

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZİK ANABİLİM DALI
2016-YL-052

**İBUPROFEN VE METFORMİN HİDROKLORÜR
İLE BU ETKEN MADDELERİ İÇEREN BAZI
İLAÇLARIN RADYOSTERİLİZASYON
İŞLEMİNİN ELEKTRON PARAMAGNETİK
REZONANS TEKNİĞİYLE İNCELENMESİ**

Sevgi KAHRAMAN

Tez Danışmanı:
Yrd. Doç. Dr. Nuray HORASAN

AYDIN

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Fizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Sevgi KAHRAMAN tarafından hazırlanan İbuprofen ve Metformin Hidroklorür İle Bu Etken Maddeleri İçeren Bazı İlaçların Radyosterilizasyon İşleminin Elektron Paramagnetik Rezonans Tekniğiyle İncelenmesi başlıklı tez, 02.09.2016 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı Soyadı	Kurumu	İmzası
Başkan:	Yrd. Doç. Dr. Nuray HORASAN	ADÜ	
Üye :	Prof. Dr. Birol ENGİN	DEÜ	
Üye :	Prof. Dr. Cesur EKİZ	ADÜ	

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim KurulununSayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Aydın ÜNAY
Enstitü Müdürü

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu tezde sunulan tüm bilgi ve sonuçların, bilimsel yöntemlerle yürütülen gerçek deney ve gözlemler çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kuralların gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

.../.../20..

Sevgi KAHRAMAN

ÖZET

İBUPROFEN VE METFORMİN HİDROKLORÜR İLE BU ETKEN MADDELERİ İÇEREN BAZI İLAÇLARIN RADYOSTERİLİZASYON İŞLEMİNİN ELEKTRON PARAMAGNETİK REZONANS TEKNİĞİYLE İNCELENMESİ

Sevgi KAHRAMAN

Yüksek Lisans Tezi, Fizik

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nuray HORASAN

2016, 59 sayfa

İlaç ve ilaç etken maddelerinin ısıya duyarlı olmaları nedeniyle sterilize edilmesinde ve raf ömürlerinin uzatılmasında kullanılacak en uygun yöntem; radyosterilizasyon yöntemidir. Radyosterilizasyon işlemi ürünün yüksek enerjili ışınlar ile sterilize edilmesidir. Ürünlerin ışınlanmasıyla oluşan radikaller, yapısında serbest elektron içerdiğinden, ilacın etki mekanizması bozularak insan sağlığına zarar verebilecek toksik maddeler oluşabilir. Bu nedenle radyosterilizasyon sonrası ürünün kontrolü oldukça önem taşır. Işınlama sonrası oluşan radikallerin paramagnetik özellik göstermesinden dolayı bu kontroller EPR yöntemi ile araştırılır. Bu çalışmada, metformin hidroklorür, ibuprofen ile Matofin, İbu 600, Nurofen Cold & Flu ilaçları araştırılmıştır. Örnekler ⁶⁰Co gama kaynağı ile 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 kGy dozlarda ışınlanmış ve EPR spektrumları oda sıcaklığında çekilmiştir. Her bir örneğin doz cevap grafiği çizilerek bazı matematiksel fonksiyonlarla fit edilmiştir. Metforminin radyasyona en duyarlı örnek olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür ile karşılaştırılarak, ürünlerde oluşan radikaller hakkında bazı varsayımlarda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Elektron Paramagnetik Rezonans, serbest radikal, radyosterilizasyon, ibuprofen, İbu 600, Nurofen Cold & Flu, metformin hidroklorür, Matofin.

ABSTRACT

IBUPROFEN, METFORMIN HYDROCHLORIDE AND SOME DRUGS INCLUDING THESE PHARMACEUTICAL ACTIVE INGREDIENTS WAS INVESTIGATED BY ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE TECHNIQUE

Sevgi KAHRAMAN

M. Sc. Thesis, Department of Physics

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Nuray HORASAN

2016, 59 pages

Drug and pharmaceutical active ingredients are sensitive to heat, so most suitable method for their sterilization and extending the shelf life is radiosterilization method. Radiosterilization is that the product is sterilized by high energy beams. Radicals formed by irradiation of the product disrupt the drug's mechanism of action and may generate toxic substances which can be harm human health. Therefore, it is very important to be controlled products after radiosterilization. After irradiation, formed radicals show paramagnetic properties so these controls are studied by EPR method. In this study, metformin hydrochloride, Matofin, ibuprofen and, İbu 600, Nurofen Cold & Flu drugs were investigated. Examples irradiated at 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 kGy with ^{60}Co gamma source and EPR spectra were taken at room temperature. Dose response graph was plotted for each samples and fitted with six mathematical functions. Metformin is the most sensitivity sample to radiation. The results are compared with the literature and some assumptions have been made about the radicals formed in the product.

Key Words: Electron Paramagnetic Resonance, free radical, radiosterilization, ibuprofen, İbu 600, Nurofen Cold & Flu, metformin hydrochloride, Matofin.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim boyunca, gerek derslerde ve gerekse deneysel çalışmalarında beni bilgileriyle yönlendiren danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Nuray HORASAN' a saygılarımı sunarım. Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Birol Engin' e bilgileri ve destekleriyle yapmış olduğu katkılardan dolayı saygılarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım boyunca, beni bilgilendirerek yol gösteren ve bilgisini esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi Fizik Bölümü Araştırma Görevlisi Ufuk Paksu' ya katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans öğrenimim boyunca her zaman yanımda olduğunu hissettiğim Canım Arkadaşım Aynur Akçay' a sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm zorluklara rağmen benim yaşama tutunma nedenlerim ve varlığımızla huzurum, hayatım olan; Babam Demir KAHRAMAN, Annem Münevver KAHRAMAN, Kardeşim Ezgi KAHRAMAN hayatı sevmeyi, merhameti ve vicdanı, yardımseverliği, dürüstlüğü ve daha anlatamayacağım birçok güzel duyguyu sizlerden gördüm, yaşadım, öğrendim. Aldığım kararlarda ve her konuda bana duyduğunuz güveni her daim hissettirdiniz. Zaman zaman yanlış yolda olsam da sabrınız ve anlayışınızla her zaman maddi manevi yanımda oldunuz. Canım Ailem sizlerin üzerimdeki emeğinizi ve size duyduğum içimdeki aşkı ifade edemiyorum.

Mustafa Kemal ATATÜRK: 'Her şeye karşı kesinlikle bir ışığa doğru koşmaktayız. Bende bu inancı yaşatan güç, yalnız sevgim, ülke ve ulusuma beslediğim sonsuz sevgim değil; bu günün karanlıkları, ahlaksızlıkları, şarlatanlıkları içinde sadece yurt ve gerçek sevgisiyle ışık serpmeye ve aramaya çalışan bir gençlik gördüğümüdür.'

Öğretmenlik hayatım boyunca Atatürk ilke ve inkılaplarına sahip çıkacağıma, Çanakkale ve Kurtuluş savaşını kazanma ruhunu ve en önemlisi de Atatürk sevgisini ve O' nu anlayarak gelecek kuşaklara aktarmayı görev bileceğime and içerim.

HER ŞEYİM, CANIM AİLEM' e...

Sevgi KAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
ÖNSÖZ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
3. MATERYAL VE YÖNTEM	8
3.1. Elektron Paramagnetik Rezonans.....	8
3.1.1. Spektroskopik Yarıma Çarpanı	14
3.1.2. Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi.....	17
3.1.2.1. Yönsmez Aşırı İnce Yapı Yarıması.....	17
3.1.2.2. Yönsel Aşırı İnce Yapı Yarıması	17
3.2. EPR Spektrometresi	20
3.3. Sterilizasyon ve Sterilizasyon Yöntemleri	24
3.3.1. İyonize Radyasyon	25
3.3.2. Radyosterilizasyonun Avantajları ve Dezavantajları	26
3.4. İncelenen İlaç ve İlaç Etken Maddeleri.....	28
3.4.1. Metformin Hidroklorür ve Bu Etken Maddeyi İçeren Matofin Tablet.....	28
3.4.2. İbuprofen ve Bu Etken Maddeyi İçeren İlaçlar; İbu 600 Tablet ile Nurofen Cold & Flu Tablet	29

4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	33
4.1. Metformin HCl Etken Maddesi ve Matofin Tablet İçin Elde Edilen Bulgular	33
4.2. İbuprofen Etken Maddesi, İbu 600 ve NCF Tabletler için Elde Edilen Bulgular	40
5. SONUÇ	49
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Yönsemez aşırı ince yapı terimi
A	: Aşırı ince yapı sabiti
β_n	: Çekirdek magnetonu
ΔH_{pp}	: Tepeden tepeye çizgi genişliği
$\Delta H_{1/2}$: Yarı çizgi genişliği
Γ	: Jiromagnetik oran sabiti
g	: Spektroskopik yarıлма çarpanı
g_n	: Çekirdeğin spektroskopik yarıлма çarpanı
\mathcal{H}	: Hamiltoniyen enerji operatörü
h	: Planck sabiti
H_r	: Rezonans alanı
H_0	: Dış magnetik alan
\vec{H}_y	: Yerel magnetik alan
\vec{I}	: Çekirdeğin spin açısai momentumu
I	: EPR sinyal şiddeti
\vec{J}	: Elektronun toplam açısai momentumu
\vec{L}	: Elektronun yörünge açısai momentumu
μ_β	: Bohr magnetonu
$\vec{\mu}$: Magnetik moment
$\vec{\mu}_n$: Çekirdeğin magnetik momenti
m_I	: Çekirdeğin magnetik spin kuantum sayısı
m_S	: Elektronun magnetik spin kuantum sayısı
ν	: Frekans
\hat{n}	: Birim vektör

S	: Elektronunun spin kuantum sayısı
\vec{S}	: Elektronun spin açısai momentumu
\vec{S}	: Elektronun etkin açısai momentumu
\bar{T}	: Toplam aşırı ince yapı tensörü
AP	: Apranax
α	: Alfa ışını
β	: Beta ışını
^{60}Co	: Kobalt 60
Cs-137	: Sezyum-137
COOH	: Karboksil grubu
CO ₂	: Karbondioksit molekülü
C	: Karbon atomu
CH₃	: Metil grubu
DPPH	: 2,2 diphenyl 1-picpylhrazyi
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EPR	: Elektron Paramagnetik Rezonans
ESR	: Elektron Spin Rezonans
EDA	: Evre duyarlı algıç
FDA	: Food and Drug Administration
Gy	: Gray
γ	: Gama ışını
HCl	: Hidroklorik asit
IAEA	: Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu
MHCl	: Metformin hidroklorür
NCF	: Nurofen Cold & Flu
NS	: Naproksen sodyum

NSAİİ	: Steroid olmayan antieflamatuar ilaç
OH	: Hidroksil grubu
PHCl	: Psödoefedrin hidroklorür
SAL	: Sterilite Güvence Seviyesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Çiftlenmemiş elektronun magnetik momenti ile \vec{H}_0 dış magnetik alanının etkileşimi.....	9
Şekil 3.2. Elektronun çekirdek etrafındaki yörünge hareketi.....	9
Şekil 3.3. Enerji seviyeleri arasındaki geçişe karşılık gelen EPR spektrumu	12
Şekil 3.4. EPR sinyalinin soğurma spektrumu (a) ve birinci türev spektrumu (b).13	
Şekil 3.5. Russel-Sunders bağlaşımı	15
Şekil 3.6. Spini S=1/2 olan eşlenmemiş elektronun, spini I=1/2 olan çekirdekle etkileşimi.....	18
Şekil 3.7. Sihirli T köprü düzeneğinin bulunduğu EPR spektrometresi.....	21
Şekil 3.8. Kiplenim alanına göre algıç akımının değişimi	22
Şekil 3.9. Algıç çıkış sinyalinin değişimi.....	23
Şekil 3.10. EDA devresinin çıkış sinyali.....	24
Şekil 3.11. Biguanid formun kimyasal yapısı	29
Şekil 3.12. MHCl kimyasının sentezi.....	29
Şekil 3.13. Karboksilli asitlerin kimyasal yapısı.....	30
Şekil 3.14. Propanoik asitin kimyasal yapısı.....	30
Şekil 3.15. İbuprofenin kimyasal formülü	31
Şekil 3.16. Psödoefedrin HCl molekülünün kimyasal yapısı.....	32
Şekil 4.1. Işınlanmış ve ışınlanmamış MHCl örneklerinin EPR spektrumları.....	34
Şekil 4.2. Işınlanmış ve ışınlanmamış Matofin örneklerinin EPR spektrumları	35
Şekil 4.3. MHCl örneklerinin doz cevap grafiği	36
Şekil 4.4. Matofin örneklerinin doz cevap grafiği.....	37
Şekil 4.5. Işınlanmış ve ışınlanmamış ibuprofen örneklerinin EPR spektrumları..	40
Şekil 4.6. Işınlanmış ve ışınlanmamış İbu 600 örneklerinin EPR spektrumları....	41
Şekil 4.7. Işınlanmış ve ışınlanmamış NCF örneklerinin EPR spektrumları	41

Şekil 4.8. İbuprofen örneklerinin doz cevap grafiği.....	44
Şekil 4.9. İbu 600 örneklerinin doz cevap grafiği	44
Şekil 4.10. NCF örneklerinin doz cevap grafiği.....	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. MHCl örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları	38
Çizelge 4.2. Matofin örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları	39
Çizelge 4.3. İbuprofen örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları	46
Çizelge 4.4. İbu 600 örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları	47
Çizelge 4.5. NCF örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları	48

1. GİRİŞ

Günümüzde kullanılan birçok ürünün, mikroorganizmalardan arındırılması için çok sayıda sterilizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Sterilizasyon yöntemlerinden bazıları, üründe sıcaklık artışına neden olmaktadır. İlaç ve ilaç hammaddelerinin ısıya duyarlı olması kullanılan yöntemin seçimini oldukça önemli kılar. Sterilizasyon işlemi uygulandıktan sonra sterilize edilen ürünün kimyasal formu değişmemelidir ve ürün kalitesini korumalıdır. Sterilizasyon ile raf ömrü uzatılan ilaç ve ilaç hammaddeleri için kullanılan en uygun yöntem radyosterilizasyon işlemidir. Radyosterilizasyon yönteminde kobalt 60 (^{60}Co) ve sezyum-137 (Cs-137) gibi gama ışınları (γ) kullanılır. Gama ışınları yüksek enerjiye sahip iyonize radyasyondur. Radyosterilizasyon işlemi ilaçların kimyasını değiştirebilir, kullanılacak madde yeni bir ilaç formuna dönüşebilir ve bu durum ilacı kullanan kişide toksikolojik etkiler yaratabilir.

Işınlama ile oluşan radikallerin, ilacı kullanan kişinin bağışıklık sistemine zarar veren molekül yapıları olabileceğinden ilaç ve ilaç hammaddeleri radyosterilizasyon işlemi uygulandıktan sonra kontrol edilmelidir. Ürün üzerinde bulunan mikroorganizmalar radyasyona duyarlıdır fakat ürünün hangi dozda ışınlanacağı ürünün mikrobiyal yüküne göre değişmektedir. Sterilizasyon için kullanılan radyasyon dozundaki artış ile oluşan serbest radikal sayısındaki artış arasında doğru orantılı bir ilişki görüldüğünden, ilacın soğurduğu dozun tespitini yapmak ve oluşan radikaller hakkında bilgi edinmek oldukça önemlidir. Ayrıca ürünün hangi dozda ışınlanması gerektiği hakkında da uluslararası bir standart oluşturulmalıdır.

Ürünün ışınlanıp ışınlanmadığı ve ışınlanmış ise soğurduğu doz miktarı en iyi Elektron Paramagnetik Rezonans (EPR) yöntemiyle belirlenebilir. Oluşan radikalik türler ve bunların miktarları da EPR yöntemiyle tespit edilebilir.

Atomların ve moleküllerin yapı analizi, spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılır. Madde ile elektromagnetik radyasyonun etkileşmesi sonucu bu yapıların enerji seviyeleri belirlenir. Bir maddenin EPR tekniği kullanılarak araştırılması için paramagnetik özellik göstermesi gerekir. Paramagnetik sistemlerin atomik ya da moleküler yörüngelerinde serbest elektron yani eşleşmemiş elektron bulunur. Işınlama ile oluşan bu radyolitik ara ürünlerde, paramagnetik özellik gösteren

sistemlerde olduğu gibi toplam spin kuantum sayısı sıfırdan farklıdır. Bu sistemler net spin açısıl momentuma sahiptir (Çalışkan, 2006).

EPR yöntemi, eşleşmemiş elektron spinlerinin dış magnetik alanla etkileşmesi ve mikrodalga radyasyonunun madde tarafından soğurulmasıyla enerji seviyeleri arasındaki spin geçişleri esasına dayanır. Eşleşmemiş elektron ayrıca çevresindeki spini sıfırdan farklı olan çekirdeklerin oluşturduğu yerel magnetik alandan da etkilenmektedir. Aşırı ince yapı etkileşmeleri olarak bilinen bu etkileşim sonucunda serbest radikallerin çevresi ve etkileştiği çekirdekler hakkında bilgi edinilebilir.

Bu tez çalışmasında, ilaç piyasasında en çok kullanılan ve üzerinde birçok araştırmanın yapıldığı iki farklı ilaç hammaddesi araştırılmıştır. Bunlar diyabet hastalarında kullanılan metformin hidroklorür (MHCl) ve ağrı kesici, ateř dūřürücü özellik gösteren ibuprofen etken maddeleridir. Ayrıca bu etken maddeleri içeren Matofin, İbu 600 ve Nurofen Cold & Flu (NCF) tabletleri de incelenmiştir. Araştırmanın amacı; EPR yöntemini kullanarak ürünlerin ışınlanıp ışınlanmadığını ve ışınlanmış ürünlerin soğurdukları radyasyon dozu miktarını tespit etmek için kullanılacak en uygun matematiksel fonksiyonu belirlemektir. Elde edilen deneysel parametrelerden ve yapılan literatür araştırmalarından yararlanarak radikal türleri hakkında bilgi sahibi olmaktır. Bu çalışma, deneysel sonuçların literatürden elde edilen bilgiler doğrultusunda yorumlanmasıyla amacına ulaşmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

İlaç ve ilaç hammaddelerinin kalitesini etkilemeden, ortamdaki canlı organizma sayısının milyonda birden daha aşağı seviyeye düşmesini sağlamak için ürün radyasyonla sterilize edilebilir. Bu nedenle günümüzde radyosterilizasyon teknolojisi etkin olarak araştırılmaktadır (Basly vd., 1996a, b, 1997b; Gibella vd., 2000; Polat ve Korkmaz, 2003).

Radyosterilizasyon işlemi özellikle ısıya dayanıksız ve kimyasal reaktif olan kararsız ürünler için uygundur. İlaç ve ilaç hammaddelerinin sterilizasyonunda etilen oksit ve otoklav teknikleri sıklıkla kullanılır. Fakat yüksek sıcaklıkta etilen oksit atıkları mikrobiyolojik açıdan sorun yaratır. Radyosterilizasyon işleminin düşük sıcaklık artışı ve daha az atık madde oluşturması gibi avantajlarının yanı sıra penetrasyon gücünün fazla oluşu da ilaçların paketlenmiş haliyle sterilize edilmesine olanak sağlar. Bu şekilde ürünün paketlenme aşamasına kadar geçen sürede oluşabilecek kontaminasyonun da önüne geçilebilir ve ilaçların raf ömürleri uzatılabilir. Ayrıca radyosterilizasyon işleminin daha az sayıda kontrol edilen değişkenlere sahip olması gerçeği de ilaç ve ilaç hammaddelerinin sterilizasyonunda bu yöntemi uygun kılar (Basly vd., 1997a, 1998a, c; Gibella vd., 2000; Ambroz vd., 2000; Polat ve Korkmaz, 2002; Köseoğlu vd., 2003; Damian vd., 2005a; Aydaş vd., 2008; Çam vd., 2009).

