

BAZI ANTİBİYOTİKLERİN RADYASYONA DUYARLIKLARININ ESR YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ

Sevgi YÜRÜŞ

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Mühendisliği Bölümü, Atom ve Molekül Fiziği Anabilim Dalı

ÖZ

Farmasötiklerin sterilizasyonu için gama ışınları gibi yüksek enerjili iyonize edici radyasyon kullanımı, diğer sterilizasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında yüksek giricilik gücü, paketlenmiş ve ısıya duyarlı ürünlerde uygulanabilirliği gibi avantajlarından dolayı tercih edilmektedir. Ancak gama ışınlarının farmasötiklerin kalitesini etkileyebilecek radyolitik ara ürünler oluşturması radyosterilizasyonun bir dezavantajı olarak ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada, sıkça kullanılan sefazolin sodyum (CS) ve sulbaktam sodyum (SS) antibiyotiklerinin radyasyonla sterilize edilip edilemeyeceği araştırıldı. Bu amaca yönelik olarak gama ışınlarına tutulmuş örneklerde oluşan kökçelerin türleri, yapıları ve kinetik özellikleri Elektron Spin Rezonans (ESR) spektroskopisi kullanılarak incelendi. Işınlanmış CS dublet görünümünde bir spektrum verirken SS'nin birçok rezonans tepesine sahip ESR spektrumu verdiği belirlendi.

İncelenen örneklerin 0.5-20 mW mikrodalga gücü aralığında doyum davranışları araştırıldı. CS için yedi, SS için ise dört farklı sıcaklıkta yapılan tavlama deneylerinden hesaplanan sönüm parametreleri, spektruma katkı getiren kökçe türlerinin sönüm aktivasyon enerjilerinin hesaplanmasında kullanıldı. Örneklerin 33 gün boyunca düzenli aralıklarla spektrumları kaydedilmek suretiyle oda sıcaklığındaki kökçe sönüm özellikleri araştırıldı. CS örneğinin 90K-350 K SS'nin ise 100K-400 K sıcaklık aralığında deneysel spektrumlarında ortaya çıkan karakteristik rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin sıcaklıkla değişimleri incelendi. Oda sıcaklığı altında tersinir bir şiddet artışı gözlenirken yüksek sıcaklıklarda şiddetteki azalmanın tersinir olmadığı saptandı. Değişik doz değerlerinde ışınlanan örnekler için elde edilen doz-cevap bulgularını açıklamak

için farklı fonksiyonlar denendi ve her iki örnek için de doğrusal fonksiyona kare terim eklenerek elde edilen fonksiyonun deneysel sonuçlara en iyi uyumu sağladığı yargısına varıldı. Işınlamadan hemen sonra doz-cevap eğrilerinin doğrusal kısmından yararlanarak radyasyon dozunun CS için %3, SS için ise %4 yanılı payı ile belirlenebileceği sonucuna varıldı.

Mikrodalga doyum, doz-cevap, oda ve yüksek sıcaklıktaki sönüm bulguları birlikte değerlendirilerek spektrum benzetişim hesapları yapıldı. Bu yolla hesaplanan spektral parametre değerlerinin kullanılmasıyla oluşturulan kuramsal ESR spektrumlarının deneysel spektrumlar ile iyi bir uyum içerisinde oldukları belirlendi. Işınlama ile her iki örnek içerisinde iki farklı türde kökçe oluştuğu ancak CS'nin ve SS'nin bu kökçelerle ilgili radyasyon verimlerinin oldukça düşük olduğu ve dolayısı ile bu antibiyotiklerin radyasyonla sterilizasyonlarının olanaklı olduğu sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: ESR, sterilizasyon, radyasyonla sterilizasyon, antibiyotik, sulbaktam sodyum, sefazolin sodyum

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

INVESTIGATION OF RADIATION SENSITIVITY OF SOME ANTIBIOTICS BY ESR METHOD

Sevgi YÜRÜŞ

Hacettepe University, Department of Physics Engineering, Atom and Molecule Physics Section

ABSTRACT

Use of ionizing radiation for sterilization of pharmaceuticals is preferred because of advantages like high penetrating power, applicability on the packed and heat sensitive products when it is compared with the other sterilization methods. However the formation of radiolytic products by irradiation which may affect the quality of pharmaceuticals is one of the disadvantages of this method.

In this work, possibility of radiosterilization of commonly used cefazolin sodium (CS) and sulbactam sodium (SS) antibiotics were investigated. For this purpose, characterization of radical species produced in the samples by gamma radiation were examined by using Electron Spin Resonance (ESR) technique. While irradiated CS represent dublet ESR signal, irradiated SS exhibited an ESR spectrum with many resonance peaks.

Saturation behaviours of the samples at 0.5-20 mW microwave power range were also studied. Decay parameters calculated from annealing temperatures studies at seven different temperatures for CS and four different temperatures for SS were used to calculate the activation energies of the radicals contributing to ESR spectra. Decay features of radicals at room temperature were investigated over a storage period of 33 days by recording spectra in regular time intervals. Temperature variations of the signal intensities related to the characteristic resonance peaks of spectra were examined in the range of 90K-350 K for CS and 100K-400 K for SS. Although the increase in the signal intensities were reversible at low temperatures, at high temperatures decreases in the intensities were irreversible. Different functions were tried to elucidate experimental dose-response

curves obtained for irradiated samples at different dose values and for both sample it was found that, quadratic function described best the experimental results. It was concluded that, irradiation dose can be determined from linear part of the dose-response curves with an accuracy 3% for CS and 4% for SS.

Simulation calculations were performed by evaluating the results obtained from microwave power saturation, dose-response curves, decay rates at room and high temperatures for the samples. It was determined that theoretical ESR spectrums formed by using spectral parameters calculated in this way correlated well with experimental spectrums. It was concluded that radiation produced two different radical species in both samples and as the radiation yields of irradiated solid CS and SS were found to be low and consequently these antibiotics can be sterilized safely.

KEY WORDS: ESR, sterilization, radiation sterilization, antibiotic, sulbactam sodium, cefazolin sodium

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

TEŞEKKÜR

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

Bu tez çalışmasına yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr. Turan Özbey'e

Tez süresince her türlü öneri ve yardımlarından yararlandığım Sayın Dr. Şeyda Çolak'a

Örneklerin temini sırasında yardımlarını esirgemeyen H.Ü Eğitim Fakültesi Kimya Eğitim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Süleyman Patır'a

Işınlama çalışmaları sırasında yardımlarından dolayı Sayın Talat Aydın'a

Her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Mustafa Coşkun'a ve Manyetik Rezonans Laboratuvarı çalışanlarına

Destek ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşlerim Yalçın ve Metin'e

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZ	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Sterilizasyon Nedir?	3
2.2 Sterilizasyon Yöntemleri ve Bu Yöntemlerin Karşılaştırılması	4
2.2.1.Kuru Sıcak Hava ile Sterilizasyon	4
2.2.2 Buharla Sterilizasyon	4
2.2.3.Etilen Oksit (ETO) Sterilizasyonu.....	5
2.2.4 Filtrasyonla Sterilizasyon	5
2.2.5 Radyasyonla Sterilizasyon	6
2.2.5.1 Radyasyonla Sterilizasyonun Avantajları	7
2.2.5.2 Radyasyonla Sterilizasyonun Dezavantajları	8
2.2.5.3 Antibiyotiklerin Radyasyonla Sterilizasyonu.....	10
2.3 Gama Radyasyonunun Madde ile Etkileşmesi	12
2.3.1 Kökçe Oluşumu	12
2.3.2 Kökçe Sönümü	12
2.4 ESR Spektroskopisi ve Temel Kavramlar	13
2.4.1 Spektroskopik Yarılma Çarpanı	15
2.4.2 Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi ve Spin Hamiltoniyeni	17
2.4.3 ESR Yöntemiyle Kökçe Analizi.....	18
2.4.4 ESR Tekniğinin Radyosterilizasyon Uygulamalarında Kullanılması	19
2.5 İncelenen Antibiyotikler ve Özellikleri.....	20
2.5.1 Sefazolin sodyum.....	20
2.5.2 Sulbaktam sodyum	21
3.DENEYİN YAPILIŞI	22
3.1 Kullanılan ESR Spektrometresinin Yapısı ve İşleyişi	22
3.2 Örneklerin Temin Edilmesi ve Hazırlanması.....	23
3.3 Örneklerin Işınlanması	23
3.4. Spektrumların Alınması ve Değerlendirilmesi	24

4.DENEYSEL BULGULAR	25
4.1 Sefazolin Sodyum (CS) İçin Elde Edilen Bulgular	25
4.1.1 Işınlanmamış CS'nin Spektrumu.....	25
4.1.2 Işınlanmış CS'nin ESR Spektrumu	25
4.1.3 Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücüne Bağlı Değişimi.....	27
4.1.4 Sinyal Şiddetinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi	31
4.1.5 Tavlama Deneyleri ve Sinyal Şiddetinin Değişik Sıcaklıklardaki Sönümü.....	32
4.1.6 Spektruma Katkı Getiren Kökçeler İçin Hesaplanan Aktivasyon Enerjileri.....	38
4.1.7 Önerilen Kökçe Türleri ve Benzetişim Hesapları	39
4.1.8 Sinyal Şiddetinin Soğrulan Dozla Değişimi ve CS'nin Dozimetrik Özellikleri	42
4.2 Sulbaktam Sodyum (SS) İçin Elde Edilen Bulgular	47
4.2.1 Işınlanmamış SS'nin Spektrumu	47
4.2.2 Işınlanmış SS'nin Spektrumu	47
4.2.3 Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücüne Bağlı Değişimi.....	49
4.2.4 Sinyal Şiddetinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi	52
4.2.5 Tavlama Deneyleri ve Sinyal Şiddetinin Değişik Sıcaklıklardaki Sönümü.....	54
4.2.6 Spektruma Katkı Getiren Kökçeler İçin Hesaplanan Aktivasyon Enerjileri.....	60
4.2.7 Önerilen Kökçe Türleri ve Benzetişim Hesapları	61
4.2.8 Sinyal Şiddetinin Soğrulan Dozla Değişimi ve SS'nin Dozimetrik Özellikleri	64
5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TARTIŞMA	67
5.1 Mikrodalga Doyumu.....	68
5.2 Sinyal Şiddetinin Sıcaklıkla Değişimi.....	68
5.3 Oda sıcaklığında Sönüm	69
5.4 Yüksek Sıcaklıklarda Kısa Erimli Sönüm.....	70
5.5 Aktivasyon Enerjileri	71
5.6 Doz-Cevap Eğrileri ve İncelenen Bileşiklerin Dozimetrik Özellikleri	71
5.7 Benzetişim Sonuçları.....	72
KAYNAKLAR	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Tek çizgili bir ESR spektrumu. a) soğurma eğrisi, b) birinci türev eğrisi	15
Şekil.2.2 Sefazolin sodyumun molekül yapısı.	20
Şekil 2.3 Sulbaktam sodyumun molekül yapısı	21
Şekil 4.1 CS için kaydedilen ESR spektrumları. a) Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış CS'nin oda sıcaklığında kaydedilen spektrumu, b) 77 K de 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış CS'nin 100 K de kaydedilen spektrumu	26
Şekil 4.2 Oda sıcaklığında 3 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneği 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri için sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimleri	27
Şekil 4.4 Oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri sinyal şiddetlerinin sıcaklıkla değişimi	31
Şekil 4.5 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında zamanla değişimi	33
Şekil 4.7 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 4 nolu rezonans tepesi sinyal şiddetinin yüksek sıcaklıklardaki sönümü	35
Şekil 4.8 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin sönüm sabitlerinin 1/T'ye bağlı değişimleri	38
Şekil 4.9 10kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen deneysel ve hesaplanan kuramsal ESR spektrumları. a) A kökçesi, b) B kökçesi, c) Toplam spektrum (deneysel, kuramsal)	41
Şekil 4.10 Değişik doz değerlerinde ışınlanmış CS örneği için elde edilen deneysel sinyal şiddeti bulguları ve veri uyarılma yoluyla hesaplanan kuramsal doz-cevap eğrileri. a) doğrusal fonksiyon, b) kare fonksiyon, c) güç fonksiyonu, d) üstel fonksiyon, e) bileşik üstel fonksiyon	46
Şekil 4.11 SS için kaydedilen ESR spektrumları. a) Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS'nin oda sıcaklığında kaydedilen spektrumu, b) 77 K de 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış SS'nin 100 K de kaydedilen spektrumu	48
Şekil 4.12 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği 4,7,11 ve 14 nolu karakteristik rezonans tepeleri için sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimleri	49
Şekil 4.13 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği 8.9 ve 10 nolu karakteristik rezonans tepeleri için sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimleri	50
Şekil 4.14 77K'de ışınlanmış SS örneğinin 100 K'de 0-10 mW mikrodalga gücü aralığında gözlenen deneysel doyum bulguları	52
Şekil 4.15 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneğinin 8,9 ve 10 nolu rezonans tepeleri için 100 K- 400 K sıcaklık aralığında sinyal şiddeti değişimi	53
Şekil 4.16 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneğinin 100K-400K sıcaklık aralığında 5,7,11 ve13 nolu rezonans tepeleri için gözlenen sinyal şiddeti değişimi	53

