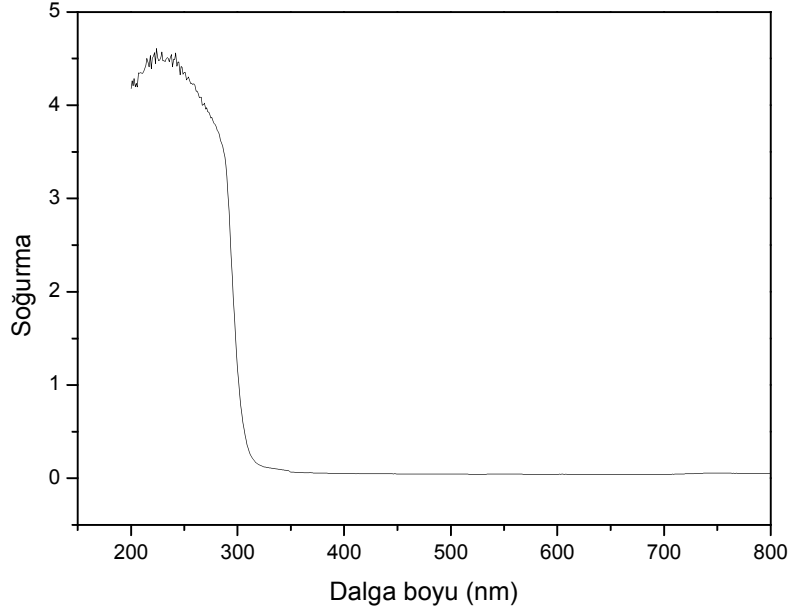
SES bileşigi, 2900-1900 cm^{-1} dalga sayısı aralığında yer alan geniş bir bant; β -laktam halkası C=O bağı ile ilgili gerilme (1760 cm^{-1}); C=C çift bağı gerilmesi (1680 cm^{-1} , 1610 cm^{-1}); benzen halkası C-C bağı gerilmesi (1516 cm^{-1}); CH_3 grubu düzlem içi bükülme modu (1356 cm^{-1}); benzen halkası düzlem dışı bükülme modu (1989 cm^{-1}) ve C-S gerilme modu (680 cm^{-1} , 578 cm^{-1}) gibi IR bantlarına sahiptir.

Işınlama sonucu örneğin IR bantlarında ortaya çıkabilecek olası şiddet değişiklikleri ve/veya yeni bantların oluşumunu belirlemek için ışınlanmış ve ışınlanmamış örneklerin FT-IR spektrumları dikkatli bir biçimde değerlendirilerek karşılaştırmalar yapıldı. Öncelikle ışınlanmış örnek IR spektrumunda yeni bant ya da bantlarının oluşmadığı belirlendi. Daha sonra bant şiddetleri, geçimin maksimum olduğu 1968 cm^{-1} ve 3800 cm^{-1} bantları arasına çizilen referans çizgisine göre ölçülerek, örnek içi ve örnekler arası şiddet kıyaslamaları yapıldı. Bu değerlendirmeler sonucunda 698 cm^{-1} , 891 cm^{-1} , 1516 cm^{-1} ve 1760 cm^{-1} dalga sayılarında ortaya çıkan IR bantlarının ışınlanmadan etkilenmediği belirlendi. Bu sonuçtan yola çıkarak ışınlama ile SES örneği β -laktam, sefem ve benzen halkalarında herhangi bir moleküler yıkımın olmadığı bunun daha çok SES bileşigi yan gruplarının ana yapıdan ayrılması şeklinde bir gelişim seyri izlediği değerlendirildi.

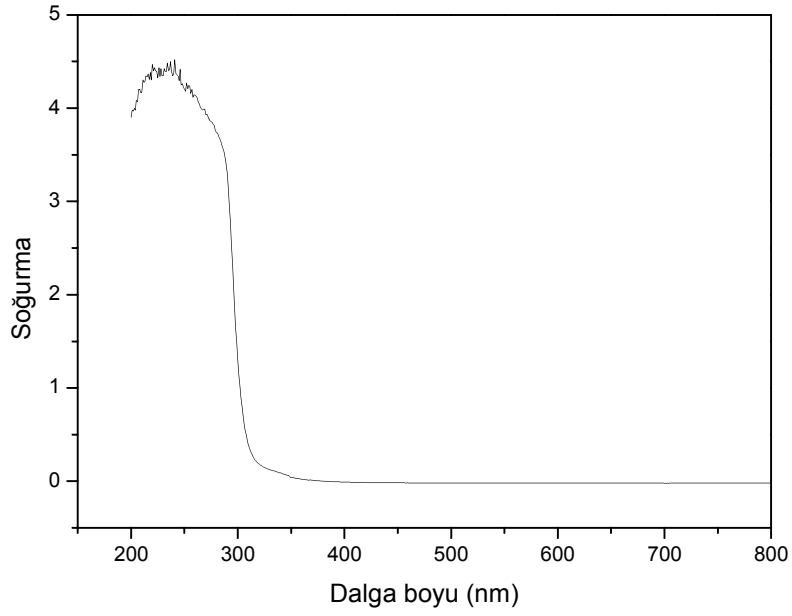
4.3.4. UV bulguları

Benzer karşılaştırmalar ışınlanmamış ve uzun süre UV ışınlarına tutulmuş iki SES örneğinin, 200-800 nm dalgaboyu aralığında kaydedilen, UV spektrumları dikkate alınarak yapıldı. Bu iki spektrum arasında anlamlı sayılabilecek bir farkın bulunmadığı, UV soğurganlığında gözlenen çok küçük ölçekli bir artışa karşın soğurganlığın maksimum olduğu λ_{max} değerinde herhangi bir kaymanın olmadığı sonucuna varıldı. Ne 25 kGy'lik gama radyasyonu dozunda ışınlanmış örneklerde ne de uzun süre UV ışınlarına tutulan örneklerde çıplak gözle ayırt edilebilecek bir renk değişiminin ortaya çıkmadığı görüldü. Ancak 25 kGy'lik gama ışınlanmasından sonra SES örneği pH değerinin 6.6'dan 4.8'e düştüğü belirlendi. Bununla birlikte bu değişimin UV ile ışınlanmış örneklerde daha küçük olduğu saptandı. Işınlanmış ve ışınlanmamış iki örnek için kaydedilen UV spektrumları Şekil 4.42'de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.42. UV ile ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış SES örnekleri için kaydedilen UV spektrumları. a) ışınlanmamış, b) ışınlanmış

4.4. Sefadroksil Monohidrat (SEMH) İçin Elde Edilen Bulgular

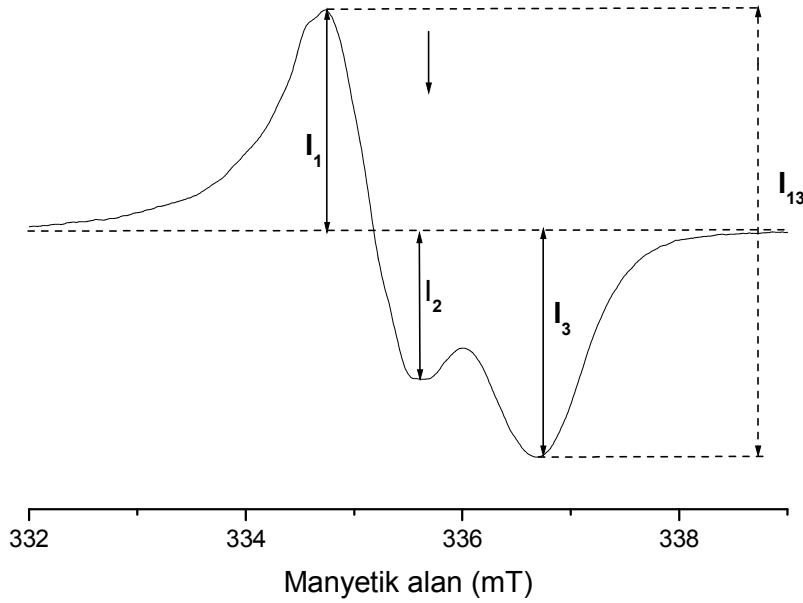
4.4.1. ESR bulguları

4.4.1.1. Işınlanmamış SEMH'nin ESR spektrumu

Işınlanmamış SEMH'nin ne oda sıcaklığında ne de 77 K'de ESR sinyaline sahip olmadığı belirlenmiştir.

4.4.1.2. Işınlanmış SEMH'nin ESR spektrumu

Toz halindeki SEMH örnekleri 1,3,5,7,10,15,20 ve 25 kGy doz değerlerinde oda sıcaklığında ışınlanarak spektrumları kaydedildi. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEMH örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu Şekil 4.43'te verilmiştir.



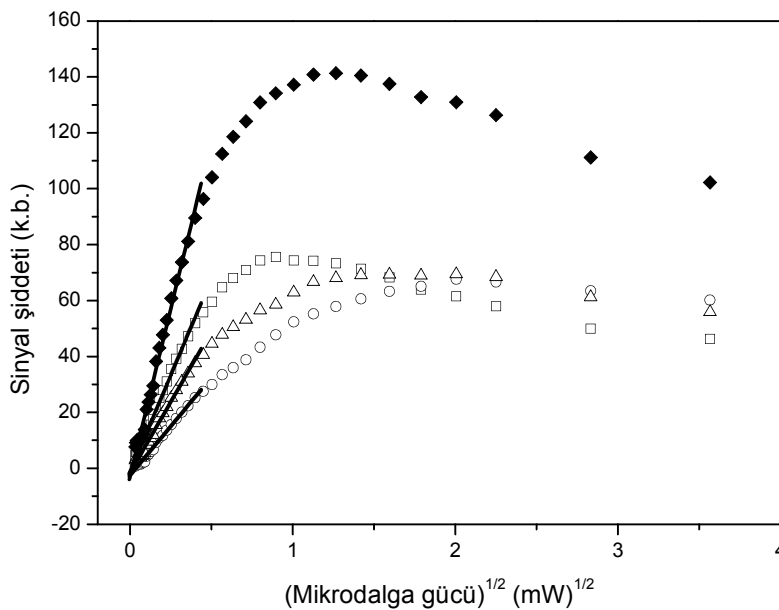
Şekil 4.43. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir SEMH örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumu ve bu spektrumdan ölçülen sinyal şiddetleri. Ok işareti g değeri 2.0036 olan DPPH standardına karşılık gelen manyetik alan değerini göstermektedir.

Işınlanmış SEMH örneğinin ESR spektrumu, ışınlanmış bir çok sefalosporinde olduğu gibi, geniş bir manyetik alan bölgesine yayılmış çözünmemiş dublet görünümündedir. Değerlendirmeler; deneysel spektrumda gözlenen rezonans tepe ve çukurlarına karşı gelen ve spektrum temel çizgisine göre ölçülen I_1 , I_2 , I_3 , I_{13} sinyal şiddetleri (Şekil 4.43) ile iki kez ardışık integral alınarak hesaplanan spektrum altında kalan alan dikkate alınarak yürütüldü. Rezonans tepe ve çukurlarına karşılık gelen g değerlerinin, düşük alandan başlamak üzere, sırası ile $g_1=2.0092$, $g_2=2.0038$, $g_3=1.9976$ olduğu ve en düşük alanda yer alan rezonans tepesi ile en yüksek alanda yer alan rezonans çukuru arasındaki alan farkının da 1.96 mT olduğu belirlendi.

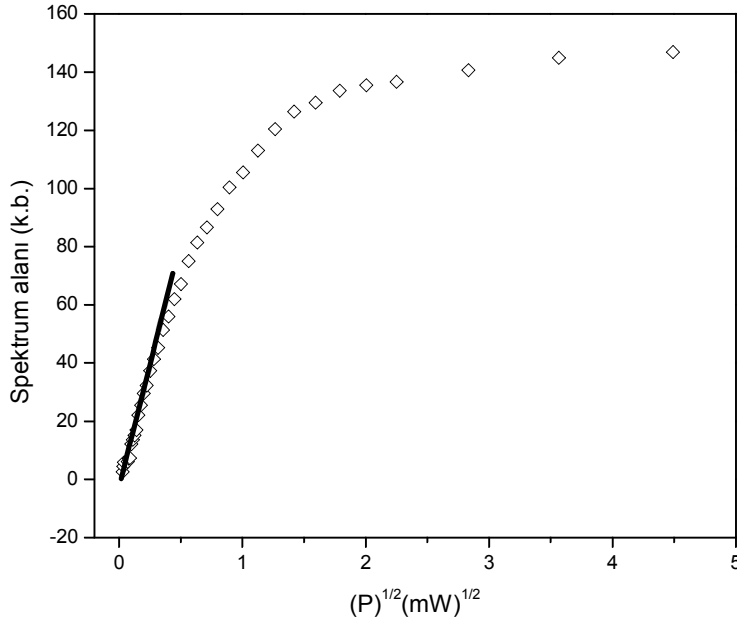
4.4.1.3. Ölçülen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının MD gücüne bağlı değişimleri

10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının MD gücüne bağlı değişimleri oda (290 K) ve 120 K'de kaydedilen spektrumlarından belirlenen şiddet ve alan değerleri dikkate alınarak incelendi ve sonuçlar MD gücünün kareköküne bağlı grafikler halinde temsil edildi. Elde edilen bulgular Şekil 4.44 ve Şekil 4.45'te verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.44. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) I_{13} sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanının oda sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) düşük MD gücü bölgesinde veri uyarlaması yoluyla belirlenen kuramsal doğrular.

Bu şekilden de görüldüğü gibi rezonans tepe ve çukurlarına karşılık gelen I_1 , I_2 , I_3 sinyal şiddetleri farklı MD doyum davranışları sergilemektedirler. I_1 , I_{13} sinyal şiddetleri çok açık bir biçimde homojen doyum davranışı sergilerken diğerlerinin daha çok homojen olmayan doyum davranışı sergileme eğiliminde oldukları anlaşılmaktadır. Homojen doyum davranışı sergilemelerine karşın I_1 , I_{13} şiddetlerinin farklı güç değerlerinde doyuma eriştikleri gözlenmektedir (Şekil 4.44 a). Bu sonuç, ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumunun oluşumuna farklı türde en az iki kökçenin katkı getirdiğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi.

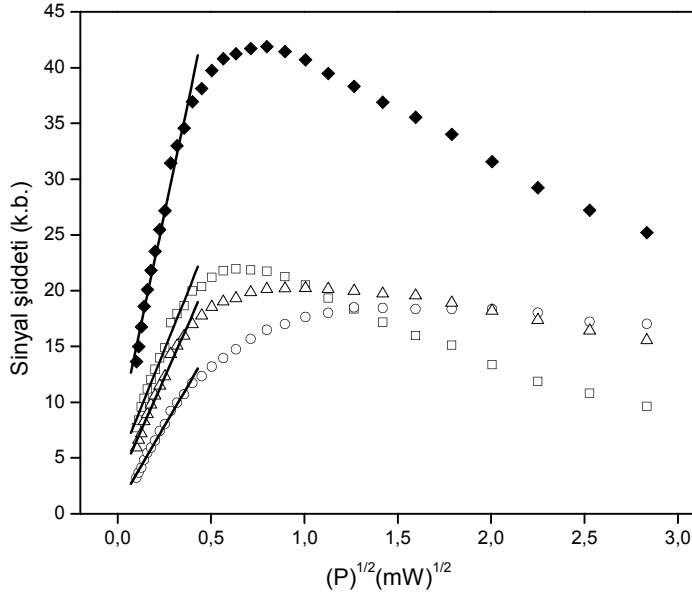
I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddetleri ve spektrum alanı için oda sıcaklığında elde edilen MD gücüne bağlı doyum bulguları, 0.001–0.19 mW güç aralığında, bu bulguların çizgisel bölgelerini betimleyen ve MD gücünün karaköküne çizgisel olarak bağlı olan fonksiyonlara uyarlandı ve doğruların eğimleri belirlendi. Bu yolla elde edilen doğrular Şekil 4.44'te ve ilgili parametre değerleri ise Çizelge 4.27'de verilmiştir.

Çizelge 4.27. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği için oda sıcaklığında (290 K) kaydedilen deneysel ESR spektrumundan belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.