Fakat bu yöntemin diğer sterilizasyon tekniklerine göre ekonomik avantajının olması, ürünlerin kontrolsüz ve izinsiz ışınlanmasına neden olmuştur. Ayrıca ilaçların ışınlama işlemini kapsayan kanunlar ülkeden ülkeye değişir ve dahası bazı ülkelerde yapılmamaktadır. Bu nedenle kullanım işleminde EN 552 ve ANSI/AAMI/ISO 11137 yayınları, radyosterilizasyon teknolojisini tanımlamak için bir standart olarak kabul edilir (Anonim, 2011; Basly vd., 1998c).

Böyle bir sorunun yanı sıra ışınlamanın toksikolojik ürünler oluşturarak aktif ilaç içeriğinin yıkımına sebep olması, ürünü kullanacak insanda toksik etkiler ortaya çıkarabilir. İlaçların biyolojik aktivitesinin kaybolması ile üründe kimyasal ve fiziksel değişimlere neden olan radyolitik ara ürünler, serbest radikaller olarak bilinir ve son yörüngelerinde serbest elektron bulundurlar. Serbest radikal içerisindeki eşleşmemiş elektron, bu türlerin paramagnetik özellikte olduğunu gösterir. Bu sebeple serbest radikallerin türleri ve miktarları en iyi EPR yöntemi

kullanılarak belirlenebilir (Basly vd., 1996a, b; Ambroz vd., 2000; Polat ve Korkmaz, 2002; Köseoğlu vd., 2003; Polat ve Korkmaz, 2003; Damian vd., 2005a, b; Wassel, 2012; Skowronska vd., 2012).

Radikal miktarındaki değişim, ürünün ışınlama dozundaki artışla orantılı olarak; en başta doğrusal artar ve daha sonra kararlı hale gelene kadar daha yavaş bir oranda artış gösterir. Işınlama dozuna bağlı radikal miktarını belirleyen 2 yol vardır. İlki EPR sinyalinin ikinci integrali yani soğurma spektrumunun alan değeri, ikincisi ise tepeden tepeye EPR sinyal şiddetidir. Farklı radikal türlerinin EPR sinyallerinin çizgi genişlikleri ve şekilleri farklı ise radikal türleri arasındaki nicel karşılaştırma için türev eğrisinin ikinci integrali ile sonuca ulaşılır. Genellikle karşılaştırma, 2.2 diphenyl 1-picpylhdrazyl (DPPH) referans örneğinin sinyalinden elde edilen ikinci integral hesaba katılarak yapılır (Basly vd., 1998c; Gibella vd., 2000; Ambroz vd., 2000; Polat ve Korkmaz, 2003; Çolak ve Korkmaz, 2003; Damian vd., 2005a).

EPR yöntemi ile incelenecek ilaç ve ilaç hammaddeleri, ilaç firmalarından temin edilebilir. Öğütülerek toz hale getirilen örnekler, ⁶⁰Co gama kaynağı ile 0-25 kGy doz aralığında belirlenen değerlerde ışınlanır. Işınlanmamış örnekler ise referans için kullanılır. EPR deneylerinde az miktarda (< 50 mg) örnek ile ölçüm yapılabilir. Genellikle aynı miktarlarda (15 ± 0.2 mg) tartılan örneklerin EPR spektrumları, yaklaşık 290 K oda sıcaklığında ve uygun görülen spektrometre koşullarında X-Band EPR spektrometresiyle çekilir ve ölçümler insan sağlığına zarar vermez (Basly vd., 1997b, 1998a, c, d; Polat ve Korkmaz, 2003; Damian vd., 2005a; Aydaş vd., 2008).

İlaç ve ilaç hammaddelerinin kontrollü ve güvenilir bir şekilde radyasyonla sterilize edilmesinde, geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalar radyostrelizasyon teknolojisinin uluslararası alanda gelişmesini sağlar. İlaç ve ilaç etken maddelerinin radyostrelizasyon işlemi sonrası, EPR yöntemi ile kontrol edilebildiği, birçok araştırma sonrası ispatlanmıştır. Bu çalışmalardan bazılarında aşağıda yer verilmiştir ve tez çalışmasının ana kaynaklarından bir kısmını oluşturmuştur.

Enfeksiyona karşı etkili ve antibakteriyel özellikteki bazı ilaçlar, latamoksef, seftriakson, dobutamin, sultamisilin tosilat gibi etken maddeler, sefelosporin ve

penisilin grubuna ait ilaç ve ilaç etken maddeleri incelenen örneklerden bazılarıdır. 0-25 kGy doz aralığında gama radyasyonu ile sterilize edilen bu örneklerin oda sıcaklığında EPR spektrumları çekilmiştir ve örneklerin üzerindeki radyasyon işleminin etkilerini incelemiştir. Işınlanmamış örneklerde EPR sinyali gözlenmezken, ışınlanmış örnekler de ışınlama dozuna bağlı EPR sinyallerinin ortaya çıktığı görülmüştür. Böylece EPR yöntemi ile ışınlanmış örnekleri ışınlanmamış örneklerden ayırmanın mümkün olabileceğini belirlemiştir. Işınlama sonrası örneklerin EPR spektrumlarının şeklinin doz miktarına bağlı olmadığını ifade etmişlerdir. Işınlanan örneklerin doz değerlerine karşılık gelen sinyal şiddeti verilerini kullanarak, oluşturdukları doz cevap grafiğini bazı matematiksel fonksiyonlar yardımıyla fit etmişlerdir. Uygun görülen matematiksel model, örneğin soğurmuş olduğu radyasyon dozunu tespit edebilir nitelik taşır. Doz cevap grafiğini açıklayan en uygun eğrinin yatay eksenini kestiği nokta, örneğin soğurmuş olduğu radyasyon dozunu vermektedir. Bazı örneklerin iyi bir dozimetrik malzeme özelliği taşıyıp taşımadığını belirlemiştir. Sultamisilin tosilat ve seftriakson için en iyi fit sonucu güç fonsiyonu ile sağlanırken, latamoksef için çift üssel fonksiyon ve enfeksiyona karşı etkili olan metranidazol için ise lineer fonksiyonun uygun olduğunu belirlemiştir (Basly vd., 1997a, b, 1998a, b, c; Gibella vd., 2000; Çam vd., 2009).

Askorbik asit ve sodyum askorbat üzerine yapılan bir çalışmada, askorbik asiti granül ve toz halinde araştırarak, ışınlamamın tanecik büyüklüğü üzerindeki etkilerinin farklı olup olmadığını incelemiştir. Askorbik asitin farklı durumları için elde ettikleri sonuçlardan serbest radikal sayılarının yaklaşık aynı değere sahip olduğunu gözlemlemiştir. Mikrodalga gücünün kareköküne karşılık gelen sinyal şiddetlerinin incelenmesiyle, askorbik asitin farklı durumları için sonuçlar benzer çıkmıştır (Basly vd., 1998b). EPR çalışmalarında mikrodalga gücü genellikle 2mW değerine kadar alınmıştır ve bu değere kadar doyum gerçekleşmemiştir. Fakat (0.2-20) mW aralığında çalışılmış olan sultamisilin tosilat örneğinde, pik şiddetleri 5mW' a kadar hızlı bir artış göstermiş ve 20mW' ta doyuma ulaşmıştır. Pik yüksekliklerinin artış hızları, düşük mikrodalga bölgesinde farklı görülmüştür. Bu sonuçtan gama ile ışınlanmış sultamisilin tosilatın içerisinde birden fazla radikal türünün olduğunu açıklamışlardır (Köseoğlu vd., 2003; Polat ve Korkmaz, 2003; Çam vd., 2009).

Işınlanmış örneklerde serbest radikal sayısı, ışınlama dozuna bağlı olan EPR sinyal şiddetinin artmasıyla orantılı bir artış gösterir. Terbutalin, orsiprenalin, fenoterol etken maddeleri için yapılan çalışmalarda serbest radikal sayılarını hesaplamışlardır. Bu hesaplama için EPR sinyalinin ikinci integralini kullanmışlardır (Basly vd., 1996a, b).

Işınlama ile oluşan radikallerin türlerini ve oluşum mekanizmalarını, örneklerin EPR analizi sonucu elde edilen bazı spektral parametreleri simülasyon çalışmalarıyla destekleyerek elde etmişlerdir. Azitromisin, B₃ vitamini, metoklopramid, nörolojik ve hipertansiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan birkaç ilaç ve katı sülfanilamid etken maddeleri bu çalışmalarda incelemişlerdir (Polat ve Korkmaz, 2003; Köseoğlu vd., 2003; Damian vd., 2005a, b; Wassel, 2012).

Yapılan başka bir çalışmada ise ışınlanmış sefadroksil monohidrat ve durisef kapsülün EPR spektrumlarının, çok küçük iki pik hariç benzer olduğunu gözlemlemişler ve farklılıkların bazı katışıklıklardan kaynaklandığını düşünmüşlerdir. Bu iki örneğin benzer spektrumlara sahip olmasından dolayı, radikal türlerinin aynı olduğu yorumunu yapmışlardır. Fakat durisef süspansiyonun EPR spektrumunun ve radikal türlerinin farklı olmasını, örneğin medikal olmayan içerikler bulundurmasına bağlamışlardır (Aydaş vd., 2008).

Işınlanmış Naproksen sodyum (NS) etken maddesi ve bu etken maddeyi içeren bir ilaç olan Apranax (AP) tabletin EPR spektrometresi ile incelenmesi sonucunda; AP' nin EPR spektrumunda NS' nin EPR spektrumundan farklı olarak iki zayıf pik belirlemişlerdir. Sonuç olarak örneklerin aynı tür radikalleri barındırdığı fakat AP örneğinin ışınlanması sonucu NS' den farklı radikal gruplarını da içerdiği yorumunu yapmışlardır. İki örneğin de merkez piklerinin spektroskopik yarıлма çarpanlarının benzer olması nedeniyle bu çalışma için yapılan yorumları destekleyici nitelik taşımaktadır (Polat ve Korkmaz, 2002).

Işınlanmış bazı bitkisel haplar da yapılan EPR çalışmaları arasında yer almaktadır. Bitkisel haplardan elde ettikleri deneysel bulguların, hapların eldesinde kullanılan bitkilerden elde edilen deneysel bulgular ile uyum sağladığını belirlemişlerdir. Radikal türlerini ve bu türlerin spektroskopik özelliklerini belirleyerek, bitkisel

hapların ve bitkilerin aynı radikal türleri içerdiğini saptamışlardır (Aleksieva vd., 2011).

Ticari ilaç firmalarına göre ışınlama ile oluşan radikaller, ışınlama işleminden sonra 2 yıla kadar tespit edilebilir olmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda 3 yıldan sonra bile tespit edilebilen radikaller mevcuttur. EPR sinyal şiddeti zamanla başlangıçta doğrusal azalma gösterirken zamanın artmasıyla azalan bir parabol eğrisine dönüşür. Sinyal şiddetinin zamanla artış göstermesi ise istisnai bir durumdur. Bu durumun ancak ampisilin varlığında gözlenebileceğini açıklamışlardır. EPR sinyal şiddetinin zamanla değişimini veren grafikleri genellikle çift üssel fonksiyon ile fit etmişlerdir ve bunun sonucu olarak iki farklı radikal türün varlığını ispatlamışlardır. Yapılan bir çalışma ise farklı zamanlarda çekilen spektrumlardan elde edilen verilerin, tüm EPR sinyal şiddetlerinin aynı oranda düştüğünü göstermiştir. Bunun sonucu olarak sadece 1 radikal türün mevcut olduğu ya da farklı türlerin bozulma oranlarının benzer olabileceği yorumunu yapmışlardır (Basly vd., 1996b, 1998a, c; Gibella vd., 2000; Ambroz vd., 2000).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Elektron Paramagnetik Rezonans

Maddenin yapısı hakkında bilgi sahibi olmak için atom ve molekül yapılarının araştırılması gerekir. Sistemin yapı analizi spektroskopik yöntemlerle yapılabilir. Spektroskopi soğurulan ya da salınan enerjiyi ölçerek atomların, moleküllerin ve iyonların enerji seviyesini tespit eden bir yöntemdir. Bu nedenle spektroskopi alanı, bilimsel araştırmalarda önemli bir yer alır (Apaydın, 1996).

Elektron Paramagnetik Rezonans ya da diğer adıyla Elektron Spin Rezonans (ESR); magnetik rezonans esasına dayanan spektroskopik bir yöntemdir. EPR ilk kez 1945 yılında Zavoisky tarafından tuz içeriğindeki geçiş metal iyonlarının gözlenmesiyle ortaya atılmıştır. Magnetik rezonans, magnetik momente sahip olan sistemlerin elektromagnetik enerjiyle etkileşmesinden kaynaklanan bir tür rezonans olayıdır. EPR' de rezonans olayı, dış etkenin frekansının magnetik sistemin doğal frekansına uyumu olarak açıklanır. Sistemin doğal frekansı, magnetik alan ile etkileşen elektron magnetik momentlerinin larmor dönü hareketinin frekansıdır. Dış etken frekansı ise mikrodalga enerjisinin frekansıdır (Apaydın, 1996; Bıyık, 2005).

Sistemin enerji hamiltoniyeni,

$$\mathcal{H} = \mu_B \cdot \vec{S} \cdot \vec{g} \cdot \vec{H}_0 + h \cdot \vec{S} \cdot \vec{T} \cdot \vec{I} \quad (3.1)$$

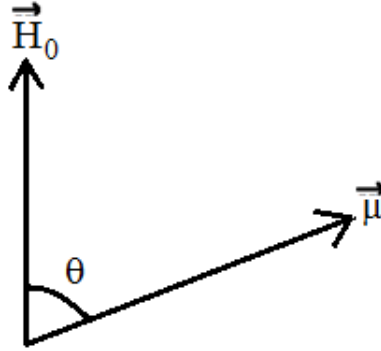
ile tanımlanır. Bu bağıntıda ilk terim, elektron spini ile uygulanan dış magnetik alan arasındaki etkileşmeye karşılık gelen elektron Zeeman enerjisi, ikinci terim ise elektron spini ile çekirdek spini arasındaki aşırı ince yapı etkileşmelerinden kaynaklanan enerjiyi temsil eder. Aşırı ince yapı etkileşmelerinin oluşum ve nedenleri ile ilgili bilgilere kesim 3.1.2' de daha ayrıntılı olarak yer verilecektir.

EPR ile incelenen paramagnetik sistemler \vec{H}_0 dış magnetik alan ile etkileşim içerisinde değilse sistemin enerji seviyeleri çakışık ve elektron magnetik momentleri rastgele yönelime sahiptir. Fakat sistem magnetik alan etkisinde iken enerji seviyelerinde yarıлма gerçekleşir. Bu olaya Zeeman yarıłması denir. Elektronun magnetik momentı ile dış magnetik alanın etkileşmesini açıklayan

şekil 3.1’ de, θ açısı magnetik moment ile dış magnetik alan arasındaki açıyı, H_0 ise dış magnetik alanın büyüklüğünü verir. Zeeman enerji hamiltoniyeni,

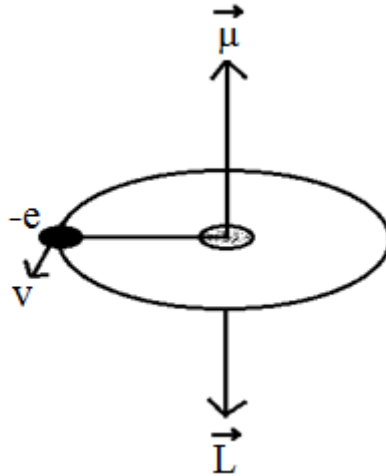
$$\mathcal{H}_z = -\vec{\mu} \cdot \vec{H}_0 = -\mu H_0 \cos \theta \quad (3.2)$$

ile ifade edilir (Büyüm, 2007).



Şekil 3.1. Çiftlenmemiş elektronun magnetik momenti ile \vec{H}_0 dış magnetik alanının etkileşimi

Şekil 3.2’ de çekirdek etrafında v hızıyla dönen, $-e$ yüküne sahip bir elektronun yörünge hareketi verilmiştir.



Şekil 3.2. Elektronun çekirdek etrafındaki yörünge hareketi

Elektronun dönü hareketinden dolayı

$$i = \frac{-e v}{2 \pi r} \quad (3.3)$$

akımı meydana gelir. Burada, r elektronun yörünge yarıçapıdır. Akımın oluşturduğu magnetik alandan dolayı parçacık,

$$\vec{\mu} = i A \hat{n} \quad (3.4)$$

magnetik momentine sahiptir. A kapalı akım halkasının alanıdır (Can, 2011).

Elektronun dönme eksenine göre yörünge açısal momentumu,

$$\vec{L} = m v r \hat{n} \quad (3.5)$$

olarak ifade edilir ise

$$\vec{\mu}_L = \frac{-e}{2m} \vec{L} \quad (3.6)$$

elde edilir. Burada m elektronun kütesidir. Magnetik moment ve açısal momentum arasındaki orana jromagnetik oran sabiti denir ve γ ile gösterilir. Bu durumda elektronun çekirdek etrafındaki yörünge hareketinden kaynaklanan magnetik moment,

$$\vec{\mu}_L = -\gamma \vec{L} \quad (3.7)$$

ile ifade edilir.

Ayrıca elektronunun spin hareketi de vardır. Elektronun spin hareketine karşı gelen magnetik moment,

$$\vec{\mu}_S = \frac{-e}{m} \vec{S} \quad (3.8)$$

denklemiyle ifade edilir. \vec{S} elektronun spin açısal momentumudur.

Makroskobik sistemler birçok elektron içerdiğinden magnetik moment genel olarak,

$$\vec{\mu} = -g \frac{e}{2m} \vec{S} \quad (3.9)$$

İfadesiyle tanımlanır. Bu denklemde \vec{S} etkin açısal momentum vektörü, g de spektroskopik yarımla çarpanıdır.

(3.9) bağıntısında $g=1$ değerinde ise sistem yalnızca yörünge açısal momentumuna sahiptir ve magnetik moment $\vec{\mu}_L$ değerini alır. $g=2$ ise spin açısal momentumuna karşılık gelen $\vec{\mu}_S$ magnetik momenti ile uyuşur. $g=2$ serbest elektronun spektroskopik yarımla çarpanıdır ve gerçek değeri 2.0023' tür.

Elektronun magnetik momenti, Bohr magnetonu $\mu_\beta = \frac{-e\hbar}{2m} = 9.273 \times 10^{-24}(\text{J/T})$ ve elektronun jromagnetik oran sabiti $\gamma = g \frac{\mu_\beta}{\hbar}$ cinsinden (3.10) bağıntısı ile ifade edilmiştir.

$$\vec{\mu} = -g \frac{\mu_\beta}{\hbar} \vec{S} = -\gamma \vec{S} \quad (3.10)$$

Kuantum mekaniğinde, spin açısal momentumun büyüklüğü $\hbar\{S(S+1)\}^{1/2}$ olup yalnızca $\hbar S_z$ bileşeni ölçülebilir. S_z , spin operatörünün z doğrultusundaki bileşenidir. Magnetik momentin gözlenebilen maksimum değeri denklem (3.11) ile belirlenir.

$$\mu_z = -g \mu_\beta S_z = -\gamma \hbar S_z \quad (3.11)$$

Sistemin Zeeman enerji hamiltoniyeni,

$$\mathcal{H}_z = -\mu_z H_0 = g \mu_\beta H_0 S_z \quad (3.12)$$

şeklinde ifade edilir. Bu enerji hamiltoniyenine karşı gelen enerji özdeğerleri,

$$E = g \mu_\beta H_0 m_s \quad (3.13)$$

olarak hesaplanır. Burada m_s , magnetik spin kuantum sayısıdır.