Şekil 4.17 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği keskin rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında zamanla değişimi	54
Şekil 4.18 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği 4,5,11,12 ve 15 nolu zayıf rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında zamanla değişimi	55
Şekil 4.19 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği a)8 nolu, b)9 nolu ve c)10 nolu keskin rezonans tepelerinin yüksek sıcaklıklardaki sönümü	58
Şekil.4.20 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin sönüm sabitlerinin 1/T'ye bağlı değişimleri	60
Şekil.4.21 10kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen deneysel ve hesaplanan kuramsal ESR spektrumları. a) A kökçesi, b) B kökçesi c) toplam spektrum (deneysel, kuramsal)	63
Şekil.4.22 Değişik doz değerlerinde ışınlanmış SS örneği keskin tepeleri için elde edilen deneysel sinyal şiddeti verileri ve doğrusal değişime bir kare terim eklenmesi ile elde edilen fonksiyon kullanılarak veri uyarlama yoluyla hesaplanan kuramsal doz-cevap eğrileri	66

Çizelge 4.1 Oda sıcaklığında 3 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için 0-20 mW mikrodalga gücü aralığında elde edilen deneysel doyum bulguları kullanılarak hesaplanan doyum parametre değerleri	28
Çizelge 4.2 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneğinin ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin oda sıcaklığındaki sönüm sabitleri	34
Çizelge 4.3 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanan CS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki sönüm sabitleri	37
Çizelge 4.4 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri	39
Çizelge 4.5 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği için oda sıcaklığında kaydedilmiş ESR spektrumu verileri kullanılarak, bu spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametre değerleri	40
Çizelge 4.6 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için, 0-20 mW mikrodalga gücü aralığında elde edilen deneysel doyum bulguları kullanılarak hesaplanan parametre değerleri.	51
Çizelge 4.7 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan oda sıcaklığı sönüm sabitleri	56
Çizelge.4.8 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanan SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki sönüm sabitleri	59
Çizelge 4.9 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri	61
Çizelge 4.10 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği için oda sıcaklığında kaydedilmiş ESR spektrumu verileri kullanılarak, bu spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametre değerleri	62
Çizelge 4.11 Keskin tepeler için elde edilen deneysel doz-cevap verileri kullanılarak uyarılma yoluyla hesaplanan parametre değerleri.....	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

ESR	Elektron Spin Rezonans
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
β	Bohr Magnetonu
g	Spektroskopik Yarıлма Çarpanı
ΔH_{pp}	Tepeden Tepeye Çizgi Genişliği
d	Mikrodalga Gücü Doyum Parametresi
k	Sönüm Sabiti
A	Aşırı İnce Yapı Sabiti
H_0	Örneğin Rezonans Alanı
H_s	Standardın Rezonans Alanı
I	Sinyal Şiddeti
G	Radyasyon Verimi
k.b.	Keyfi Birim
SAL	Sterilite Temin Seviyesi
IAEA	Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu
BP	İngiliz Farmakopesi
EN	Avrupa Normları
ISO	Uluslararası Standardizasyon
TAEK	Türkiye Atom Enerjisi Kurumu
AAMI	Tıbbi Cihazlar Gelişim Derneği
CS	Sefazolin Sodyum
SS	Sulbaktam Sodyum
ETO	Etilen Oksit

1.GİRİŞ

Tıbbi ürünler , ilaçlar ne kadar iyi üretim koşullarında üretilirse üretilsin, üretim aşamalarından kaynaklanan mikrobiyal yüke sahip olabilirler. Sterilizasyon işlemi uygulanarak ürün üzerindeki mikroorganizmalar etkisizleştirilir ve ürün steril hale getirilir. Uygulanan sterilizasyon işleminin ürünün kalitesini etkilememesi istendiğinden seçilecek sterilizasyon yönteminin sterilize edilmek istenen madde veya ürünün yapısına uygun olmasına ve gerekli Sterilite Temin Seviyesini (SAL) sağlayabiliyor olmasına dikkat edilmelidir (Gopal et al., 1988; Boess and Bögl, 1996; Barbarin et al., 1999; Gibella et al., 2000).

Bilinen yollarla sterilize edilemeyen ilaç ve ilaç etken maddelerinin sterilizasyonu için iyonize edici radyasyon (gama) kullanmak , yüksek giricilik gücü ve ürün içinde önemli ölçüde sıcaklık artışına neden olmaması, kolay, güvenilir, hızlı, çevre dostu ve işçi sağlığına zarar vermemesi gibi avantajlarından dolayı tercih edilmektedir. Son 50 yıl içinde radyasyon sağlık alanında, teşhis ve tedavide, endüstride, tarımda, tüketici ürünlerinde, enerji üretiminde ve bir çok alanda kullanılmaktadır. Dünyanın çeşitli ülkelerinde enerji üreten reaktör sayısı 434 dolaylarında ve günümüzde dünyadaki elektrik üretiminin %13'ü nükleer santrallerden sağlanmaktadır.

Ürüne uygulanacak radyasyon dozu ürünün mikrobiyal yüküne, istenilen SAL'a göre seçilmelidir. Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA), ürünün sahip olduğu mikrobiyal yükün ışınlama öncesi bilinmediği durumlarda kullanılması gereken doz değerinin 10^{-6} SAL'I sağlayan 25 kGy olduğuna karar vermiştir ve yapılan çalışmalar 25 kGy doz değerinin tıbbi alet ve ürünlerin etkin ve güvenli bir şekilde sterilize edildiğini göstermiştir (BP, 1993; Basly et al., 1999).

Gelecekte uluslararası pazarda gama ışını ile ışınlanmış bir çok farmasötik olacaktır. En azından ürünün raf ömrü süresince ışınlanmış ürünlerle ışınlanmayanları birbirinden ayırt etmek ve eğer ürün ışınlanmışsa aldığı dozu belirlemek gerekebilir. Yüksek duyarlıklı, kesin ve kolay bir yöntem olan ESR'nin ışınlamayla oluşan radyolitik ara ürünlerin yapı, tür, miktar ve kinetik özelliklerini

belirlemek için kullanılması geniş kabul görmüştür (Zeegers et al., 1993; Gibella et al., 1993; Basly et al., 1997d; Onori, 1996).

Ürün çeşidinin fazla olmasından dolayı bütün farmasötikler için radyosterilizasyonun tam güvenliği henüz sağlanmış değildir. Bunun için radyasyonla sterilize edilen ürünlerde oluşan radyolitik ürünlerin değişik teknikler kullanılarak incelenmesi gerekir. Bu tez çalışmasının amacı piyasada antibakteriyel amaçlı kullanımı oldukça yaygın olan sefazolin sodyum (CS) ve sulbaktam sodyum (SS) antibiyotiklerinin radyasyona tutulmaları sonucu oluşan radyolitik ara ürünleri ESR yöntemiyle belirlemek, karakteristik özelliklerini incelemek ve böylece radyasyonla sterilizasyonun bu antibiyotiklere uygulanıp uygulanmayacağını belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Sterilizasyon Nedir?

Sterilizasyon fiziksel ve kimyasal yöntemler kullanılarak dirençli bakteri sporları da dahil olmak üzere mikroorganizmaların tüm canlı formlarının ortadan kaldırılması işlemi olarak tanımlanır. Oysa pratikte durum biraz farklıdır ve çağdaş sterilizasyon tanımı bu farklılığı kapsayacak şekilde değiştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sterilizasyon standartlarını belirleyen kurum olan AAMI 1995 yılında sterilizasyon tanımını "kabul edilebilir sterilite temin seviyesini sağlayacak ölçüde ortamın mikroorganizmalardan arındırılması" şeklinde ifade etmiştir. Sterilite temin seviyesi (SAL) sterilizasyon işleminden sonra ortamda canlı mikroorganizma bulunması olasılığıdır. Bu kavram, EN 556 no'lu Avrupa standardında da yer almış, sterilizasyon için kabul edilebilir SAL 10^{-6} olarak bildirilmiş ve sterilizasyon sürecinin ortamı mikroorganizmaların tümünden arındırmak değil, ortamda bulunan mikroorganizma sayısını 10^6 (bir milyon) kez azaltmak üzere standardize edilmiştir. Bu tanım ve kavram değişiklikleriyle sürecin ölçülebilir ve denetlenebilir duruma getirilmesi amaçlanmıştır.

1400'lü yıllarda araştırmacılar tarafından gözle görülmeyen ve atmosferde dolaşan küçük canlıların olduğu ve bunların tehlikeli hastalıklara neden olduğu ortaya atılmıştır. 1683 yılında bu canlılar mikroskopla keşfedilmiş ve daha sonraki yıllarda tehlikeli hastalıklara neden olduğu bulunmuştur. 1880'lerin başında Pasteur ve Koch tarafından kuru hava ve buhar ile ilk sterilizasyon işlemi yapılmıştır.

Pekçok araştırmacı değişik sterilizasyon yöntemleri ile bu yöntemler üzerine etki eden faktörler ve yöntemlerin avantajları ve dezavantajları üzerinde çalışmalar yapmaya başlamışlar ve sterilizasyon işlemi günümüze kadar giderek artan bir önem kazanmıştır.

2.2 Sterilizasyon Yöntemleri ve Bu Yöntemlerin Karşılaştırılması

Uygulanan sterilizasyon işleminin ürünün kalitesini etkilememesi istendiğinden sterilize edilmek istenen madde veya ürünün yapısına uygun sterilizasyon yöntemi seçilmelidir. Sterilizasyon yönteminin seçiminde, işlemin ürün ve ambalajıyla olan fiziksel, kimyasal, fonksiyonel uygunluğunun yanısıra gerekli sterilite temin seviyesini sağlayabiliyor olmasına ve ürünün kalite ve niteliğini devam ettirmesine dikkat edilmelidir.

2.2.1 Kuru Sıcak Hava ile Sterilizasyon

Kuru sıcak hava ile sterilizasyon önemli ve yaygın kullanımı olan bir yöntemdir ve uygulama zamanı ile sıcaklık, işlemin başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bu yöntemde ürün 121°C-170 °C sıcaklık aralığında sterilizasyon odasında kuru sıcak havaya maruz bırakılır. Odanın içinde sıcaklığın her yerde aynı olmasını sağlamak için havalandırma tertibatı ile havanın dolaşımı sağlanır. Yöntemle ısıya karşı duyarlılığı az olan cam ürünler, buharla sterilize edilemeyen toz ürünler sterilize edilebilir. Yöntemin basitliği ve ürün üzerinde zehirli kalıntı bırakmaması üstünlükleri, uygulama süresinin uzun olması ve sıcaklığın yüksek olmasından dolayı ürünün çeşitinin ve paketleme malzemesinin sınırlandırılması ise sakıncalıdır. Bir cam ürünün kuru sıcak hava ile sterilizasyonu için 160° -170° C de 2-4 saat sürede işleme tabi tutulması gerekir.

2.2.2 Buharla Sterilizasyon

Basınç altında buharla sterilizasyon yönteminde, ürün sıcaklığa ve basınca dayanıklı sterilizasyon odalarında uygun sıcaklık ve basınç altında belli bir süre doymuş buhara maruz bırakılır. Yöntem, bir yüzey sterilizasyon yöntemi olduğu için buharın sterilize edilecek bütün yüzeylerle dolayısıyla organizmalarla temas etmesini sağlamak için işlemde önce sterilizasyon odasının içindeki hava bir vakum sistemiyle boşaltılır. Sterilizasyon odasının içinde bulunan damıtık su ısıtılarak istenilen basınç ve sıcaklığa ulaşıncaya kadar buharlaştırma işlemine devam edilir ve böylece ürün sterilize edilir. Yöntemin başarısı için sıcaklık, zaman, basınç ve nem oranı çok iyi ayarlanmalıdır. Sıcaklık arttıkça uygulama

zamanı kısalır, 121° C' de önerilen süre yaklaşık 12 dakika, basınç 106 kPa'dır (Fallis, 1997).