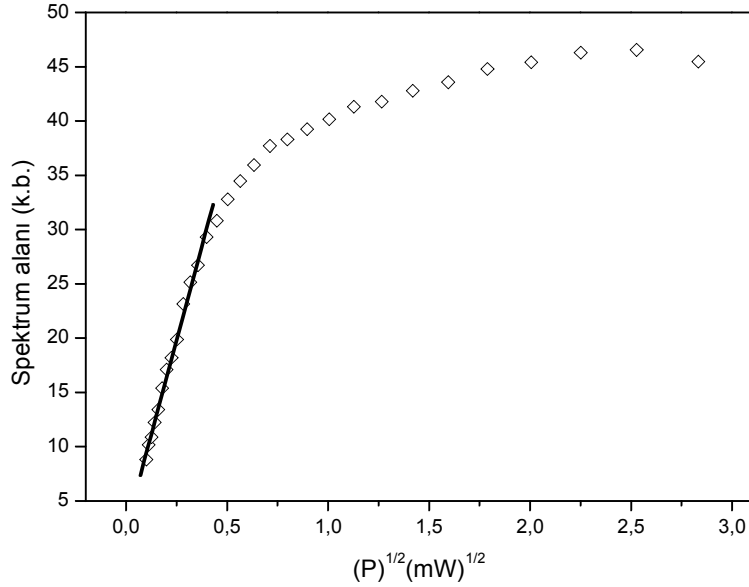
$I_1 = -1,11 (\pm 0,68) + 137,84 (\pm 3,48) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9886)$
$I_2 = -2,44 (\pm 0,32) + 70,00 (\pm 1,66) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9899)$
$I_3 = -1,55 (\pm 0,48) + 101,46 (\pm 2,48) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9895)$
$I_{13} = -2,66 (\pm 1,16) + 239,30 (\pm 5,93) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9891)$
$I_{\text{alan}} = -2,84 (\pm 0,70) + 168,46 (\pm 3,56) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9920)$

Oda sıcaklığı doyum bulguları dikkate alınarak yapılan değerlendirmeler, 120 K'de elde edilen doyum bulguları için de tekrarlandı ve sonuçlar grafikler halinde temsil edildi (Şekil 4.45 a ve b). 0.001–0.16 mW MD gücü aralığında yapılan işlemler sonucunda Çizelge 4.28'de sunulan parametre değerleri elde edildi. Bu parametreler kullanılarak deneysel bulgulara en iyi uyan doğrular belirlenip deneysel bulgularla birlikte grafiklerde temsil edildi (Şekil 4.45).

a)



b)



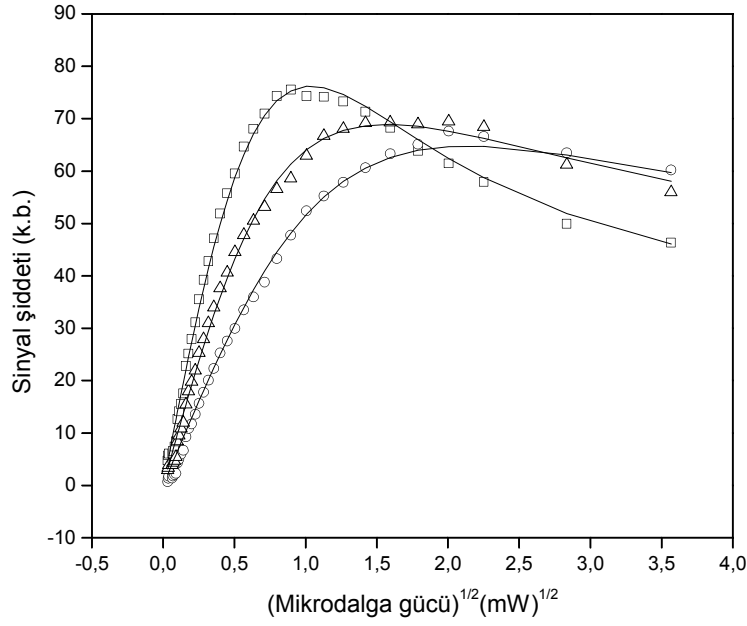
Şekil 4.45. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) (\square) I_1 ; (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 ; (\blacklozenge) I_{13} sinyal şiddetlerinin, b) spektrum alanının 120 K sıcaklığında MD gücüne bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) düşük MD gücü bölgesinde veri uyarlaması yoluyla belirlenen kuramsal doğrular.

Çizelge 4.28. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği için 120 K'de kaydedilen deneysel ESR spektrumundan belirlenen, MD gücüne bağlı, I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddeti değerleri ile hesapla bulunan soğurma spektrumu altında kalan alan değerlerinin, düşük MD gücü bölgesinde, gücün karekökü ile doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanması sonucunda hesaplanan parametre değerleri.

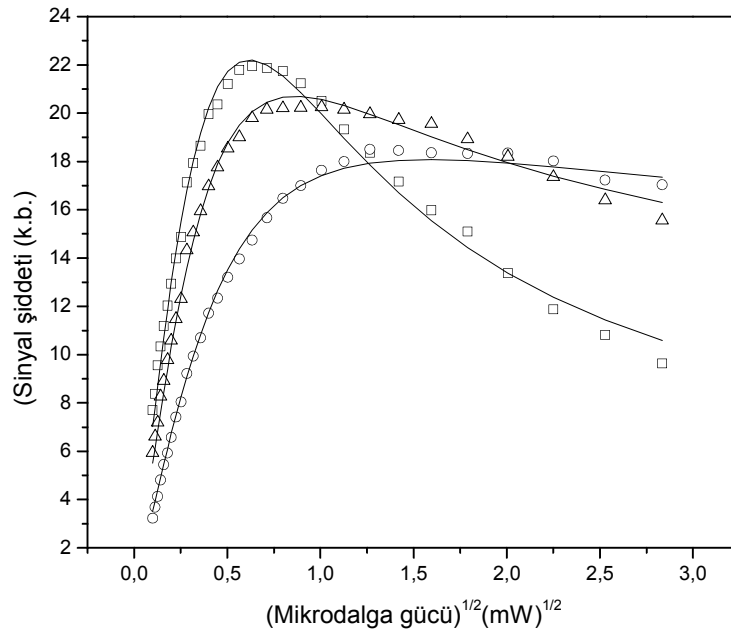
$I_1 = 4,32 (\pm 0,41) + 41,47 (\pm 1,74) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9810)$
$I_2 = 0,686 (\pm 0,20) + 28,67 (\pm 0,79) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9917)$
$I_3 = 2,73 (\pm 0,34) + 37,78 (\pm 1,44) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9843)$
$I_{13} = 7,05 (\pm 0,75) + 79,25 (\pm 3,15) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9829)$
$I_{\text{alan}} = 2,48 (\pm 0,70) + 69,30 (\pm 1,76) (P)^{1/2}$	$(r^2 = 0,9930)$

İncelenen sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının 120 K'de de oda sıcaklığındakine benzer MD doyum davranışı sergiledikleri görülmektedir (Şekil 4.45). Ancak beklendiği gibi, 120 K'de daha düşük güç değerlerinde doyuma eriştikleri gözlenmektedir. I_1 şiddetinin MD doyum davranışı I_2 ve I_3 şiddetlerini yönlendiren kökçenin doyum davranışından çok farklı olduğu anlaşılmaktadır. Çizgisel artışların söz konusu olduğu düşük MD güç bölgesinde izlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanı için belirlenen doğruların eğimlerinin farklı olması ışınlanmış SEMH'nin ESR spektrumunun oluşumuna birden fazla türde kökçenin katkı getirdiğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. MD doyum bulgularının tümü birlikte değerlendirilerek, farklı türde iki kökçenin varlığı üzerine oturtulan bir model yardımı ile ışınlanmış SEMH'nin deneysel ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin P_{0i} ve b_{0i} parametreleri ile izlenen niceliklere katılım ağırlık oranları (I_{0i}) hesaplandı. Bu hesaplamalarda 4.1 bağıntısı esas alınıp veri uyarlama yoluyla hem oda hem de 120 K'deki parametre değerleri belirlendi. Hesaplanan parametre değerleri Çizelge 4.29'da bu parametreler kullanılarak oluşturulan eğriler de Şekil 4.46 a ve b'de deneysel karşı gelirleri ile birlikte verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.46. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği için elde edilen deneysel MD doyum bulguları ve veri uyarlaması yoluyla belirlenen ve Çizelge 4.28’de verilen doyum parametreleri kullanılarak 4.1 bağıntısı yardımı ile hesaplanan kuramsal doyum eğrileri. a) Oda (290 K), b) 120 K. (Semboller) deneysel, (sürekli eğriler) kuramsal. (□) I₁, (○) I₂, (△) I₃.

Çizelge 4.29. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin oda (290 K) ve 120 K sıcaklığında ölçülen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerine getirdikleri katılım ağırlık oranı katkıları (I_{0i}), P_{0i} ve b_{0i} parametreleri

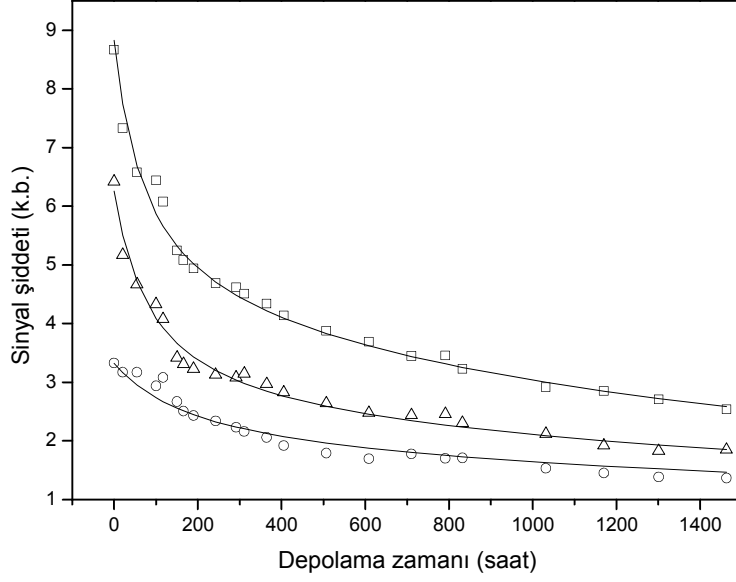
Kökçe türü	Sıcaklık (K)	Yüzde katılım ağırlık oranı			Durulma parametresi (P_{0i})	Homojensizlik parametresi (b_{0i})
		I_{01}	I_{02}	I_{03}		
A	290	0.60	0.20	0.76	2.34 (±0.15)	4.90 (± 0.06)
	120	0.83	0.22	0.62	0.403 (±0.02)	2.26 (±0.02)
B	290	0.40	0.80	0.24	1.93 (±0.15)	1.51 (±0.06)
	120	0.17	0.78	0.38	0.359 (±0.02)	1.22 (±0.02)

4.4.1.4. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının oda sıcaklığında depolama zamanına bağlı değişimleri

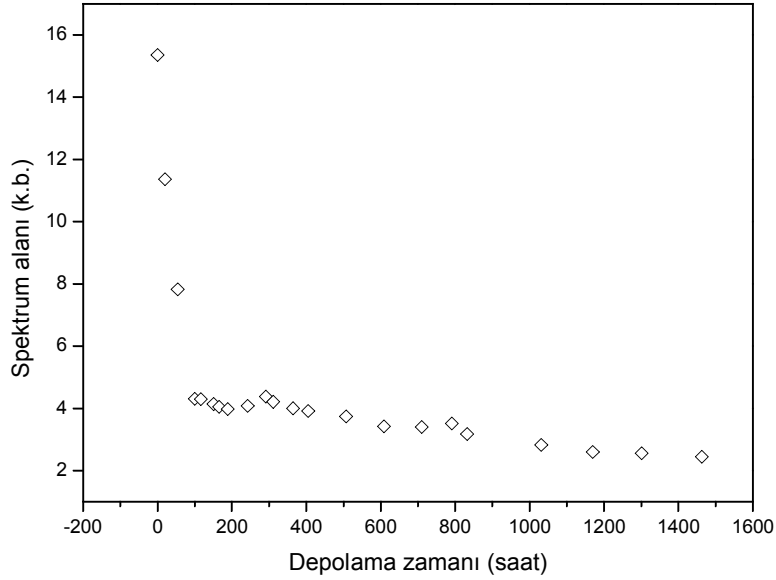
Deneysel spektruma katkı getiren kökçelerin kararlılıkları, ışınlanmış örnekler laboratuvar koşullarında 290 K'de uzun süre bekletilip sık aralıklarla spektrumları kaydedilip, izlenen niceliklerde zamanla ortaya çıkan değişimler dikkate alınarak incelendi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.47'de verilmiştir. I_1 ve I_3 sinyal şiddetlerinin çok benzer bir sönüm davranışı sergiledikleri ve 240 saatlik depolama süresi sonunda I_2 sinyal şiddetine göre çok daha hızlı bir şekilde azaldıkları belirlendi. Dolayısı ile ışınlama sonucunda oluşan ve spektruma baskın katkı getiren kökçenin kararsız olduğu sonucuna varıldı. I_2 şiddetinin, I_1 ve I_3 şiddetlerine göre, sergilediği kısmen daha az hızlı sönüm davranışı, spektruma düşük ağırlıklı da olsa katkı getiren bir başka araürünün de ışınlama sonucunda oluştuğu şeklinde değerlendirildi. Bu bağlamda, deneysel sönüm bulguları kullanılarak ikinci dereceden sönüm özelliği gösteren ve iki kökçenin varlığına dayanan bir model esas alınıp (4.2) bağıntısı türünde bir eşitlik yardımı ile katkı getiren kökçelerin oda

sıcaklığındaki sönüm sabitleri (k_A ve k_B) ve izlenen niceliklere katılım ağırlık oranları (I_{0A} ve I_{0B}) hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.30'da verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.47. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) (\square) I_1 , (\circ) I_2 ; (\triangle) I_3 sinyal şiddetleri, b) spektrum alanının depolama süresine bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel, (sürekli çizgiler) kuramsal.

Çizelge 4.30. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan oda sıcaklığı sönüm sabitleri ve izlenen sinyal şiddetlerine getirdikleri yüzde katılım ağırlık oranları

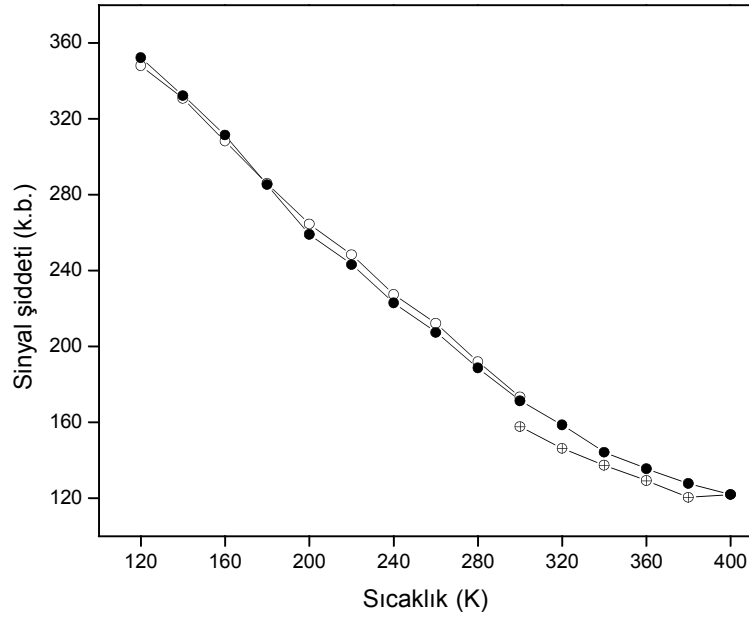
Kökçe türü	Yüzde katılım ağırlık oranı			Sönüm sabiti (k) (*10 ⁻⁵) (saat) ⁻¹	Uyum katsayısı (r ²)
	I ₀₁	I ₀₂	I ₀₃		
A	0.55	0.52	0.64	282 (±11)	0,9887
B	0.45	0.48	0.36	12 (±1)	

Çizelge incelendiğinde A kökçesinin I₁ ve I₃ sinyal şiddetlerini yönlendirmede etkili olduğu buna karşın I₂ şiddetinin oluşumuna her iki kökçenin de nerdeyse eşit ağırlık oranlarında katkı getirdikleri görülmektedir. Sönüm sabitleri açısından değerlendirildiğinde ise A kökçesinin oda sıcaklığında B kökçesine göre çok daha az kararlı olduğu anlaşılmaktadır.

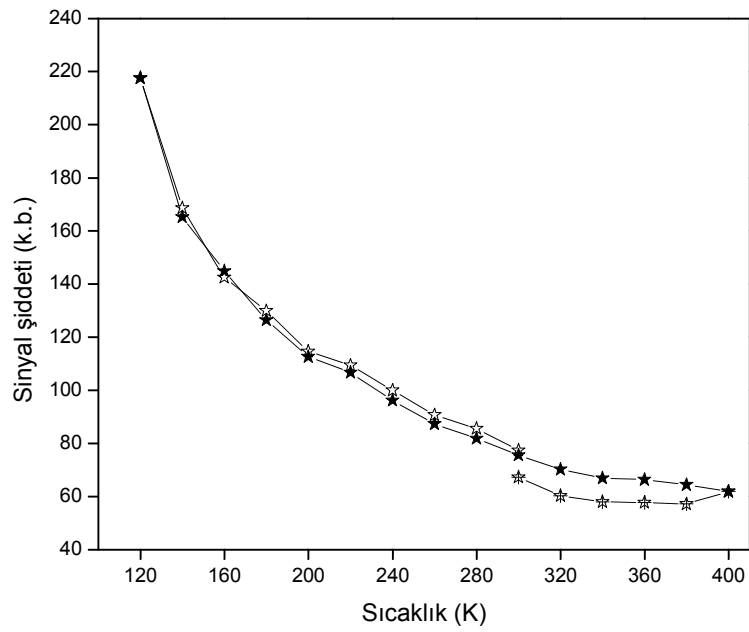
4.4.1.5. Sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının sıcaklıkla değişimleri

Örnek sıcaklığının sinyal şiddetleri ve bir olasılıkla spektrumun şekli üzerinde etkili olabileceği düşüncesi güdümlenerek 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örneğin değişik sıcaklıklarda spektrumları kaydedildi. Bunun için örnek sıcaklığı önce oda sıcaklığından başlanarak 120 K'e kadar düşürüldü ve daha sonra artırılarak 400 K'e getirildi ve yeniden oda sıcaklığına geri dönüldü. Bu sıcaklık çevriminin her 20 K'lik adımında spektrumlar kaydedilip dikkate alınan niceliklerde oluşan değişimler değerlendirildi. Sıcaklık çevriminde spektrumun şeklinde hiçbir değişiklik olmadığı ancak, beklendiği gibi, hem sinyal şiddetlerinde ve hem de spektrum alanında değişimlerin ortaya çıktığı gözlemlendi. Söz konusu olan nicelikler için elde edilen sonuçlar, Şekil 4.48 a,b,c,d ve e'de verilmiştir.