Spin kuantum sayısı $S = \frac{1}{2}$ olan serbest elektron için $m_s = \pm \frac{1}{2}$ değerini alır. Spinlerin bir kısmı dış magnetik alan yönünde (paralel- $|\alpha\rangle = \frac{1}{2}$) yönelirken, bir kısmı da magnetik alana zıt yönde (antiparalel- $|\beta\rangle = -\frac{1}{2}$) yönelim gösterir (Tepe, 2005; Ceylan, 2014).

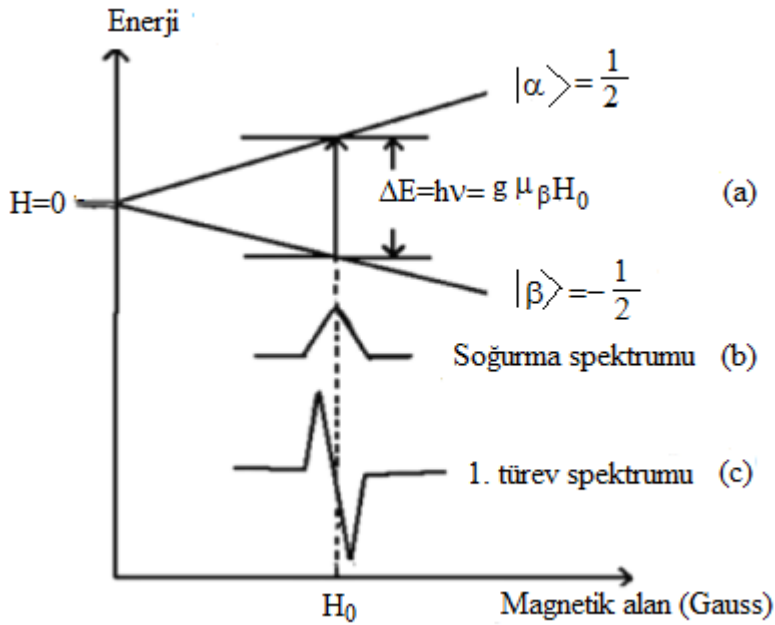
Enerji seviyeleri arasındaki fark ΔE , (3.14) bağıntısı ile ifade edilir.

$$\Delta E = E_{\frac{1}{2}} - E_{-\frac{1}{2}} = g \cdot \mu_{\beta} \cdot H_0 \quad (3.14)$$

Spin sistemine, ΔE enerji farkına eşit olacak şekilde $h\nu$ enerjili bir elektromagnetik dalga (mikrodalga) uygulandığında rezonans olayı gerçekleşir ve enerji seviyelerinde spin geçişleri meydana gelir. $h = 6.626 \times 10^{-34}$ J.s değeri Planck sabitidir.

$$\Delta E = h \cdot \nu = g \cdot \mu_{\beta} \cdot H_0 \quad (3.15)$$

bağıntısına rezonans koşulu denir ve sistemin soğurduğu enerji, H_0 değerinde tek çizgili bir EPR spektrumu (spektral çizgi) olarak gözlenir. Şekil 3.3' te olası enerji seviyeleri arasındaki geçişe karşılık gelen EPR spektrumu verilmiştir. Bu izinli geçişler, magnetik kuantum sayısındaki değişimlere bağlı olarak $\Delta m_s = \pm 1$ seçim kuralına uyar (Aygün ve Zengin, 2005; Eren, 2012).



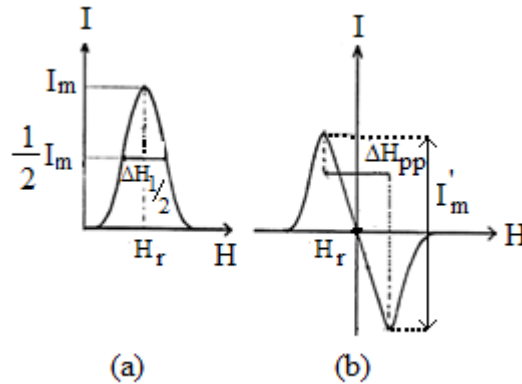
Şekil 3.3. Enerji seviyeleri arasındaki geçişe karşılık gelen EPR spektrumu

Denklem (3.15)' te görüldüğü üzere sistem üzerindeki magnetik alan ile mikrodalga frekansı arasında bir oran vardır. Deneysel çalışmalarda magnetik alan sabit tutularak, mikrodalga frekansı rezonansı sağlayacak şekilde değiştirilir. Ya

da frekans sabit tutulur ve magnetik alan taranarak rezonans gerçekleşir ki EPR spektrometreleri bu özelliği taşımaktadır. Çiftlenmemiş elektronların uyarılması için gerekli olan rezonans frekansı $\nu = 9 \times 10^9$ Hz ve H_0 rezonans alanı 0.33 Tesla değerindedir. 3.2 cm dalga boyuna denk gelen bu spektrometreye X-Band EPR spektrometresi denir (Apaydın, 1996; Merdan, 2005).

EPR tekniği ile yapılan çalışmalarda, spektrumdan rezonans çizgi genişliği, rezonans çizgi şiddeti, rezonans çizgi yarılmaları, rezonans çizgi şekli gibi bazı fiziksel nicelikler ölçülerek maddenin yapısı yorumlanabilir (Apaydın, 1996; Bıyık, 2005).

Soğurma spektrumu (a) ve bunun birinci türevinden (b) elde edilen EPR sinyal parametreleri şekil 3.4' te verilmiştir. $\Delta H_{1/2}$ ve ΔH_{pp} yarı çizgi genişliği, H_r rezonans alanı ve I ise sinyal şiddetini göstermektedir (Dicle, 2012).



Şekil 3.4. EPR sinyalinin soğurma spektrumu (a) ve birinci türev spektrumu (b)

Elde edilen spektrum şekli ve genişliği, aşırı ince yapı etkileşmelerinin neden olduğu yerel magnetik alan değişimi ve Heisenberg belirsizlik ilkesinden kaynaklanır. Sistemde spinler, oluşan yerel magnetik alandan aynı oranda etkileniyorsa homojen, farklı ölçüde ayrı ayrı homojen etkileşmiş spin grupları var ise spektrumda homojen olmayan bir genişleme olur. Aşırı ince yapı etkileşmeleri spektrumda homojen olmayan bir genişleme oluşturur (Apaydın, 1996; Tepe, 2005).

Lorentzian çizgi şekli, genellikle paramagnetik merkez konsantrasyonu düşük olan sıvı çözeltilerdeki sistemlerin EPR spektrumlarında gözlenir. Eğer çizgi çok sayıda bileşenin üst üste binmesinden meydana geliyorsa çizgi gaussian şekline yanaşır. Bu çizgi türü, homojen olmayan genişlemeye sahip toz spektrumlarında veya sıvılarda viskozite arttıkça meydana gelir (Bozkurt, 2008).

EPR yönteminin daha anlaşılır olabilmesi, incelenen örneğin karakteristik özelliklerini yansıtan spektroskopik yarıлма çarpanının ve aşırı ince yapı etkileşimleri gibi bazı kavramların daha ayrıntılı irdelenmesi ile mümkündür.

3.1.1. Spektroskopik Yarıлма Çarpanı

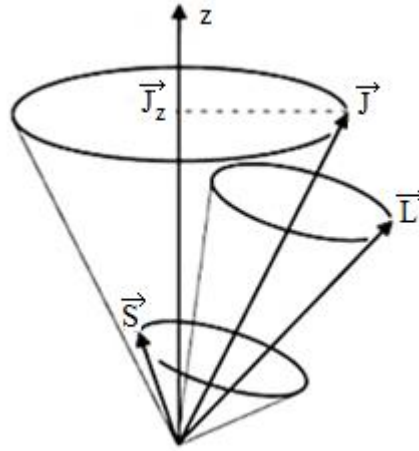
Paramagnetik sistemlerde her çiftlenimsiz elektronun magnetik moment değerlerinin aynı olması durumunda, gözlenen rezonansların tümü aynı rezonans alanında ortaya çıkar. Böyle bir sistemin rezonans alanı (3.16) bağıntısı ile ifade edilir.

$$H_r = \frac{h \cdot \nu_r}{g \cdot \mu_B} \quad (3.16)$$

Fakat yapılan deneysel çalışmalarda, EPR spektrumlarının rezonans alanları örnekten örneğe değişim gösterir. Bunun nedeni, paramagnetik iyonların ve serbest kökçelerin magnetik momentlerinin serbest elektronun manyetik momentine eşit olmamasıdır. Serbest bir atomu ele aldığımızda, çiftlenimsiz elektronların toplam spin (\vec{S}) ve toplam yörünge (\vec{L}) açısal momentumları kendi aralarında birleşerek,

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S} \quad (3.17)$$

toplam açısal momentumunu (\vec{J}) oluştururlar. Bu bağlaşım biçimi Russel-Saunders bağlaşımı olarak bilinir ve dış magnetik alanın Zeeman bölgesinde ($H_0 < 10\ 000$ Gauss) geçerli olan bir bağlaşım biçimidir (şekil 3.5).



Şekil 3.5. Russel-Saunders bağlaşımı (Anonim, 26. 04. 2016)

Sistemin rezonans alanına karşı gelen g çarpanı denklem (3.18) ile ifade edilir (Aygün ve Zengin, 2005).

$$g = 1 + \frac{J(J+1)+S(S+1)-L(L+1)}{2J(J+1)} \quad (3.18)$$

Birçok paramagnetik iyon ve serbest kökçelerde magnetik moment vektörü, etkin spin açısai momentum vektörüne paralel değildir ve g değeri uygulanan dış magnetik alan yönelimine bağıli olarak değışmektedir. Magnetik moment vektörünün, \vec{S} spin vektörüne bağıllığı

$$\vec{\mu} = -\mu_{\beta} \bar{g} \cdot \vec{S} \quad (3.19)$$

ile verilir. Böylece g çarpanı simetrik ve ikinci dereceden bir tensör halini alacaktır. \bar{g} tensör elemanları (x, y, z) dik koordinat sisteminde (3.20) bağıntısıyla tanımlanır.

$$\bar{g} = \begin{bmatrix} g_{xx} & g_{xy} & g_{xz} \\ g_{yx} & g_{yy} & g_{yz} \\ g_{zx} & g_{zy} & g_{zz} \end{bmatrix} \quad (3.20)$$

Spektroskopik yarıлма çarpanının sadece köşegen elemanlarının sıfırdan farklı olduğu durum, uygun eksen takımının seçilmesiyle elde edilir. g tensörünü köşegenleştiren bu eksen takımına asal eksen takımı denir.

Magnetik sistemi niteleyen Zeeman enerji hamiltoniyeni,

$$\mathcal{H} = \mu_{\beta} \vec{H} \cdot \vec{g} \cdot \vec{S} \quad (3.21)$$

olarak yazılır. Rezonans alan değerleri örneğin magnetik alan içindeki yönelimine bağlı olacaktır. Bundan dolayı \vec{g} yönser spektroskopik yarıma çarpanı olarak adlandırılır. Bu durumda g tensörünün bileşenlerinin birbiriyle olan ilişkileri, paramagnetik sistemin hangi simetriye sahip olduğunu belirler. Eksensel simetri durumunda $g_{xx} = g_{yy} \neq g_{zz}$, kübik ve ya tetrahedral simetride ise $g_{xx} = g_{yy} = g_{zz}$ olacaktır. Molekülün hiçbir simetriye sahip olmadığı ortorombik veya rombik durumlarda ise $g_{xx} \neq g_{yy} \neq g_{zz}$ ilişkisine sahip olur.

Magnetik sistemin hızlı, gelişigüzel hareketler yaptığı sıvı örneklerde, rezonans çizgilerinin yeri g tensörünün köşegen elemanlarının ortalaması ile belirlenir. Böylece yönelime bağlı olmayan ve skaler bir değer alan g çarpanı,

$$g_{\text{ort}} = \left(\frac{g_{xx}^2 + g_{yy}^2 + g_{zz}^2}{3} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3.22)$$

olarak ifade edilir. Eksensel simetriye sahip toz örneklerde ise, birimlerin yönelimlerindeki gelişigüzellik nedeniyle g çarpanı (3.23) bağıntısıyla ifade edilen ortalama bir değer alır.

$$g_{\text{ort}} = \left(\frac{g_{\parallel}^2 + 2g_{\perp}^2}{3} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (3.23)$$

EPR çalışmalarında simetri eksenini sabit magnetik alan doğrultusunda seçilir. Böylelikle $g_{\perp} = g_{xx} = g_{yy}$; simetri eksenine dik g bileşenini ve $g_{\parallel} = g_{zz}$, simetri eksenine paralel g bileşenini temsil eder (Apaydın, 1996; Tepe, 2005; Ceylan, 2014).

EPR spektroskopisinde rezonans çizgilerinin yeri (3.24) bağıntısı ile belirlenir.

$$H_r(\theta) = \frac{h\nu_0}{\mu_{\beta} g(\theta)} \quad (3.24)$$

Deneyisel hesaplamalarda, (3.25) denklemini kullanarak, $H_r(\theta)$ değerlerini ölçerek $g(\theta)$ değerleri

$$g(\theta) \cdot H_r(\theta) = g_{\text{DPPH}} \cdot H_{\text{DPPH}} \quad (3.25)$$

ifadesiyle bulunabilir. Bunun için g çarpanı yönsemez olan standart bir örnek alınır. Bu karşılaştırma maddesi genel olarak; g çarpanı 2.0036 değerinde olan DPPH örneği olabilir (Apaydın, 1996).

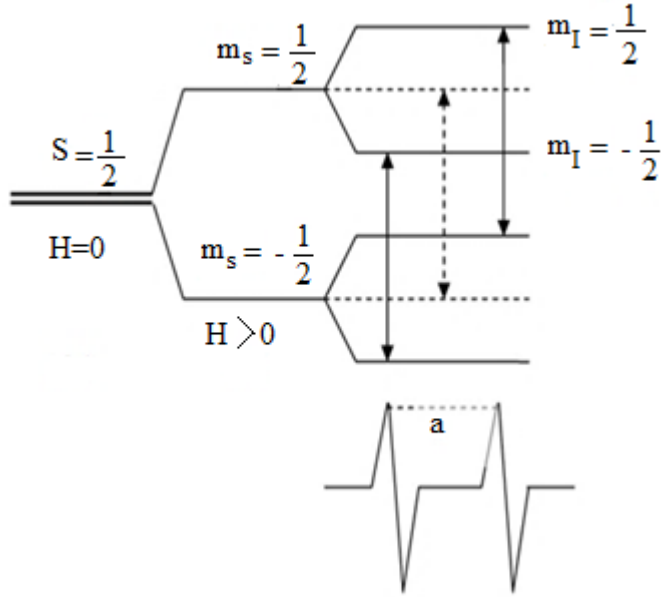
3.1.2. Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi

İncelenen paramagnetik sistem içerisindeki çiftlenimsiz elektron, bu molekül sel yapı ya da kristal örgü içerisinde spin kuantum sayısı sıfırdan farklı olan çekirdekler ile etkileşime girer. Bu etkileşim çiftlenimsiz elektronun magnetik momenti ile çekirdeğin oluşturduğu yerel magnetik alan \vec{H}_y arasında gerçekleşir. Çiftlenimsiz elektronun etkisinde kaldığı toplam magnetik alan \vec{H}_{et} denklem (3.26)' da verilmiştir.

$$\vec{H}_{\text{et}} = \vec{H}_0 + \vec{H}_y \quad (3.26)$$

Çekirdeğin magnetik kuantum sayısı m_I , $2I + 1$ tane değer alır. Burada I çekirdek spin kuantum sayısıdır. Bu yüzden yerel magnetik alan da $2I + 1$ değer alacaktır. Sonuç olarak Zeeman enerji seviyelerinde yarılmal ar gerçekleşir ve EPR spektrumu $2I + 1$ tane çizgiye yararılır. Bu yarılmal ar aşırı ince yapı yarılmal arı denir. Aşırı ince yapı yarılmal arının gözlendiği enerji seviyeleri arasındaki geçişler; $\Delta m_s = \pm 1$, $\Delta m_I = 0$ seçim kuralına uyar.

Örnek olarak bir proton ve bir çiftlenimsiz elektrondan oluşan hidrojen atomu ele alınsın. $S = \frac{1}{2}$ ve $I = \frac{1}{2}$ olan bu sistemin EPR spektrumu ve enerji seviyeleri arasındaki izinli geçişler şekil 3.6' da gösterilmiştir. Sırasıyla S ve I , çiftlenimsiz elektronun ve etkileştiği çekirdeğin spin kuantum sayılarıdır. m_s ve m_I çiftlenimsiz elektronun ve çekirdeğin spin magnetik kuantum sayılarıdır. (Bıyık, 2005).



Şekil 3.6. Spini $S=1/2$ olan eşlenmemiş elektronun, spini $I=1/2$ olan çekirdeklerle etkileşimi

Aşırı ince yapı yarılmasından kaynaklanan iki çizgi arasındaki uzaklığın Tesla cinsinden değeri aşırı ince yapı yarılma sabitini verir ve a ile gösterilir.

EPR spektrumunda çizgi sayısı ve çizgi şiddetleri, çiftlenimsiz elektronun etkileştiği çekirdek spinlerine bağlıdır. Çiftlenimsiz elektron I çekirdek spinine sahip olan bir çekirdekle etkileşirse Zeeman enerji seviyeleri $2I + 1$ tane çizgiye yararılır ve çizgi şiddetleri eşittir. n tane eş çekirdeklerle etkileşim içerisinde ise $2n \cdot I + 1$ çizgi oluşur. Eğer çiftlenimsiz elektron birbiriyle eşdeğer olmayan çekirdek grupları ile etkileşiyor ise spektrumda $(2n_1 \cdot I_1 + 1)(2n_2 \cdot I_2 + 1)$ tane çizgi oluşur. Burada iki farklı çekirdek grubu için n_1 , I_1 ve n_2 , I_2 sırasıyla birinci ve ikinci grubun çekirdek sayılarını ve çekirdek spin kuantum sayılarını ifade etmektedir.

Aşırı ince yapı yarılmaları iki farklı nedenden kaynaklanmaktadır. İlki Fermi etkileşmesi sonucu ortaya çıkan ve yönelimden bağımsız olan yönsemez aşırı ince yapı yarılması, ikincisi dipol dipol etkileşmesi sonucu oluşan, yönelime bağlı olan yönser aşırı ince yapı yarılmasıdır.

3.1.2.1. Yönsemez Aşırı İnce Yapı Yarılması

Elektronun, çekirdeğin yanında bulunabilme olasılığı $|\psi(0)|^2$ sıfırdan farklı ise Fermi etkileşmesi denklem (3.27)'deki enerji hamiltoniyeni ile verilir.

$$\mathcal{H}_F = \frac{8\pi}{3} g \cdot \mu_\beta \cdot g_n \cdot \beta_n |\psi(0)|^2 \vec{S} \cdot \vec{I} = h \cdot A \cdot \vec{S} \cdot \vec{I} \quad (3.27)$$

Yukarıdaki bağıntıda, g elektronun spektroskopik yarılma çarpanı, g_n çekirdeğin spektroskopik yarılma çarpanı, μ_β Bohr magnetonu, β_n çekirdek magnetonu, A yönsemez aşırı ince yapı terimidir.