2.2.3 Etilen Oksit (ETO) Sterilizasyonu

Bu yöntem; öncelikle geçirgen ambalajlı ve diğer sterilizasyon yöntemleri ile sterilizasyonu uygun olmayan ürünler, sonda, yapışkan bandajlar, kan alış-verişinde kullanılan ürünler, enjektörler, eldivenler gibi tıbbi cihaz ve malzemelerin sterilizasyonunda kullanılır. ETO gaz sterilizasyonunda, ETO gazı havası boşaltılmış ve önceden nemlendirilmiş, sızdırmaz yapıdaki sterilizasyon odasına gönderilir ve ürün sterilize edilir. İşlem, 50-60°C sıcaklık aralığında gerçekleştirilir ve diğer ısı işlemlere göre düşük sıcaklık yöntemi olarak bilinir. Sterilizasyonun başarısı için basınç, sıcaklık, nem ve uygulama zamanı çok iyi ayarlanmalıdır. ETO'nun zehirli olmasından dolayı işçi ve çevre güvenliğinin çok iyi sağlanması gerekir. ETO gazı saf halde kullanıldığında maliyet arttığından genellikle başka gazlarla karıştırılarak kullanılır. Freon gazı ile karıştırılıp kullanıldığında ozon tabakasına zarar vermektedir. Etilen oksit sterilizasyonu, kalıntı gazın uzaklaştırılması için işlem sonrası 7-14 gün ürün karantina süresi gerektirir. Sterilizasyon sürecinin uzun ve pahalı olması ve zehirli kalıntı bırakması yöntemin dezavantajlarıdır (Sordellini, 1997).

2.2.4 Filtrasyonla Sterilizasyon

Filtrasyonla sterilizasyon ısıyla sterilize edilemeyen sıvı ve çözeltilerin gözenek büyüklüğü 0.22µm veya daha düşük olan zar filtrelerden geçirilerek üründe bulunan mikroorganizmaların filtre tarafından tutulması işlemidir. Bazı filtreler gözenek büyüklüğü farklı birkaç katmanın üstüste konulmasıyla sıvının kademeli olarak geçirilerek büyüklükleri farklı bakterileri tutmayı sağlarlar. Filtrelerde madde kaybının olması işlemin dezavantajıdır. Başka sterilizasyon yöntemlerinin kullanılması halinde bile ürünün mikrobiyal yükünü azaltmak için önce 0.45µm gözenek büyüklüğü olan filtrelerle sterilizasyon yapılabilmektedir.

2.2.5 Radyasyonla Sterilizasyon

Radyasyonla sterilizasyon işlemi, ürünün kontrol edilen düzeylerde iyonize edici radyasyona maruz bırakılmasıdır. Radyasyonun kontrol edilmesi, ürüne verilen radyasyon dozunun belirlenmesi ile olur. Bu ise ürüne en az hasarı verecek şekilde mevcut olan mikrobiyal yükü istenen düzeylere indirmek için gerekli olan radyasyon miktarı şeklinde ifade edilir ve ürünün radyasyona maruz kalma süresinin kontrolü ile ayarlanır (Reid, 1992). Seçilen radyasyon dozu, üründeki radyasyona duyarlı mikroorganizmaların sayısına ve türüne, ürünün radyasyona duyarlılığına, istenilen sterilite temin seviyesine (SAL) bağlıdır (Basly, 1997a; Pourahmad and Pakravan, 1997).

Radyasyonla sterilizasyonda, genelde ^{60}Co radyoizotopundan yayılan gama ışınları veya hızlandırılmış elektronlar kullanılır. Gama ışınları yüksek giricilik ve düşük doz hızına, elektron demeti ise düşük giricilik yüksek doz hızına sahiptir. Yaygın olarak kullanılan elektron demetlerinin enerjisi 3-12 Mev arasındadır. Elektron demeti kullanılırken ürünün yoğunluğu, yönelimi ve paketlenme gözönünde bulundurulmalıdır. En iyi sonuç düşük yoğunlukta ve düzgün paketlenmiş ürünlerde alınır (Scholla and Wells, 1997). Elektron demetinin ışınlama sırasında ürünün ısınmasına neden olması yöntemin dezavantajıdır.

Gama ışınlama cihazlarında kullanılan ^{60}Co , doğada bulunan ve metalik hale getirilmiş kararlı ^{59}Co izotopunun reaktörde nötron bombardımanına tabi tutulması sonucu yapay olarak elde edilmektedir. Bu şekilde kararsız hale gelmiş olan ^{60}Co çekirdekleri, bozunarak bir β parçacığı ile enerjileri 1.17 Mev ve 1.33 Mev olan iki gama ışını çıkararak kararlı ^{60}Ni elementine dönüşür. Beta parçacıklarının kaynak kapsülünde tutulmaları nedeni ile ışınlama işlemi, sadece çok girici olan gama ışınları ile gerçekleştirilir. Gama ışınlama tesislerinde kullanılan ^{60}Co kaynakları genellikle çubuklar şeklinde olup, dış etkenlerden korunması ve sızıntının önlenmesi için iki kat paslanmaz çelik kapsüller içerisine konulmuştur. ^{60}Co 'ın yarı ömrü yaklaşık 5.31 yıldır.

Radyasyonla sterilizasyon teknolojisi ve radyasyonun farmasötikler ile kozmetiklerin sterilizasyonundaki uygulamaları gittikçe yaygınlaşmaktadır (Jacobs,1995, Reid, 1995 , Tilquin and Rollman, 1996). 1970'lerin başında araştırmalar yüksek radyasyon dozunun farmasötikler üzerindeki uygulamalarına yoğunlaştı. Yüksek radyasyon dozu istenmeyen renk , koku, vizkozite ve kimyasal değişimler ile sonuçlandı. Günümüzde aseptik süreçteki gelişmelerle beraber, mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürünlere daha az radyasyon uygulayarak 10^{-6} SAL değeri sağlanabilmektedir (Basly et al., 1996). Radyasyon uygulamasında doz seçimi, ürün üzerindeki mikrobiyal yük, istenilen sterilite temin seviyesi (SAL) gözönünde bulundurularak belirlenmelidir. Medikal ürün ve farmasötiklerin radyosterilizasyonundaki standartları belirleyen EN 552 ve ANSI/AAMI/ISO 11137 kılavuzlarında (CEN, 1994, ISO, 1995) 10^{-6} SAL'ı sağlamak için önerilen radyasyon dozu 25 kGy'dir.

2.2.5.1 Radyasyonla Sterilizasyonun Avantajları

Medikal ürün ve farmasötiklerin sterilizasyonunda, radyasyonla sterilizasyonun seçilmesinin avantajları aşağıda sıralanmıştır:

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

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

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

Gama radyasyonu yüksek giricilik gücüyle tüm boşluklara ve kapalı ambalajlara (alüminyum esaslı ambalajlar dahil) tam girişkenlik sağladığı için paketleme malzemesine bir kısıtlama getirmez ve ürünü kapatma ve ambalajlama sonrası sterilizasyon imkanı verir (TAEK,2000). Gama radyasyonun örnek içerisinde hissedilebilir bir sıcaklık artışına neden olmadan mikroorganizmalara zarar verebilmesi, yöntemi ısıya hassasiyet gösteren farmasötiklerin sterilizasyonunda cazip hale getirmiştir (Rasero and Skauen, 1967; Basly et al., 1997a; Miyazaki et al., 1994a; Basly et al., 1998b).

3. Validasyon işlemi kolaydır

Validasyon işleminin amacı ışınlama işlemi sonucunda ürünün steril olduğunun garanti edilmesidir (Reid, 1992). Gama radyasyonu işleminde tek parametrenin zaman olması, validasyon işlemini kolaylaştırmaktadır (Reid, 1995). Işınlama işlemi için validasyon ürünün önceden belirlenen dozu aldığı kanıtlanmasıdır. Validasyon işlemi EN ve ISO klavuzlarında açıklanmıştır (ISO 11137, 1995, CEN 552, 1994).

2.2.5.2 Radyasyonla Sterilizasyonun Dezavantajları

Radyasyonla sterilizasyonun belirtilen avantajlarının yanında çözülmesi gereken iki problemi vardır.

i) Gama ışınları örnek molekülleri ile etkileşip örnek içerisinde kimyasal bozulmalara neden olur ve radyolitik ara ürünler oluşturur (Zeegers et al.,1997;Bögl,1985). Bu, malzemedeki fiziksel ve kimyasal bir çok değişikliğe yol açabilir (Rasero and Skauen, 1967). Radyosterilizasyonun güvenliğini sağlamak için radyolitik ara ürünlerin çeşidinin, miktarının, kararlılığının ve yapılarının belirlenmesi ve ilacın radyoliz mekanizmasının açıklanması gerekir (Miyazaki et al., 1994a).

Radyasyonla sterilizasyonda ışınlanmış farmasötiklerin radyasyona duyarlılıkları oldukça önemlidir. Çünkü, radyasyon, ilaca zarar vererek ve toksikolojik tehlikeler doğurabilecek kökçeler oluşturarak ilacın etken maddesinin miktarında bir azalmaya neden olabilir (Schuler, 1994; Boess and Bögl,1996; Gibella et al., 2000; Jacobs, 1995; Miyazaki et al; 1994b). Farmasötiklerin radyosterilizasyon uygulamalarında örnekte meydana gelen radyokimyasal değişiklerin toksikolojik ve farmakolojik öneminin araştırılması ve analizlerinin yapılması gerekir (Bögl, 1985). Radyasyonla oluşan kökçelerin türünü ve miktarını genellikle ışınlanmış maddelerin soğurduğu dozu ölçmede kullanılan ESR spektroskopisi ile belirlemek mümkündür (Dood et al.,1985; Basly et al., 1998a; Polat et al.,1997; Korkmaz and Polat, 2000, 2001; Onori et al., 1996; Desrosiers and Simie, 1988; Raaffi., 1992; Bögl., 1989)

Sterilizasyonda amaç, mikropları öldürürken ürünün kalite ve niteliğini devam ettirmesini de sağlamak olduğundan radyosterilizasyon, radyasyonla oluşan ürünlerin kimyasal yapısını ve toksikolojik etkilerini bilmeden kullanılabilir uygun bir yöntem değildir.

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

Gelecekte, uluslararası pazarda gama ışınları ile ışınlanmış bir çok ilaç olacaktır. Bu ilaçların ekonomik kaygılar nedeniyle yetkisiz ve kontrolsüz ışınlanması söz konusu olduğundan en azından raf ömrü süresince bir ilacın ışınlanıp ışınlanmadığı ve ışınlanmışsa aldığı dozun belirlenmesi istenebilir (Basly and Bernard, 1997; Basly et al.,1996; Bögl, 1985; Zeegers et al., 1997). ESR bu amaçla kullanılabilir etkin bir yöntemdir (Gibella et al, 1993, Miyazaki et al., 1994a, Ciranni Signoretti et al.,1993).

2.2.5.3 Antibiyotiklerin Radyasyonla Sterilizasyonu

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

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

Flurette ve arkadaşları (1974)nın yaptığı bir çalışmada da amphotericin B, cefaloridine, chlorampenicol, glistin, erytromycin, gentamisin, lincomisin, micylin, nalidic acid'in 100 kGy doz değerine kadar katı halde ışınlandıklarında antibakteriyel aktivitelerini yitirmedikleri, ancak amphotericin B, cefaloridine ve glistinin 25 kGy'de ışınlanan sulu çözeltilerinin antibakteriyel etkilerini tamamen yitirdikleri belirlenmiştir. Aynı çalışmada cefalotin 25 kGy'de %2, 100 kGy'de ise %13, neomycin sulfat 100 kGy'de %15 aktivite kaybıyla ışınlanırken sulu çözeltisi ise 25 kGy'de aktivitesinin tamamen yitirdiği belirlenmiştir (Fleurette et al., 1974).

Radyasyon verimini temsil eden G değerinin radyasyonla sterilizasyonu olanaklı kılacak şekilde cefaperazone için 25 kGy'de 0.3 (Basly, 1998a), cefotetan için 20 kGy'de 0.6 olarak (Basly,1998b), cefotaxime için 50 kGy'de 1 den küçük olduğu belirlenmesine rağmen, 25 kGy doz değerinde ışınlanan cefrodin monohidrat için G değeri 130 olarak bulunmuştur (Jacobs,1983) .