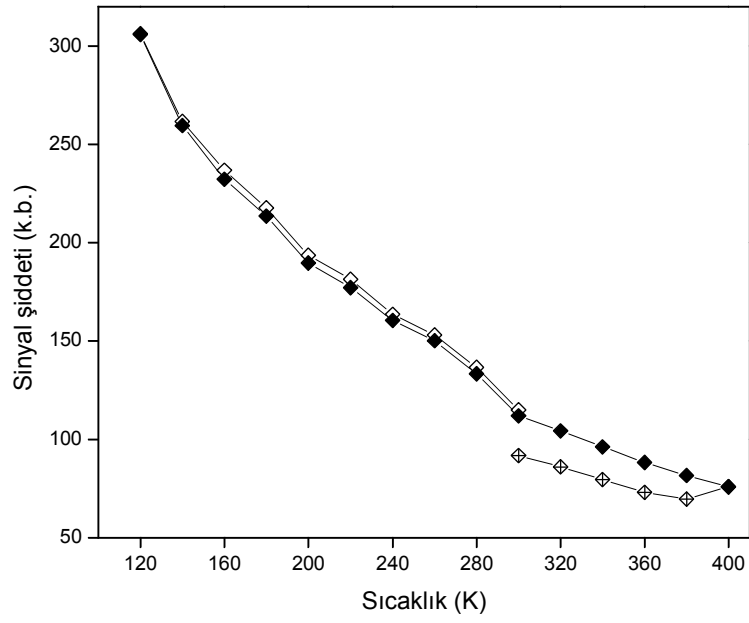
a)



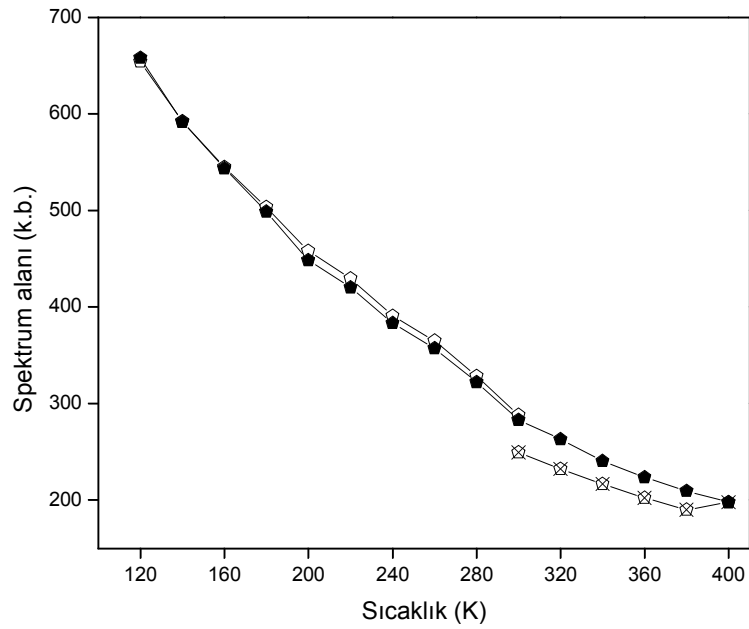
b)



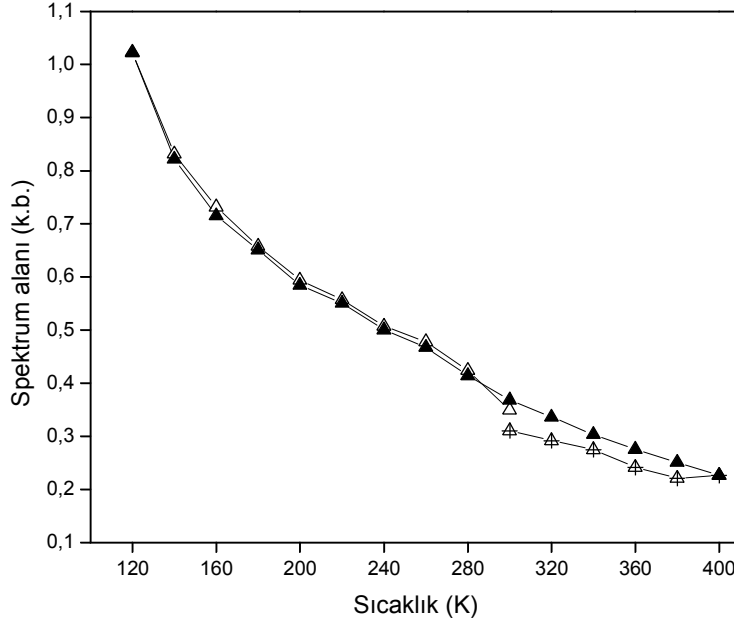
c)



d)



e)



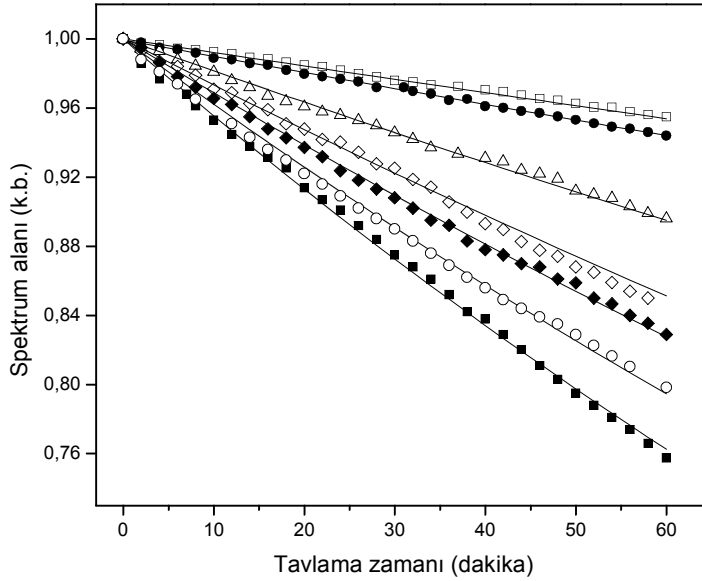
Şekil 4.48. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği; a) I_1 , b) I_2 , c) I_3 , d) I_{13} sinyal şiddetlerinin, d) spektrum alanının sıcaklığa bağlı değişimleri. (Semboller) deneysel; (kırık çizgiler) verilerin birleştirilmesi ile elde edilen. İçi boş semboller (300 K→120 K); içi dolu semboller (120 K→400 K); içi işaretli semboller (400 K→300 K)

Örneğin düşük sıcaklıklara kadar soğutulup tekrar oda sıcaklığına getirilmesi işleminde sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının tersinir bir davranış sergiledikleri görüldü. Yüksek sıcaklıklarda ise, spektrumun genel şeklinde bir değişim olmadan, sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının tersinir olmayan davranışlarının ciddi boyutlara erişmediği, başka deyimle en yüksek sıcaklık olan 400 K'de bile önemli ölçüde kökçe sönümünün ortaya çıkmadığı belirlendi.

4.4.1.6. Tavlama Bulguları

Gözlenen spektruma katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki kararlılıkları da tavlama deneyleri yapılarak incelendi. Tavlama sürecinde eşit zaman aralıklarında spektrumlar alınarak izlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanının tavlama zamanına bağlı olarak nasıl değiştikleri araştırıldı. Bunun için 10 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örnek yedi parçaya bölünerek 320 K, 330 K, 340 K, 350

K, 360 K, 370 K ve 380 K sıcaklıklarında bir saat süreyle tavlanaarak spektrumları kaydedildi. Bu bağlamda elde edilen bulgular tavlama sürecinin başlangıcında ölçülmüş olan şiddet ve hesapla bulunan spektrum alan değerlerine normalize edilerek, izlenen tüm nicelikler için grafikler oluşturuldu. Spektrum alanı ile ilgili grafik Şekil 4.49'da verilmiştir. Yer kazanmak için diğer niceliklerle ilgili grafiklere yer verilmemiştir. Birinci ve ikinci dereceden sönüm kinetiğini yansıtan fonksiyonlar kullanılarak farklı türde iki kökçenin varlığını esas alan bir model yardımı ile yüksek sıcaklık sönüm bulguları ile ilgili veri uyarlama denemeleri yapıldı. (4.4) bağıntısı türünde birinci dereceden iki ayrı sönüm fonksiyonunun toplamı olan bir fonksiyonun deneysel tavlama bulgularını açıklamada, diğer seçeneklere göre çok daha başarılı olduğu belirlendi. Önerilen kökçeler için bu yolla hesaplanan sönüm parametreleri Çizelge 4.31'de verilmiştir.



Şekil 4.49. SEMH örneği spektrum alanının yedi değişik sıcaklıkta tavlama zamanına bağlı değişimi. (□) 320 K; (●) 330K; (Δ) 340 K; (◇) 350K; (◆) 360 K; (○) 370K; (■) 380 K.

Tavlama bulgularından, beklentiye uygun olarak, sıcaklık arttıkça izlenen niceliklerin daha hızlı bir biçimde azaldıkları görülmektedir. Oda sıcaklığında gerçekleştirilen depolama zamanına bağlı uzun erimli sönüm incelemesinde olduğu gibi SEMH örneği ESR spektrumunun oluşumuna ağırlıklı katkı getiren A

kökçesi sönüm sabitinin tavlama incelemelerinin yapıldığı tüm sıcaklıklarda B kökçesinin sönüm sabitinden çok daha büyük olduğu anlaşılmaktadır.

Hesaplanan sönüm parametreleri ve katılım ağırlık oranları kullanılarak kuramsal sönüm eğrileri oluşturuldu ve deneysel karşı gelirleri ile birlikte aynı grafiklerde temsil edildiler. Spektrum alanı için elde edilen sonuçlar Şekil 4.49'da verilmiştir. Görüldüğü gibi deneysel ve kuramsal tavlama bulguları tam bir uyum içerisindedir. İzlenen diğer nicelikler için de durum farklı değildir.

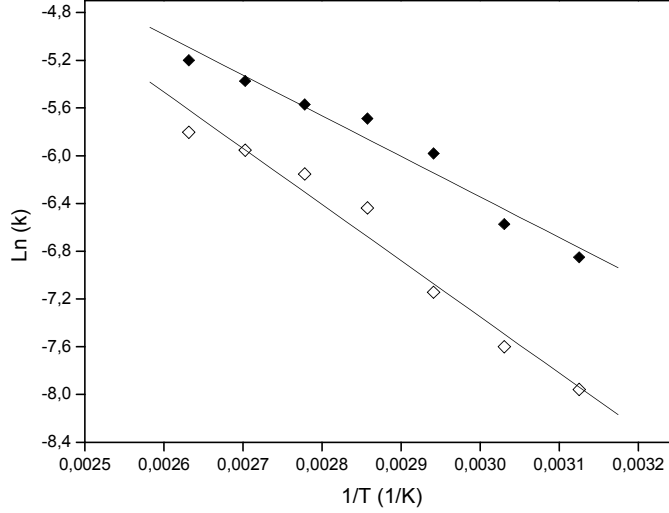
Çizelge 4.31. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri

Tavlama sıcaklığı (K)	Kökçe türü	Sönüm sabiti (k) *10 ⁻⁵ (dak ⁻¹)	r ²
320	A	106 (±5)	0.9983
	B	35 (±2)	
330	A	140 (±9)	0.9986
	B	50 (±3)	
340	A	253 (±11)	0.9972
	B	79 (±4)	
350	A	338 (±10)	0.9990
	B	160 (±6)	
360	A	381 (±12)	0.9978
	B	213 (±7)	
370	A	464 (±13)	0.9973
	B	260 (±7)	
380	A	551(±12)	0.9982
	B	302 (±8)	

4.4.1.7. Spektruma katkı getiren kökçeler için hesaplanan aktivasyon enerjileri

(4.3) bağıntısı ile verilen Arrhenius eşitliği yardımı ile ışınlanmış SEMH örneğinin ESR spektrumuna katkıda bulunan kökçelerin sönüm aktivasyon enerjileri de hesaplandı. Bu amaçla oluşturulan ln(k)-1/T grafiklerine en iyi uyumu sağlayan

doğrular belirlenerek, eğimleri hesaplandı. Önerilen kökçeler için oluşturulan $\ln(k) - 1/T$ grafiği Şekil 4.50'de ve bu grafikte verilen doğruların eğimlerinden hesaplanan aktivasyon enerjileri ise Çizelge 4.32'de verilmiştir.



Şekil 4.50. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin $\ln(k)$ değerlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri. (◆) A kökçesi [$y = 3,85 - 3399 \frac{1}{T}$], (◇) B kökçesi [$y = 6,76 - 4705 \frac{1}{T}$].

Çizelge 4.32. Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri

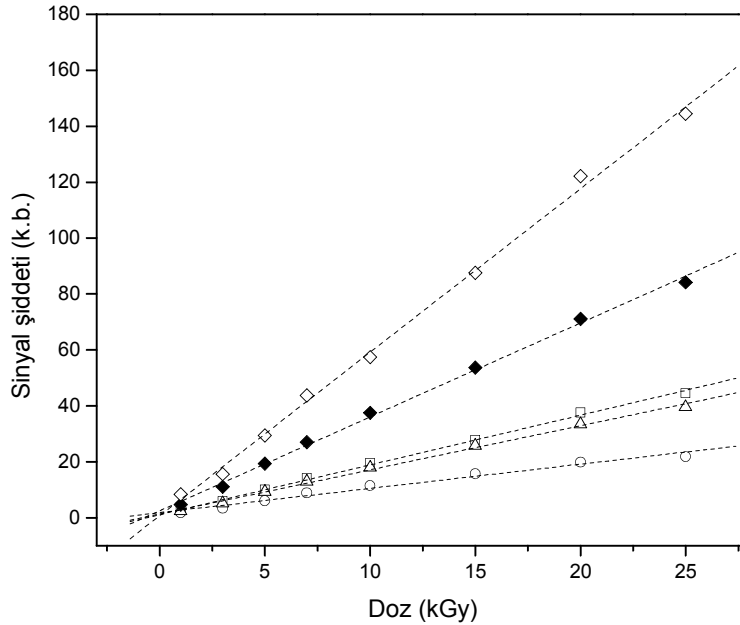
Kökçe türü	Sönüm Aktivasyon Enerjisi (kJ/mol)	Uyum parametresi (r^2)
A	28.2 (±2.6)	0.9599
B	39.1 (± 3.1)	0.9693

Oda sıcaklığında gerçekleştirilen uzun erimli sönüm ve tavlama incelemelerinin yürütüldüğü yüksek sıcaklıklarda A kökçesinin sönüm sabitinin B kökçesininkine göre daha büyük bulunmuş ve bu sonuçla uyumlu olarak A kökçesinin aktivasyon enerjisinin de, ilgi duyulan sıcaklıklarda, B kökçesininkinden daha küçük olduğu belirlenmiştir.

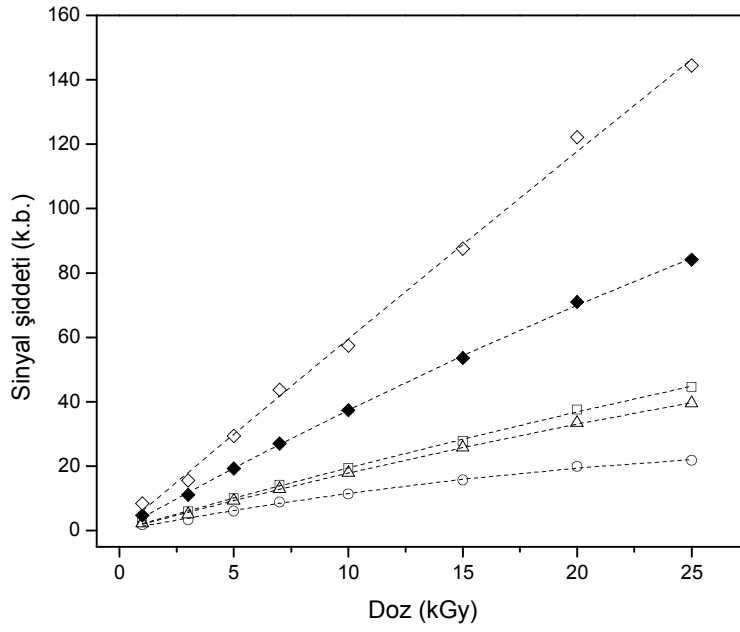
4.4.1.8. SEMH'nin dozimetrik özellikleri

İzlenen sinyal şiddetlerinin ve hesapla bulunan spektrum alanının, 1-25 kGy aralığında, soğurulan radyasyon dozu ile nasıl değiştikleri de incelenerek SEMH bileşiminin dozimetrik potansiyeli de araştırıldı. Dozimetrik incelemeler; spektrumdan doğrudan ölçülen I_1 , I_2 , I_3 ve I_{13} sinyal şiddetleri ve hesapla bulunan spektrum alanı dikkate alınarak yürütüldü. Bu bağlamda izlenen niceliklerin değişimlerini en iyi betimleyen matematiksel fonksiyonlar araştırıldı ve bu amaçla uygulanan doza değişik şekillerde bağlı dört fonksiyon denendi. Bu fonksiyonlar ve veri uyarlama yoluyla bu fonksiyonlar için türetilen parametre değerleri, sırası ile, Şekil 4.51 a, b, c ve d'de ve Çizelge 4.33'te verilmiştir.