3.1.2.2 Yönser Aşırı İnce Yapı Yarılması

Yönser aşırı ince yapı etkileşmesi, çekirdek magnetik momenti $\vec{\mu}_n = g_n \cdot \beta_n \cdot \vec{I}$ ile elektron magnetik momenti $\vec{\mu}_e = -g_e \cdot \mu_\beta \cdot \vec{S}$ arasındaki dipol dipol etkileşmesinden kaynaklanır. Dipol dipol etkileşmesi, çekirdeğin oluşturduğu yerel magnetik alan ile etkileşen elektron magnetik momentinin sahip olduğu enerji ile ilişkilendirilir. Dipol dipol etkileşim enerjisi denklem (3.28)'de verilmiştir.

$$\mathcal{H}^d = g_n \cdot \beta_n \cdot g_e \cdot \mu_\beta \left(\frac{3(\vec{I} \cdot \vec{r})(\vec{S} \cdot \vec{r})}{r^5} - \frac{\vec{I} \cdot \vec{S}}{r^3} \right) \quad (3.28)$$

Burada r elektron ve çekirdek arasındaki uzaklıktır. \vec{I}, \vec{S} ve \vec{r} vektörleri (x, y, z) koordinat sistemindeki bileşenleri cinsinden alınırsa,

$$\mathcal{H}^d = h \vec{I} \cdot \bar{T}^d \cdot \vec{S} \quad (3.29)$$

matris çarpımı şeklinde ifade edilir. Burada \bar{T}^d

$$\bar{T}^d = \begin{bmatrix} T_{xx}^d & T_{xy}^d & T_{xz}^d \\ T_{yx}^d & T_{yy}^d & T_{yz}^d \\ T_{xz}^d & T_{yz}^d & T_{zz}^d \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

ile ifade edilen simetrik, ikinci dereceden aşırı ince yapı tensörüdür.

Bu tensörün izinin sıfır olduğu sıvı örneklerde, aşırı ince yapı etkileşmelerinin dipol dipol etkileşmelerinden kaynaklanmadığı görülür.

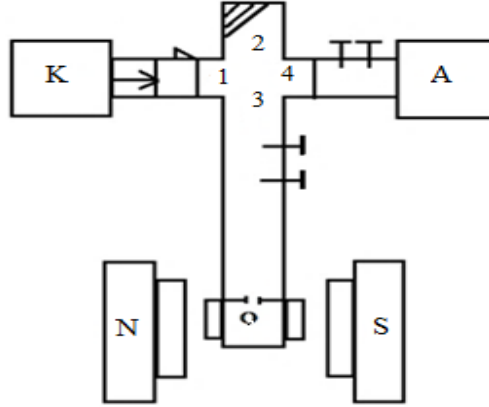
3.2. EPR Spektrometresi

EPR ile yapılan araştırmalarda kullanılan deneysel teknik 3 temel ilkeye dayanır. Bu ilkeler; incelenen örneğe uygulanan H_0 dış magnetik alanı, rezonansı gerçekleştirmek için gerekli olan mikrodalga enerjisi ve soğurulan mikrodalga enerjisini algılamaya yarayan gözlem sistemini içerir.

EPR spektrometrelerinde sistemin soğuracağı mikrodalga enerjisi klaystron ile üretilir. Elektronik bir tüp olan klaystron düzeneği; ısıtıcı, katot, yansıtıcı ve rezonans oyuğundan oluşur. Flaman tarafından ısıtılarak elde edilen elektronlar katottan, pozitif voltaja sahip olan rezonans oyuğuna geçerek negatif voltajlı yansıtıcıdan geri yansır. Rezonans oyuğu boyunca ilerleyen ve geri yansıyan elektronlar bir titreşim oluşturur. Bu titreşimler kangal vasıtasıyla oyuk dışına geçer ve dalga kılavuzunda elektromagnetik dalga olarak incelenen örneğe yollanır. Elektromagnetik dalga, örnek oyuğunda $2H_1 \cdot \cos wt$ şeklinde zamanla değişen bir mikrodalga enerjisi olarak ortaya çıkar (Çalışkan, 2006).

Elektromagnetik dalgalar elektrik ve magnetik alan bileşenlerine sahiptir ve yayılma doğrultuları birbirine diktir. Elektrik alan bileşeni dalga kılavuzunun yüzeyine dik ve magnetik alan bileşeni ise yüzeye paraleldir. İncelenen örnek, örnek oyuğunun tam ortasına yerleştirilir ve burada elektromagnetik dalganın yüzeye paralel olan magnetik alan bileşeni maksimum değere sahiptir. Böylece mikrodalga enerjisi örnek üzerinde yoğunlaşır.

Dalga kılavuzundan yayılarak örnek oyuğuna gelen mikrodalga enerjisi ile oyuktan yansıyan enerjinin birbirinden bağımsız olarak ayarlanması için köprü düzenekleri kullanılır. Farklı donanıma sahip olan bu düzeneklerin ortak özelliği, mikrodalga enerjisinin yarısının örnek oyuğa gelmesi ve diğer yarısının ise oyuktan köprüye gelen enerjii dengelemek için kullanmasıdır. Böylece oyuk içerisindeki ve kristal algıç sisteminin girişindeki mikrodalga enerjisi birbirinden bağımsız olarak ayarlanır. Örnek olarak şekil 3.7' de sihirli T köprü düzeneginin kullanıldığı basit bir EPR spektrometresi verilmiştir (Çalışkan, 2006).



Şekil 3.7. Sihirli T köprü düzeneğinin bulunduğu EPR spektrometresi

Böyle bir EPR spektrometresinde, klaystrondan üretilen mikrodalga enerjisi T köprüde 1 kolundan geçer, 2 ve 3 kollarına eşit olarak dağılır. Böylece 4 koluna mikrodalga enerjisi ulaşmaz ve köprü düzeneği dengededir. 4 kolunun sonundaki kristal algıçta akım gözlenmediğinden algıç akımı sıfırdır. Dış magnetik alanın taranmasıyla köprüde denge bozulur yani 2 koluna gelen enerji, soğurucu tarafından soğurulur ve 3 kolunda bulunan örnek, rezonans anında maksimum enerjiyi soğurarak köprü düzeneğinin dengesini bozar. Böylece 4 kolunun sonundaki kristal algıç soğurulan mikrodalga enerjisini algılar ve kristal algıç akımı maksimum değerini alır. Dış magnetik alan taraması devam edilirse sistem, rezonans durumundan uzaklaşır ve köprüde denge kurulur.

Sistemin rezonansı mikrodalga alanına dik uygulanan dış magnetik alanın taranmasıyla sağlanır. Ferromagnetik çekirdekler üzerine sarılmış bir çift bobinden oluşan magnetlerin her iki yanında Helmholtz bobinleri mevcuttur. Bu elektromagnetik sistemi, kutupları arasında homojen, çizgisel ve kararlı bir magnetik alan yaratır (Bozkurt, 2008; Bal, 2013).

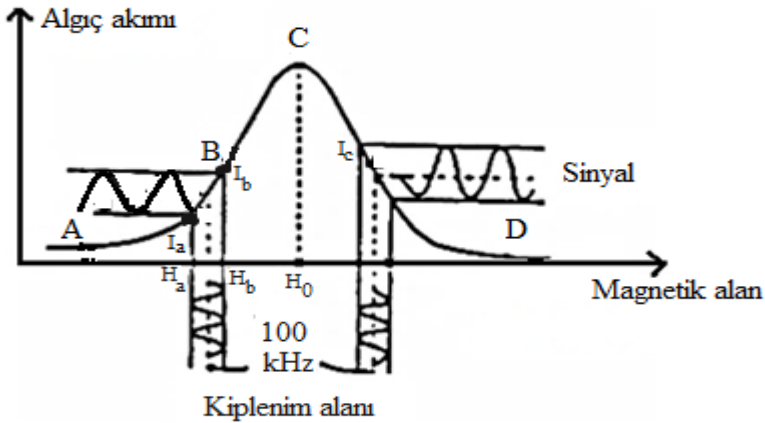
Rezonans anında örnek mikrodalga enerjisini soğurur ve mikrodalga enerjisini akıma çeviren kristal algıçlar ile algılama işlemi gerçekleşir.

EPR’ de kiplenim yöntemi, spektrometrelerin duyarlılığını arttırmakta ve kristal akımı olarak algılanan rezonans sinyalinin yükselticide yükselttilerek gözlemlenmesini sağlamaktadır.

Bu yöntemde; taranan dış magnetik alan, $(1-20) \times 10^{-4}$ T genliğe sahip ve w_m frekanslı değişken bir magnetik alan ile değiştirilir. Helmholtz bobinleri ile etkisini gösteren $H_m \cos w_m t$ şeklindeki değişken magnetik alanın modülasyon frekansı, X-Band EPR spektrometrelerinde 100 kHz değerinde seçilir (Bal, 2013).

Algılama sistemi kristal algıç ve yükselticiden oluşur. Kristal algıç ve yükselticiden bulunan elektronik devrelerden kaynaklanan elektiriksel dalgalanmalar, spektrumda gürültüye neden olur ve oluşan gürültünün elde edilen spektrumdan ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu sebeple kristal algıcın ve yükselticinin gürültüsü düşük düzeyde tutulurken, algılama frekansı yüksek seçilir fakat bu durum spektrumda çizgi genişlemesi yaratacağından aşırı ince yapı yarımalarının net bir şekilde gözlenebilmesi için kiplenim alanı frekansı 100 kHz seçilmelidir. Bu yüzden spektrometrelerin çoğunda ikinci bir klaystron kullanılır ve bu klaystrondan alınan sinyal ile soğurma sinyali karşılaştırılarak ikisi arasındaki frekans farkı 30 MHz de çalışan başka bir düzeneğe yollanır. Böylece algılama işlemi ve alan kiplenimi işlemi farklı frekanslarda gerçekleşir.

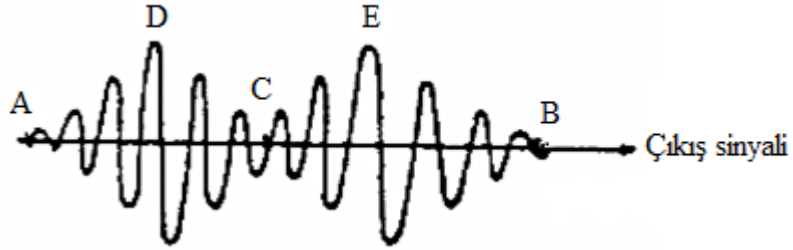
Doğru akım magnetik alanının üzerine bindirilen değişken akım magnetik alanına kiplenim alanı denir. Şekil 3.8’ de 100 kHz değerindeki kiplenim alanında algıç akımının değişimi gösterilmiştir.



Şekil 3.8. Kiplenim alanına göre algıç akımının değişimi

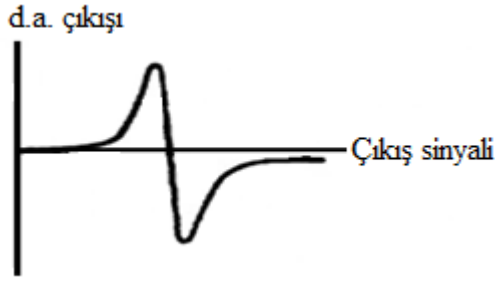
Dış magnetik alan taranırken herhangi bir H_a ve H_b değerleri arasındaki kiplenim alanı ile değiştirilir. Bu magnetik alan değerlerine karşı gelen algıç akımları, I_a ve I_b değerleri arasında periyodik olarak değişecektir. Sonuç olarak, dış magnetik alan A noktasından B noktasına kadar tarandığında, algıç akımını veren eğrinin eğimi ile doğru orantılı bir çıkış sinyali oluşur. Bu sinyal algıç akımındaki değişime karşılık gelir ve şekil 3.9 ile gösterilmiştir (Çalışkan, 2006).

A, C, B noktalarında eğim sıfır olduğu için çıkış sinyali de sıfırdır. D ve E noktalarında eğim maksimum ve ters işaretli olup, çıkış sinyali en büyük değerini alır. Sonuç olarak; zıt evreli iki kısımdan oluşan bir sinyal belirir. Yani kiplenim yöntemi, soğurma spektrumunun zıt evreli periyodik değişimine neden olur.



Şekil 3.9. Algıç çıkış sinyalinin değişimi

Şekil 3.9 ile verilen çıkış sinyali, EDA' ya yollanır. EDA; periyodik olarak değişen çıkış sinyalini 100 kHz frekanslı, değişmez genlikli ve değişken evreli başka bir sinyal ile karşılaştırır. EDA çıkış sinyali doğru akım sinyaline dönüşür ve bu durum çıkış sinyalinde işaret değişimi olarak gözlemlenir. Şekil 3.10 ile belirtilen EDA çıkış sinyali, algıç akımının değişimini veren eğrinin birinci türevidir ve eğrinin maksimum ve minimum noktaları, pozitif ve negatif eğime karşılık gelir (Çalışkan, 2006).



Şekil 3.10. EDA devresinin çıkış sinyali

EDA yöntemi ile aşırı ince yapı yarılmalarının gözlenebilirliği daha olasıdır. Çünkü birinci türev eğrisinin eğim noktalarındaki küçük değişimler, soğurma eğrisine göre daha duyarlıdır.

3.3. Sterilizasyon ve Sterilizasyon Yöntemleri

Farmasötik maddeler üzerinde bakteri, küf ve mantarları barındırır. Bu mikroorganizmaların tamamen uzaklaştırılması farmasötiklerin güvenilirliği açısından gereklidir. Sterilizasyon, madde üzerinde bulunan mikroorganizmaların temizlenmesi amacıyla kullanılan fiziksel veya kimyasal bir işlemdir. İlaç ve ilaç etken maddelerinin sterilizasyon işlemi sonrasında üründeki organizma sayısında var olması gereken düzey, 10^{-6} Sterilite Güvence Seviyesi (SAL) olarak adlandırılır (Çolak Pembegül, 2003; Türker, 2009).

1863 yılında mikroorganizmaların mikroskop ile tanımlanması ve 1864' te bu mikroorganizmaların tehlikeli hastalıklara yol açtıklarının saptanmasıyla sterilizasyon işlemi kullanılmaya başlanmıştır. Sterilizasyonun gerektirdiği ortam şartları, ürün veya hammaddenin fizikokimyasal özelliklerini ve farmakolojik aktivitesini değiştirmemelidir. Bu nedenle sterilizasyon yönteminin seçimi oldukça önemlidir (Çolak Pembegül, 2003).

İlaç ve ilaç ham maddeleri; kuru sıcak hava ile sterilizasyon, buharla sterilizasyon yani otoklavlama, etilen oksit gazı ile sterilizasyon, aseptik filtrasyon ve yüksek enerjili ışınlarla sterilizasyon yani radyosterilizasyon yöntemleri kullanılarak sterilize edilebilir.

Kuru sıcak hava ile sterilizasyon, en az 160⁰ C sıcaklıkta fırın içerisinde gerçekleştirilir. Bu yöntem genellikle cam ve metal malzemelerin sterilizasyonu için uygundur. Otoklavlama tekniğinde esas amaç, örneğin buharla temasa geçerek sterilizasyonunu gerçekleştirmektir. Yüksek sıcaklık ve nem mikroorganizmaların ölümüne neden olur. Otoklavlama pamuk, gazlı bez, ameliyat aletleri gibi malzemelerin sterilizasyonunda kullanılabilir. Bu gibi terminal sterilizasyon işlemlerinin yanı sıra, soğuk işlem olarak da adlandırılan etilen oksit gazı ile sterilizasyon, 50⁰ C-60⁰ C sıcaklıklarda uygulanır. Etilen oksit gazı, toksik özelliğe sahip olduğu için hem örnekte hem de iş güvenliğinde tehlikeye neden olabilir. Ayrıca ekonomik olarak pahalı oluşu da bu yöntemin kullanımını zayıflatmıştır. Sıcaklığa duyarlı çözeltilerde ise aseptik filtrasyon tekniği kullanılarak sterilizasyon sağlanır. Aseptik filtrasyon, farklı bir sterilizasyon yöntemi uygulanacak olsa bile örnekteki başlangıç mikrobiyal yükünü azaltmak için de kullanılabilir.

Radyasyon ile sterilizasyon; gama ışınları, hızlandırılmış elektronlar ve X-ışınları ile uygulama alanı bulmuş soğuk bir sterilizasyon yöntemidir. Radyosterilizasyon yönteminde kullanılan iyonlaştırıcı ışınlar, ürün içerisindeki mikroorganizmaların Deoksiribo Nükleik asit (DNA) moleküllerinde ve hücre sitoplazmasında kimyasal bozulmalara yol açarak sterilizasyon işlemini gerçekleştirir (Çolak Pembegül, 2003; Türker, 2009).

3.3.1. İyonize Radyasyon

İyonize radyasyon, 19. yüzyılın son yıllarında Henri Becquerel, Piotr Curie ve Marie Sklodowska Curie tarafından keşfedilmiştir. Radyosterilizasyon yöntemine yönelik çalışmalar ise ilk kez İngiltere’ de 1953 yılında rapor edilmiştir. Ülkemizde ise 1994 yılında kurulan gama ışınlama tesisleri ile bu teknoloji uygulama alanı bulmuştur (Türker, 2009; Alkan, 2011).

Radyasyon, elektromagnetik dalga veya temel parçacıklar biçimindeki enerji yayımı ya da aktarımı olarak tanımlanabilir. Enerjisi 10 eV ve daha fazla olan tanecikler iyonlaştırıcı radyasyondur. Yüksek enerjili parçacıklar sterilize edilecek ürünün içinden geçerken enerjilerini yavaş yavaş kaybederler. Kaybedilen enerji ile örgü noktalarındaki atomlar yer değiştirir ya da atomun çevresindeki elektronlardan bir veya birkaç tanesini yörüngelerinden uzaklaştırarak atomu

iyonlaştırır, yapıda çiftlenmemiş serbest radikaller oluşturur. Sonuç olarak ışınlama ile üründe sterilizasyon işlemi gerçekleşse de yapısında kusurlar ve paramagnetik merkezler oluşabilir (Ceylan, 2014).

Yapılan çalışmada örneklerin ışınlanması için kullanılan iyonlaştırıcı radyasyon, ^{60}Co gama kaynağıdır. Gama ışınları, metalik haldeki kararlı ^{39}Co izotopunun nötronlanması ile elde edilen ^{60}Co ve uranyumun füzyon ürünü olarak açığa çıkan Cs-137 iyonize ışınlarından oluşur. Cs-137' nin hazırlanması ^{60}Co ' a göre daha zor olduğu için ^{60}Co ' ın teknolojide kullanımı daha yaygındır. ^{60}Co 1.17 MeV ve 1.33 MeV enerjili gama ışınları yaydığından sterilizasyon işlemi sonrasında ürün radyoaktif özellik göstermez. ^{60}Co izotopundan yayılan yüksek enerjili iyonize ışınlar ürün ile etkileşime girerek sterilizasyon için gerekli dozu ürüne verir (Çolak Pembegül, 2003; Türker, 2009).