Jacobs'un yaptığı çalışmalarda cefadroksil (Jacobs, 1983), cefolenan (Jacobs, 1978;1979;1980), cefoxitin sodyum 50 kGy'e kadar ışınlanmıştır. Cefadroksil monohidrat 25 kGy'de radyasyondan olumsuz etkilenmezken, 50 kGy'de az da olsa bir bozunmaya uğradığı, cefalexinin 10 kGy de %1, 25 kGy de %3, 50 kGy de ise %7'lik bir bozunma gösterdiği, cefoxitinin ise 50 kGy doz değerinde %97.8 oranında saflığını koruduğu belirlenmiştir.

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

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

2.3 Gama Radyasyonunun Madde ile Etkileşmesi

Radyasyon, bir kaynaktan çevreye parçacık akışı ya da dalga biçiminde enerji salınımıdır. X-ışınlarının ve radyoaktivitenin keşfinden sonra radyasyonun madde içinde değişikliklere neden olduğu anlaşılmıştır. Radyasyonun fiziksel ve kimyasal etkileri maddenin yapısına ve radyasyon tarafından maddeye aktarılan enerji miktarına bağlıdır. Bu yönüyle radyasyon, iyonize eden ve iyonize etmeyen radyasyon diye ikiye ayrılır. İyonize edici radyasyon madde içinden geçerken yolu boyunca iyonlaşmaya neden olan yüksek enerjili radyasyon, iyonize etmeyen radyasyon ise iyonlaşmaya neden olmayan düşük enerjili radyasyon türleridir. Gama radyasyonu madde içinde ilerlerken, genellikle Compton saçılmaları meydana gelir ve molekülleri uyarır ve iyonize eden serbest elektronlar oluşur.

2.3.1 Kökçe Oluşumu

Serbest kökçe, dış orbitalinde bir veya daha fazla çiftlenmemiş elektron içeren atom, atom grubu ya da molekül olarak tanımlanır (Ranby and Rabek, 1977). Compton saçılması yoluyla madde içinde oluşan elektronlar, yolları boyunca birçok uyarılmaya ve iyonlaşmaya neden olurlar. Uyarılmış veya iyonize olmuş moleküller, içerdikleri fazla enerjiyi atmak ve kararlı hale gelmek için kimyasal bağların kırılmasıyla parçalanırlar ve radyolitik ara ürünler yani kökçeler oluşur.

2.3.2 Kökçe Sönümü

Radyasyonla madde içinde oluşan kökçeler kararsız yapıdadırlar ve kararlı hale gelmek için diğer kökçelerle ya da uygun yapılarla birleşirler ve bu olaya kökçe sönümü denir. Kökçe sönümünde en önemli iki faktör kökçe-kökçe birleşmesi ve disproporsiyonasyondur (Basly, 1997c). Compton saçılması yoluyla elektron izi boyunca oluşan kökçelerden aynı elektron izinde birleşme ve disproporsiyonasyon yoluyla sönümden kurtulanlar, diğer izlerdeki kökçelerle birleşerek sönüme uğrarlar ve bu tepkimeler ikinci dereceden sönüm kinetiğine uyarlar. Kökçe sönüm

hızı, katı örgünün yapısına bağlıdır ve bütün difüzyon süreçleri ışınlanmış katıların fiziksel özelliklerindeki değişimle ilgilidir.

2.4 ESR Spektroskopisi ve Temel Kavramlar

Manyetik momentleri sıfırdan farklı ve aralarındaki etkileşmeler zayıf olan yapı taşlarından meydana gelen maddelere paramanyetik madde denir. Manyetik dipol momentleri ile dışardan uygulanan manyetik alanın etkileşip bu dipol momentle bağlantılı olarak oluşan enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopisi dalına Manyetik Rezonans denir. Bir atomun toplam manyetik momentleri elektron ve çekirdek manyetik momentlerinin toplamıdır. Çekirdek manyetik momentlerine ilişkin enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopisi dalına Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), elektronik manyetik momentlere ilişkin enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyen spektroskopisi dalına da Elektron Spin Rezonans (ESR) denir.

ESR tekniği ile serbest kökçeler, ikili kökçeler, katı maddelerdeki hasar merkezleri, kristal kusurları, geçiş ve nadir toprak elementi iyonları incelenebilir (Swartz and Bolton, 1972).

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

$$\mu = -g\beta\mathbf{S} \quad (2.1)$$

bağıntısı ile verilir. Bu bağıntıda geçen; g spektroskopik yarıma çarpanı (serbest elektron için $g=2.0023$) β ise Bohr magnetonudur ($\beta=9.274 \times 10^{-24}$ J/T).

\mathbf{H}_0 manyetik alanına konmuş μ manyetik momentine sahip bir elektronun enerji hamiltoniyeni;

$$\mathcal{H} = -\mu \cdot \mathbf{H}_0 \quad (2.2)$$

şeklinde ifade edilir. \mathbf{H}_0 manyetik alanı doğrultusu z kuantumlanma doğrultusu olarak alınırsa spin hamiltoniyeni,

$$\mathcal{H}=g\beta H_0 \mathbf{S}_z \quad (2.3)$$

bağıntısı ile verilir. Serbest elektron için \mathbf{S}_z işlemcisinin özdeğerleri $\pm 1/2$ ve özvektörleri $|\alpha\rangle$ ve $|\beta\rangle$ dir. (2.3) bağıntısında “ $g\beta H_0$ ” ifadesi skaler olduğundan, \mathcal{H} \mathbf{S}_z 'nin özdeğer ve özvektörlerini alır. Dolayısıyla bir serbest elektron için enerji özdeğerleri;

$$E_\alpha = 1/2 g\beta H_0 \quad (2.4)$$

$$E_\beta = -1/2 g\beta H_0 \quad (2.5)$$

olur. Bu düzeyler arasındaki enerji farkı;

$$\Delta E = E_\alpha - E_\beta = g\beta H_0 \quad (2.6)$$

olur. Böylece, elektron üzerine uygulanan dış manyetik alan, aralarında ΔE kadar enerji farkı olan enerji düzeyleri oluşturur. Eğer, elektrona ΔE enerjisi verilirse elektron bu enerjiyi soğurur. Soğrulan enerji ile ΔE arasında ;

$$h\nu_0 = \Delta E \quad (2.7)$$

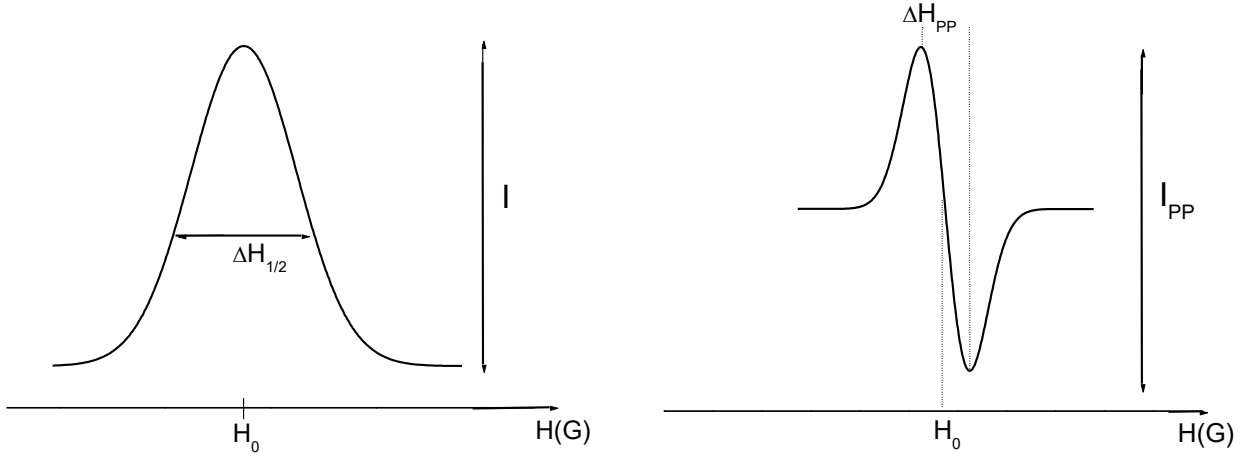
ilişkisi vardır ve ΔE ye ilişkin (2.6) bağıntısı (2.7) ile birlikte değerlendirildiğinde;

$$h\nu_0 = g\beta H_0 \quad (2.8)$$

bağıntısı elde edilir ve bağıntıya "rezonans koşulu" denir. Burada h Planck sabiti , ν_0 da uygulanan elektromanyetik dalganın frekansıdır.

Rezonans koşulu, manyetik alan ile uygulanan elektromanyetik dalganın frekansını birbirine bağlayan çizgisel bir bağıntıdır. Bağıntının sağlanması için pratikte ya manyetik alan değişmez alınarak, rezonans koşulunu sağlayacak şekilde frekans değiştirilir ya da frekans değişmez alınarak, rezonans koşulunu sağlayacak şekilde manyetik alan değiştirilir. ESR spektroskopisinde çözünürlüğün artırılması, gürültü düzeyinin düşürülmesi gibi nedenlerden ötürü genellikle frekans sabit tutulup manyetik alan değiştirilerek soğurma eğrisinin birinci türevi çizdirilir. Bu yolla çizdirilen spektrumların karakteristik özellikleri Şekil

2.1’de verilmiştir. Şekilde gösterilen H_0 rezonans alan değeri, ΔH_{pp} tepeden-tepeye çizgi genişliği, I_{pp} de sinyal şiddetidir.



Şekil 2.1 Tek çizgili bir ESR spektrumu. a) soğurma eğrisi, b) birinci türev eğrisi

2.4.1 Spektroskopik Yarılma Çarpanı

Eğer bir manyetik sistemde yapıyı oluşturan birimler aynı manyetik momente sahipse, alan taramalı bir spektrometrede gözlenecek rezonans geçişlerinin tümü

$$H_r = h\nu_0 / g\beta \quad (2.9)$$

bağıntısı ile verilen rezonans alanında ortaya çıkması beklenir. Ancak birçok paramanyetik iyon veya serbest kökçe içeren örneklerde deneysel olarak gözlenen ESR spektrumlarının bu beklentiyi sağlamadığı görülmektedir. Bu, manyetik momentin belirlenmesinde önemli rol oynayan spin-yörünge etkileşmesinden kaynaklanır.

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

$$\mathbf{J}=\mathbf{L}+\mathbf{S} \quad (2.10)$$

olur. Bu durumda, \mathbf{L} ve \mathbf{S} vektörleri yerine, bunların toplamı olan \mathbf{J} vektörü z-ekseni etrafında bir dönü hareketi yapar. Dolayısı ile atomun spektroskopik yarıлма çarpanı;

$$g = 1 + \frac{J(J + 1) + S(S + 1) - L(L + 1)}{2J(J + 1)} \quad (2.11)$$

ifadesi ile verilir. Bir moleköl ya da kristal örgü içinde bulunan bir atom ya da paramanyetik iyonun toplam açısai momentumunun dolayısı ile etkin manyetik momentinin oluşumu, iç alanlar tarafından kontrol edilir. Bu nedenle ESR spektroskopisinde rezonans alanı ile rezonans frekansı arasındaki ilişki önceden bilinmez (Apaydın, 1996).

Kristallerde spektroskopik yarıлма çarpanı bir tensörle ifade edilir. Ortorombik simetri durumunda g tensörü g_x , g_y ve g_z ana bileşenleri ile belirlenir. XYZ ana eksen takımına sahip bir kristale, bu eksen takımı ile θ ve ϕ açısı yapacak şekilde dış manyetik alan uygulanması durumunda, g sabiti;

$$g = [g_z^2 \cos^2(\theta) + g_x^2 \sin^2(\theta) \cos^2(\phi) + g_y^2 \sin^2(\theta) \sin^2(\phi)]^{1/2} \quad (2.12)$$

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

$$g = [g_{\parallel} \cos^2(\theta) + g_{\perp} \sin^2(\theta)]^{1/2} \quad (2.13)$$

bağıntısına sahip olur. Bu ifadelerden de görüldüğü gibi rezonansın gözlemlendiği manyetik alan değeri, örnek üzerine uygulanan manyetik alanın kristal eksenleri ile yaptığı açılara bağlıdır.