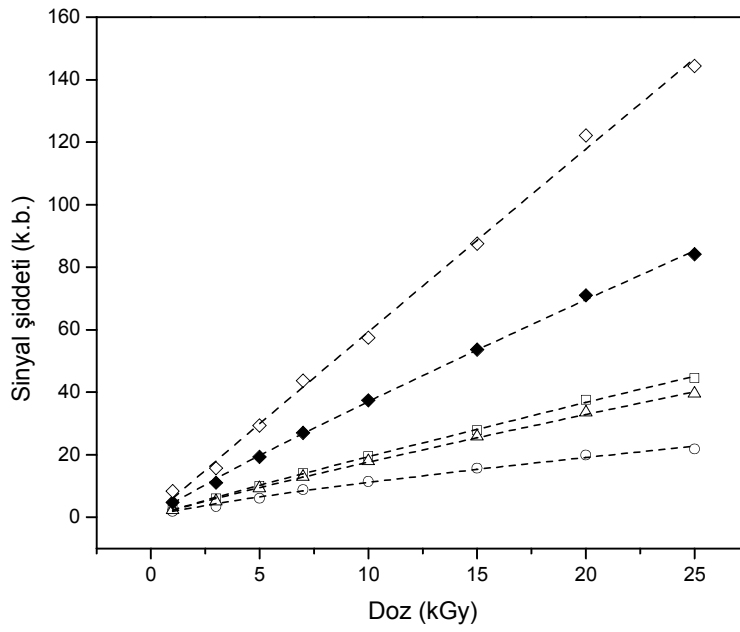
a) Doğrusal fonksiyon ($I = a + b D$)



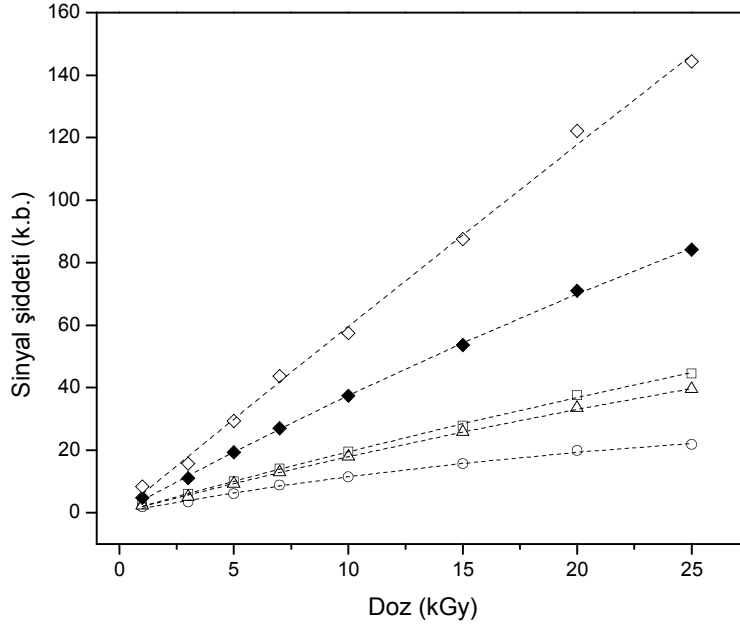
b) Kare fonksiyon ($I = c + dD + eD^2$)



c) Güç fonksiyonu ($I = fD^9$)



d) Üstelfonksiyon ($I=h(1-\exp-iD)$)



Şekil 4.51. Oda sıcaklığında değişik doz değerlerinde ışınlanmış SEMH örneği sinyal şiddetlerinin ve spektrum alanının uygulanan doza bağlı değişimleri. a)Doğrusal fonksiyon, b)Kare fonksiyon, c)Güç fonksiyonu, d)Üstel fonksiyon. (Semboller) deneysel; (kesikli çizgiler) kuramsal. (□) I₁; (○) I₂; (△) I₃; (◆) I₁₃; (◇) alan

Çizelge 4.33 incelendiğinde önerilen tüm fonksiyonların, deneysel sinyal şiddeti ve spektrum alan bulgularının uygulanan dozla değişimlerini 0.99'dan daha küçük olmayan uyum parametreleri ile betimleyebilmede kullanılabileceği görülmektedir. Ancak bu fonksiyonlar arasında kare ve üstel fonksiyonların değerlerine göre daha ayrıcalıklı bir konuma sahip oldukları anlaşılmaktadır. Yüksek uyum parametresi arayışı yanında özellikle dozun sıfır olduğu yerde fonksiyonun değerinin de sıfır olması gereği dikkate alındığında, kare fonksiyonun öngörülen bu koşulları sağlama bakımından en iyi özelliklere sahip olduğu anlaşılmaktadır. Dolayısı ile SEMH'nin radyasyon dozunun kestirilmesinde kullanımı söz konusu olduğunda, bunun ölçülen niceliklerin bir kare fonksiyona uyarlanması yoluyla yapılmasının daha avantajlı olacağı görülmektedir.

Çizelge 4.33. SEMH örneği doz-cevap bulgularını betimlemek için önerilen fonksiyonlar ve hesaplanan parametre değerleri

I ₁ :	
I = 1.14 (±0.42) + 1.18 (±0.03) D	(r ² =0.9982)
I = 0.21 (±0.04) + 2.03 (±0.08) D - 0.009 (±0.003) D ²	(r ² =0.9994)
I = 2.32 (±0.11) D ^{0.922(±0.016)}	(r ² =0.9925)
I = 174 (±9) (1-exp(-0.0119 (±0.00001)D)	(r ² =0.9994)
I ₂ :	
I = 1,84 (±0,67) + 0,87 (±0,05) D	(r ² =0,9805)
I = 0,14 (±0,08) + 1,32 (±0,08) D - 0,018 (±0,003) D ²	(r ² =0,9918)
I = 1,87 (±0,02) D ^{0,777(±0,038)}	(r ² =0,9925)
I = 35,5 (±0,39) (1-exp(-0,0394 (±0,0006)D)	(r ² =0,9970)
I ₃ :	
I = 1.31 (±0.52) + 1.58 (±0.04) D	(r ² =0.9963)
I = 0.14(±0.02) + 1.91 (±0.031) D - 0.013 (±0.002) D ²	(r ² =0.9995)
I = 2.25 (±0.13) D ^{0.896(±0.019)}	(r ² =0.9986)
I = 116.4 (±0.5) (1-exp(-0.0167 (±0.0001)D)	(r ² =0.9994)
I ₁₃ :	
I = 2.45 (±0.92) + 3.36 (±0.07) D	(r ² =0.9975)
I = 0.19 (±0.07) + 3.96 (±0.13) D - 0.023 (±0.002) D ²	(r ² =0.9995)
I = 4.57 (±0.22) D ^{0.909(±0.016)}	(r ² =0.9990)
I = 283.4 (±1.4) (1-exp(-0.0142 (±0.0001)D)	(r ² =0.9995)
Spektrum alanı:	
I = 0.70 (±0.06) + 58.5 (±0.12) D	r ² =0.9974)
I = 0.15 (±0.03) + 60.0 (±0.54) D - 0.06 (±0.002) D ²	(r ² =0.9975)
I = 6.09 (±0.54) D ^{0.988(±0.030)}	(r ² =0.9974)
I = 2737 (±31) (1-exp(-0.0022 (±0.0001)D)	(r ² =0.9975)

SEMH örneğinin radyasyon dozu kestiriminde kullanım potansiyeli de incelendi. Bunun için uygulanan her doz değerinde ölçülen I_1 , I_2 , I_3 , I_{13} sinyal şiddetleri ve çift integral tekniği ile hesaplanan spektrum alanı değerleri kare fonksiyonda kullanılarak, geriye iz düşürme tekniği ile, doz değerleri hesaplandı. Hesaplanan bu D_h doz değerleri uygulanan D_u doz değerleri ile karşılaştırılarak $\Delta D = \frac{D_u - D_h}{D_u} * 100$ biçiminde tanımlanan yüzde farklar hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.34'te toplu olarak verilmiştir.

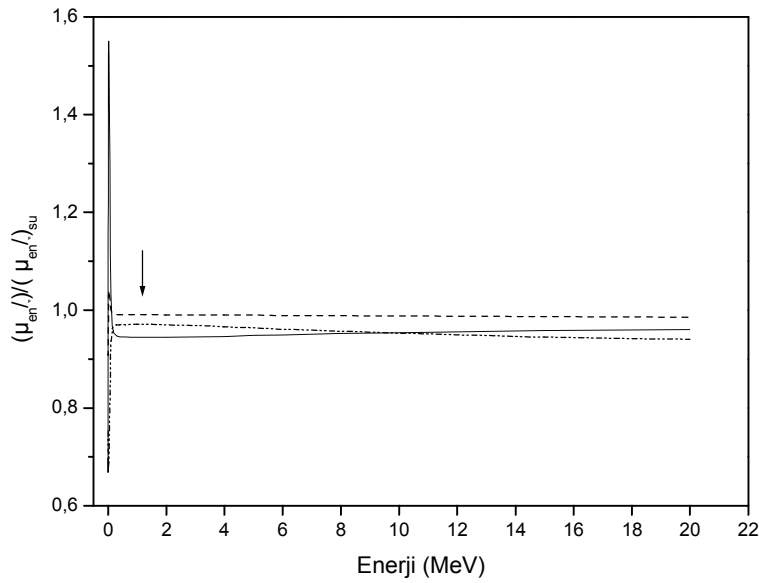
Çizelge 4.34 Işınlanmış SEMH örneği için deneysel olarak belirlenen sinyal şiddeti ve spektrum alanı bulguları dikkate alınarak doza kare şeklinde bağlı bir fonksiyon yardımı ile geriye iz düşürülerek hesaplanan D_h doz değerleri, uygulanan D_u doz değerleri ve bunlar arasındaki yüzde farklar.

Fonksiyon	Uygulanan doz [D_u (kGy)]	Hesaplanan doz [D_h (kGy)] ve yüzde doz farkı (ΔD)									
		I_1		I_2		I_3		I_{13}		Alan	
		D_h	ΔD	D_h	ΔD	D_h	ΔD	D_h	ΔD	D_h	ΔD
$I = (c + d D + e D^2)$	1.0	1.10	10.00	1.35	35.00	1.13	13.00	1.16	16.00	1.37	37.00
	3.0	2.89	3.67	2.60	13.33	2.63	12.33	2.80	6.66	2.59	13.67
	5.0	4.95	1.00	4.86	2.80	4.95	1.00	4.98	0.40	4.90	2.00
	7.0	7.11	1.57	7.37	5.29	7.00	0.00	7.08	1.14	7.31	4.42
	10.0	10.27	2.70	9.91	0.90	9.97	0.30	10.00	0.00	9.64	3.60
	15.0	14.59	2.73	14.86	0.93	14.92	0.53	14.78	1.47	14.78	1.47
	20.0	20.23	1.15	20.05	0.25	20.22	1.10	20.29	1.45	20.76	3.80
	25.0	24.55	1.80	22.84	8.64	24.80	0.80	24.77	0.92	24.65	1.40

Çizelge yakından incelendiğinde SEMH'nin doz kestiriminde kullanılmasının söz konusu olduğunda durumlarda bu değerlendirmelerin I_{13} sinyal şiddeti dikkate alınarak yapılmasında yarar olduğu görülmektedir. 1 kGy ve altındaki doz değerleri hariç olmak üzere I_{13} şiddetinin ölçümü ile doz kestiriminin en çok % 6.66'lık bir yanılğı payı içerisinde belirlenebileceği görülmektedir. Özellikle 3 kGy'in üstündeki doz değerlerini belirlemede yanılğı payının en çok yüzde 1.65 civarında olduğu ve dolayısı ile SEMH'nin dozimetrik malzeme olarak kullanılması halinde doz değerlerinin, yüksek sayılabilecek bir duyarlılıkla yapılabileceğini göstermektedir.

Işınlama sonucu örnek içerisinde oluşan kökçelerin sayısı 25 kGy de ışınlanmış SEMH örneğinin ve aynı dozda ışınlanmış dl-alanin örneğinin, aynı koşullarda kaydedilen ESR spektrumlarının altında kalan alanları karşılaştırılarak 5.5×10^{15} (kökçe/g) olarak hesaplandı. Işınlama sonucu oluşan kökçe sayısından yola çıkılarak soğurulan 100 eV radyasyon enerjisi başına oluşan kökçe sayısını ifade eden G değeri de 0.15 olarak hesaplandı.

Önceki üç örnekte olduğu gibi, SEMH örneğinin de kütle-enerji soğurma katsayısı 0-20 MeV foton enerjisi aralığında, yoğunluk düzeltmesi de dikkate alınarak, hesaplandı ve hesaplanan değerler suyun kütle-enerji soğurma katsayısına normalize edilerek foton enerjisine göre değişim grafiği oluşturuldu ve elde edilen sonuçlar Şekil 4.52'de sunuldu.



Şekil 4.52. SEMH örneği ile yumuşak doku ve alaninin suya göre normalize edilmiş kütle enerji soğurma katsayılarının foton enerjisine bağlı değişimleri. Ok işareti SEMH örneğinin ışınlandığı Co-60 kaynağının 1.25 MeV'lük ortalama gama enerjisini göstermektedir. (-----) yumuşak doku; (- · - · - ·) alanin; (—) SEMH

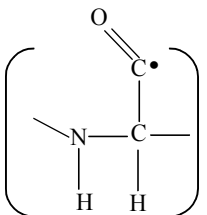
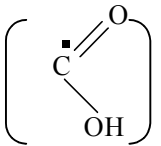
Şekilden de görüldüğü gibi 250 keV enerji değerinin üstünde SEMH'nin kütle-enerji soğurma katsayısının enerjiye bağlılığı yumuşak dokuya yakındır ancak iyi bir dozimetrik malzeme olduğu kabul edilen alanininkinden daha kötüdür. Bu durum, SEMH'nin moleküler yapısında bulunan ve kütlece yüzde ağırlık oranı % 8,4 olan

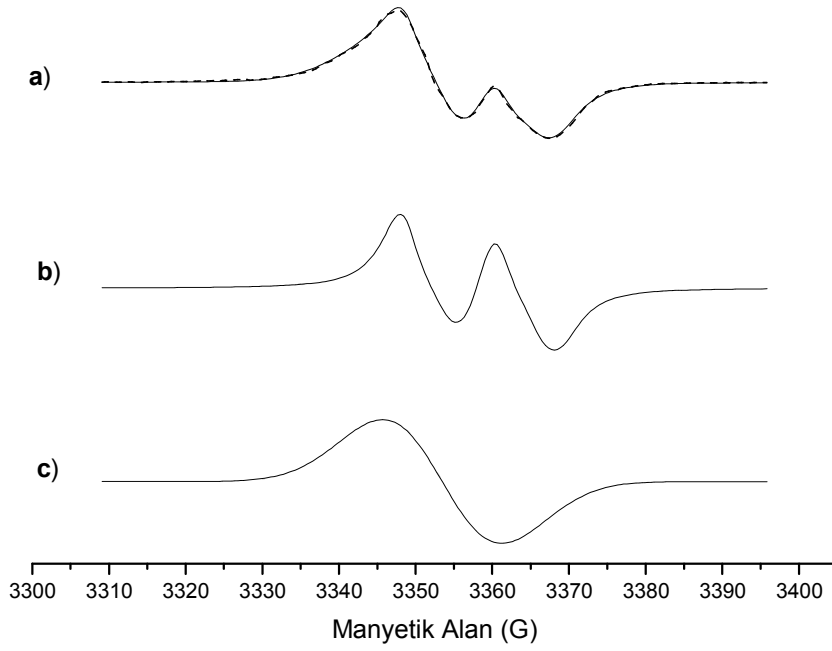
kükürt elementinden (Z=16) kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte 10 MeV'in üstündeki foton enerjilerinde normalize kütle enerji soğurma katsayısı yumuşak dokununkine oldukça yakın ve alaninden daha iyidir.

4.4.1.9. Spektrum benzetişim bulguları

Deneysel bulgular ışığında ışınlanmış SEMH'nin ESR spektrumunun oluşumuna iki kökçenin katkı getirdiği varsayımı yapılarak, her ikiside izotropik olmayan g değerine sahip, biri izotropik aşırı ince yapı yarılması sergileyen dublet, diğeri singlet türünde sinyal veren iki kökçeli bir model düşünülerek spektrum simülasyon hesaplamaları yapıldı. Değerlendirmeler sonucunda deneysel spektruma katkı getiren kökçelerin spektroskopik parametreleri hesaplandı ve bu parametre değerleri kullanılarak katkı getiren kökçelerin ayrı ayrı spektrumları ve her iki kökçenin katılımı ile oluşan toplam spektrum hesaplandı. Belirlenen parametre değerleri Çizelge 4.35'de ve bu parametreler kullanılarak hesaplanan spektrumlar da Şekil 4.56'da toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 4.35. 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında (290 K) ışınlanmış SEMH örneği için oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumundan ölçülen sinyal şiddetleri kullanılarak, bu spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için, spektrum benzetişimi tekniği ile hesaplanan spektroskopik parametre değerleri

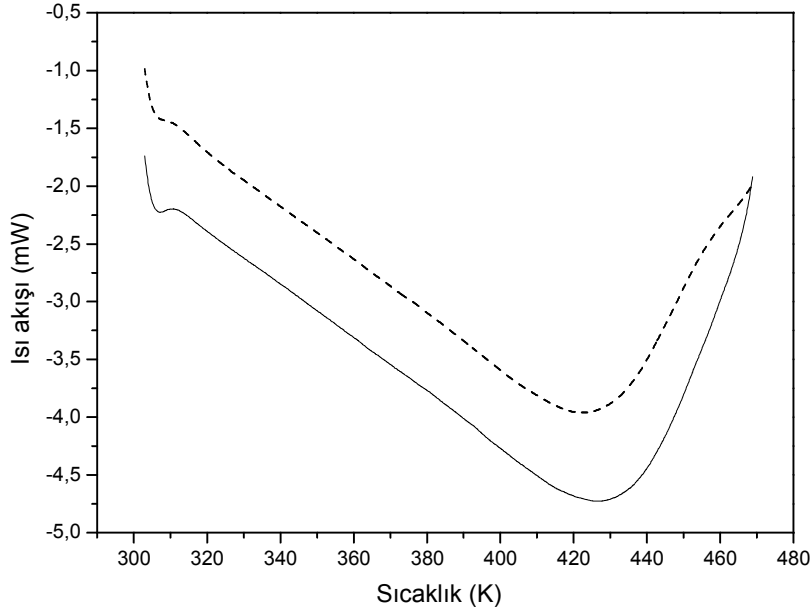
Kökçe türü	Spektroskopik parametreler					Yüzde derişim
	g_{xx}	g_{yy}	g_{zz}	$\Delta H_{PP}(mT)$	$A(mT)$	
A 	2.0019	1.9998	2.0046	0.78	1.22	0.47
B 	2.0035	2.0027	2.0078	1.57	---	0.53



Şekil 4.53. 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan spektrumları. a) (—) deneysel ve (-----) kuramsal toplam, b) A kökçesi, c) B kökçesi.