Radyasyon dozu; radyasyonun etkilediği maddenin birim kütesinin belli bir sürede soğurduğu veya aldığı enerji miktarıdır. Soğurulan doz birimi Gray (Gy), maddenin 1 kilogramına 1 joulelik enerji aktarır. Ürün için uygun olan radyasyon dozu, ürün içerisindeki mikroorganizma sayısına, mikrobiyal yükün radyasyon direncine, üründe istenilen SAL değerine ve ürünün imalat koşullarına bağlıdır. İlaç ve ilaç hammaddeleri genellikle kuru ve toz formda olup 25 kGy doza kadar sterilize edilebilir. Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA), ürünün mikrobiyal yükünün ışınlama öncesinde bilinmediği takdirde ışınlama dozunun 25 kGy olduğuna karar vermiştir. Yağ bazlı merhemler (göz pomatları vb...) ve veteriner ilaçları da bu yöntemle sterilize edilmektedir. Ancak bazı solüsyonlar düşük sıcaklıklarda (- 20⁰ C/- 40⁰ C) işlem görürse başarılı sonuç verir (Çolak Pembegül, 2003; Alkan, 2011).

3.3.2. Radyosterilizasyonun Avantajları ve Dezavantajları

İşılama cihazlarının geliştirilmesiyle farmasötiklerin radyasyon ile sterilizasyon işlemi diğer sterilizasyon yöntemlerinin önüne geçmiştir. Farmasötik maddelerin radyosterilizasyon işleminin diğer sterilizasyon yöntemlerine kıyasla daha avantajlı ve kullanılabilir oluşu gelecekte birçok ilacın ışınlama ile sterilize edileceğini gösterir.

Radyosterilizasyon işlemi basit, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Çünkü işlem sırasında kontrol edilmesi gereken tek parametre vardır ki bu ürüne verilen radyasyon miktarını belirlemede rol oynayan ışınlama süresidir. Ayrıca ışınlama sonrası ürün karantinaya alınmadan ve başka işlemler uygulanmadan hemen kullanıma geçirilebilir. Işınlama işlemi üründe yüksek derecede sıcaklık artışı yaratmaz. Bu nedenle soğuk bir teknik olan radyosterilizasyon ısıya duyarlı olan farmasötiklerin kullanımında uygun görülür. Ayrıca hammaddeler önce ışınlanıp sonra son ürün olarak imalata geçirilebilir ya da γ ışınlarının yüksek penetrasyon gücü sayesinde son formda bitmiş ürünler kendi orijinal paketleriyle de ışınlanabilir. İşlem uygulandıktan sonra çevrede kimyasal atık ve radyoaktif kalıntı oluşmaz. Ayrıca çalışanların sağlığı açısından da güvenli bir yöntemdir. Sterilizasyon işleminin, etkin ve güvenilir bir şekilde mikroorganizmaları öldürdüğünü doğrulamak için valide edilmesi gerekir. İşlem sonrası doza bağlı olan validasyon sadece uygulanan dozun ürünlere verildiğinin kanıtlanması ile gerçekleştirilir. İçerisinde ürün bulunan paketler iki yönden ışınlanarak düzgün bir doz dağılımı sağlanır ve ürün paketlerinin içerisine dozimetreler yerleştirilerek işlemin kontrolü yapılır. Ayrıca radyosterilizasyon işlemi öncesi ve sonrasında ek uygulamalara gerek duyulmadığı için diğer sterilizasyon yöntemlerine göre daha ekonomiktir. Bu avantajların yanı sıra radyosterilizasyon işlemi sonucunda oluşan serbest radikaller, uluslararası düzenlemelerdeki farklılıklar ve kontrolsüz ya da izinsiz ışınlamalar gibi dezavantajları da vardır. Radyosterilizasyon işleminde dikkat edilmesi gereken en önemli husus, ışınlama sonrası farmasötik ürünün yeni bir ilaç formuna veya sağlığa zarar verici forma dönüşmemesidir. Fakat iyonize ışınların enerjisi, etkileştiği farmasötik maddelerde kovalent bağın enerjisinden büyük olduğu için bağ kırılmaları gerçekleşir. Farmasötiklerin çoğunun karbon (C), azot, hidrojen, oksijen, kükürt, flor ve klor gibi hafif elementler içermesi sonucu, ürünün ışınlamayla gerçekleşen Compton saçılması boyunca ilerleyen elektronların iyonlaşması ve uyarılması bileşiğin son yörüngesindeki elektron dengesini bozar. Uyarılan veya iyonlaşan moleküller kararsızdırlar ve parçalanarak daha kararlı hale dönüşen moleküller serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Oluşan bu radikaller radyasyon dozuna bağlı olarak artış gösterir. Radikaller ışınlanmış ürünlerde toksikolojik etki yaratabileceği için ürünlerin güvenilir bir şekilde kullanılması ve canlı sağlığına tehdit oluşturmaması gerekir (Çolak Pembegül, 2003; Alkan, 2011; Erbaş ve Şekerci, 2011).

3.4. İncelenen İlaç ve İlaç Etken Maddeleri

3.4.1. Metformin Hidroklorür ve Bu Etken Maddeyi İçeren Matofin Tablet

MHCl etken maddesi ve bu etken maddeyi içeren Matofin tablet, tip 2 diabetes mellitus (insülin bağımlı olmayan diyabet) hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca alkol kullanımına bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde de kullanılır. Tüm diyabet hastalarının % 80-90' ı tip 2 diabetes mellitusludur (Bayraktar, 1998).

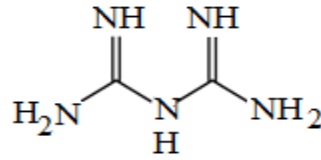
Diyabet hastalığı diğer bir adıyla şeker hastalığı tedavisinin amacı; hiperglisemi yani kan şekeri düzeyinin normal sınırların üzerinde olması durumunda, hastanın kan şekeri düzeyinin normal sınırlarda olmasını sağlamaktır (Dündar Bozdağ, 1998).

MHCl, biguanid yapıda antihiperglisemik bir ilaçtır. Yani kandaki glikoz konsantrasyonunun normal düzeyin altına düşmesine neden olmaz. Bu nedenle diğer biguanid yapıli hiperglisemik ilaçlardan farklıdır (Mahmuti, 2011).

Biguanidler Tip 2 diyabetik hastaların tedavisinde 1950 yılında kullanılmaya başlanmıştır. MHCl, 1995 yılından beri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde Food and Drug Administration (FDA) onayı alarak kullanılır ve 2010 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü Model Esansiyel İlaç Listesi' ndeki iki oral antidiyabetik ilaçtan biridir. Dünyada doktorlar tarafından en çok yazılan antidiyabetik ilaç olup sadece Amerika Birleşik Devletleri' nde 2010 yılında 48 milyon reçeteden fazlasında jenerik formülasyonları yazılmıştır.

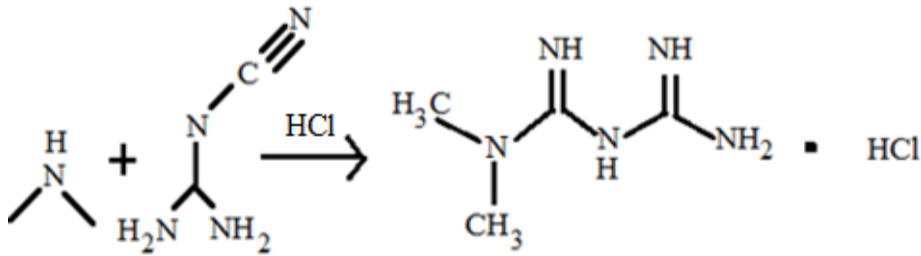
Biguanid yapı, iki molekül guanidinden bir amonyak grubunun elimine olup, moleküllerin birleşmesinden oluşur (Bayraktar, 1998).

Kapalı kimyasal formülü; $C_2H_7N_5$ ve açık kimyasal kimyasal formülü 3.11 şekliyle verilmiştir.



Şekil 3.11. Biguanid formun kimyasal yapısı

Metformin sentezi ilk olarak 1921’ de elde edilmiştir. Eşit molaritede dimetilamin ve 2-siyanoguanidin, toluen içerisinde eritilmiş ve bu işlemler sırasında solüsyon soğutularak yoğunlaştırılmıştır. Sonrasında ise eşit molaritede hidroklorik asit (HCl) yavaşça solüsyona eklenmiştir. Karışım kendiliğinden kaynamaya başlayıp ve sonrasında soğutulduğunda metformin hidroklorit çökeltisi elde edilmiştir. Kapalı formülü; $C_4H_{11}N_5$ HCl olup açık formülü şekil 3.12’ te ifade edilmiştir (Uçbek, 2012)



Şekil 3.12. MHCl kimyasının sentezi

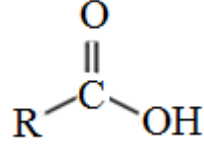
Molekül ağırlığı 165.63 g ve görünüşü beyaz, kristal yapıdaki toz MHCl, piyasada 500-1000 mg ilaç formundaki tabletler halinde bulunur.

3.4.2. İbuprofen ve Bu Etken Maddeyi İçeren İlaçlar; İbu 600 Tablet ile Nurofen Cold & Flu Tablet

Steroid olmayan antieflamatuar ilaçlar (NSAİİ); analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antienflamatuar (iltahabi reaksiyonu önleyici) etkili ilaçlardır. Fenil propiyonik asit türevleri yani profenler en fazla kullanılan analjezik ve antipiretik etkili ilaçlardır. İbuprofen ise bu grup içerisinde en çok kullanılanıdır. (Bilgin, 1995; Özkan, 2008; Gündüz, 2012).

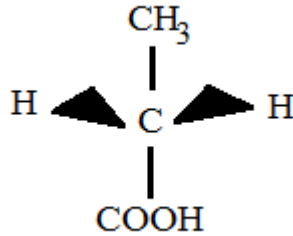
NSAİİ’ ler zayıf organik asitlerdir ve organik asitler yapılarında karboksil grubu (COOH) içeren bileşiklerdir (Akpolat, 2000; Gökşen ve Kelekçi, 2010).

Karboksilli asitler; karbonil grubuna hidroksil grubu (–OH) bağlı olan molekül yapılarıdır ve 3.13 şeklinde belirtilen kimyasal yapıya sahiptir.



Şekil 3.13. Karboksilli asitlerin kimyasal yapısı

C atomu dört bağ yapar, 4 farklı atom ya da grubun bağlı olduğu C atomuna asimetric veya kiral merkezli C atomu denir. Asimetric bir molekülün ayna görüntüsü kendisinden farklıdır ve bu bileşiklerin her biri birbirinin enantiyomeri (izomeri) olarak adlandırılır. İzomerler birbirinin görüntüsünü verir. Her bir izomerin eşit mol sayılarda oluşturulduğu karışıma rasemik karışım denir. Profenlerin moleküllerinde bir kiral merkez bulunur ve kendi ayna görüntüsüyle çakışmayan, iki enantiyomerik forma sahip olan kiral moleküllerdir. Eğer molekül simetri düzlemine sahipse yani molekülün bir yarısı diğer yarısının ayna görüntüsünü veriyor ise bu moleküllere akiral denir ve propiyonik asitler akiral moleküllerdir. Kapalı kimyasal formülleri $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ ve şekil 3.14' te kimyasal yapısı verilmiştir (Akpolat, 2000; Altıntaş, 2013).

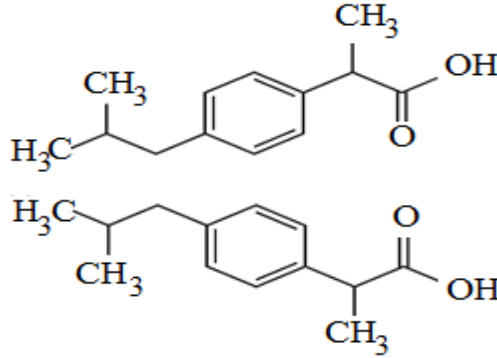


Şekil 3.14. Propanoik asitin kimyasal yapısı

İbuprofenin kimyasal okunuşu; 2 (p-izobutil) fenil propanoik asittir. Türetilen adı İBUPROFEN' dir. Bu ad parçalarına ayrılacak olursa, İzoBUtil PROpanoik asit FENil sözcüklerinden oluştuğu görülür. Bu sözcükler molekülü oluşturan en önemli parçacıkların adıdır (Noyanalpan, 1978).

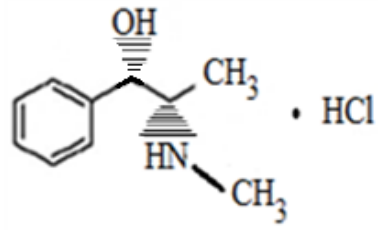
Molekül yapısında kiral merkez bulundurduğundan R ve S enantiyomerleri vardır ve kendi ayna görüntüleri ile çakışmazlar. İbuprofen rasemik bir karışımdır. Kiral bir ilaç etken maddesi olan ibuprofenin S enantiyomerleri vücutta fizyolojik kazanca neden olurken, R enantiyomeri herhangi bir etkiye sahip değildir. Ancak R enantiyomeri insan vücudunda sürekli olarak S enantiyomerine dönüştüğü için ilaç vücutta sürekli üretiliyormuş gibidir. Bu nedenle de ilaç piyasası ibuprofeni rasemik karışım formunda üretir (Bozkurt, 2011).

İbuprofenin molekül ağırlığı 206.28 g/mol dür. Kimyasal ismi; α -Metil-4-(izobütil) fenilasetik asit, (\pm)-2-(4-İzobütilfenil) propanoik asit] ve kapalı formülü; $C_{13}H_{18}O_2$ olarak tanımlanır. İbuprofenin açık formülü şekil 3.15 ile gösterilmiştir (Anonim, 03. 06. 2016).



Şekil 3.15. İbuprofenin kimyasal formülü

Araştırılan İbu 600, 600 mg ibuprofen etken maddesini, NCF tablet ise 30 mg Psödoefedrin HCl (PHCl) ve 200 mg ibuprofen etken maddelerini içermektedir. NCF; soğuk algınlığı, grip, sinüzit gibi hastalıkların seyrinde görülen burun tıkanıklığı, baş ağrısı, ateş, vücut ağrıları ve diğer ağrıların giderilmesinde kullanılmaktadır. PHCl molekülünün kimyasal yapısı şekil 3.16' da verilmiştir (Palabıyık ve Onur, 2007).



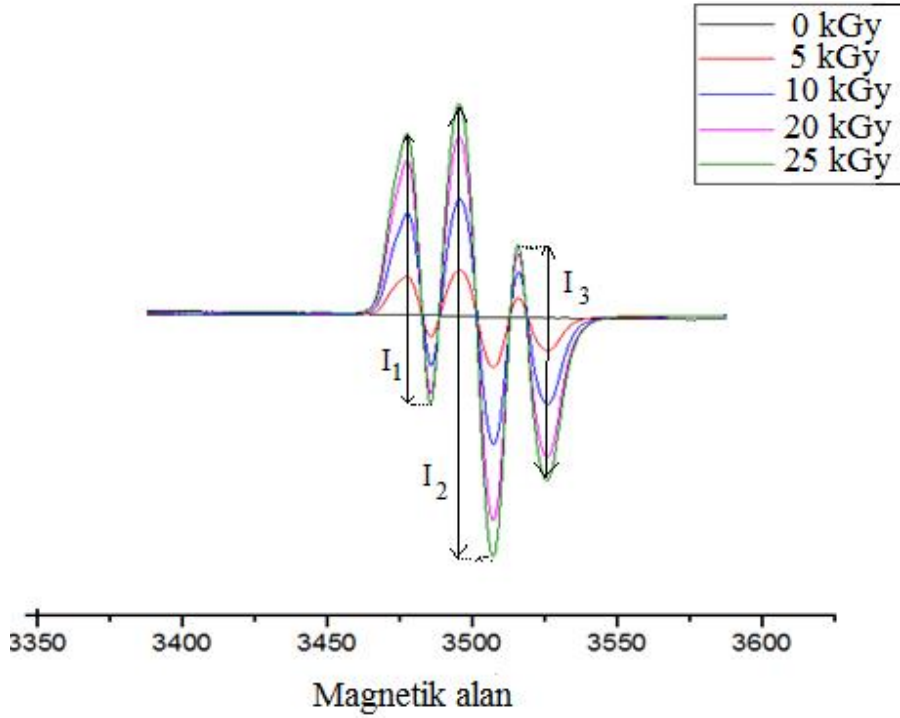
Şekil 3.16. Psödoefedrin HCl molekülünün kimyasal yapısı

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

İbuprofen ve MHCİ etken maddeleri Abdi İbrahim ilaç firmasından toz formda temin edilmiştir. Matofin, İbu 600 ve Nurofen Cold & Flu ilaçları ise eczaneden tablet formunda satın alınıp öğütülerek toz hale getirilmiştir. Örnekler Tekirdağ Gamma-Pak ışınlama tesislerinde ⁶⁰Co gama kaynağı ile 3, 5, 7, 10, 15, 20 ve 25 kGy dozlarda ışınlanmıştır. Işınlanmamış örnekler ise referans için kullanılmıştır. Örnekler yaklaşık 105 ± 0.0001 mg lık miktarlarda tartılarak, EPR tüplerine konulmuştur. Işınlanmış örneklerin radikal kaybını minimum düzeyde tutmak için bir hafta içerisinde EPR spektrumları çekilmiştir. EPR spektrumları, yaklaşık 296 K oda sıcaklığında ve ortalama % 45 nem içeren ortamda, X-Band Bruker/e-scan/Food Analyzer EPR spektrometresiyle çekilmiştir. Tüm örnekler için kullanılan deneysel EPR parametreleri; merkez alan 3487.92 G, tarama genişliği 200.000 G, mikrodalga frekansı 9.808 GHz, mikrodalga gücü 1 mW, modülasyon frekansı 86 kHz, modülasyon genliği 2.10 G, zaman sabiti 327.68 ms, tarama zamanı 20.97 s değerlerinde alınmıştır. Örnek hazırlama ve örneklerin EPR spektrumlarının çekilmesi Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü EPR laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

4.1. Metformin HCl Etken Maddesi ve Matofin Tablet İçin Elde Edilen Bulgular

Işınlanmış ve ışınlanmamış MHCİ örneklerinin EPR spektrumları Şekil 4.1' de verilmiştir. Işınlanmamış MHCİ örneğinde sinyal gözlenmediği halde, ışınlanmış örneklerin spektrumunda doz artışı ile artan bir EPR sinyali gözlenmiştir. Bu da ışınlama ile serbest elektron içeren radikal yapılarının oluştuğunu gösterir.