2.4.2 Aşırı İnce Yapı Etkileşmesi ve Spin Hamiltoniyeni

Bir spin sisteminde; spin kuantum sayısı sıfırdan farklı çekirdeklerin manyetik momentleriyle çiftlenimsiz elektronun etkileşmesine aşırı ince yapı etkileşmesi denir. Bu yolla enerji düzeylerinde oluşan yarılmalara da aşırı ince yapı yarılmaları denir. Bu etkileşme, hamiltoniyene ek terimler getirir ve spektrum çizgi sayısı da artar. ESR spektrumundaki aşırı ince yapı çizgilerinin sayısından ve birbirlerine göre şiddet oranlarından, bir molekül içindeki eşdeğer veya eşdeğer olmayan çekirdeklerin sayıları belirlenip yapı tanımlanabilir.

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

$$H_T = H_0 + H_Y \quad (2.14)$$

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

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

$$\mathcal{H} = g\beta H_0 \cdot \mathbf{S} + hA\mathbf{S} \cdot \mathbf{I} \quad (2.15)$$

ifadesi ile verilir. Bu ifadede A aşırı ince yapı sabitidir ve rezonans çizgileri arasındaki uzaklığın bir ölçüsüdür, I çekirdek spin operatörüdür. (2.15) bağıntısı ile verilen hamiltoniyenin öz enerji ifadesi;

$$E = g\beta H_0 M_S + hA M_S M_I \quad (2.16)$$

bağıntısı ile tanımlanır. Bu enerji düzeyleri arasındaki izinli ESR geçişleri $\Delta M_S = \pm 1$ ve $\Delta M_I = 0$ koşulunu sağlar. Buna göre geçiş sırasında elektron yönelme değiştirirken çekirdek manyetik momentinin yönelmesinde değişiklik olmaz.

Çiftlenimsiz elektronun, spini $I=1/2$ olan n tane özdeş protonla etkileşmesi durumunda $(2n+1)$ tane aşırı ince yapı çizgisi gözlenir. Bu çizgilerin sayıları ve şiddet oranları Paskal üçgeni katsayıları ile tanımlanır (Swartz and Bolton, 1972).

2.4.3 ESR Yöntemiyle Kökçe Analizi

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

Kökçeler, çiftlenmemiş elektrondan kaynaklanan sıfırdan farklı manyetik momentlerinden ötürü manyetik özellik gösterirler. Bu özellikleriyle ESR yöntemiyle algılanıp, izlenebilirler (Ranby and Rabek, 1977). ESR yöntemiyle spektrum çizgilerinin rezonans alan değerlerinden kökçelerin sahip oldukları çiftlenimsiz elektronlarla ilgili spektroskopik yarıma çarpanları ve dolayısı ile spin yörünge etkileşmeleri incelenebilir. Rezonans çizgileri arasındaki uzaklık ölçülerek çiftlenimsiz elektronun üzerinde yerleştiği çekirdek ve komşu çekirdeklerle olan aşırı ince yapı etkileşmelerinin büyüklüğü belirlenir. Rezonans çizgi sayılarından ve bunların şiddet oranlarından çiftlenimsiz elektronun etkileştiği çekirdeklerin sayısı ve türleri hakkında bilgi edinilebilir. ESR sinyal şiddetlerinin ölçülmesi ile örnekteki kökçelerin miktarı ve yaşam süreleri belirlenebilir. Bahsedilen bu özellikler kullanılarak kökçelerin türleri, yapıları ve dinamik özellikleri hakkında bilgi edinilebilir.

2.4.4 ESR Tekniğinin Radyosterilizasyon Uygulamalarında Kullanılması

Gelecekte uluslararası pazarda γ -ışını ile ışınlanmış bir çok farmasötik olacaktır. Dolayısıyla ışınlanmış ilaçlarla ışınlanmayanları birbirinden ayırt etmek ve ışınlanmışsa aldığı dozu belirleyebilecek uygun bir yöntem gereklidir (Miyazaki et al., 1994a). Yöntemin uygulanması sonucu elde edilen sonuçların radyasyon uygulamasına özgü olması gereklidir (Basly et al., 1998b).

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

ESR spektroskopisinin duyarlılığının yüksek olması, seçiciliği ile karmaşık ortamlarda bile kökçelerin belirlenebilmesine olanak sağlaması, doğruluğu, kolaylığı ve ürüne zarar vermeden ölçüm yapılabilmesini ve ölçümlerin tekrar edilebilmesini sağlaması gibi nedenler, bu tekniğin radyosterilizasyon alanında kullanılmasını diğer yöntemlere göre üstün kılmaktadır (Onori et al., 1996; Basly et al., 1997a).

Nitel algılamanın yanında ESR doz tahmini için de kullanılmaktadır. Oluşturulan doz-cevap eğrilerinin kalibre edilmesi ile ışınlama dozu belirlenebilmektedir. Işınlama dozunun belirlenebilmesi için ışınlama tarihinin de bilinmesi gerekir. ESR dozimetri az miktarda örneğe (50 mg'dan daha az) gereksinim duyar (Basly et al., 1998a). Çalışma sıcaklığı düşürüldükçe ESR sinyal şiddetinin artması ile sinyallerin daha kolay algınlabiliyor olması başka bir yöntemde olmayan bir ayrıcalıktır. Bu avantajlarıyla ESR yöntemi radyasyonla sterilizasyon uygulamaları yanında ışınlanmış yiyeceklerin kontrolü, arkeolojik ve antropolojik tarihleme, radyasyonun etkileri ve zararlarını belirlemede ve görüntülemeye yaygın olarak kullanılmaktadır (Scharmann, 1996).

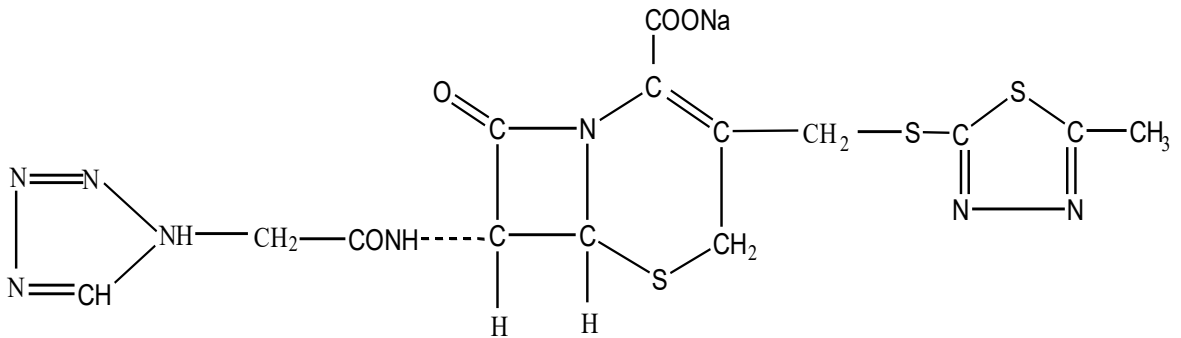
2.5 İncelenen Antibiyotikler ve Özellikleri

Antimikrobiyal kemoterapinin modern çağı 1929 da A. Fleming'in güçlü bakterisid etkili penisilin örneğini keşfetmesi ve Domank'ın 1935'te geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip sentetik kimyasalları (sulfonamidler) keşfetmesiyle başlamıştır. 1954 yılında yarısentetik penisilin olan fenosimetil penisilin, 1964 yılında ise sefalosporin grubundan sefolotin klinik kullanıma girmiştir. Bu tez çalışması kapsamında incelenen beta-laktam grubu antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren antibakteriyellerdir. Beta-laktam grubu antibiyotikler dört üyeli bata-laktam halkası içerirler ve bu halkaya bağlı değişken yan grup antibakteriyel etkinliği değiştirir (Willke, 2004).

2.5.1 Sefazolin sodyum

Kapalı formülü $C_{14}H_{13}N_8O_4S_3Na$ ve molekül ağırlığı 476.5 olan sefazolin sodyumun açık formülü Şekil 2.2' de verilmiştir. Suda çözünebilir ve %10'luk bir çözeltisinin P_H değeri 4.5 - 6 arasındadır. Erime sıcaklığı 198-200 °C dir. Beyaz ile gri arasında bir renge sahiptir ve kristal yapıdadır. Saf olduğunda kokusuzdur (Lilly, 2000).

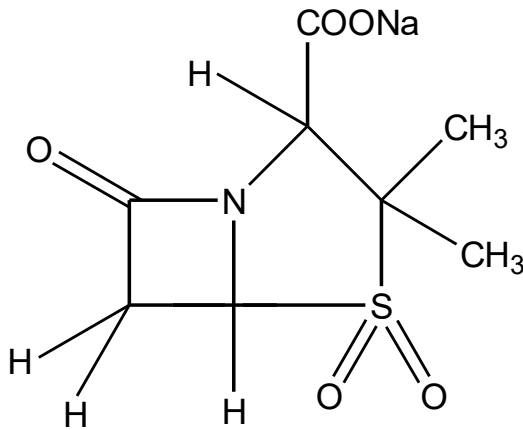
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve ESR teknikleri ile incelenmiştir (Crucq et al., 2000 , Onori et al., 1996). Sefazolin sodyum solunum ve idrar yolları, kalp, kemik,eklem, deri, yumuşak doku ve kanda oluşan bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için kullanılmaktadır (Healthdigest, 2002a).



Şekil.2.2 Sefazolin sodyumun molekül yapısı.

2.5.2 Sulbaktam sodyum

Kapalı formülü $C_8H_{10}NNaO_5S$ olan sulbaktam sodyumun açık formülü Şekil 2.3'te verilmiştir. Molekül ağırlığı 255.22'dir. Beyaz ile gri arasında bir renge sahiptir, suda kolay çözünür ve çözeltisi sarı renktedir. Ampisilin sodyum ile karıştırılıp çözüldüğünde çözeltinin P_H değeri 8-10 arasındadır. Sulbaktam, penisilin çekirdeğinin bir türevi ve bir beta-laktamaz inhibitörüdür ve tek başına Neisseriaceae dışında diğer bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermez. Ampisilin ile birlikte kullanıldığında beta-laktam enzimi üreten organizmalara karşı ampisilin antibakteriyel etkisini gösterir (Unasyn,2003). Sulbaktam sodyum ve ampisilin sodyum karışımından oluşan ürün; deri, karın içi ve jinekolojik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır (Healthdigest, 2002b).



Şekil 2.3 Sulbaktam sodyumun molekül yapısı

3.DENEYİN YAPILIŞI

3.1 Kullanılan ESR Spektrometresinin Yapısı ve İşleyişi

ESR ölçümleri, Varian X-bant E-L9" ve Bruker EMX 131 ESR spektrometreleri kullanılarak yapılmıştır. Bir ESR spektrometresi; MD kaynağı, dalga klavuzu, örnek kavitesi, kristal algıç, elektromıknatıs, modülasyon bobinleri ve kaydediciden oluşur. MD kaynağı olarak, değişmez frekanslı ve değişebilen genlikli MD üretebilen bir klystron kullanılır. Klystrondan çıkan MD, dalga klavuzu ile yan yüzlerinde modülasyon bobinleri bulunan örnek kavitesine gönderilir. Örnek kavitesinin görevi, dalga klavuzu boyunca taşınan MD enerjisini incelenecek örnek üzerine yoğunlaştırmaktır. Örnek kavitesi; homojen, değeri doğrusal olarak değiştirilebilen bir dış manyetik alan oluşturan elektromıknatısın kutupları arasına konur. Örnekten yansıyan MD; dalga klavuzu ile MD gücünü doğru akıma dönüştüren bir kristal algıca gönderilerek algılama işlemi yapılır. Örnek tarafından soğurulan mikrodalga enerjisinin gözlenmesi, manyetik alanın yavaş yavaş değiştirilerek kristal algıcın kristal akımının gözlenmesine dayanır. Yani, manyetik alan rezonans alan değerine yaklaştıkça, örnek mikrodalgadan enerji soğuracağı için rezonans kavitesinden yansıyan mikrodalga gücü azalır. Bunun sonucunda kristal algıç akımı düşer ve tam rezonans durumunda en düşük değerine ulaşır. Durgun manyetik alan modülasyon bobinleri ile modüle edilir ve spektrum soğurma eğrisinin birinci türevi olarak çizdirilir (Apaydın, 1991).