4.4.2. DSC bulguları

Işınlamanın SEMH örneği DSC karakteristikleri üzerine olan etkileri de incelendi. SEMH'nin yapısında bulunan su molekülünün yapıdan ayrılmasıyla ilgili olarak 343-453 K sıcaklık aralığında geniş bir endotermik pike sahip olduğu bilinmektedir (Mrozek-Łyszczek, 2004). Işınlamanın bu endotermik pik yapısında yaratabileceği olası değişiklik ya da değişiklikleri belirleyebilmek için ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış eşit kütleli iki SEMH örneğinin 303-473 K sıcaklık aralığında, kuru azot atmosferi altında dakikada 10 K ısıtma hızıyla DSC termogramları kaydedildi. Sonuçlar Şekil 4.54'te sunulmuştur.



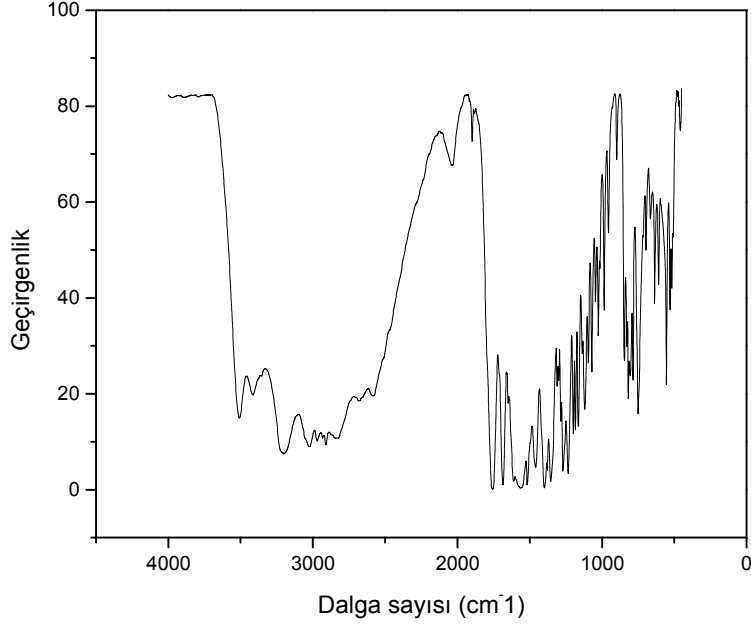
Şekil 4.54. Işınlanmamış (Sürekli çizgi) ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış (kesikli çizgi) SEMH örnekleri için kaydedilen DSC termogramları.

Şekilden görüldüğü gibi; ışınlama SEMH örneği DSC termogramında yapısal olarak herhangi bir değişikliğe neden olmamakta ancak termogram minimumunun daha düşük sıcaklıklara doğru çok küçük bir kayma yapmasını sağlamaktadır. Bu da 25 kGy doz değerinde ışınlanan bir örnekte oluşan moleküler yıkımın, yıkıma uğramayan kesimin öngörüsü olan termal özellikleri değiştirebilecek boyuta erişmediğini göstermektedir. Bu durum DSC tekniğinin hem yıkıma uğramayan ve hem de yıkıma uğrayan moleküler kesimlere karşı duyarlı olmasından kaynaklanmaktadır

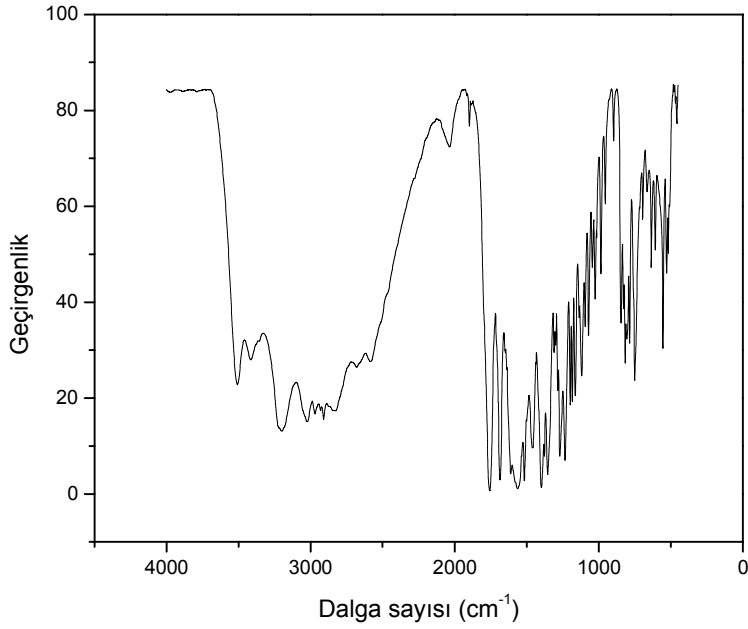
4.4.3. IR bulguları

Işınlama ile oluşan ara ürünlerin SEMH örneği IR bantlarında değişikliklere neden olup olmadıkları da araştırıldı. Bunun için ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış, toz halindeki örnekler KBr ile karıştırılarak pelet haline getirildi ve 450-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında IR spektrumları alınarak kıyaslandı. Bu amaçla kaydedilen iki IR spektrumu Şekil 4.55 a ve b'de verilmiştir.

a)



b)



Şekil 4.55. SEMH örneği için kaydedilen IR spektrumları. a) Işınlanmamış, b) 25 kGy doz değerinde ışınlanmış.

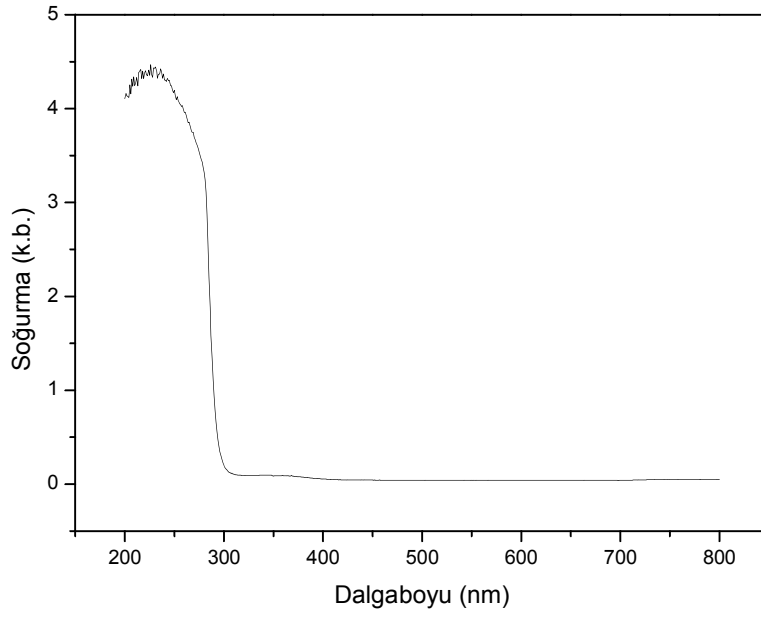
SEMH'nin önemli IR bantları; hidroksil grubunda bulunan serbest OH grubunun gerilme titreşiminden kaynaklanan 3505 cm^{-1} , amid grubunda bulunan N-H bağı gerilme titreşimine karşı gelen 3273 cm^{-1} , su molekülünde hidrojene bağlı OH grubu gerilme titreşimlerine karşı gelen 3200 cm^{-1} bantları, 1758 cm^{-1} dalga sayısında ortaya çıkan β -laktam halkasında bulunan C=O bağı gerilmesi, 1686 cm^{-1} karbonil grubu C=O ve amid grubu C-N bağı gerilmeleri, 1563 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} ve 1234 cm^{-1} dalga sayılarında ortaya çıkan sırasıyla simetrik olmayan ve simetrik karboksil grubu titreşimleri, 1354 cm^{-1} dalga sayısında ortaya çıkan β -laktam halkasında bulunan C-N bağı gerilmeleridir (Mrozek-Łyszczek, 2004).

Diğer örneklerde olduğu gibi ışınlanmış ve ışınlanmamış örneklerin bant şiddetleri geçişimin maksimum olduğu tepelerden geçen doğruya göre ölçülerek kendi içlerinde değerlendirildi. SEMH örneği için geçişimin 911 cm^{-1} ve 3838 cm^{-1} 'de maksimum olduğu belirlendi. Şiddet değerleri kendi içlerinde kıyaslanarak SEMH örneği 458 cm^{-1} , 750 cm^{-1} , 985 cm^{-1} ve 2680 cm^{-1} bantlarının ışınlamadan etkilenmediği sonucuna varıldı.

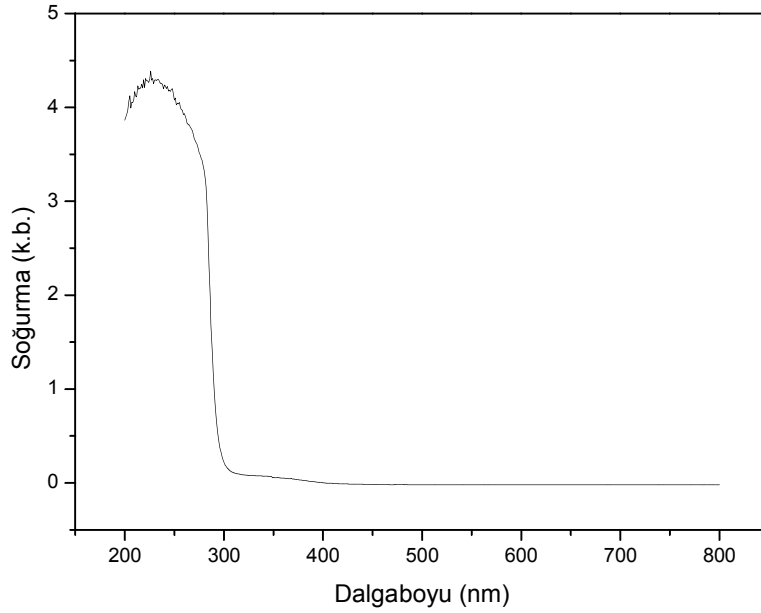
4.4.4. UV bulguları

Işınlanmış SEMH örneklerinde, çıplak gözle bile fark edilecek düzeyde, renk değişiminin olduğu ve sararma şeklinde ortaya çıkan bu renk değişiminin derecesi uygulanan doza bağlı olduğu, uygulanan doz arttıkça renklenmenin derecesinin de arttığı gözlemlendi. Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin doygun çözeltileri hazırlanarak bu çözeltilerin pH değerleri ölçüldü. Onar değişik örnek üzerinde yapılan ölçümlerin ortalaması olarak, pH değerleri için sırasıyla 5.8 ve 5.6 sayıları elde edildi. Bu sonuca dayanarak, ışınlamanın çok düşük düzeyde de olsa SEMH örneği sulu çözeltisinin asitlik derecesini artırdığı değerlendirildi. Aynı çözeltilerin, $200\text{-}800\text{ nm}$ dalgaboyu aralığında UV spektrumları kaydedilerek soğurmanın maksimum olduğu λ_{max} değerinde ve maksimum soğurmada değişim olup olmadığı araştırıldı. Bu çerçevede kaydedilen iki spektrum Şekil 4.56'da verilmiştir. Kaydedilen spektrumlar değerlendirilerek, en yüksek doz değeri olan 25 kGy 'de ışınlamanın bile SEMH örneğinin ne 228 nm olan λ_{max} değerinde ne de soğurma maksimumunda bir değişim neden olmadığı sonucuna varıldı.

a)



b)



Şekil 4.56. SEMH örneği için kaydedilen UV soğurma spektrumları. a) ışınlanmamış, b) 25kGy doz değerinde ışınlanmış.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında, beta-laktam grubu antibiyotiklerin bir alt grubunu oluşturan ve bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etkisi yaratan dört ayrı sefalosporinin (SEM, SEDS, SES, SEMH) gama ışınlarına karşı duyarlılıkları değişik ölçüm ve değerlendirme teknikleri kullanılarak incelendi. Beta-laktam grubuna giren antibiyotikler temel olarak, dört elemanlı beta-laktam halkasına sahiptirler ve bu halkaya bağlı değişken yan gruplar bu antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliğini belirler. İncelenen bileşikler solunum ve idrar yolu, deri, yumuşak doku ve damar içi gibi birçok enfeksiyonun tedavisinde sıkça kullanılan antibiyotiklerdir. Geniş kullanım alanına sahip ve sık kullanılan bu ilaçların sterilizasyonları, yüksek termal duyarlılıkları nedeniyle, bilinen konvansiyonel tekniklerle etkin bir şekilde yapılamamakta ve dolayısı ile işlem sırasında sıcaklığın artmadığı sterilizasyon tekniklerinin kullanımını gerektirmektedir. Bu tür ilaçların mikroorganizmalardan arındırılması için önerilen sterilizasyon tekniklerinden biri de radyasyonla sterilizasyondur. Bu bağlamda, β -laktam grubuna giren birçok antibiyotiğin radyasyonla sterilize edilip edilmeyeceği araştırılmıştır (Yürüş and Korkmaz, 2005, Yürüş et al., 2004, Onori et al.,1996, Jacobs, 1980, 1983, Gibella et al., 2000). Ancak radyasyonla sterilizasyonda önemli noktalardan birisi işlem sonucunda ürünün hangi oranlarda mikroorganizmalardan arındırıldığı ise, diğeri de ışınlama sonucunda üründe oluşan hasar derecesini ve hasar sonucunda oluşan araürünlerin miktarlarının, türlerinin, yapılarının, kararlılıklarının bilinmesi ve kontrol edilmesidir. Bu çerçevede yapılan çalışmalara bir katkıda bulunmak üzere, bu tez çalışmasında SEM, SEDS, SES ve SEMH antibiyotiklerinin gama ışınına karşı radyasyon duyarlılıkları spektroskopik ve termal tekniklerle incelenmiş ve ışınlama sonucunda oluşan radikalik araürünler karakterize edilmiştir. Farmakopelerce kabul edilen sterilizasyon doz limitleri arasında ışınlanan sözkonusu antibiyotiklerde oluşan moleküler yıkım dereceleri hesaplanarak bu antibiyotiklerin radyasyonla sterilizasyona uygun olup olmadıkları belirlenmiştir.

5.1. Sefaleksin Monohidrat (SEM)

Birinci nesil sefalosporin grubu antibiyotiklerinden olan SEM'in fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri (El-Shaboury et al., 2007), erime sıcaklığının ve mikrobiyal aktivitesinin doza bağlı değişimi (Jacobs, 1979) incelenmiş ancak ışınlama sonucu oluşan kökçelerin yapı, tür ve diğer karakteristik özellikleri incelenmemiştir.

Işınlanmamış SEM'in oda ve 100 K'de ESR sinyaline sahip olmamasına karşın ışınlandığında sinyal vermesi SEM'in gama radyasyonuna duyarlı olduğunu, başka deyişle ışınlama sonucunda SEM molekülünün yıkıma uğradığını ve bu yolla çiftlenimsiz elektrona sahip birimlerin oluştuğunu göstermektedir. Bu birimlerin kaynaklık ettiği ESR spektrumu ışınlanmış bir çok sefalosporin grubu antibiyotikte olduğu gibi çözünmemiş dublet görünümündedir (Şekil 4.1). İncelemenin yürütüldüğü rezonans tepe ve çukurları ile ilgili I_1 ve I_3 sinyal şiddetlerinin MD doyum davranışlarının I_2 sinyal şiddetine göre çok daha benzer olması (Şekil 4.2, Şekil 4.3), I_1 ve I_3 sinyal şiddetlerinin oluşumuna ağırlıklı olarak aynı kökçenin kaynaklık ettiğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. I_{13} sinyal şiddetinin de I_1 ve I_3 sinyal şiddetlerinde olduğu gibi homojen bir doyum davranışı sergilemesi bu düşünceyi destekler nitelikte bulundu.

Durulma parametreleri kökçelerin soğurdukları mikrodalga enerjilerini örgüye ve birbirlerine aktarma hızları ile ilgilidir. İzlenen sinyal şiddetlerinin alçak sıcaklıklarda daha düşük MD güç değerlerinde doyuma erişmeleri (Şekil 4.2, Şekil 4.3) bu sıcaklıklarda moleküler hareketlerin genliklerinin azalmasına ve dolayısı ile kökçelerin örgüye ve kökçelerin kendi aralarındaki enerji aktarım hızlarının azalmasına bağlıdır.

I_1 ve I_3 sinyal şiddetleri ile spektrum alanının oda sıcaklığında çok benzer sönüm davranışı sergilemeleri bu sinyal şiddetlerine kaynaklık eden kökçenin spektruma baskın katkı getiren ve ikinci dereceden sönüm kinetiğine sahip (Şekil 4.5) bir kökçe olduğu ve spektrumun orta bölgesinde yer alan I_2 sinyal şiddetine ise, düşük ağırlıkta da olsa, bir başka kökçenin kaynaklık ettiği değerlendirildi. Örnek sıcaklığının oda sıcaklığının (290 K) altına düşürülmesi ile spektrum şeklinde bir değişiklik olmadığı halde, I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinin Curie yasasına uygun olarak tersinir bir biçimde artması spektrum oluşumuna kaynaklık

eden radikalik birimlerin düşük sıcaklıklarda yapı değişikliklerine uğramadıklarının bir göstergesi olarak görüldü. Sönümden ileri gelen ufak çaplı sinyal şiddeti zayıflaması dışında, durumun oda sıcaklığı üstündeki sıcaklıklarda da geçerli olduğu dolayısı ile radikal yapılarının incelemelerin yürütüldüğü sıcaklık aralığında korunduğu sonucuna varıldı.