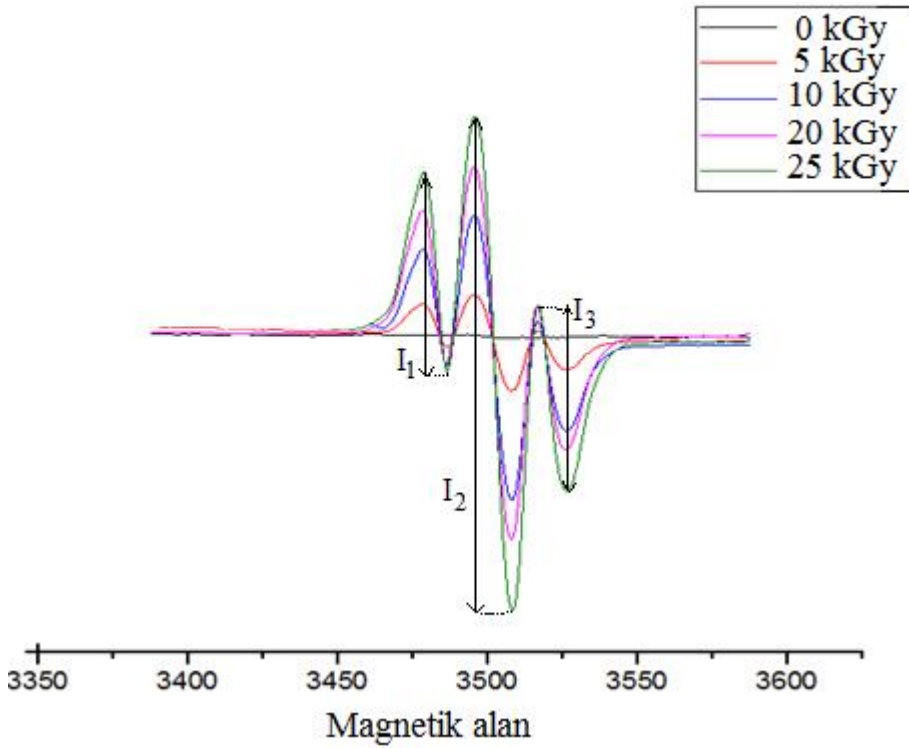
Şekil 4.1. Işınlanmış ve ışınlanmamış MHCl etken maddesinin EPR spektrumları

Işınlanmış örneklerin EPR spektrumu yaklaşık olarak 39 Gauss (G) luk bir magnetik alan bölgesine yayılmıştır ve merkezdeki EPR piki 12 G değerinde yarı çizgi genişliğine sahiptir. 3 EPR pikinin spektroskopik yarılma çarpanları $g_1=2.01210 \pm 0.0001$; $g_2=2.00127 \pm 0.0001$; $g_3=1.99147 \pm 0.0004$ olarak belirlenmiştir.

Metformin ve Matofin örnekleri için EPR piklerinin sinyal şiddetleri tepeden tepeye ölçüm alınarak hesaplanmıştır. Burada verilen değerler, 25 kGy dozda ışınlanmış örneklerin ölçümleridir. Metformin örneği için $I_1 = 2.695 \times 10^6$; $I_2 = 4.533 \times 10^6$; $I_3 = 2.356 \times 10^6$ olarak tespit edilmiştir. Matofin örneği için $I_1 = 0.945 \times 10^6$; $I_2 = 2.347 \times 10^6$; $I_3 = 0.881 \times 10^6$ olarak tespit edilmiştir. İki örneğin de spektrumunda görülen I_2 pikinin sinyal şiddetinin diğer piklere göre daha fazla olması radyasyona daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle ölçüm duyarlılığı açısından I_2 pikinden elde edilen veriler dikkate alınmıştır. Ayrıca örneklerin sinyal şiddeti verileri kıyaslandığında, MHCl

örneğin Matofin örneğine göre radyasyona daha duyarlı olduğu görülmüştür (Polat ve Korkmaz, 2005, 2006).

Işınlanmış ve ışınlanmamış Matofin örneklerinin EPR spektrumları şekil 4.2' de verilmiştir. Işınlanmış Matofin örneğinin EPR spektrumları, MHCl örneğinin EPR spektrumlarına benzerdir.



Şekil 4.2. Işınlanmış ve ışınlanmamış Matofin örneklerinin EPR spektrumları

Işınlanmış örneklerin EPR spektrumu yaklaşık olarak 39 G luk bir magnetik alan bölgesine yayılmıştır ve merkezdeki pik 12 G değerinde yarı çizgi genişliğine sahiptir. 3 EPR pikinin spektroskopik yarıma çarpanları $g_1=2.01104 \pm 0.0001$; $g_2=2.00105 \pm 0.0001$; $g_3=1.99147 \pm 0.0004$ olarak belirlenmiştir. Bu değerler, MHCl örneği için elde edilenlerle yaklaşık olarak aynıdır.

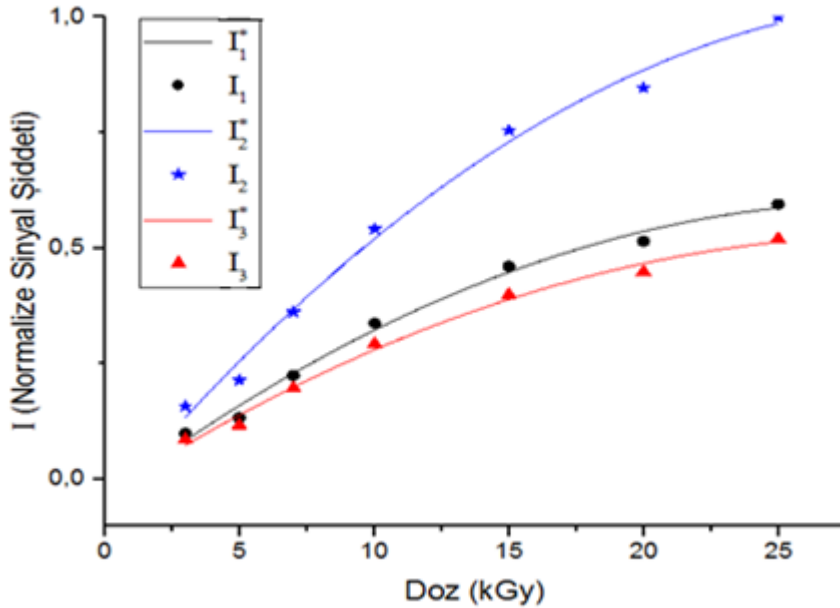
Matofin tablet, MHCl etken maddesi içermektedir. MHCl; dimetilamin 2-siyanoguanidin-HCl olarak adlandırılır. Dimetilamin suda kolay çözünen bir

moleküldür. Ayrıca yapısındaki guanidin molekülü nemçeker katı bir bileşiktir. Suda kolay çözünmesi ve nemçeker bir özelliğe sahip olması örneklerin atmosferik su moleküllerinden etkilendiğini gösterir. Bu nedenle iki örnekte de ışınlanma sonucu OH radikalının oluştuğu düşünülebilir. Böylece hidrojen atomu ayrımının bileşiklerde serbest radikal oluşumuna katkı getirdiğini söyleyebiliriz (Damian vd., 2005a).

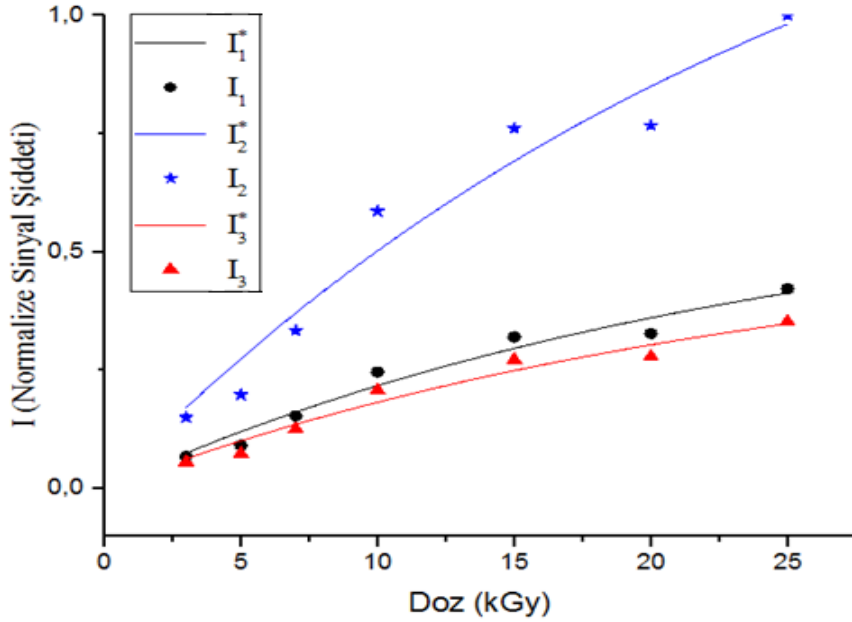
Bir başka önerilen radikal ise, azot çekirdeğine bağlı olan metil grubunun (CH_3) ayrılması sonucu oluşmuş olabilir (Köseoğlu vd., 2003).

Her iki örneğin kimyasal yapısı ve ışınlanma sonucu elde edilen deneysel sonuçlar benzer olduğundan aynı radikallerin oluştuğu düşünülmüştür.

MHCl ve Matofin örneklerinin sinyal şiddetleri normalize edilerek doz cevap grafikleri oluşturulmuştur. Şekil 4.3' te MHCl örneğinin ve şekil 4.4' te ise Matofin örneğinin doz cevap grafikleri görülmektedir. Doza karşılık gelen deneysel sinyal şiddeti verileri I , fit sonucu elde edilen teorik sinyal şiddetleri ise I^* ile gösterilmiştir.



Şekil 4.3. MHCl örneklerinin doz cevap grafiği



Şekil 4.4. Matofin örneklerinin doz cevap grafiği

Doz cevap grafikleri belirtilen matematiksel fonksiyonları kullanılarak, OriginPro 2015 programı ile fit edilmiştir. Uygun eğri denklemini belirlemek için iki örneğin de doz cevap grafiklerinden de görüldüğü gibi sinyal şiddeti en yüksek olan diğer bir deyişle radyasyona daha duyarlı olan I₂ piki dikkate alınmıştır. (Çolak Pembegül, 2003; Polat ve Korkmaz, 2005, 2006).

MHCl ve Matofin örnekleri için elde edilen bulgular sırasıyla çizelge 4.1 ve çizelge 4.2' de verilmiştir. I EPR sinyal şiddetini, D örneğin soğurduğu radyasyon dozunu, diğer parametreler ise nümerik katsayıları ifade eder.

Çizelge 4.1. MHCl örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları

Matematiksel fonksiyonlar	I ₁ nolu pik	I ₂ nolu pik	I ₃ nolu pik
Lineer fonksiyon $I = a + bD$	a=0.05665 b=0.02313 $r^2 = 0.94841$	a=0.07849 b=0.03912 $r^2 = 0.95904$	a=0.04866 b=0.02019 $r^2 = 0.95172$
2.dereceden polinomal fonksiyon $I = c + dD + qD^2$	c= -0.04143 d=0.04379 q= -7.4665×10^{-4} $r^2 = 0.98758$	c= -0.06475 d=0.0693 q= -0.00109 $r^2 = 0.98798$	c= -0.03423 d=0.03766 q= -6.31048×10^{-4} $r^2 = 0.98858$
Güç fonksiyonu $I = fD^g$	f=0.0501 g=0.78109 $r^2 = 0.96723$	f=0.07614 g=0.80997 $r^2 = 0.97316$	f=0.04328 g=0.78404 $r^2 = 0.96979$
Üssel fonksiyon $I = h(1 - e^{-jD})$	h=0.94859 j=0.04029 $r^2 = 0.98199$	h=1.74751 j=0.03439 $r^2 = 0.98409$	h=0.83692 j=0.03954 $r^2 = 0.98366$
Çift üssel fonksiyon $I = ke^{lD} + me^{nD}$	k=0.02351 l= -5.68328×10^{-70} m=0.03314 n= -6.7161×10^{-65} $r^2 = -5.92811$	k=0.03293 l= -1.1477×10^{-68} m=0.04556 n= -4.29188×10^{-63} $r^2 = -5.97372$	k=0.02068 l= -1.09611×10^{-69} m=0.02798 n= -1.53019×10^{-64} $r^2 = -5.94231$
Çift üssel fonksiyon $I = p(1 - e^{-sD}) + y(1 - e^{-tD})$	p=0.47429 s=0.04029 y=0.47429 t=0.04028 $r^2 = 0.96998$	p=0.87375 s=0.03438 y=0.87375 t=0.03439 $r^2 = 0.97348$	p=0.41846 s=0.03954 y=0.41846 t=0.03953 $r^2 = 0.97276$

Çizelge 4.2. Matofin örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları

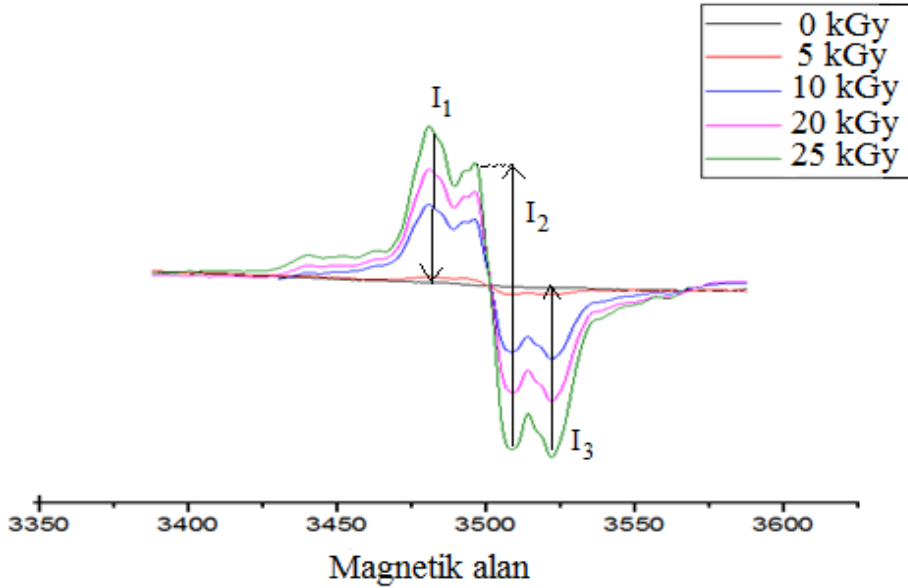
Matematiksel fonksiyonlar	I_1 nolu pik	I_2 nolu pik	I_3 nolu pik
Lineer fonksiyon $I = a + bD$	a=0.04052 b=0.0158 $r^2 = 0.92911$	a=0.07833 b=0.03819 $r^2 = 0.92034$	a=0.0322 b=0.0134 $r^2 = 0.9249$
2.dereceden polinomal fonksiyon $I = c + dD + qD^2$	c= -0.02148 d=0.02886 q= -4.71999× 10^{-4} $r^2 = 0.95523$	c= -0.07435 d=0.07036 q= -0.00116 $r^2 = 0.94556$	c= -0.02455 d=0.02536 q= -4.3203 × 10^{-4} $r^2 = 0.95696$
Güç fonksiyonu $I = fD^g$	f=0.03505 g=0.77488 $r^2 = 0.94793$	f=0.07619 g=0.80232 $r^2 = 0.93676$	f=0.02891 g=0.78171 $r^2 = 0.94415$
Üssel fonksiyon $I = h(1 - e^{-jD})$	h=0.6418 j=0.04124 $r^2 = 0.96059$	h=1.6348 j=0.03668 $r^2 = 0.94922$	h=0.54588 j=0.04056 $r^2 = 0.95859$
Çift üssel fonksiyon $I = ke^{lD} + me^{nD}$	k=0.02581 l= -2.29942× 10^{-69} m=0.01472 n= -3.45545× 10^{-61} $r^2 = -5.84529$	k=0.28819 l= -9.40549× 10^{-112} m=0.25391 n= -9.71557 × 10^{-116} $r^2 = -1$	k= -0.35088 l= -0.08976 m= -19.65963 n=- 1.5898×10^{-63} $r^2 = -5.92104$
Çift üssel fonksiyon $I = p(1 - e^{-sD}) + y(1 - e^{-tD})$	p=0.3209 s=0.04123 y=0.3209 t=0.04123 $r^2 = 0.93432$	p=0.8174 s=0.03667 y=0.8174 t=0.03668 $r^2 = 0.91536$	p=0.27294 s=0.04055 y=0.27294 t=0.04057 $r^2 = 0.93098$

Elde edilen korelasyon katsayılarına göre; $MHCl$ için en iyi fit sonucunun ikinci dereceden polinomal fonksiyon ve Matofin için de üssel fonksiyon olduğu görülmektedir.

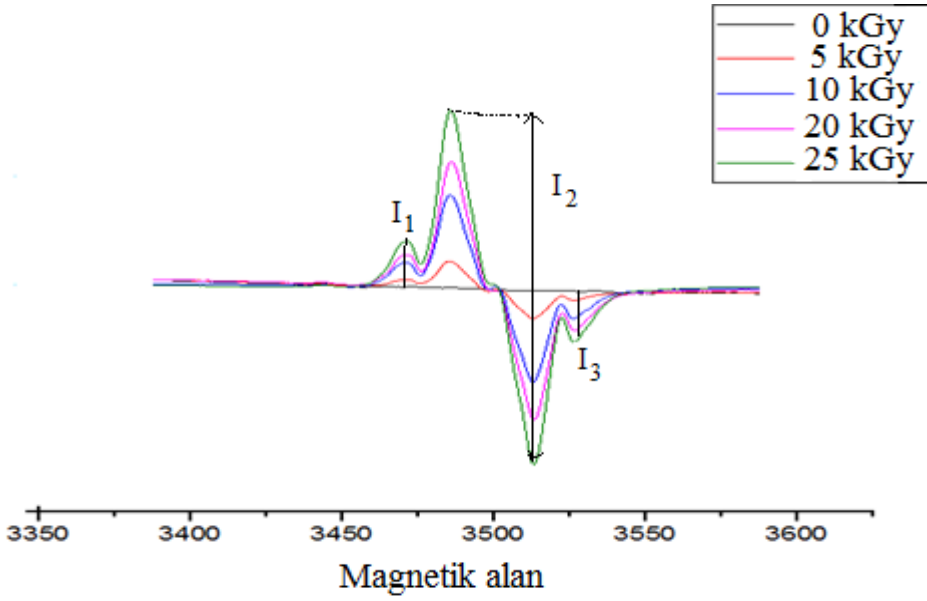
Her iki örneğin doz cevap eğrilerinden; I_2 pikinin eğiminin I_1 ve I_3 pikinin eğimine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Bu nedenle radyasyon verimleri farklı olan iki farklı radikal türün EPR spektrumuna katkı sağladığı düşünülebilir (Çolak Pembegül, 2003; Polat ve Korkmaz, 2005, 2006).

4.2. İbuprofen Etken Maddesi, İbu 600 ve NCF Tabletler için Elde Edilen Bulgular

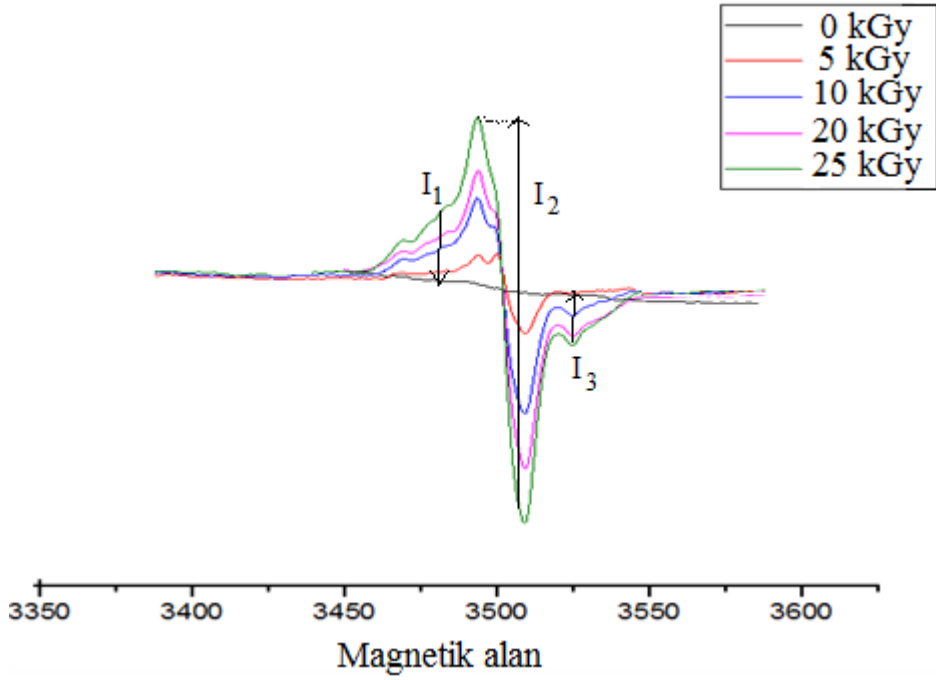
İşinlanmamış ve işinlanmış örneklerin EPR spektrumları ibuprofen için şekil 4.5' te, İbu 600 için şekil 4.6 ve NCF örnekleri için şekil 4.7' de verilmiştir. İşinlanmamış örneklerde sinyal gözlenmezken, işinlanmış örneklerin spektrumunda doz artışı ile artan bir EPR sinyali gözlenmiştir.