Varian E-L9" tipi ESR spektrometresinin elektromıknatısı 9" lik olup oluşturulan manyetik alan değeri $0-1.8 \cdot 10^4$ G arasında değiştirilebilmektedir. Manyetik alan değeri $0.2-10 \cdot 10^4$ G aralığında taranabilir ve tarama süresi de 0.5 dakika ile 16 saat arasında seçilebilir. Klystronun ürettiği mikrodalganın frekansı 8.8-9.6 GHz arasında, gücü ise 0-200 mW arasında değiştirilebilmektedir. Modülasyon alan genliği 5mG -40 G aralığında, modülasyon frekansı da 10^5 , 10^4 , 10^3 , 270 ve 35 Hz değerlerinden birisi olarak seçilebilmektedir. Yükselteç kazancı ise en fazla 10^5 olarak ayarlanabilmektedir.

Bruker EMX 131 X-band ESR spektrometresinin elektromıknatısı Bruker ER 073 W model olup 10" kutup yarıçapına ve 100 mm kutuplar arası uzaklığa sahiptir. Elde edilebilecek maksimum manyetik alan $1.6 \cdot 10^4$ G'dır. Bu spektrometreye ait güç kaynağı ise ER 081 S model olup 2.7 kW gücüne sahiptir ve 30 A' lik maksimum çıkış akımı verebilmektedir. Mikrodalga köprüsü olarak Bruker ER 041 XG modeli kullanılmaktadır. Mikrodalga bir gun diyot yardımı ile üretilmekte ve bu diyot 200 mW'a kadar gidebilen mikrodalga gücü verebilmektedir. Bu spektrometre yardımı ile elde edilen veriler WIN-EPR yazılımı ile analiz edilmiştir. Ayrıca bu yazılım kapsamındaki Sim-Fonia programı bazı örnekler için spektrumların benzetişim çalışmalarını yapmak için kullanılabilir. Her iki spektrometrede de mikrodalga kavitesinin içindeki örneğin sıcaklığı BRUKER ER 4111-VT sayısal sıcaklık kontrol sistemi kullanılarak ölçülmüştür.

3.2 Örneklerin Temin Edilmesi ve Hazırlanması

Bu tez çalışmasında beta-laktam grubu antibiyotiklerden sefazolin sodyum (CS) ve sulbaktam sodyum (SS) örneklerinin içinde, sterilizasyon amaçlı uygulanan ışınlama sonucunda oluşan radyolitik ara ürünlerin karakteristik özellikleri ESR tekniği kullanılarak incelenmiştir. Kullanılan sefazolin sodyum örnekleri Eczacıbaşı İlaç Firması'ndan, sulbaktam sodyum örnekleri ise Mustafa Nevzat İlaç Firması'ndan temin edilmiştir. Örnekler toz halinde oldukları için ışınlanmadan önce ayrıca bir işleme tabi tutulmamış ve deney süresince oda sıcaklığında ve ışık görmeyecek şekilde saklanmışlardır.

3.3 Örneklerin Işınlanması

İncelenen örnekler, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) Sarayköy Tesisleri'nde ve Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü'nde bulunan ^{60}Co Gama hücresi iyonize edici radyasyon kaynağı olarak kullanılıp oda ve sıvı azot sıcaklığında (77 K) çeşitli doz değerlerinde ışınlandı. Cam şişelere konulmuş 2 g sefazolin sodyum örnekleri 1.2, 3, 6,10,15,17 ve 25 kGy, sulbaktam sodyum ise 1.2, 3, 6,10,15 kGy doz değerlerinde oda sıcaklığında ve 77 K'de ışınlandı. 77 K'de ışınlanan örnekler

ışınlanmadan önce açık havada kuvarz tüplere konuldu ve ışılandıktan sonra 100K'de aynı tüplerde spektrumları kaydedildi.

25 kGy doz değeri sterilizasyon dozu olarak kabul edilmesine rağmen (ISO, 1996) farmasötikler üzerinde yapılan çalışmalarda bu yüksek doz değerinden daha düşük dozların da 10^{-6} SAL'ı sağlamak için yeterli olduğu belirtilmiştir (Dam et al., 1995). Bu yüzden bu çalışmada ışınlama dozu olarak 25 kGy ve daha düşük dozlar tercih edilmiştir.

3.4. Spektrumların Alınması ve Değerlendirilmesi

İşınlanmamış ve değişik doz değerlerinde işınlanmış tüm örneklerin ESR spektrumları işınlanmadan sonra oda sıcaklığında kaydedilmiştir. İşınlama ile örnekler içerisinde oluşan kökçe veya kökçelerin zaman içindeki kararlılıklarını incelemek için 1.2 kGy doz değerinde işınlanmış örneklerin spektrumları 33 gün boyunca her gün oda sıcaklığında kaydedilmiştir. Belirli bir doz değerinde işınlanmış örneklerin spektrumları 100-410 K sıcaklık aralığında belirli adımlarla kaydedilmiştir. Örnek içerisinde bulunan kökçelerin sıcaklığa bağlı sönümünü araştırmak amacıyla işınlanmış CS örnekleri 313, 323,333,343,353,363 ve 373 K , SS örnekleri ise 313, 343, 353, 363 K sıcaklıklarında bekletilip değişik zaman aralıklarında spektrumları kaydedilmiştir.

Değişik çalışmalar için kaydedilen spektrumlar , karakteristik rezonans tepelerinin spektrumun temel çizgisine göre şiddet değerleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Spektrometre koşullarında oluşabilecek olası değişimlerden etkilenmemek için kaydedilen her spektrumdan sonra diğer kavitede bulunan standart örneğin spektrumu da kaydedilmiştir.

Örneğin ESR spektrumunun merkez alanı H_0 ve standart örneğin merkez alan değeri H_s , spektrumdan belirlenmiş ve kullanılan standartın $g=2.0028$ değeri gözönüne alınarak örneğin spektroskopik yarıлма çarpanı

$$g_0 = g_s (H_s / H_0) \quad (3.1)$$

bağıntısı yardımıyla hesaplanmıştır.

4.DENEYSEL BULGULAR

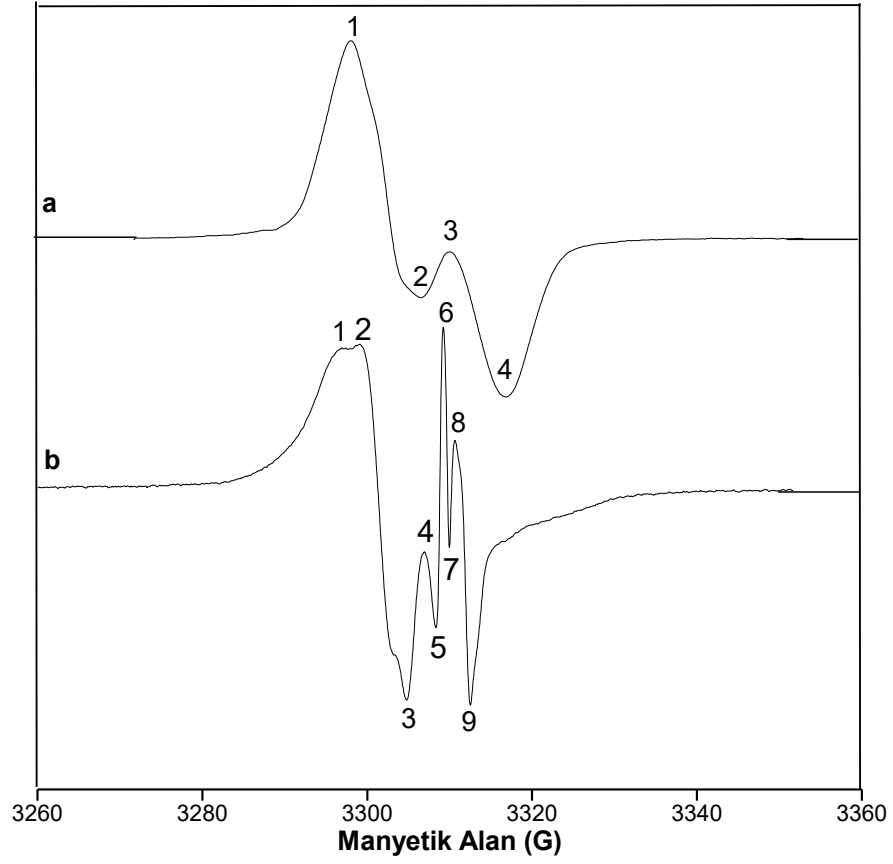
4.1 Sefazolin Sodyum (CS) İçin Elde Edilen Bulgular

4.1.1 Işınlanmamış CS'nin Spektrumu

Işınlanmamış CS'nin ne oda sıcaklığında ne de 77 K'de ESR sinyali vermediği belirlenmiştir.

4.1.2 Işınlanmış CS'nin ESR Spektrumu

Toz halindeki CS örnekleri önce oda sıcaklığında daha sonra da 77 K'de değişik doz değerlerinde ışınlanarak spektrumları kaydedildi. Oda sıcaklığında ışınlanan örneklerin spektrumlarının Şekil 4.1.a'da görüldüğü gibi dört karakteristik tepeye sahip bir dublet görünümünde oldukları belirlendi. 77 K'de ışınlanıp 100 K'de spektrumu kaydedilen örneklerin spektrumlarının da, Şekil 4.1.b'de görüldüğü gibi, çok rezonans tepeli daha karmaşık bir yapıya sahip oldukları saptandı. Ancak çok tepeli bu spektrumun, gama ışınlarının örneği içeren cam tüpte de kökçe oluşturmasından kaynaklandığı örnek oda sıcaklığına kadar ısıtılıp cam tüpün bu sıcaklıkta spektrumunun kaydedilmesi ile belirlendi.

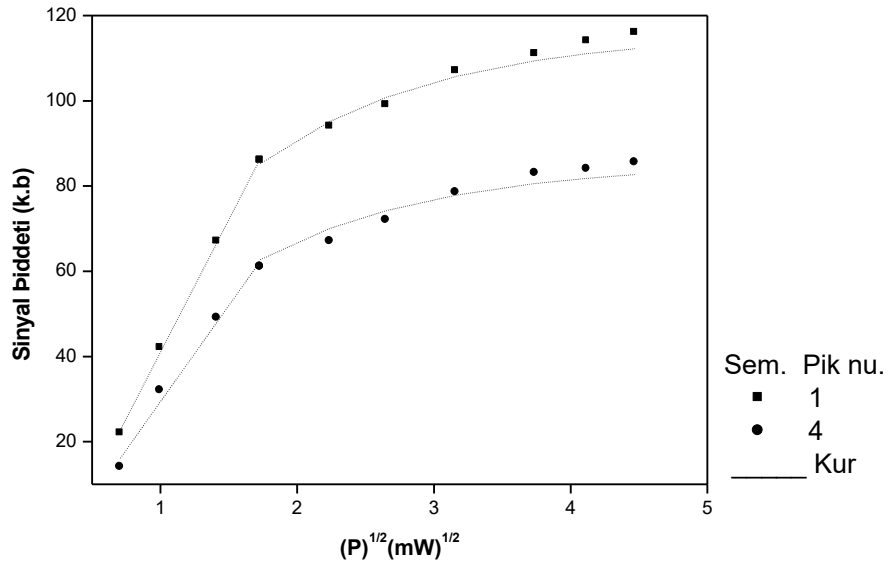


Şekil 4.1 CS için kaydedilen ESR spektrumları. a) Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış CS'nin oda sıcaklığında kaydedilen spektrumu, b) 77 K de 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış CS'nin 100 K de kaydedilen spektrumu

4.1.3 Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücüne Bağlı Değişimi

a) Oda Sıcaklığı Bulguları

Farklı kökçe türlerinin mikrodalga doyum davranışlarının farklı olması beklenir. Bu durumun, ışınlanmış CS örneğinin ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin türlerini belirlemede yol gösterici olabileceği düşüncesiyle önce 3 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneğinin 0.5-20 mW mikrodalga gücü aralığında oda sıcaklığında ESR spektrumları kaydedilip, mikrodalga doyum verileri elde edildi. 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri için bu yolla belirlenen bulgular Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.2 Oda sıcaklığında 3 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneği 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri için sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimleri

Şekilden de görüldüğü gibi 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri homojen olmayan genişleme karakterine sahip rezonans çizgilerinin mikrodalga doyum davranışını göstermektedir. Spektrum benzetişim sonuçları da dikkate alınarak ışınlanmış CS ESR spektrumu oluşumuna, değişik ağırlıklarda olmak üzere iki farklı kökçenin katkı getirdiği düşünüldü. Bu yargıdan hareketle tüm rezonans tepeleri için elde edilen deneysel doyum bulguları, d_A ve d_B doyum parametrelerini ve P' 'de uygulanan mikrodalga gücünü göstermek üzere,

$$I = I_{A0}(1 - e^{-d_A \sqrt{P}}) + I_{B0}(1 - e^{-d_B \sqrt{P}}) \quad (4.1)$$

türünde iki üstel fonksiyonun toplamı ile oluşan bir fonksiyona uyarlandı ve doyum parametre değerleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.1'de bu değerler kullanılarak hesaplanan kuramsal eğriler de Şekil 4.2.'de deneysel karşı gelirleri ile birlikte verilmiştir.