Yüksek sıcaklıklarda gözlenen ve radikal sönümüne bağlanan sinyal şiddetlerindeki azalmaların, bu sıcaklıklarda kökçelerin hareket yeteneklerinin artması nedeniyle örgü içindeki difüzyonlarının kolaylaşım buluşma frekanslarının artması sonucunda ESR spektroskopisine duyarlı olmayan geri dönüşsüz yeni araürünlerin oluşmasından kaynaklandığı değerlendirildi. Oda (290 K) ve 120 K sıcaklığında yapılan MD doyum deneylerinden ve oda ve yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilen sinyal şiddeti sönüm deneylerinden elde edilen bulgular değerlendirilerek SEM örneği ESR spektrumunun oluşumuna, biri bir dublet diğeri de bir singlet görünümüne sahip iki sinyale kaynaklık eden farklı türde iki kökçenin katkı getirdiği sonucuna varıldı. Dublet sinyali veren kökçeye A kökçesi ve singlet sinyali verene de B kökçesi dendi. Oda sıcaklığında A kökçesinin B kökçesine göre çok daha hızlı söndüğü (Çizelge 4.4) ancak yüksek sıcaklıklarda kökçelerin sönüm özelliklerinin çok da farklı olmadığı hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri (Çizelge 4.6) dikkate alınarak değerlendirildi.

Normalde 343 K'de ortaya çıkan SEM örneği dehidrasyon pikinin 25 kGy'de ışınlanmış örnekte hafifçe düşük sıcaklıklara doğru kayması (Şekil 4.13) ışınlama ile örnekte düşük düzeyde de olsa bir moleküler yıkımın oluştuğu biçiminde yorumlandı. Beklendiği gibi, küçük ölçekteki bu moleküler yıkımın büyük boyutlarda termal moleküler parçalanmalarının ortaya çıktığı 463 K'de gözlenen ekzotermik pikte herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi. Işınlanmamış ve ışınlanmış SEM örneklerinin kıyaslanmasından ışınlamadan ağırlıklı olarak moleküler yapıda yer alan β -laktam halkasının etkilendiği ve dolayısı ile bunun sözkonusu olan halkanın IR bantlarında değişimlere neden olduğu saptandı. Başka deyimle, bu kıyaslamalar sonucunda ışınlamadan β -laktam halkasına ait 1759 cm^{-1} ve karboksil grubuna ait 1594 cm^{-1} C=O gerilme bantlarının en çok etkilenen iki bant olduğu yargısına varıldı. Bu bulguya dayanarak ışınlama sonucunda SEM molekülünde β -laktam halkasının açıldığı ve karboksil grubunun

da molekülden ayrıldığı değerlendirildi. Bu molekül yıkımlarının, ışınlanmış örnekte farklı spektroskopik özelliklere sahip radikal yapısında iki farklı birimin ortaya çıkmasına neden olduğu sonucuna varıldı ve bu görüşü esas alan farklı türde kökçe önerisi yapıldı (Çizelge 4.9).

Işınlamanın; örneğin renginde çıplak gözle bile fark edilebilecek düzeyde bir sararmaya neden olması, moleküler yıkım sonucunda SEM örneğinde optik bölgede soğurma yapan araürünlerin oluştuğunun bir göstergesi olarak değerlendirildi. Ancak, bu değişimlerin, ölçümün yapıldığı dalgaboyu aralığında, UV spektroskopisi ile belirlenemeyeceği sonucuna varıldı (Şekil 4.15).

Tez çalışması kapsamında SEM örneğinin dozimetrik potansiyeli de, 1-25 kGy doz aralığında ışınlanan örnekler kullanılarak incelendi. Korelasyon sayıları ve doz ölçüm aralığının alt sınırındaki doz öngörülerini bakımından değerlendirildiğinde, doğrusal fonksiyona karesel bir doz teriminin eklenmesi ile elde edilen fonksiyonun deneysel doz-cevap bulgularını en iyi betimleyen fonksiyon olduğu görüldü (Çizelge 4.7). Doz hesaplanmasında, ölçümü daha basit, güvenilir ve ilgilenilen doz aralığının alt sınırında bile yeterli şiddete sahip olan I_{13} niceliğinin kullanılmasının daha doğru olduğu ve bu nicelik yardımı ile uygulanan dozun en kötü olasılıkla %10 yanılığın payı ile belirlenebileceği saptandı (Çizelge 4.8).

Işınlama sonucunda oluşan radikalik birimlerin oda sıcaklığında bağıl olarak uzun sayılabilecek kararlılığa sahip olmaları SEM'in kaza ve endüstriyel doz ölçümlerinde dozimetrik malzeme olarak kullanılabileceğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. Ayrıca SEM'in kütle-enerji soğurma katsayısının 250 keV üstündeki foton enerjilerinde alaninin ve yumuşak dokununkinden çok farklı olmayışı (Şekil 4.11.) SEM'in sağlık alanındaki uygulamalarda da dozimetrik malzeme olarak kullanılabileceğinin bir işareti olarak görüldü. Bir malzemenin dozimetrik potansiyelini belirleyen 100 eV'luk radyasyon enerjisi başına oluşan araürünlerin sayısını belirten G değeri, 25 kGy'lik doz değerinde ışınlanmış SEM örneği için 0.32 olarak hesaplandı. Bu değer bir çok organik bileşik için literatürde verilen değerlere yakın olmakla birlikte alanininkinden daha küçüktür.

Elde edilen tüm deneysel bulgular değerlendirilerek farklı yapı ve orana sahip iki kökçenin varlığı üzerine kurulan bir model dikkate alınarak spektrum simülasyon

hesapları yapıldı ve SEM örneği ESR spektrumunun oluşumuna katkı getiren kökçelerin spektroskopik parametreleri hesaplandı (Çizelge 4.9). Yapılan değerlendirmeler sonucunda β -laktam halkası karbonil karbonu ile aynı halkadaki azot arasındaki C-N bağının ve kükürt içeren altı elemanlı halkadaki karbon atomu ile bu halkaya bağlı karboksil grubunun karbon atomu arasındaki C-C bağının kırılması sonucu A ve B ile belirtilen kökçelerin oluştuğu yargısına varıldı. A kökçesinde karbon üzerinde yerleşmiş olan çiftlenmemiş elektron, β -laktam halkasının diğer karbonuna bağlı β protonu ile etkileşerek aşırı ince yapı yarılması gösterdiği ve dublet yapısının bu kökçeden (A kökçesi) ve singlet yapısının da B kökçesinden kaynaklandığı sonucuna varıldı (Çizelge 4.9).

Düşük sayılabilecek gama radyasyon verimi ($G=0.32$) dikkate alındığında, SEM ve SEM'i etkin bileşen olarak içeren farmasötiklerin, önemli ölçekte moleküler yıkıma yol açmadan sterilize edilebileceği anlaşılmaktadır.

5.2. Seftriakson Disodyum (SEDS)

Işınlanmamış SEDS örneğinin herhangi bir ESR sinyaline sahip olmamasına karşın ışınlanmış olanın ESR sinyaline sahip olması gama ışınlarına tutulan örnekte, radikalik yapı sergileyen araürünler oluşacak şekilde, moleküler yıkımların oluştuğunu göstermektedir. Söz konusu olan araürünlerin ESR sinyalinin gama ışınlarına tutulmuş bir çok sefalosporin örneğinde gözlenen çözünmemiş dublet görünümünden farklı olarak, düşük manyetik alanda ortaya çıkan bir omuzla beraber bu omuzla göre çok daha şiddetli olan ve merkezde yer alan geniş yarı eğri genişliğine sahip singlet görünümünde bir ESR sinyali şeklinde ortaya çıktığı belirlendi (Şekil 4.16). 2-25 kGy'lik ışınlama dozu aralığında spektrum şeklinin ışınlama dozundan bağımsız olması ışınlama dozunun artırılması ile yeni radikalik araürünlerin oluşmadığının bir göstergesi olarak değerlendirildi. Merkezde yer alan geniş yarı eğri genişliğine sahip singlet görünümlü rezonans çizgisinin aslında birden çok rezonans çizgisinin üst üste binmesi ile oluşan bir yapıya sahip olduğu düşünülüp tüm değerlendirmeler bu doğrultuda yapıldı. Spektrumdan belirlenen rezonans tepe ve çukurlarına karşılık gelen g değerlerinin serbest kökçe değerleri bölgesine düşmesi, beklendiği gibi, ışınlanmış SEDS'te serbest kökçelerin oluştuğunun bir göstergesi olarak görülerek bu rezonans tepe ve çukurlarına karşılık gelen sinyal şiddetlerinin uygulanan MD gücüne bağlı değişimleri

araştırıldı. Sözkonusu olan sinyal şiddetlerinin, hem oda (290 K) ve hem de 120 K sıcaklığında düşük güç değerlerinde farklı hızlarda artması (Çizelge 4.10, Çizelge 4.11) ve farklı güç değerlerinde doyuma erişmeleri (Şekil 4.17, Şekil 4.18) ışınlama sonucunda SEDS örneğinde doyum davranışları birbirlerinden farklı birden çok sayıda radikalik araürünün oluştuğunu gösteren bir unsur olarak görüldü. Bu bulguya dayanarak yapılan ve MD davranışları farklı üç kökçenin varlığını esas alan modellerle deneysel olarak gözlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanının MD gücüne bağlı değişim bulgularının açıklanabileceği gösterilmiştir. Katkıda bulunan kökçeler için hesaplanan homojensizlik parametrelerinin (b_{0i}), homojen olmayan doyum davranışı sergileyen kökçe grupları için elde edilen bir değerinden daha küçük olduğu bulunmuştur.

Oda sıcaklığında gerçekleştirilen uzun erimli sönüm deneyi sonuçları (Şekil 4.20), mikrodalga doyum deneylerinden elde edilen bulguları destekler nitelikte bulunmuştur. İzlenen niceliklerin ışınlamadan hemen sonraki aşamada sergiledikleri hızlı sönümlerini çok daha yavaş karakterli bir sönümün izlemesi bu hususu destekleyen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Oda sıcaklığında uzun süreli depolama sonrasında bile sinyal şiddetlerinin varlıklarını hala ölçülebilir düzeyde korumaları, SEDS'nin ışınlanıp ışınlanmadığının belirlenmesinde kullanılabilecek bir husus olarak değerlendirildi.

Birinci dereceden sönüm kinetiğine sahip ancak sönüm sabitleri birbirinden farklı olan üç kökçeli bir model üzerine oturtulan hesaplamaların oda sıcaklığında (290 K) normal koşullardaki kökçe sönüm bulgularını betimlemede çok başarılı olduğu belirlendi (Şekil 4.20, Çizelge 4.13). Kökçelerin izlenen sinyal şiddetlerine değişik ağırlık oranlarında katkı getirdiği ve sönüm sabitlerinin ise çok farklı olduğu bulundu ($k_A=56*10^{-5}$ saat⁻¹, $k_B=421*10^{-5}$ saat⁻¹, $k_C=17*10^{-5}$ saat⁻¹). Diğer niceliklere göre en hızlı sönen I_1 sinyal şiddetine ağırlıklı katkıyı en kararsız, sönüm sabiti en büyük olan B kökçesinin getirdiği değerlendirildi.

İzlenen niceliklerin, oda sıcaklığının altında, sıcaklık düştükçe arttığı ve bunun Curie yasasına uygun olarak tersinir olduğu ancak oda sıcaklığının üstünde özellikle 400 K civarında yüksek ölçekli kökçe sönümü nedeniyle tersinir olmadığı belirlendi (Şekil 4.21). Bu sonucun, sıcaklığın artması ile kökçelerin örgü içindeki

difüzyonlarının kolaylaşması ve dolayısı ile başka kökçelerle buluşma olasılıklarının artmasından kaynaklandığı değerlendirildi.

Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin DSC termogramlarının farklı olmadığı belirlenmiştir (Şekil 4.27). Bu sonuç, ışınlama ile oluşan araürünlerin ilgilenilen sıcaklık aralığında, ya termal piklerinin olmadığı ya da olsa bile bunların yıkıma uğramamış moleküllerin endotermik piki ile çakıştığı düşünüldü.

IR spektrumları (Şekil 4.28) bir önceki örnekte olduğu gibi değerlendirilerek; β -laktam halkası C=O bağ gerilmesi, amid C=O bağ gerilmesi ve karboksil grubu için simetrik olmayan bağ gerilmesine karşılık gelen 1744 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} ve 1610 cm^{-1} bantlarında ışınlama sonucunda önemli ölçüde azalmalar olduğu belirlenerek, SEDS molekülünde β -laktam halkasının açıldığı, amid ve karboksil gruplarının SEDS molekülünden ayrıldığı kanısına varıldı. Dolayısı ile SEDS örneğinin deneysel olarak gözlenen ESR spektrumunun oluşumuna değişik türde üç kökçenin katkı getirdiği sonucuna varıldı. Bu değişimlerin; SEDS'nin sulu çözeltisinin asitlik derecesini azalttığı, ışınlanmamış örneğin 6.7 olan pH değerinin 5.5'e düşmesine neden olduğu saptandı.

Işınlamanın; örneğin renginde çıplak gözle bile fark edilebilecek sararma şeklinde kendini belli eden bir renk değişimine ve ölçümün yapıldığı dalgaboyu aralığında UV spektrumunun soğurma tepesine karşılık gelen λ_{max} değerinde 6 nm'lik bir kaymaya neden olması, moleküler yıkım sonucunda SEDS örneğinde optik bölgede soğurma yapan araürünlerin oluştuğunun bir göstergesi olarak değerlendirildi (Şekil 4.29).

Doza üstel olarak bağlı fonksiyonun, 2-25 kGy doz aralığında SEDS örneği için elde edilen deneysel doz-cevap bulgularını, test edilen diğer üç fonksiyon türüne göre, daha iyi betimlediği belirlendi. Geriye izdüşürme yöntemi ile 5-25 kGy aralığındaki dozların en çok % 10'luk bir yanılğı payı ile belirlenebileceği (Çizelge 4.17) ve hesapların I_1 ve I_2 sinyal şidetleri kullanılarak yapılması durumunda ise doz ölçüm duyarlığının, daha da geliştirilerek % 7'ye kadar düşürülebileceği saptandı. Bu sonuç dikkate alınarak SEDS örneğinin radyasyonla sterilizasyon

veya benzer endüstriyel uygulamaların sözkonusu olduğu durumlarda doz ölçümünde kullanılabilmesi değerlendirildi.

25 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örnek kullanılarak yapılan hesaplamalarda SEDS örneği G değerinin 0.10 olarak bulunması, bu örneğin gama radyasyon veriminin birçok organik bileşik için öngörülen (Ikeya, 1993) G değeri bölgesine düştüğü ve dolayısıyla dozimetre olarak düşük doz değerlerinin ölçümünde kullanımı açısından yararlı olmayacağı saptandı. SEM örneğinde olduğu gibi SEDS örneği kütle-enerji soğurma katsayısının, 250 keV-20 MeV aralığında enerjiye çok zayıf bir biçimde bağlı olduğu belirlendi (Şekil 4.25).

Elde edilen deneysel bulguların tümü birlikte değerlendirilip değişik kökçe modeli öngörülmesi yapılarak gerçekleştirilen spektrum simülasyon hesapları sonucunda, ışınlanmış SEDS örneği ESR spektrumuna singlet, dublet ve triplet yapısına sahip ESR sinyalleri veren üç değişik kökçenin katkı getirdiği varsayımı üzerine kurulan modelin deneysel spektrumu en iyi betimleyen model olduğu yargısına varıldı (Şekil 4.29). OCH_3 grubunun SEDS molekülünden ayrılması ile başka deyimle N-OCH_3 bağının açılması ile çiftlenimsiz elektronun azot atomu üzerinde yerleşmesi sonucu oluşan kökçenin (A kökçesi) triplet yapıdan, formil kökçesi olarak da bilinen $\text{C}\dot{\text{O}}\text{H}$ kökçesinin (B kökçesi) dublet yapıdan ve COO-Na iyonik bağının açılması ve çiftlenimsiz elektronun oksijen atomu üzerinde yerleşmesi ile oluşan kökçenin (C kökçesi) singlet yapıdan sorumlu birimler olduğu değerlendirildi. Çiftlenimsiz elektronun spin kuantum sayısı ($I=1$) bir olan azot atomu üzerine yerleşmesi nedeniyle A kökçesinin triplet yapıyı, çiftlenimsiz elektronu karbon atomu üzerine yerleşmiş formil kökçesinin hidroksil protonu ile etkileşmesi nedeniyle dublet yapıyı ve çiftlenimsiz elektronu karboksil karbonu üzerinde yerleşmiş olan C kökçesinin de singlet yapıya neden olduğu sonucuna varıldı. 5 mT'lık bir manyetik alan bölgesine yayılmış olan spektrumun bu ölçekteki genişlemesine aşırı ince yapılar yanında kökçelerin izotropik olmayan g değerlerinin de katkı getirdiği anlaşılmaktadır. Önerilen kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametre değerlerinin (Çizelge 4.18) organik kökçeler için literatürde rapor edilen değerler aralığına düştüğü görülmektedir (Yürüş and Korkmaz, 2005, Yürüş et al., 2004, Çolak and Korkmaz, 2004a, 2004b, Basly et al., 1997c).

5.3. Sefoperazon Sodyum (SES)

SES örneği de önceki iki örnekte olduğu gibi, ışınlanmadan önce herhangi bir ESR sinyaline sahip değilken ışınlandıktan sonra bir ESR sinyaline sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.30). Bu sonuç SES örneğinin de gama radyasyonundan etkilendiğini dolayısı ile ışınlama sonucunda bu örnekte de radikalik yapıların oluştuğunu göstermektedir. SEDS örneğinde olduğu gibi SES örneği ESR spektrumu da merkezde yarı eğri genişliği oldukça büyük ve singlet görünümünde şiddetli bir rezonans piki ile buna eşlik eden ve düşük alan bölgesinde ortaya çıkan zayıf şiddette bir omuzdan oluşmaktadır. Rezonans tepe ve çukurlarına karşılık gelen g değerlerinin önceki iki örnek için belirlenen g değerleri bölgesine düşmesi spektrum benzerliğini gösteren bir unsur olarak değerlendirildi.