Şekil 4.5. İşinlanmış ve işinlanmamış ibuprofen örneklerinin EPR spektrumları



Şekil 4.6. Işınlanmış ve ışınlanmamış İbu 600 örneklerinin EPR spektrumları



Şekil 4.7. Işınlanmış ve ışınlanmamış NCF örneklerinin EPR spektrumları

İbuprofen etken maddesinin spektrum çizgilerinin diğer iki örneğe göre daha belirgin olup ayrıca bu üç pik haricinde sağında ve solunda zayıf piklerin oluştuğu görülmüştür. İbuprofen etken maddesini içeren diğer iki ilacın spektrumlarında ise zayıf piklerin ortadan kalktığı görülmektedir. Bu farklılığın nedeni, ilaçların elde edilmiş aşamasındaki bazı katışıklıklar olabilir. Ayrıca NCF örneğinin etken madde olarak ibuprofenin yanı sıra PHCl içermesi de spektrumun farklılaşmasının nedeni olarak görülebilir. Bu durum ışınlama sonucu, ibuprofen ve İbu 600 örneklerinde oluşan radikallere ek olarak farklı radikallerinde spektruma katkı sağladığını gösterir veya farklı çekirdek gruplarıyla etkileşmelerin gerçekleştiği düşünülebilir. Özellikle de NCF örneği daha karmaşık bir EPR spektrumuna sahiptir. Burada ışınlama dozunun artışıyla, I_1 ve I_3 piklerinin I_2 piki içerisinde kaybolmuş olduğu söylenebilir.

Üç örneğinde spektrumunda görülen merkezdeki I_2 nolu piklerin sinyal şiddetleri tepeden tepeye ölçüm alınarak, I_1 ve I_3 nolu piklerin sinyal şiddetleri taban çizgisi esas alınarak hesaplanmıştır. Burada verilen değerler, 25 kGy dozda ışınlanmış örneklerin ölçümleridir. İbuprofen örneği için $I_1 = 0.893 \times 10^6$; $I_2 = 1.632 \times 10^6$; $I_3 = 0.992 \times 10^6$ olarak tespit edilmiştir. İbu 600 örneği için $I_1 = 0.415 \times 10^6$; $I_2 = 3.165 \times 10^6$; $I_3 = 0.487 \times 10^6$ olarak tespit edilmiştir. NCF örneği için ise $I_1 = 0.381 \times 10^6$; $I_2 = 0.776 \times 10^6$; $I_3 = 0.145 \times 10^6$ olarak tespit edilmiştir. Üç örneğin de spektrumunda görülen I_2 pikinin sinyal şiddetinin diğer piklere göre daha fazla olması radyasyona daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle ölçüm duyarlılığı açısından I_2 pikinden elde edilen veriler dikkate alınmıştır. Örneklerin sinyal şiddeti verileri kıyaslandığında, İbu 600 örneğinin diğer iki örneğe göre radyasyona daha duyarlı olduğu görülmüştür. Ayrıca tüm örneklerin sinyal şiddeti verileri kıyaslandığında MHCl örneğinin radyasyona daha duyarlı olduğu söylenebilir.

İbuprofen etken maddesi için EPR spektrumundan elde edilen spektroskopik yarıma çarpanları; $g_1=2.01385 \pm 0.0005$; $g_2=2.00205 \pm 0.0037$; $g_3=1.99017 \pm 0.0006$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca ışınlanmış ibuprofen örneğinin EPR spektrumu yaklaşık olarak 40 G luk bir magnetik alan bölgesine yayılmıştır ve merkezdeki I_2 nolu pik 14 G değerinde yarı çizgi genişliğine sahiptir.

Işınlanmış İbu 600 örneklerinin EPR spektrumu yaklaşık 56 G luk magnetik alan bölgesinde yayılım gösterirken, merkezdeki I_2 nolu pik 27 G değerinde yarı çizgi

genişliğine sahiptir. İbu 600 örneğinin EPR spektrumundan elde edilen spektroskopik yarımla çarpanları; $g_1=2.01904 \pm 0.0002$; $g_2=2.00374 \pm 0.0023$; $g_3=1.98738 \pm 0.0088$ olarak belirlenmiştir. İbu 600 örneğinin g değerleri ibuprofen örneği için elde edilen sonuçlarla yakın değerler göstermiştir.

NCF maddesinin EPR spektrumundan elde edilen spektroskopik yarımla çarpanları; $g_1=2.0059 \pm 0.0001$; $g_2=2.00117 \pm 0.0001$; $g_3=1.98805 \pm 0.0006$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca ışınlanmış NCF örneklerinin EPR spektrumu yaklaşık olarak 56 G luk bir magnetik alan bölgesine yayılmıştır ve merkezdeki I_2 nolu pik 15 G değerinde yarı çizgi genişliğine sahiptir.

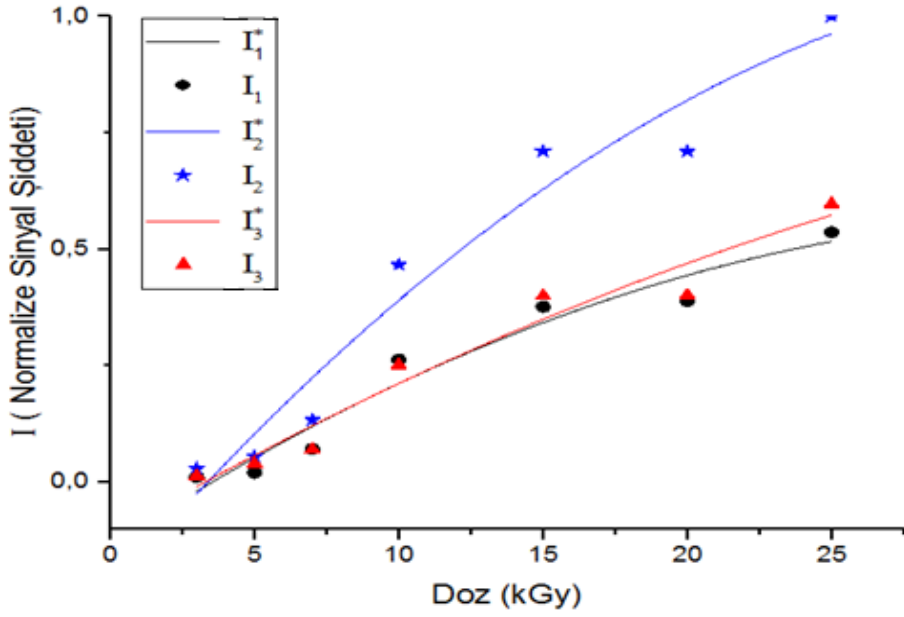
Bu örneklerin molekül yapılarında $-COOH$ bulunmaktadır. Literatürde yapılan araştırma sonucu C merkezli radikallere özgü olan $g=2.005$ ve $g=2.0046$ spektroskopik yarımla çarpanı değerlerinin bu çalışmanın bulgularıyla uyuşmasından dolayı oluşan radikallerin C merkezli radikaller olabileceği düşünülmektedir (Damian vd., 2005a; Dicle, 2012).

Daiman vd. (2005a) aromatik halka içeren bileşiklerin ışınlanması sonucunda, C ve OH arasındaki bağın koparak R-COO- tipi radikallerin oluştuğunu söylemektedir. Bundan dolayı yapısında aromatik halka barındıran bu 3 örnek için bu tip radikallerin oluştuğu söylenebilir.

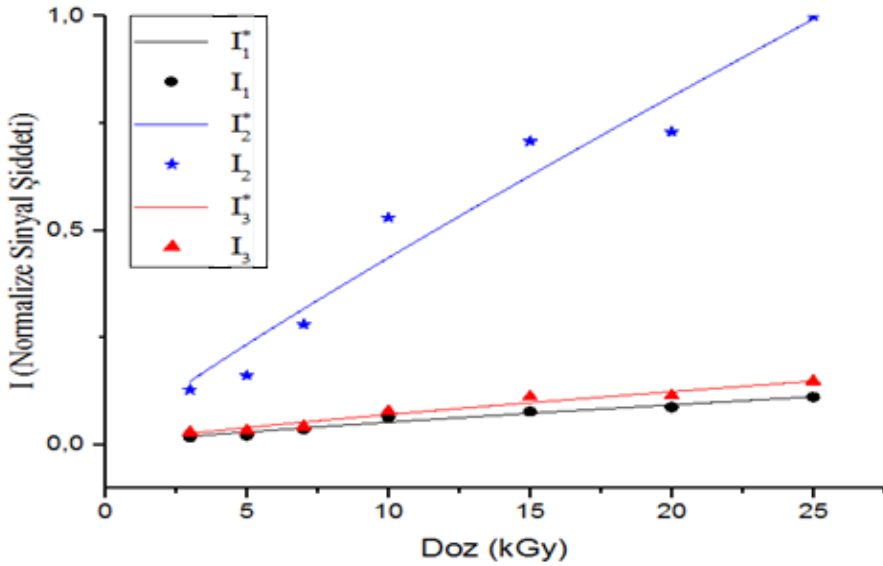
Bir başka çıkarım ise ibuprofen ve İbu 600 örneklerinin ışınlanmasıyla yine C merkezli başka bir radikal oluşabileceği yönündedir. NS için yapılan bir çalışmada EPR spektrumuna $g=2.0057 \pm 0.0008$ tek rezonans çizgili karbondioksit iyonik radikali (CO_2) katkı sağlamıştır. 2 örnek için elde edilen g değerleri ile literatürde gösterilen bu g değerlerinin benzer olması CO_2 iyonik radikalinin oluşabileceği yönündedir (Polat ve Korkmaz, 2003).

NCF örneğinin EPR spektrumunda sinyallerin üst üste binmesi nedeniyle radikallerin çözülmesi oldukça zordur.

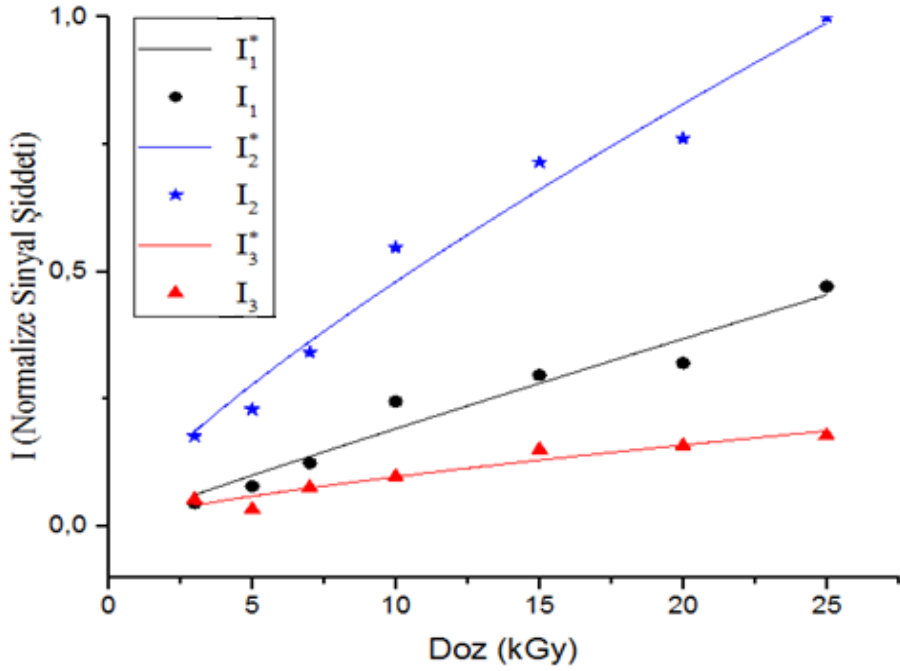
Şekil 4.8' de ibuprofen, şekil 4.9' da İbu 600 ve şekil 4.10' da NCF örnekleri için oluşturulan doz cevap grafikleri verilmiştir. Grafikler fit edilerek uygun eğri denklemleri belirlenmiştir. Doza karşılık gelen deneysel sinyal şiddeti verileri I, fit sonucu elde edilen teorik sinyal şiddetleri ise I^* ile gösterilmiştir.



Şekil 4.8. İbuprofen örneklerinin doz cevap grafiği



Şekil 4.9. İbu 600 örneklerinin doz cevap grafiği



Şekil 4.10. NCF örneklerinin doz cevap grafiği

Her üç örnek için elde edilen doz cevap eğrileri yorumlandığında, her bir pikin eğimi göz önünde bulundurularak ışınlama sonucu radyasyon verimleri farklı olan en az iki farklı radikal türün olduğu söylenebilir (Çolak Pembegül, 2003; Polat ve Korkmaz, 2005, 2006).

Fit sonuçları ibuprofen için çizelge 4.3, İbu 600 için çizelge 4.4 ve NCF için çizelge 4.5' te verilmiştir.

Çizelge 4.3. İbuprofen örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları

Matematiksel fonksiyonlar	I ₁ nolu pik	I ₂ nolu pik	I ₃ nolu pik
Lineer fonksiyon $I = a + bD$	a= -0.06026 b=0.02457 $r^2 = 0.92459$	a=-0.10563 b=0.04521 $r^2 = 0.92813$	a= -0.06983 b=0.0266 $r^2 = 0.94163$
2.dereceden polinomal fonksiyon $I = c + dD + qD^2$	c= -0.13625 d=0.04058 q= -5.78499 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.93286$	c= -0.23169 d=0.07177 q= -9.5969 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.93228$	c= -0.11484 d=0.03608 q= - 3.4262×10^{-4} $r^2 = 0.93527$
Güç fonksiyonu $I = fD^g$	f=0.01296 g=1.16423 $r^2 = 0.90474$	f=0.02429 g=1.16077 $r^2 = 0.9108$	f=0.01163 g=1.22368 $r^2 = 0.92553$
Üssel fonksiyon $I = h(1 - e^{-jD})$	h= -1.4297 j= -0.01287 $r^2 = 0.89628$	h=-2.62577 j= -0.01299 $r^2 = 0.90293$	h= -0.81906 j= -0.02184 $r^2 = 0.91655$
Çift üssel fonksiyon $I = ke^{lD} + me^{nD}$	k= -0.02874 l=2.171242 $\times 10^{-37}$ m=0.02668 n= -8.5707 $\times 10^{-120}$ $r^2 = -1$	k=-7.91272 $\times 10^{-4}$ l= -1.0041 $\times 10^{-133}$ m=7.91271 $\times 10^{-4}$ n= 1.51885 $\times 10^{-5}$ $r^2 = 0.88022$	k=1.30244 l=-5.729 $\times 10^{-107}$ m= -1.42354 n= -0.02675 $r^2 = 0.91412$
Çift üssel fonksiyon $I = p(1 - e^{-sD}) + y(1 - e^{-tD})$	p=-1.24633 $\times 10^{-7}$ s=0 y=1.24633 $\times 10^{-7}$ t=0 $r^2 = -4.07334$	p=-3.45908 $\times 10^{-6}$ s=0 y=-3.45908 $\times 10^{-6}$ t=0 $r^2 = -4.15769$	p= - 5.2183×10^{-5} s=0 y=- 5.2183×10^{-5} t=0 $r^2 = -4.01214$

Çizelge 4.4. İbu 600 örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları

Matematiksel fonksiyonlar	I ₁ nolu pik	I ₂ nolu pik	I ₃ nolu pik
Lineer fonksiyon $I = a + bD$	a=0.00779 b=0.00426 $r^2 = 0.94621$	a=0.02946 b=0.03919 $r^2 = 0.94089$	a=0.01218 b=0.00556 $r^2 = 0.94737$
2.dereceden polinomal fonksiyon $I = c + dD + qD^2$	c= -0.0051 d=0.00698 q= -9.81825 $\times 10^{-5}$ $r^2 = 0.95925$	c= -0.07326 d=0.06084 q= -7.82017 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.94588$	c=-9.52285 $\times 10^{-4}$ d=0.00833 q=-9.99441 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.95035$
Güç fonksiyonu $I = fD^g$	f=0.00788 g=0.82428 $r^2 = 0.95739$	f=0.05522 g=0.89749 $r^2 = 0.94629$	f=0.01081 g=0.81373 $r^2 = 0.9549$
Üssel fonksiyon $I = h(1 - e^{-jD})$	h= -1.2589 $\times 10^{-2}$ j= -3.74988 $\times 10^{-5}$ $r^2 = 0.92739$	h=-7.1575 $\times 10^{-2}$ j=-5.71628 $\times 10^{-5}$ $r^2 = 0.93766$	h=-1.4113 $\times 10^{-2}$ j=-4.4487 $\times 10^{-5}$ $r^2 = 0.92037$
Çift üssel fonksiyon $I = ke^{lD} + me^{nD}$	k=-7.3221 $\times 10^{-3}$ l= -1.12862 $\times 10^{-113}$ m=-7.3221 $\times 10^{-3}$ n=5.81866 $\times 10^{-7}$ $r^2 = 0.91036$	k=-1.20624 $\times 10^{-5}$ l= -3.24909 $\times 10^{-7}$ m=1.20624 $\times 10^{-5}$ n= -4.2254 $\times 10^{-149}$ $r^2 = 0.90149$	k=-3.4245 $\times 10^{-3}$ l= -1.035 $\times 10^{-149}$ m=3.4245 $\times 10^{-3}$ n=1.623 $\times 10^{-6}$ $r^2 = 0.91229$
Çift üssel fonksiyon $I = p(1 - e^{-sD}) + y(1 - e^{-tD})$	p=-6.01527 $\times 10^{-6}$ s=0 y=-6.01527 $\times 10^{-6}$ t=0 $r^2 = -7.51506$	p= -6.60959 $\times 10^{-5}$ s=0 y=-6.60959 $\times 10^{-5}$ t=0 $r^2 = -6.52381$	p=-2.3996 $\times 10^{-6}$ s=0 y=-2.3996 $\times 10^{-6}$ t=0 $r^2 = -7.86096$

Çizelge 4.5. NCF örneklerinin fit sonuçlarından elde edilen nümerik parametreler ve korelasyon katsayıları

Matematiksel fonksiyonlar	I ₁ nolu pik	I ₂ nolu pik	I ₃ nolu pik
Lineer fonksiyon $I = a + bD$	a=0.00534 b=0.01816 $r^2 = 0.94169$	a=0.09333 b=0.03677 $r^2 = 0.95675$	a=0.02627 b=0.00662 $r^2 = 0.9035$
2. dereceden polinomal fonksiyon $I = c + dD + qD^2$	c= -0.02258 d=0.02405 q= -2.12533 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.93392$	c= 0.00283 d=0.05574 q= -6.88944 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.9637$	c=0.00104 d=0.01194 q= - 1.9217 $\times 10^{-4}$ $r^2 = 0.91978$
Güç fonksiyonu $I = fD^g$	f=0.02192 g=0.94167 $r^2 = 0.94369$	f=0.07816 g=0.78826 $r^2 = 0.96763$	f=0.01866 g=0.71618 $r^2 = 0.91925$
Üssel fonksiyon $I = h(1 - e^{-jD})$	h=1.99765 j=0.01022 $r^2 = 0.9447$	h=-1.28284 $\times 10^{-3}$ j=-3.28869 $\times 10^{-5}$ $r^2 = 0.92004$	h=0.25416 j=0.05041 $r^2 = 0.93159$
Çift üssel fonksiyon $I = ke^{lD} + me^{nD}$	k= -0.93168 l= -0.02856 m=0.089953 n= -7.7523 $\times 10^{-139}$ $r^2 = 0.91388$	k=-6.5642 $\times 10^{-4}$ l= -1.34195 $\times 10^{-152}$ m=6.56421 $\times 10^{-4}$ n= 5.586 $\times 10^{-7}$ $r^2 = 0.92792$	k=0.07728 l= -1.51 $\times 10^{-107}$ m=0.02367 n= - 1.08 $\times 10^{-148}$ $r^2 = -1.02411$
Çift üssel fonksiyon $I = p(1 - e^{-sD}) + y(1 - e^{-tD})$	p=38.51762 s=0.0003 y=0.10171 t=0.0571 $r^2 = 0.9081$	p=-0.00198 s=0 y=-0.00198 t=0 $r^2 = -8.37064$	p=0.12708 s=0.0504 y=0.12708 t=0.0504 $r^2 = 0.88599$

Elde edilen korelasyon katsayılarına bakılarak, ibuprofen etken maddesinin ikinci dereceden polinomal fonksiyon ile, İbu 600 ve NCF örneklerinin ise güç fonksiyonu ile daha iyi fit edildiği görülmektedir.