Çizelge 4.1 Oda sıcaklığında 3 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için 0-20 mW mikrodalga gücü aralığında elde edilen deneysel doyum bulguları kullanılarak hesaplanan doyum parametre değerleri

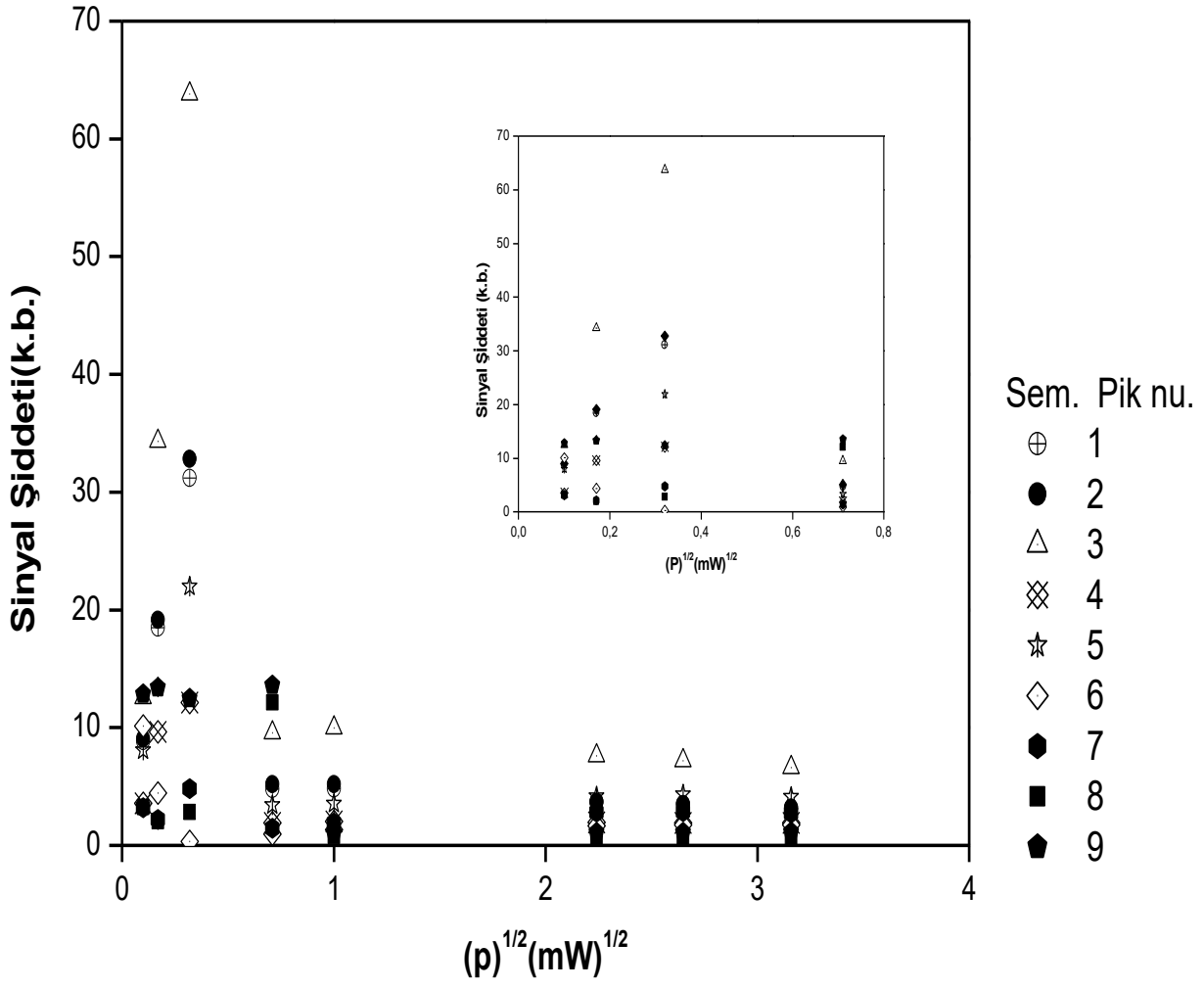
Kökçe Türü	Doyum Parametresi (d)	Rezonans Tepelerine Kökçelerin Katılım Ağırlık Oranları		r ²
		1	4	
A	0.74 (±0.03)	62.64 (±0.54)	51.3 (±0.6)	0.98
B	0.80 (±0.05)	53.36 (±0.46)	34.2 (±0.4)	

b) 77 K'de Elde Edilen Bulgular

Işınlanmış CS örneği karakteristik rezonans tepelerinin alçak sıcaklıklardaki mikrodalga doyum durumları incelendi. Bu amaca yönelik olarak 77 K'de 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış bir örneğin, 100 K sıcaklığında 0-10 mW mikrodalga gücü aralığında ESR spektrumları kaydedildi ve değişik güç değerlerinde, gözlenen rezonans tepeleri ile bağlantılı sinyal şiddetleri belirlendi. Ancak ışınlama sırasında örnek tüpünde de kökçelerin oluştuğu, bu nedenle spekturumun çok tepeli karmaşık bir görünüm sergilediği saptandı. Bununla beraber gözlenen tüm

rezonans tepeleri ile bağlantılı sinyal şiddetlerinin 100 K'de mikrodalga gücüne bağlı değişimleri incelendi. Bu yolla elde edilen bulgular Şekil 4.3'te verilmiştir.

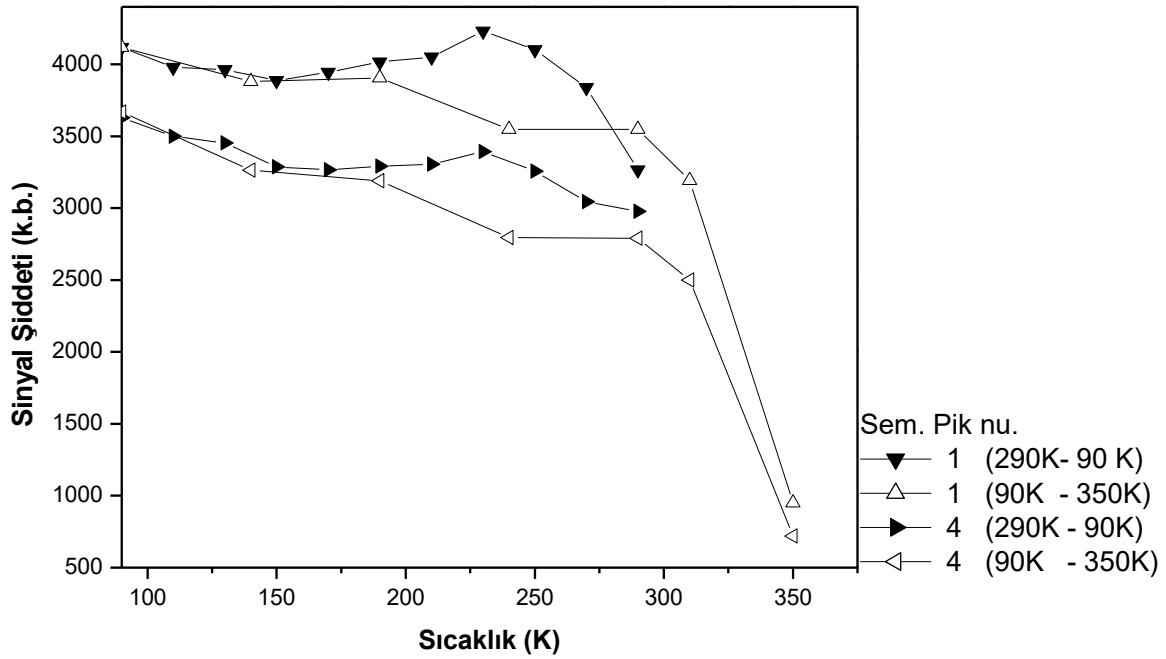
Deneysel bulgular yakından incelendiğinde tüm rezonans tepelerine karşılık gelen sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücü ile değişimlerinin daha çok homojen genişleme karakterine sahip rezonans çizgilerinin özelliklerini gösterdiği görülmektedir. Oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği için oda sıcaklığında elde edilen mikrodalga doyum bulguları ile düşük sıcaklıkta ışınlanmış örnek için düşük sıcaklıkta elde edilen mikrodalga doyum bulgularının farklı bir davranış içinde oldukları anlaşılmaktadır. Rezonans tepelerinin düşük sıcaklıklarda oda sıcaklığına göre çok daha düşük mikrodalga güçlerinde doyuma eriştikleri ve homojen genişleme karakterine sahip oldukları gözlenmektedir. CS'nin düşük sıcaklıklardaki radyasyon veriminin kullanılan cam tüpün veriminden çok farklı olamayacağı dikkate alındığında rezonans tepeleri için düşük sıcaklıklarda gözlenen doyum davranışının CS ve cam tüpün ışınlanması ile oluşan kökçelerin ortak özelliği olduğu söylenebilir.



Şekil 4.3 77 K'de 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneği rezonans tepeleri için sinyal şiddetinin 100K sıcaklığında mikrodalga gücüne bağlı değişimi

4.1.4 Sinyal Şiddetinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi

Işınlanma ile örnek içerisinde oluşan kökçe veya kökçelerin sıcaklığa bağlı olarak ESR spektrumlarında ortaya çıkabilecek değişimi incelemek amacıyla 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış bir örneğin spektrumu 90-350 K sıcaklık aralığında kaydedildi. Bunun için öncelikle örneğin ESR spektrumları sıcaklık 290 K'den başlanarak belirli adımlarla 90 K'e kadar düşürülerek kaydedildi ve daha sonra sıcaklık 350 K'e kadar artırıldı. 290 K→90 K ve 90 K→350 K sıcaklık aralıklarında kaydedilen spektrumlar kullanılarak 1 ve 4 nolu karakteristik rezonans tepeleri sinyal şiddetlerinin sıcaklıkla değişimleri belirlendi. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.4 'te verilmiştir.



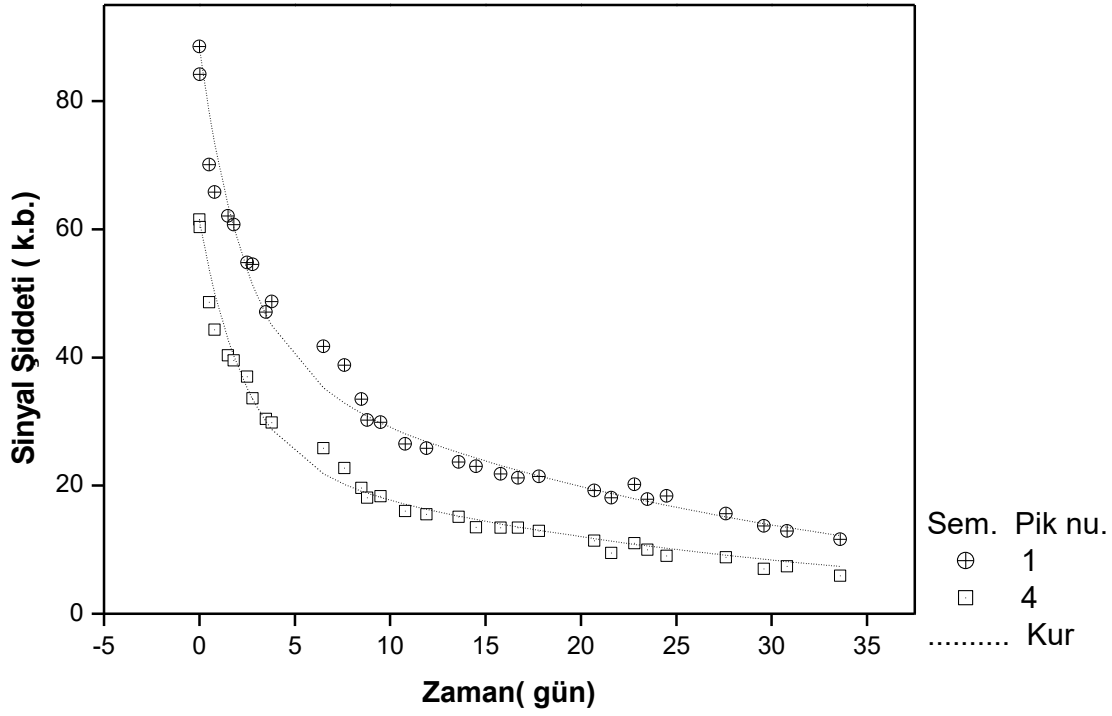
Şekil 4.4 Oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri sinyal şiddetlerinin sıcaklıkla değişimi

Şekilden de görüldüğü gibi oda sıcaklığından başlayıp sıcaklık azaldıkça sinyal şiddetlerinde önce bir artış sonra da hafif bir azalma gözlenmektedir. Oda (~290K) sıcaklığının altında sinyal şiddetlerinde gözlenen değişimlerin tersinir oldukları belirlenmiştir. Oda sıcaklığının üstünde ise sıcaklık arttıkça sinyal şiddetlerinin azalmaya başladığı ve bu azalmanın 300 K'nin üzerinde çok hızlandığı görülmektedir. Ancak bu hızlı değişimin tersinir olmadığı dolayısı ile 350 K civarında rezonans tepelerinin iyice zayıfladığı ve artık sağlıklı ölçüm yapılamaz hale geldiği gözlenmektedir.