I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinin homojen ve benzer MD doyum davranışı sergilemeleri bu sinyal şiddetlerinin oluşumuna ağırlıklı olarak aynı kökçenin kaynaklık ettiği şeklinde yorumlandı (Şekil 4.31). I_1 sinyal şiddetinin izlenen diğer iki sinyal şiddetlerinden farklı olarak homojen olmayan MD doyum davranışı göstermesi deneysel spektrumun oluşumuna ikinci bir kökçenin katkı getirdiğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi. Ayrıca sinyal şiddetlerinin MD gücünün karekökü ile doğrusal olarak değiştiği düşük MD gücü bölgesinde deneysel bulguların dozla doğrusal olarak değişen fonksiyonlara uyarlanmaları ile elde edilen doğruların eğimlerinin I_2 ve I_3 sinyal şiddetleri için çok benzer olması ve bu iki sinyal şiddetinin aynı MD gücünde doyuma erişmeleri, buna karşın I_1 sinyal şiddeti ile ilgili doğrunun eğiminin farklı ve bu şiddetin ilgilenilen güç aralığında doyuma erişmemesi iki farklı kökçenin varlığına işaret eden görüşü destekler nitelikte bulundu.

İki farklı kökçenin varlığını esas alan modelin hem oda ve hem de 110 K'de elde edilen MD doyum bulgularını başarılı bir biçimde betimlediği (Şekil 4.32, Çizelge 4.20) ve dolayısı ile MD doyum ve durulma parametreleri farklı iki kökçenin deneysel spektrumun oluşumunda yer aldığı saptandı. Oda sıcaklığında normal koşullarda bekletilen örneğin I_1 sinyal şiddetinin ilk 100 saatlik bekleme süresi sonunda %80 oranında azalması (Şekil 4.33) bu sinyal şiddetine ağırlıklı katkıyı getiren kökçenin (B kökçesi) kararsız olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirildi. İkinci dereceden sönüm kinetiğine uydukları belirlenen kökçelerin

sönüm davranışları ile uyumlu olarak hızlı sönen B kökçesinin oda sıcaklığı sönmü sabitinin $60.0 \cdot 10^{-5} \text{ saat}^{-1}$, ismine A kökçesi denilen diğer kökçenin sönmü sabitinin ise $5.0 \cdot 10^{-5} \text{ saat}^{-1}$ olduğu belirlendi (Çizelge 4.21). Hem A hem B kökçesinin katkı getirdiği düşünölen I_2 sinyal şiddetinin 290 K'nin altında sergilediği sıcaklıkla değişim davranışının diğer şiddetlerin ve spektrum alanının değişim davranışından farklı olması (Şekil 4.34) SES'in ESR spektrumuna birden çok radikalik birimin katkı getirdiğinin bir diğer göstergesi olarak değerlendirildi.

I_2 ve I_3 sinyal şiddetleri ile spektrum alanı tavlama bulgularının benzerlik göstermesi bu şiddetlerin oluşumuna aynı kökçenin kaynaklık ettiğinin yanı sıra spektruma ağırlıklı katkıyı da gene aynı kökçenin yaptığını göstermektedir. Kökçelerin, oda sıcaklığındaki sönmü kinetiğinden farklı olarak, yüksek sıcaklıklarda birinci dereceden sönmü kinetiğine uydukları belirlendi (Şekil 4.35). Tavlama işleminde örgüdeki kusurlar ve düzensizlikler azaldığından kökçe ve moleküllerin difüzyonu artar. Oda sıcaklığında kökçe sönmü oldukça yavaştır ve sıvılarda gözlenen birçok kökçe-molekül tepkimelerini katılarda görmek mümkün değildir (Miyazaki et al., 1994a,1994b). Sıcaklık yükseltildiğinde katılarda kökçelerin ve moleküllerin difüzyon hızları artar ve dolayısı ile kökçe sönmü de artar (Dusaucy and Tilquin, 1991; Miyazaki et al., 1994b). Tavlama bulguları ile uyumlu olarak hızlı sönen B kökçesinin sönmü aktivasyon enerjisi için 64 kJ/mol daha yavaş sönen A kökçesinin sönmü aktivasyon enerjisi için de 105 kJ/mol değerleri elde edildi (Çizelge 4.23).

Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin DSC termogramları arasında anlamlı sayılabilecek bir farkın olmayışı (Şekil 4.40) 25 kGy'lik bir ışınlamanın bile SES örneği DSC karakteristiğinde değişim oluşturabilecek bir moleküler yıkıma neden olmadığını ya da DSC tekniğinin ortaya çıkan moleküler yıkımı algılamada yetersiz kaldığını göstermektedir. Işınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin IR bantları (Şekil 4.41) kendi aralarında kıyaslandığında, SES bileşiminin 698 cm^{-1} , 891 cm^{-1} , 1516 cm^{-1} ve 1760 cm^{-1} dalga sayılarında ortaya çıkan önemli IR bantlarının ışınlamadan etkilenmediği ya da çok az etkilendiği ve dolayısı ile ışınlamanın SES örneği β -laktam, sefem ve benzen halkalarında ölçülebilir düzeyde moleküler yıkıma yol açmadığı belirlendi. Dolayısı ile bu yıkımın daha çok bileşimin yan gruplarının ana yapıdan ayrılması şeklinde

oluştugu değerlendirilmesi yapıldı. 200-800 nm dalgaboyu aralığında kaydedilen ışınlanmamış ve 25 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin UV spektrumlarında (Şekil 4.42) anlamlı sayılabilecek bir farkın gözlenmemesi ışınlamanın neden olduğu moleküler yıkımın UV tekniği ile algılanamadığı şeklinde yorumlandı. Işınlanmamış örneğin pH değerinin 6.6, 25 kGy doz değerinde ışınlanmış olanın pH değerinin de 4.8 olarak ölçülmesi, ışınlama ile SES örneği sulu çözeltisinin asitlik derecesinin arttığına bir işareti olarak görüldü.

0.5-25 kGy ışınlama dozu aralığında, uygulanan doza çizgisel ve kare şeklinde bağlı iki terim içeren bir fonksiyonun kullanılması durumunda, I_1 sinyal şiddeti hariç olmak üzere, izlenen tüm niceliklerle uyum katsayısı 0.990'dan küçük olmayan veri uyarılma işlemlerinin yapılabileceği anlaşılmaktadır (Şekil 4.37, Çizelge 4.24). Özellikle I_3 sinyal şiddetinin dikkate alınması durumunda, 5 kGy'in üstündeki dozlarda doz değerlerinin en kötü olasılıkla %8'den daha küçük yanılma payları ile yapılabileceği ortaya çıkmaktadır (Çizelge 4.25). 25 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örnek kullanılarak yapılan hesaplamalarda SES örneği radyasyon verimi (G değeri) 0.32 olarak bulunmuş ve bunun aynı örnek için literatürde rapor edilen (Basly et al., 1998a) 0.30 değeri ile tam uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Kütle-enerji soğurma katsayısına gelince SES örneği için hesaplanan değerlerin 250 keV'un üstündeki enerjilerde yumuşak doku ve alanininkinden pek farklı olmadığı ancak zayıf sayılabilecek bir enerji bağımlılığı gösterdiği görüldü (Şekil 4.38). Bütün bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde ve I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinden sorumlu kökçenin oda sıcaklığındaki bağıl kararlılığı dikkate alındığında, düşük radyasyon verimine karşın, SES örneğinin 0.5-25 kGy aralığına düşen ışınlama işlemlerinde doz kestiriminde dozimetrik malzeme olarak kullanılabileceği anlaşılmaktadır. Düşük gama radyasyon verimi ($G=0.32$) nedeniyle SES ve SES içeren farmasötiklerin radyasyonla sterilize edilebilecekleri ve ışınlanmış SES'in ışınlanmamıştan ayırt edilebileceği ortaya çıkmaktadır.

Elde edilen tüm deneysel bulgular ve ip uçları dikkate alınarak yapılan spektrum simülasyon hesapları sonucunda, gama ışınlarına tutulmuş SES örneği ESR spektrumunun oluşumuna aşırı ince yapı etkileşmesine sahip olmayan iki kökçenin katkı getirdiği değerlendirildi. Bu kökçelerin; karboksil grubu ile iyonik bağ yapan Na^+ iyonunun molekülden ayrılması ve çiftlenimsiz elektronun karboksil

oksijeni üzerinde yerelleşmesi ile oluşan % 86 oranında derişime sahip A kökçesi ile moleküler yapıdaki C-S bağının açılması ve çiftlenimsiz elektronun kükürt atomu üzerinde yerelleşmesi sonucu oluşan % 14'lük derişme sahip B kökçesi olduğu yargısına varıldı. Düşük alanda ortaya çıkan omuza büyük g değerine sahip ($g=2.0121$) kükürt kaynaklı B kökçesinin, merkezde ortaya çıkan singlet görünümündeki şiddetli rezonans çizgisinin oluşumuna da yüksek derişime sahip A kökçesinin kaynaklık ettikleri belirlendi (Şekil 4.39). Hesapla bulunan g değerlerinin önerilen kökçelerin karakteristik özellikleri ile uyumlu oldukları görülmektedir (Çizelge 4.26). Başka deyimle spin yörünge etkileşmesinin büyük olduğu kükürt kaynaklı kökçede g değeri büyük, bu etkileşmelerin zayıf olduğu oksijen kaynaklı kökçede ise g değeri serbest elektronunkine daha yakın bulunmuştur.

5.4 Sefadroksil Monohidrat (SEMH)

Önceki üç örnekte olduğu gibi SEMH de ışınlamadan önce herhangi bir ESR spektrumu vermediği halde ışınlandığında, SEM örneği ve ışınlanmış diğer bir çok sefalosporinde olduğu gibi, çözünmemiş dublet görünümünde bir ESR sinyaline sahip olduğu görülmektedir (Şekil 4.43). SEMH'nin molekül yapısının SEM örneğinin molekül yapısına çok benzer olması nedeniyle bunun beklenen bir sonuç olduğunu belirtmek gerekir. Değerlendirmelerin yürütüldüğü tepe ve çukurlara karşı gelen g değerlerinin ($g_1=2.0092$, $g_2=2.0038$, $g_3=1.9976$) oksijen ve karbon kaynaklı serbest kökçe g değeri bölgesine düştüğü anlaşılmaktadır.

İzlenen I_1 , I_2 ve I_3 sinyal şiddetlerinin farklı MD doyum davranışı sergilemeleri I_1 ve I_3 sinyal şiddetleri homojen MD doyum davranışı sergilerken I_2 şiddetinin homojen olmayan MD doyum davranışı sergileme eğiliminde olması, I_1 ve I_3 şiddetlerinin farklı güç değerlerinde doyuma erişmeleri gibi hususlar dikkate alınarak ışınlanmış SEMH örneği ESR spektrumuna farklı türde en az iki kökçenin katkı getirdiği değerlendirildi. Çizgisel artışların söz konusu olduğu düşük MD güç bölgesinde izlenen sinyal şiddetleri ve spektrum alanı için veri uyarlama yoluyla belirlenen eğimlerin farklı olması (Çizelge 4.27, Çizelge 4.28) ışınlanmış SEMH'de iki farklı kökçenin oluştuğu görüşünü destekler nitelikte bulundu. Durulma ve doyum durumları farklı iki kökçenin varlığı üzerine kurulan bir modelin

ışınlanmış SEMH'nin hem oda (290 K) hem de 120 K'de elde edilen MD doyum bulgularını iyi bir uyum ile betimlediği belirlendi (Şekil 4.46).

Oda sıcaklığında; I_1 ve I_3 sinyal şiddetlerinin benzer bir sönüm davranışı sergileyerek I_2 'ye göre bekletme süresinin başlangıcında çok daha hızlı bir şekilde azalmaları (Şekil 4.47), I_1 ve I_3 sinyal şiddetine ağırlıklı katkı getiren ve dolayısı ile spektrum alanının oluşumunu belirleyen kökçenin (A kökçesi) kararsız olduğunun bir göstergesi olarak değerlendirildi. Katılım getiren kökçelerin ikinci dereceden sönüm kinetiğine uydukları varsayımı yapılarak gerçekleştirilen veri uyarlama işlemi sonucunda, oda sıcaklığında, A kökçesinin sönüm parametresi için $282 \cdot 10^{-5}$ saat⁻¹, B kökçesinin sönüm parametresi için ise $12 \cdot 10^{-5}$ saat⁻¹ değerleri elde edildi (Çizelge 4.30).

120K-400 K aralığındaki sıcaklık değişiminde spektrumun şeklinin değişmeden yalnızca sinyal şiddetlerinde ve spektrum alanında değişimler olması ışınlama sonucu oda sıcaklığında oluşan kökçelerin değişim göstermeden yapılarını korudukları ancak yüksek sıcaklıklarda sönme eğilimine girdikleri anlaşılmaktadır (Şekil 4.48). Yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilen tavlama deneyleri bulgularından da görülebileceği gibi tavlama sıcaklığı ve tavlama süresi arttıkça kökçe sönümü artmaktadır. Moleküler hareket genliklerinin ve difüzyon hızlarının artması nedeniyle bunun beklenen bir sonuç olduğunu söylemek gerekir. Tavlama deneylerinin gerçekleştirildiği tüm sıcaklıklarda, oda sıcaklığında olduğu gibi, A kökçesinin sönüm sabitinin B'ninkinden çok daha büyük olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.31). Hesapla bulunan sönüm parametreleri kullanılarak spektruma katkı getiren kökçelerin sönüm aktivasyon enerjileri belirlenmiş ve, beklendiği gibi, A kökçesinin aktivasyon enerjisinin B'ninkinden çok daha küçük olduğu saptanmıştır (Çizelge 4.32).

Önceki üç örnekte olduğu gibi, en yüksek doz değerinde (25 kGy) ışınlamanın bile SEMH örneği DSC termogramında ve UV spektrumunda yapısal değişikliklere neden olmadığı anlaşılmaktadır (Şekil 4.54, Şekil 4.56). Başka deyimle ışınlama sonucu oluşan moleküler yıkımın bu tekniklerle algılanmasının olanaklı olmadığı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ışınlanmamış örneğin pH değerinin 5.8, 25 kGy doz değerinde ışınlanmış olanın pH değerinin de 5.6 olarak ölçülmesi, ışınlamanın SEMH örneği sulu çözeltisinin asitlik derecesinde önemli sayılabilecek bir

değişikliğe neden olmadığı şeklinde yorumlandı. Işınlanmış ve ışınlanmamış örneklerin IR spektrumları karşılaştırılarak, SEM örneğinde gözlenen bant zayıflamalarının SEMH örneğinde de olduğu ve dolayısı ile her iki örnekte de çok benzer türde kökçelerin oluştuğuna karar verildi.

Oluşturulan deneysel doz-cevap bulguları değerlendirilerek ilgilenilen doz bölgesinde doza çizgisel ve kare şeklinde bağlı iki terim içeren bir fonksiyonun deneysel bulguları açıklamada kullanılabilecek en iyi fonksiyon olduğu belirlendi (Şekil 4.51, Çizelge 4.33). Değerlendirmelerin I_{13} sinyal şiddeti kullanılarak yapılması durumunda, geriye iz düşürme yöntemi ile, dozun söz konusu olan tüm doz aralığında %6.66 lık bir yanılığın payı ile kestirilebileceği belirlendi. 3 kGy'lik doz limitinin üstünde ise bu yanılığın payının en çok %1.65 civarında olduğu bulundu. Bu sonuç, SEMH'nin dozimetrik malzeme olarak kullanılması halinde doz değerlerinin yüksek sayılabilecek bir duyarlıkla hesaplanabileceğini göstermektedir (Çizelge 4.34). 25 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örnek kullanılarak yapılan hesaplar sonucunda SEMH'nin gama radyasyon verimini belirten G değeri için 0.15 sayısı elde edilmiştir. Bu değer incelenen diğer üç örnek için elde edilen G değerlerinden daha küçük olduğu görülmektedir. Başka deyimle SEMH örneği radyasyon verimi incelenen örnekler arasında en düşük olanıdır. SEMH'nin kütle enerji soğurma katsayısının ise incelenen diğer üç örnekten çok farklı olmadığı anlaşılmaktadır.

Yapılan spektrum simülasyon hesaplarının sonucu, ışınlanmış SEMH örneğinde de, SEM örneğinde olduğu gibi, biri dublet yapısında diğeri de singlet yapısında sinyal veren iki kökçenin oluştuğunu göstermektedir. Spektrumlar arasındaki benzerlik ve hesaplanan spektroskopik parametre değerlerinin yakınlığı dikkate alındığında hem ışınlanmış SEM ve hem de ışınlanmış SEMH örneğinde benzer kökçelerin oluştuğu anlaşılmaktadır (Şekil 4.53, Çizelge 4.35).

Gama radyasyon verimi ($G=0.15$) oldukça düşük olan SEMH'nin bizzat kendisinin veya onu etkin bileşen olarak kullanan diğer farmasötiklerin, büyük ölçekte moleküler yıkıma neden olmadan gama radyasyonu ile sterilize edilebilecekleri görülmektedir.