5. SONUÇ

Yapılan araştırmalar, ilaç ve ilaç etken maddelerinin klasik sterilizasyon yöntemlerinde öngörülen sıcaklıklarda bozunmaya uğrayabildiği ve bu nedenle sıcaklığı yükseltmeyen soğuk bir teknik olan radyosterilizasyon yönteminin daha kullanılabilir olduğunu gösterir. Fakat sterilizasyon işleminde bileşiklerin yapısının bozulmaması veya bileşiğe minimum düzeyde zarar verilmesi hedeflenmektedir. Bunun için işınlama işlemi sonrası ortaya çıkan ara ürünlerin türlerinin, yapılarının, kararlılıklarının ve miktarlarının tespit edilmesi gerekir. EPR bu amaç doğrultusunda kullanılabilir bir yöntemdir. İlaç ve ilaç hammaddelerinin güvenli bir şekilde işınlama ile sterilize edilmesinde alişılagelmiş olan 25 kGy doz miktarının uygulanabilir olduğu görülmüştür fakat bu var sayımlar örneklerin sterilize olduğuna dair bir bilgi içermemektedir. Bu bilgiler ames testi, stres testi ve kromatografik deneyler ile elde edilebilir (Basly, 1996a, b; Gibella, 2000; Damian, 2005a; Katusin, 2005; Wassel, 2012).

Bu tez çalışmasında, araştırılan ilaç ve ilaç etken maddelerinin EPR yöntemiyle incelenmesi sonucu işınlanıp işınlanmadığı tespit edilmiştir. Işınlanmamış rnekler genellikle EPR sinyali göstermezler fakat güneş işınları ve ultraviole işınlardan dolayı çok küçük singlet çizgiler görülebilir (Gibella vd., 2000). Elde edilen deneysel sonuçlar bu yorumu desteklemiştir. Işınlanmamış örneklerin spektrumu sinyal vermemiştir. Fakat işınlama sonucu oluşan radikallerin getirdiği katkıdan dolayı EPR sinyalleri görülmüştür.

İlaç rneklerinin spektrumdan elde edilen sinyal şiddetleri kıyaslanarak, Metformin örneğinin radyasyona karşı duyarlılığının diğer dört örneğe göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Radyasyon duyarlılıkları sırasıyla; MHC1 > İbu 600 > Matofin > İbuprofen > NCF olarak belirlenmiştir.

Işınlama sonucu örneklerin yarı çizgi genişliği ve g değerlerinde radyasyon dozuna bağlı olarak kayda değer bir değişim görülmemiştir. Ayrıca EPR spektrum şeklinde de doza bağlı bir değişim yoktur. Sinyal şiddetlerinin doz miktarına bağlı olarak artış göstermesinin nedeni, radyasyon dozuyla artan serbest radikal sayıdır. Örneklerin fit sonuçlarına bakıldığında, ibuprofen ve metformin etken maddeleri için 2. dereceden polinomal fonksiyon, Matofin için üssel fonksiyon,

İbu 600 ve NCF tabletler için güç fonksiyonunun en iyi uyumu verdiği görülmüştür.

MHCl ve Matofin örneklerinin ışınlaması sonucu elde edilen bulguların birbirleriyle benzerlik göstermesi, iki örnekte de oluşan radikal türlerinin aynı olduğu yönündedir. İbuprofen etken maddesi ve bu etken maddeyi içeren bileşiklerin yapısındaki karboksil grubunun varlığı ile kabon merkezli radikallere özgü olan g değerlerinin benzerlik göstermesi, oluşan radikalın C merkezli olma ihtimalini vermiştir. İbuprofen ve İbu 600 örneklerinden elde edilen verilerin benzer olması, benzer radikallerin oluşabileceği yönündedir. Fakat spektrum şeklinde görülen farklılıkların, ilaç formuna dönüştürülürken neden olan katışıklıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu nedenle de İbu 600 örneğinin EPR spektrumuna, ibuprofenin ışınlamasıyla oluşan radikallere ek olarak farklı radikal gruplarının da katkı sağladığı söylenebilir. Aynı şekilde NCF tabletlerin, ibuprofen etken maddesinin yanı sıra PHCl etken maddesini içermesinden dolayı, NCF spektrumunun şeklinde farklılaşmaya neden olduğu düşünülmüştür. Bunun sonucu olarak farklı radikal gruplarının veya farklı çekirdek etkileşmelerinin olduğu düşünülebilir. Bu çalışmada, ışınlama sonucu oluşan serbest radikallerin kimyasal yapıları ve oluşumları hakkında kesin bilgiler elde edilememiştir.

Kesin bir sonuç söyleyebilmek için araştırmaların simülasyon çalışmalarıyla desteklenmesi gerekir (Gibella vd., 2000).

KAYNAKLAR

- Akpolat, M. 2000. Alkolün Oluşturduğu Serbest Radikaller Üzerine İbuprofen ve Erusik Asidin Etkileri. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 88, Edirne.
- Aleksieva, K., Lagunov, O., Dimov, K., Yordanov, N. D. 2011. EPR Study on Non-And Gamma-Irradiated Herbal Pills. **Radiation Physics and Chemistry**, 80: 767-770.
- Alkan, H. 2011. Gama Sterilizasyonun Kullanımı ve Denetimi. **7. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi**, (16-20 Mart 2011), 279-284, Antalya.
- Altıntaş, A. 2013. Organik Kimya Ders Notları-Sterokimya. Ankara Üniversitesi, 32.
- Ambroz, H.B., Kornacka, E.M., Marciniak, B., Ogradowczyk, M., Przybytniaka, G.K. 2000. EPR Study of Free Radicals in Some Drugs Gamma Irradiated in the Solid State. **Radiation Physics and Chemistry**, 58: 357-366.
- Anonim, 2011. Teknik Rapor-25 kGy Sterilizasyon Dozunun (VD_{max} 25 Metodu ile) Geçerlenmesi. Türkiye Atom Enerjisi Kurumu, Ankara.
- Anonim. (03. 06. 2016). İbuprofen, [[http:// www. sigmaaldrich. com / catalog / product/sial/i7905](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/i7905) lang = en®ion = tr], Erişim Tarihi: 08.03. 2016.
- Anonim. (26. 04. 2016). Der g-factor von hochgeladenen ionen, [<https://www.mpi-hd.mpg.de/blaum/gfactor/silicon/index.de.html>], Erişim Tarihi: 08.03. 2016.
- Apaydın, F. 1996. Magnetik Rezonans. Hacettepe Üniversitesi Yükseköğretim Kurulu Yayınları, 599, Ankara.

- Aydas, C., Polat, M., Korkmaz, M. 2008. Identification and Dosimetric Features of Gamma-Irradiated Cefadroxil by Electron Spin Resonance. **Radiation Physics and Chemistry**, 77: 79-86.
- Aygün, E., Zengin, M. 2005. Atom ve Molekül Fiziği. Bilim Yayınları, 273, Ankara.
- Bal, M. O. 2013. Gallik Asit ve Esterlerinin Radyasyon Duyarlıklarının Elektron Spin Rezonans (ESR) Spektroskopisi ile İncelenmesi. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 56, Balıkesir.
- Basly, J.P., Basly I, and Bernard M. 1998b. Electron Spin Resonance of Irradiated Ascorbic Acid: Dosimetry and Influence of Powder Fineness. **Analytica Chimica Acta**, 372: 373-378.
- Basly, J.P., Basly, I., Bernard, M. 1998a. Influence of Radiation Treatment on Dobutamine. **International Journal of Pharmaceutics**, 170: 265-269.
- Basly, J.P., Basly, I., Bernard, M. 1998d. ESR Spectroscopy Applied to the Study of Pharmaceuticals Radiosterilization: Cefoperazone. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 17: 871-875.
- Basly, J.P., Duroux, J.L., Bernard, M. 1996a. Gamma Irradiation Sterilisation of Orciprenaline and Fenoterol. **International Journal of Pharmaceutics**, 142: 125-128.
- Basly, J.P., Duroux, J.L., Bernard, M. 1996b. Radiosterilization Dosimetry by ESR Spectroscopy: Application to Terbutaline. **International Journal of Pharmaceutics**, 142: 247-249.
- Basly, J.P., Longy, I., Bernard, M. 1997a. Influence of Radiation Treatment on Two Antibacterial Agents and Four Antiprotozoal Agents: ESR Dosimetry. **International Journal of Pharmaceutics**, 154: 109-113.
- Basly, J.P., Longy, I., Bernard, M. 1997b. ESR Identification of Radiosterilized Pharmaceuticals: Latamoxef and Ceftriaxone. **International Journal of Pharmaceutics**, 158: 241-245.

- Basly, J.P., Longy, I., Bernard, M. 1998c. Radiosterilization Dosimetry by Electron Spin Resonance Spectroscopy: Cefotetan. **Analytica Chimica Acta**, 359: 107–113.
- Bayraktar, M. 1998. Diabetes Mellitusun Güncel Tedavisi-II Oral Hipoglisemikler. **İç Hastahkları Dergisi**, 5: 406-415.
- Bıyık, M. 2005. Ülkemizde Çıkarılan Doğal Zeolit ve Kil Mineralleri Üzerine EPR İncelemesi. Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 62, Samsun.
- Bilgin, A. A. 1995. Organik Kimya Nomenklaturü. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 248, Ankara.
- Bozkurt, E. 2008. Bazı Tetrametilamonyum Tuzlarının EPR Tekniği ile İncelenmesi. Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 152, Samsun.
- Bozkurt, S. 2011. Yeni Kiral β -Hidroksi Amin ve Kaliks[4]Aren Türevlerinin Sentezi, Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 203, Konya.
- Büyüm, M. 2007. Elektron Spin Rezonans (ESR) Yöntemi ile Geriye Dönük Dozimetre Çalışmaları. Gazi Üniveritesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 64, Ankara.
- Can, C. 2011. Bazı Tıbbi ve Biyolojik Bileşiklerde Işınlamayla Oluşan Hasarlar. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 73, Konya.
- Ceylan, Y. 2014. Organik ve İnorganik Malzemeler Üzerindeki Radyasyon Etkilerinin EPR Yöntemiyle Analiz Edilmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 88, Konya.
- Çalışkan, B. 2006. Gama Işınlamalarının Kimyasal ve Biyokimyasal Örneklerde Oluşturduğu Serbest Radikal Hasarlarının, Elektron Spin Rezonans ve Simülasyon Yöntemiyle Belirlenmesi ve Antioksidanların Radikal

- Hasarları Üzerine Olan Söndürücü Etkilerinin İncelenmesi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 134, Ankara.
- Çam, S.T., Polat, M., Korkmaz, M. 2009. Radiosensitivity and Dozimetric Features of Sultamisilin Tosylate: An ESR Study. **Radiation Effects and Defects in Solids**, 164: 90-100.
- Çolak Pembegül, Ş. 2003. Işınlama İle Bazı İlaç Ve İlaç Hammaddelerinde Oluşan Ara Ürünlerin Özelliklerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 144, Ankara.
- Çolak, Ş., Korkmaz, M. 2003. Investigation of Structural and Dynamic Features of the Radicals Produced in Gamma İrradiated Sulfanilamide: An ESR Study. **International Journal of Pharmaceutics**, 267: 49-58.
- Damian, G., Miclăus, V. 2005b. Study of Free Radicals in Gamma-Irradiated Metoclopramid Using Spin Trapping ESR Spectroscopy. **Romanian Journal of Biophysics**, 15: 121–126.
- Damian, G., Schmutzer, G., Petrisor, D., Miclăus, V., Simon, S. 2005a. Electron Spin Resonance Studies of Gamma-Irradiated B₃ Vitamin. **Romanian Journal of Biophysics**, 15: 23-28.
- Dicle, I. Y. 2012. Bazı İlaçlarda ve Amino Asit Bileşiklerinde Gama ışınları ile Oluşturulmuş Yapısal Bozuklukların Cinsinin ve Yarı Ömrünün EPR Tekniği ile Belirlenmesi. Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 123, Diyarbakır.
- Dündar Bozdağ, O. 1998. Antidiyabetik Etkili Yeni Bazı Kimyasal Bileşikler Üzerinde Araştırmalar. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 242, Ankara.
- Erbaş, M., Şekerci, H. 2011. Serbest Radikallerin Önemi ve Gıda İşleme Sırasında Oluşumu. **The Journal of Food**, 36: 349-356.

- Eren, K. 2012. Elektron Spin Rezonans (ESR) Tekniği ile Gölsele Gastropoda Kavkılarının tarihlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 88, İzmir.
- Gibella, M., Crucq, A.S., Tilquin, B., Stocker, P., Lesgards, G. 2000. Electron Spin Resonance Studies of Some Irradiated Pharmaceuticals. **Radiation Physics and Chemistry**, 58: 69-76.
- Gökşen Salgın, U., Kelekcı Gökhan, N. 2010. Antiinflatuvar Tedavide Yeni Bir Yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-Lipooksijenazın Dual İnhibitörleri. **Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi**, 30: 81-118.
- Gündüz, Z. 2012. Bazı Yaygın Kullanılan Steroid Olmayan Antienflatuar İlaçların Antibakteriyel Aktivitelerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 105, Çanakkale.
- Katusin, B. Razem., Hamitouch, K., Maltar, N.-Strmecki., Kos, K.,Pucic, I., Britvic, S.- Budicin., Razem, D. 2005. Radiation Sterilization of Ketoprofen. **Radiation Physics and Chemistry**, 73, 111-116.
- Köseoğlu, R., Köseoğlu, E., Köksal, F. 2003. Electron Paramagnetic Resonance of Some Gamma-Irradiated Drugs. **Applied Radiation and Isotopes**, 58: 63-68.
- Mahmuti, N. 2011. Türkiye Cumhuriyeti Piyasasında Mevcut Olmayan Metformin İçeren Uzun Etkili Oral Dozaj Şekillerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 75, İstanbul.
- Merdan, M. A. 2005. Paramanyetik Merkezlerin ve Spektroskopik Parametrelerinin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) Yöntemiyle Belirlenmesi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 89, Ankara.
- Noyanalpan, N. 1978. Farmasötik Kimyada Adlandırma. Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı (Yapı-Etki ilişkileri), Editör Ankara Üniversitesi

- Eczacılık Fakültesi Yayınları, 164, Ankara. Başkan, M.H. 2009. Karboksilli Asitlerin Elektron Paramanyetik Rezonans (EPR) Özellikleri. **Dicle Üniversitesi Ziya Gökalp Eğitim Fakültesi Dergisi**, 12: 197-201.
- Özkan, L. T. 2008. Preoperatif Olarak Uygulanan İntravenöz Parasetamol ve İbuprofen Oral Süspansiyonun Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Cerrahisi Sonrası Analjezik Etkinliği ve Güvenliği Açısından Karşılaştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 78, Konya.
- Palabıyık, İ. M., Onur, F. 2007. Bir Farmasötik Preparatta Psödoefedrin Sülfat ve Loratadin' in Kemometrik Teknikler Kullanılarak Aynı Anda Spektrofotometrik Miktar Tayinleri. **Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi**, 36: 171-182.
- Polat, M., Korkmaz, M. 2002. Kinetics of the Radicals İnduced in Gamma-İrradiated Naproxen Sodium and Apranax Applicability of ESR Technique to Monitor Radiosterilization of Naproxen Sodium-Containing Drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, 244: 169-179.
- Polat, M., Korkmaz, M. 2003. ESR Detection and Dosimetric Properties of Irradiated Naproxen Sodium. **International Journal of Pharmaceutics**, 255: 209-215.
- Polat, M., Korkmaz, M. 2005. ESR Identification of γ - İrradiated Redoxon and Determination of ESR Parameters of Radicals Produced in İrradiated Ascorbic Asit. **Analytica Chimica Acta**, 535: 331-337.
- Polat, M., Korkmaz, M. 2006. Effect of Gamma Radiation on Amloids and Its Potential for Radiosterilization. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 40: 882-888.
- Skowronska, A., Wojciechowski M., Ramos P., Pılawa B., Kruk, D. 2012. ESR Studies of Paramagnetic Centers in Pharmaceutical Materials-Cefaclor and Clarithromycin as an Example. **Acta Physica Polonica A**, 121: 514-517.

- Tepe, S. 2005. Işınlama Sonucunda Beta-Laktam Grubu Bazı Antibiyotiklerde Oluşan Ara Ürünlerin ESR Yöntemi ile İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 98, Ankara.
- Türker, N. S. 2009. Periodontolojide Kullanılan Tıbbi Cihazların (Membran, Greft Enjektör) Gama Radyasyonu ile Sterilizasyonu Üzerinde Çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 246, Ankara.
- Uçbek, A. 2012. Metforminin Nöronal Hücre Kültüründe Proliferasyon ve Apoptosis Üzerine Etkisi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 76, Bolu.
- Wassel, A.A. 2012. Electron Spin Resonance (ESR) Investigation of Gamma-Irradiated Antibiotic Azithromycin. **Journal of Advanced Scientific Research**, 3: 49-55.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Sevgi KAHRAMAN

Doğum Yeri Ve Tarihi : Aydın / 24.06.1988

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat
Fakültesi Fizik Bölümü

Yüksek Lisans Öğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri
Enstitüsü Fizik Bölümü

Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

A) Bildiriler

-Ucun, F., Kahraman, S. 2011. Hartree-Fock (HF) ve Yoğunluk Fonksiyon Teori (DFT) Metotlarıyla Salisilik Asit (SA) Molekülünün Temel Hal Konformasyonu ve Titreşim Analizi. **Türk Fizik Derneği 28. Uluslararası Fizik Kongresi**, (6-9 Eylül 2011), Bodrum.

-Horasan, N., Kahraman, S. 2014. Işınlanmış Bazı Farmasötik Maddelerin Elektron Spin Rezonans (ESR) Spektroskopisi ile İncelenmesi. **Uluslararası Lüminesans ve ESR Dozimetri Kongresi**, (27-29 Ağustos 2014), Ankara.

İLETİŞİM

E-Posta Adresi : kahraman.sevgi@gmail.com

Tarih :.././....