KAYNAKLAR

- ANSI/AAMI/ISO 11137, International Organization for Standardization, Geneve,1995.
- Anaconda, J. R., Lodriquez, A., 2005. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes. *Trans. Met. Chem.* 30, 897-901.
- Anaconda, J. R., Osorio, I., 2008. Synthesis and antibacterial activity of copper (II) complexes with sulphatizole and cephalosporin ligands. *Transition Met. Chem.*, 33, 517-521.
- Apaydın, F., 1996. Manyetik Rezonans, H.Ü. Mühendislik Fak. Ders Kitapları No:3, Ankara
- Aydaş, C., Polat, M., Korkmaz, M., 2008. Identification and dosimetric features of gamma- irradiated cefadroxil by electron spin resonance, *Radiat. Phys. Chem.*, 77, 1, 79-86.
- Atherton, N. M., 1973, *Electron Spin Resonance: theory and applications*, Chister [Eng.] Horwood: Halsted Pres, Newyork
- Attix, A.F., 1986, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*, Wiley, New York, 248-283.
- Barbarin, N., Crucq, A. S., Tilquin, B., 1996. Study of volatile compound from the radiosterilization of solid cephalosporins. *Radiat. Physc. Chem.* 48, 6, 787-794.
- Basly, J.P., Duroux, J.L., Bernard, M.,1996. Gamma irradiation sterilization of orciprenaline and fenoterol, *Int.J.Pharm.*,142, 125-128.
- Basly, J.P. and Bernard, M.,1997. Radiosterilization Dosimetry by ESR Spectroscopy: Ritodrine Hydrochloride and Comparison with other Sympathomimetics, *Int.J.Pharm.*, 149, 85-91.
- Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M.,1997a. ESR Dosimetry of Irradiated Ascorbic Acid. *Pharmaceutical Research*, 14, 1186-1191.
- Basly, J.P. Longy, I., Bernard, M., 1997b. Radiation sterilization of formoterol. *Pharmaceutical Research* 14, 810-814.
- Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M.,1997c. ESR identification of radiosterilized pharmaceuticals: latamoxef and ceftriaxone. *Int.J.Pharm.*, 158, 241-245.
- Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M., 1998a. ESR spectroscopy applied to study of pharmaceuticals radiosterilization: Cefoperazone, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 17, 871-875.

- Basly, J.P. Longy, I., Bernard, M., 1998b. Radiosterilization dosimetry by electron-spin resonance spectroscopy: Cefotetan, *Analyt. Chimica Acta* 359 107-113.
- Basly, J.P., Basly, I., Bernard, M., 1999. Radiation induced effects on cephalosporins: an ESR study. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 259-263.
- British Pharmacopoeia, 1993, Exposure to Ionizing Radiation Appendix III, A 198.
- Boess, C., Bögl, K.W., 1996 Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review: alkaloids, morphine derivatives and antibiotics, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 22, 495-529.
- Bögl, W., 1985. Radiation sterilization of pharmaceuticals chemical changes and consequences. *Radiat. Phys. Chem.* 25, 425-435.
- Bögl, K.W., 1989. Identification of irradiated foods-methods, development and concept. *Appl. Radiat. Isot.* 40, 1203-1210.
- CEN, 1994. EN 552, Sterilization of Medical Devices-Validation and Process Control of Sterilization by Irradiation. European Committee for Standardisation. Rue de Strassart 36, B-1050 Bruxelles, Belgium.
- Christensen, E. A., Holm, N. W., Juul J. A., 1967. Radiosterilization of medical devices and supplies. 265-281. In *Radiosterilization of medical products*. International Atom Energy Agency, Vienna
- Ciranni Signoretti, E., Onori, S., Valvo, L., Fattibene P., Savella A.L., Desena, C. and Alimenti S., 1993, Ionizing radiation induced effect on cephradine. Influence of sample moisture content, irradiation dose and storage conditions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19, 1693-1708.
- Crucq, A. S., 1994. Etude de mécanismes radicalires des médicaments irradiés. *Nouveau Journal de Chimie.* 12, 1356-1359.
- Crucq, A.S., Slegers, C., Deridder, V., 2000. Radiosensitivity study of cefazolin sodium, *Talanta*, 52, 873-877.
- Çolak, Ş., 2003, Işınlama ile bazı ilaç ve ilaç hammaddelerinde oluşan ara ürünlerin özelliklerinin incelenmesi, doktora tezi
- Çolak, Ş., Korkmaz, M., 2004a, Spectroscopic features of radiolytical intermediates induced in gamma irradiated sulfanilamide: an EPR study, *Int. J. Pharm.*, 285, 1-11.
- Çolak, Ş., Korkmaz, M., 2004b, Investigation of radiosterilization and dosimetric features of sulfacetamide sodium, *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36, 791-798.
- Dam, A.M., Gazso, L.G., Koewpila, S., 1995. Radiation sterilization dose calculation for heparin and apoprotin on ISO method, *Int. J. Pharm.* 121, 245-248.

- Desrosiers, M.F., Simic, M.G., 1988. Postirradiation dosimetry of meat by electron spin resonance spectroscopy of bones. *J. Agric. Food Chem.* 36, 601-603.
- Desrosiers, M. F., 1991. Estimation of the absorbed dose in radiation-processed food-2. Test of the EPR response function by an exponential fitting analysis. *Appl. Radiat. Isot.* 42, 617-619.
- Dood, N.J.F., Swallow, A.J., Lea, F.J., 1985. Use of ESR to identify irradiated food. *Radiat. Phys. Chem.* 26, 451-453.
- Dusaucy, A.C., Tilquin, B., 1991, Selectivity in dehydrodimerisation of amids: final product analysis in the liquid phase. *Radiat. Phys. Chem.* 37, 217-220.
- Dziegielewski, J. and Jezowska-Trzebiatowska, B.,1974. Non-gaseous radiolysis products of procaine benzylpenicillin and Na salt 3-ortho-chloro-5-methyl-4-isoxasolyl penicillin. *Nukleonika* 19, 303.
- Dziegielewski, J. and Jezowska-Trzebiatowska, B., Siemion, I.Z. and Zabza, A., 1974. Non-gaseous radiolysis products of 6-aminopenicillanic acid and potassium salt potassium salt of benzyl-penicillin. *Nukleonika* 19, 291.
- El-Shaboury, S., Saleh, G.A., Mohaned, F.A., Rageh, A.H., 2007. Analysis of cephalosporin antibiotics. *J. Pharmaceutical Bio Anal.*, 45, 1-19.
- Fallis, P.W., 1997. Steam Sterilization http://www.electrolysis.ca/i_article8.shtml
- Fattibene P., T. L. Duckworth and M. F. Desrosiers (1996): Critical evaluation of the sugar-EPR dosimetry system. *Appl. Radiat. Isot.* 47, 1375-1379.
- Flurette, J., Madler, S., Transy, M.J.,1974. Active Bactériostatique de Différentes Antibiotiques Après Irradiation par Rayons Gamma. Radiosterilization of medical products, IAEA;Vienna, IAEA-SM-192/15, 239-251.
- Gibella, M., Crucq, A.S., Tilquin, B.,1993. Détection RPE de l'irradiation des médicaments, *J. Chim. Phys.* 90 1041-1053.
- Gibella, M., Crucq, A.S., Tilquin, B., Stocker, P., Lesgards, G., Raffi, J.J., 2000. Electron spin resonance studies of some irradiated pharmaceuticals. *Radiat. Phys. Chem.* 58, 69-76.
- Hubbell, J.H. (1982), Photon Mass Attenuation and Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 33, 1269-1290.
- Ikeya, M., 1993. New applications of electron spin resonance- Dating dosimetry and microscopy. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 329.
- ISO, 1995. ISO 11137, Sterilization of Health Care Products- Requirements for Validation and Routine Control - Radiation Sterilization. International Organisation for Standardisation. Case Postal 56, CH-1211 Geneve 20, Switzerland

- ISO, 1996 Technical Report 13409, 1996. Sterilization of healthcare products- Radiation sterilization- Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose for small or infrequent production batches
- Jacobs, G.P., 1978. The gamma irradiation of cephalosporins. *Trans. Israel. Nuclear Soc.*, 14-16.
- Jacobs, G. P.,1979. Cephalosporin powder sterilized by γ -rays. *J.Pharm. Pharmacol.*, 31, 56.
- Jacobs, G.P., 1980. The radiation-sterilization of cephalosporins, *Int.J. Appl. Radiat. Isotopes*, 31, 91-95.
- Jacobs, G.P., 1983, Stability of cefazolin and other new cephalosporins following γ irradiation, *Int. J. Pharm.* 17, 29-38.
- Jacobs, G.P., 1995. A review of effects of gamma–radiation on pharmaceutical materials. *J. Biomed. Appl.* 10, 59-96.
- Jones, R. N., Barry, A.L., 1983. Antimicrobial activity and other in vitro peoperties of Cefoperazone A, the principal metabolite of cefoperazone sodium. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 24, 2, 293-296.
- Kaneniwa, N., Otsuka, M., 1984. The interaction between water and cephalixin in the crystalline and noncrystalline states. *Chem. Pharm. Bull.* 32, 11, 4551-4559.
- Korkmaz, M., Polat, M., 2000. Free radicals kinetics of irradiated durum wheat. *Radiat. Phys. Chem.* 58, 169-179.
- Korkmaz, M., Polat, M., 2001. Radical kinetics and characterization of the free radicals in gamma irradiated red pepper. *Radiat. Phys. Chem.* 62, 411-421.
- Kuruc, J., Mihir, K.S. and Kubirec, R., 1993. *Chromatographia* 35,574-579.
- Liman, V., Özer, Y.A., Çolak, Ş., Korkmaz, M., Kılıç, E., Özalp, M., 2005. The effects of gamma radiation sterilization on cefazolin sodium. *FABAD, J. Pharm. Sci.* 30, 3, 124-132.
- Marrel, L.P., 1975. *Anal. Profiles Drug Subst.*, 4, 21-47.
- Martin, James E., 2006, *Physics for radiaton protection, A handbook*, second edition, 340-352p
- Miller A., Hansen J., 2002, Revision of the ISO and radiation sterilization standards, *Radiat. Pysic. Chem.* 63, 665-667.
- Miyazaki, M., Koneko, T., Yoshimura, T., Crucq, A.S. and Tilquin, B., 1994a. Electron spin resonance study of radiosterilization of antibiotic: Ceftazidime, 83, 68-71.

- Miyazaki, T. Arai, J., Koneko, T. Yamamota, K, Gibella, M., Tilquin, B., 1994b. Estimation of irradiation dose of radiosterilized antibiotics. *J. Pharma.Sci.* 83, 1643-1644.
- Mrozek-Łyszczek, Renata, 2004. Thermal investigation of cefadroxil complexes with transition metals coupled TG-DSC and TG-FTIR techniques. *J. Thermal Anal. And Calorimetry*, 78, 473-486p
- Onori, S., Pantaloni, M., Fattibene, P., Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Santucci, M., 1996. ESR identification of irradiated antibiotic: Cephalosporins, *Appl. Radiat. Isot.* 47 1569-1572.
- Özalp, M., 2003, Bazı İlaçların ve Kozmetiklerin Gama Radyasyonla Sterilizasyonu Ve Mikrobiyolojik Olarak Değerlendirilmesi; Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi, Samsun
- Özer, A. Yekta, 2003, Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi, Samsun
- Özinel, Mehmet Ali, 2001, Sterilizasyon, dezenfeksiyon ve hastane infeksiyonları, Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon Kongresi.
- Polat, M., Korkmaz, M., Dulkan, B., Korkmaz, Ö., 1997. Detection of irradiated chicken and dosimetric properties of drumsticks bones. *Radiat. Phys. Chem.* 49, 363-369.
- Poole, C.P. 1967, *Electron Spin Resonance*, A Division of John Wiley, New York
- Pourahmad, R., Pakravan, R., 1997. Radyosterilization of disposable medical devices. *Radiat. Phys. Chem.* 49, 285-286.
- Raffi, J.J., 1992. *Electron spin resonance intercomparison studies on irradiated foodstuffs*. Commission of European Communities, Luxemburg, Belgium, UER 13630 EN
- Raffi, J. J., Kent, M., 1996. Methods of identification of irradiated foodstuffs. In *handbook of Food Analysis*, Inc. New York, 1889-1906.
- Raffi, J. and Stocker, P., 1996. Electron paramagnetic resonance detection of irradiated foodstuffs. *Appl. Magn. Reson.* 10, 357-373.
- Ranby, B. and Rabek, J.J.F., 1977. *ESR spectroscopy in polymer research*. Springer-Verlag, Berlin
- Rasero, L.J., Skauen, D.M., 1967. Effect of γ radiation on selected pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* 56, 724-728.
- Reid, B.D., 1992. *Validation of Radiation Processing for Pharmaceuticals*, Gamma Pak Teknik Dökümanı
- Reid, B.D., 1995. Gama processing technology: an alternative technology for terminal sterilization of parenterals. *PDA.J. Pharm. Sci. Technol.* 49,83-89.

- Rieger P., 2007, *Electron Spin Resonance: Analysis and Interpretation*, RSC Publishing
- Russell, A.D., Hugo, W.B., Ayliffe, G.A.J., 1982, *Principle and practice of disinfection, preservation and sterilization*, Blackwell Scientific Publication, London
- Sagstuen, E., Hole, E. O., Haugedal, S. R., Lund, A., Eid, O. I., Erickson R., 1997, EPR and ENDOR analysis of x-irradiated L-alanine and NaHC₂O₄ H₂O. Simulation of microwave power dependence of satellite lines. *Nukleonika* 42, 353–372.
- Sagstuen, E., Lund, A., Itagaki, Y., Maruani, J., 2000, Weakly coupled proton interaction in the malonic acid radical: ENDOR single crystal analysis and EPR simulation at microwave saturation. *J. Phys. Chem. A* 104, 6362–6371.
- Schreiber, G. A., Helle, N., Bögl, K. W., 1993. Detection of irradiated food-methods and routine applications. *Int. J. Radiat. Biol.* 63, 105-130.
- Scholla, M.H. and Wells, M.E., 1997. Tracking Trends in Industrial Sterilization. *Medical Device and Diagnostic Industry*, 92-95.
- Schuler, R.H., 1994. Three decades of spectroscopic studies of radiation produce intermediates. *Radiat.Phys.Chem.* 43, 417-423.
- Schüttler, C., Bögl, K.W., 1993a. Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review, Part2. Antibiotics, *J.Radiat.Sterilization* 1, 229-262.
- Schüttler, C., Bögl, K.W., 1993b. Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review, Part1. Morphine derivatives and other alkaloids. *J.Radiat.Sterilization* 1, 43-82.
- Schüttler, C., Bögl, K.W., 1994. Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review, Part3. Penicillins, *J.Radiat.Sterilization* 1, 327-345.
- Seltzer, S.M. (1993), Calculation of Photon Mass Energy-Transfer and Mass Energy-Absorption Coefficients, *Rad. Res.* 136, 147-170p
- Sharmann, A., 1996, Past and Present of ESR in Radiation Applications. *Appl. Radiat. Isot.* 47, 1151-1153.
- Signoretti, E.C., Valvo, L., Fattibene, P., Onori, S., Pantoloni, M., 1994. Gamma radiation induced effects on cefuroxime and cefotaxime. Investigation on degradation and syn-anti isomerization. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (16), 2493-2508.
- Skoog, Douglas A., Holler James F., Crouck Stanley R., 2006. *Principles of Instrumental Analysis*, 6th ed. Brooks /Cole Publishing

- Sordellini, P.J., 1997, Speeding EO-Sterilized products to Market with Parametric Release. *Medical Device and Diagnostic Industry*, 67-80.
- Swartz, H.M., Bolton, M. and Borg, D.C., 1972, *Biological Applications of Electron Spin Resonance*, A Division of John Wiley, USA
- Şenvar, C., 1989, *Temel Kimya*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 247.
- TAEK, 2000, *Tek Kullanımlık Tıbbi Ürünlerin Gama Işınlarıyla Sterilizasyonu*
- The United States Pharmacopeia, 1993, *The United States Pharmacopeia*, 1993. USP XX, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Washington, DC
- Tilquin, B., 1985, *Composante radicalaire des transformations radio-initiées dans les alcanes à 77 K. Thèse d'agrégation*, UCL, Ciaco-la-Neuve, Belgique
- Tilquin, B., Rollmann, B., 1996. *Recherches a conseiller pour l'application de la stérilisation ionisante des médicaments. J.Chimie Physique PCB 93,224-230.*
- Varshney, L., Patel, K.M., 1994, Effects of ionizing radiations on a pharmaceutical compound, chloramphenicol. *Radiat. Phys. Chem.* 43, 471 – 480.
- Weil J.A., Bolton J.R., 2007, *Electron Paramagnetic Resonance Elementary Theory and Practical Applications*, A. John Wiley and Sons Publication
- Wertz, J.E. and Bolton, J.R., 1972, *Electron Spin Resonance-Elementary Theory and Practical Applications*, McGraw-Hill Book Company, USA
- Yordanov, N.D. and Ivanova M., 1994, Radiosterilization and Steam Autoclaving Sterilization Effectes on Phosphite Antioxidant Stability, *Nuclear Instrument and Methods in Physics Research B*, 1313, 398-404.
- Yürüş, S., Özbey, T., Korkmaz, M., 2004, ESR investigation of gamma irradiated sulbactam sodium, *J. Pharmaceutical Bio Anal.*, 35, 971-978.
- Yürüş, S., Korkmaz, M., 2005, Kinetics of radiation induced radicals in gamma irradiated cefazolin sodium, *Radiat. Eff. and Def. in Solids*, 160, 1-2, 11-22.
- Zeegers, F., Crucq, A.S., Gibella, M., 1993, *Radiolyse et radiostérilisation des médicaments". J.Chim.Phys.* 90, 1029-1040.
- Zeegers, F., Gibella, M., Tilquin, B., 1997, Analysis of Some Products From the Irradiation of Solid Chloramphenicol. *Radiat. Phys. Chem.* 50, 149-153.
- Zegota, H., Koprowsk, M.i, Zegota, A., 1994. Stability of cefuroxime following gamma-irradiation in the solid state. *Radiat. Phys. Chem.* 43, 343 – 348.
- Zegota, H., Koprowsk, M.i, Zegota, A., 1995. Effect of gamma irradiation on cefotaxime in the solid state. *Radiat. Phys. Chem.* 45, 223-229.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sevgi YÜRÜŞ

Doğum Yeri : Kars

Doğum Tarihi : 12.05.1980

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise 1993-1996 : Kars Cumhuriyet Lisesi

Lisans 1997-2001 : H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümü

Y. Lisans 2001-2004 : H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümü

Yabancı Dil : İngilizce

İş Tecrübesi:

2001- 2006 : Araştırma Görevlisi (H.Ü. Fizik Mühendisliği Bölümü)

2006- : Fizik Mühendisi (Türkiye Atom Enerjisi Kurumu)