4.1.5 Tavlama Deneyleri ve Sinyal Şiddetinin Değişik Sıcaklıklardaki Sönümü

a) Oda Sıcaklığında Uzun Erimli Sönüm

Işınlama ile örnek içerisinde oluşan kökçelerin yapı, tür ve miktarlarında zamanla ortaya çıkabilecek olası değişimleri incelemek için 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış bir örneğin 33 gün boyunca belirli aralıklarla spektrumları kaydedildi. İncelemenin yürütüldüğü zaman içerisinde spektrumların şeklinde bir değişimin olmadığı ancak sinyal şiddetlerinin azaldığı gözlemlendi. Bu spektrumlardan 1 ve 4 nolu rezonans tepelerine karşılık gelen sinyal şiddetleri belirlenerek bunların bekleme zamanına bağlı değişimleri incelendi. Elde edilen bulgular Şekil 4.5'da verilmiştir. Işınlamanın kesilmesini izleyen ilk 4 gün içerisinde sinyal şiddetinin hızlı bir şekilde azaldığı daha sonraki günlerde ise bu azalmanın belirgin bir biçimde yavaşladığı gözlemlendi.



Şekil 4.5 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında zamanla değişimi

Benzetişim ve mikrodalga doyum bulguları dikkate alınarak ışınlama ile örnek içerisinde iki tür kökçenin oluştuğu ve bunların birinci dereceden sönüm kinetiğine uydukları varsayımları yapılarak veri uyarlama işlemleri yapıldı. Bu amaca yönelik olarak 1 ve 4 nolu tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin ;

$$I = I_{A0}e^{-k_A t} + I_{B0}e^{-k_B t} \quad (4.2)$$

türünde iki üstel fonksiyonun toplamı ile elde edilen bir fonksiyona uyarlandı. Bu ifadedeki k_A ve k_B katkı getiren kökçelerin sönüm parametrelerini ve I_{A0} ve I_{B0} ise bu kökçelerin ilgili rezonans tepelerine katılım ağırlık oranlarını göstermektedir. Bu yolla spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçelerin sönüm sabitleri hesaplandı.

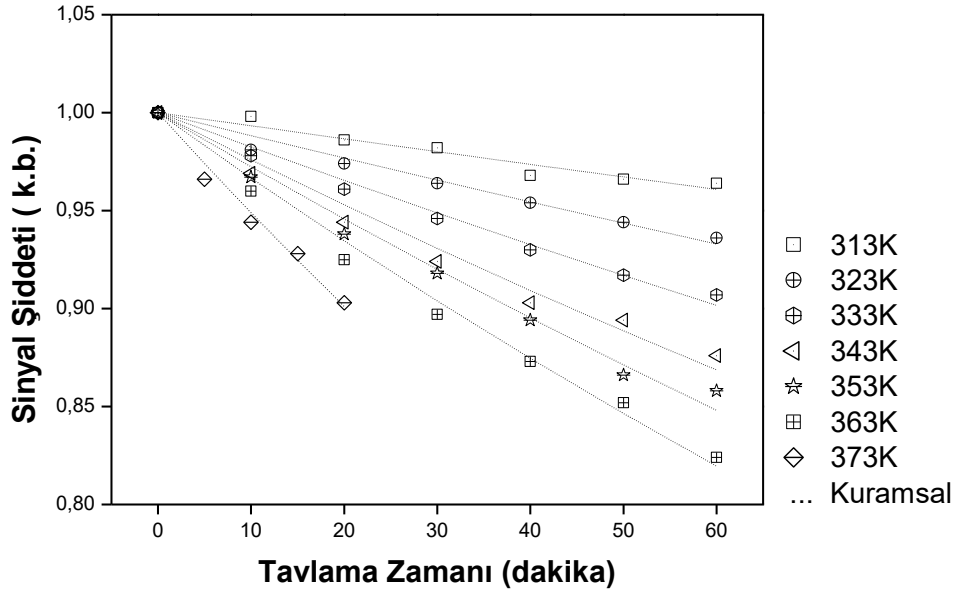
Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.2’de bu parametre değerleri kullanılarak oluşturulan kuramsal eğrilerde Şekil 4.5 ‘da kesikli çizgiler halinde verilmiştir.

Çizelge 4.2 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış CS örneğinin ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin oda sıcaklığındaki sönüm sabitleri

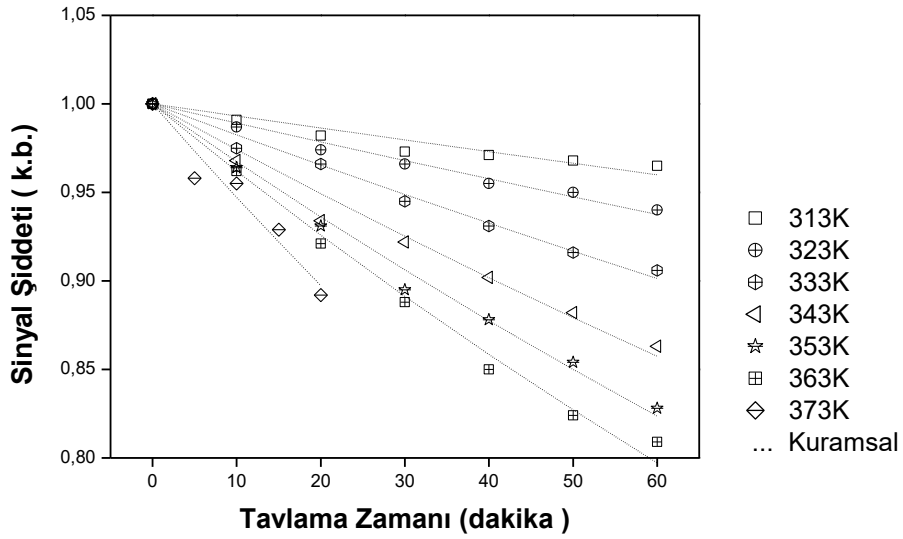
Kökçe Türü	Sönüm Sabiti (gün) ⁻¹ *10 ³	r ²
A	426 (± 19)	0.985
B	36 (±13)	

b) Yüksek Sıcaklıklarda Kısa Erimli Sönüm

ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki sönüm kinetiklerini incelemek ve dolayısı ile bu kökçelerin sönüm aktivasyon enerjilerini belirlemek için 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış bir örnek yedi kısma bölünerek 313 K, 323 K, 333 K, 343 K, 353 K, 363 K , 373 K sıcaklıklarında toplam bir saat süre ile tavlandı ve her on dakikada bir aynı sıcaklıkta spektrumları kaydedildi. Bu sıcaklıklarda tavlanan örneklerin 1 ve 4 nolu rezonans tepeleriyle ilgili sinyal şiddetlerinde tavlama zamanıyla ortaya çıkan değişimler Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’ da verilmiştir. Şekillerden de görüldüğü gibi tavlama zamanı arttıkça sinyal şiddetleri azalmakta ve sıcaklık arttıkça bu azalma daha hızlı bir biçimde olmaktadır.



Şekil 4.6 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 1 nolu rezonans tepesi sinyal şiddetinin yüksek sıcaklıklardaki sönümü



Şekil 4.7 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği 4 nolu rezonans tepesi sinyal şiddetinin yüksek sıcaklıklardaki sönümü

Elde edilen deneysel sinyal şiddeti sönüm verileri (4.2) türünde bir fonksiyona uyarlanarak spektruma katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki sönüm sabitleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.3’de bu parametre değerleri kullanılarak oluşturulan kuramsal eğriler de Şekil 4.6 ve Şekil 4.7 ‘de kesikli çizgiler halinde verilmiştir. Kökçe sönüm sabitleri incelendiğinde sıcaklık arttıkça sönüm sabitlerinin büyüdüğü ve dolayısıyla kökçelerin daha hızlı söndüğü görülmektedir. İncelemenin yürütüldüğü tüm sıcaklıklarda A kökçesinin sönüm sabitinin B kökçesininkine göre daha büyük olduğu ve dolayısı ile A kökçesinin daha hızlı söndüğü anlaşılmaktadır.

Çizelge 4.3 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanan CS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki sönüm sabitleri

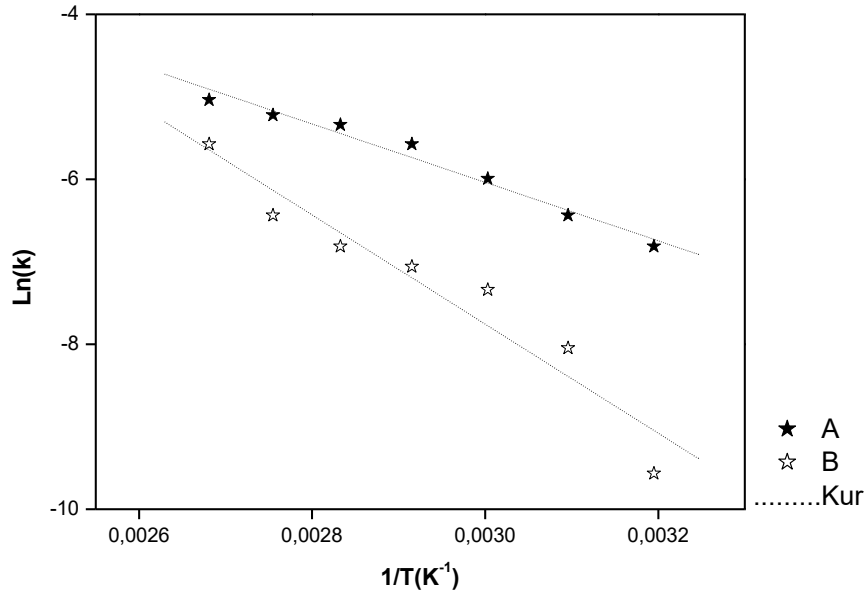
Tavlama Sıcaklığı (K)	Kökçe türü	Sönüm Sabiti (dak ⁻¹)*10 ⁵	r ²
313	A	110 (±5)	0.93
	B	13 (±6)	
323	A	161(±4)	0.98
	B	28(±5)	
333	A	270(±5)	0.99
	B	39(±6)	
343	A	400(±11)	0.98
	B	60(±6)	
353	A	480(±11)	0.98
	B	82(±12)	
363	A	530(±12)	0.99
	B	146(±13)	
373	A	694(±34)	0.99
	B	342(±40)	

4.1.6 Spektruma Katkı Getiren Kökçeler İçin Hesaplanan Aktivasyon Enerjileri

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

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

ifadesi ile verilen bir ilişki vardır (Şenvar, 1989). Çizelge 4.4'te verilen sönüm sabiti değerleri kullanılarak her kökçe türü için $\ln k - 1/T$ grafiği (Şekil 4.8) oluşturuldu. Bu grafikteki verilere en iyi uyan doğrular belirlendi. Daha sonra deneysel verilere en iyi uyum sağlayan kuramsal doğruların eğimlerinden spektruma katkı getiren kökçelerin aktivasyon enerjileri hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.4'te verilmiştir.



Şekil 4.8 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin sönüm sabitlerinin $1/T$ 'ye bağlı değişimleri

Çizelge 4.4 6 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri

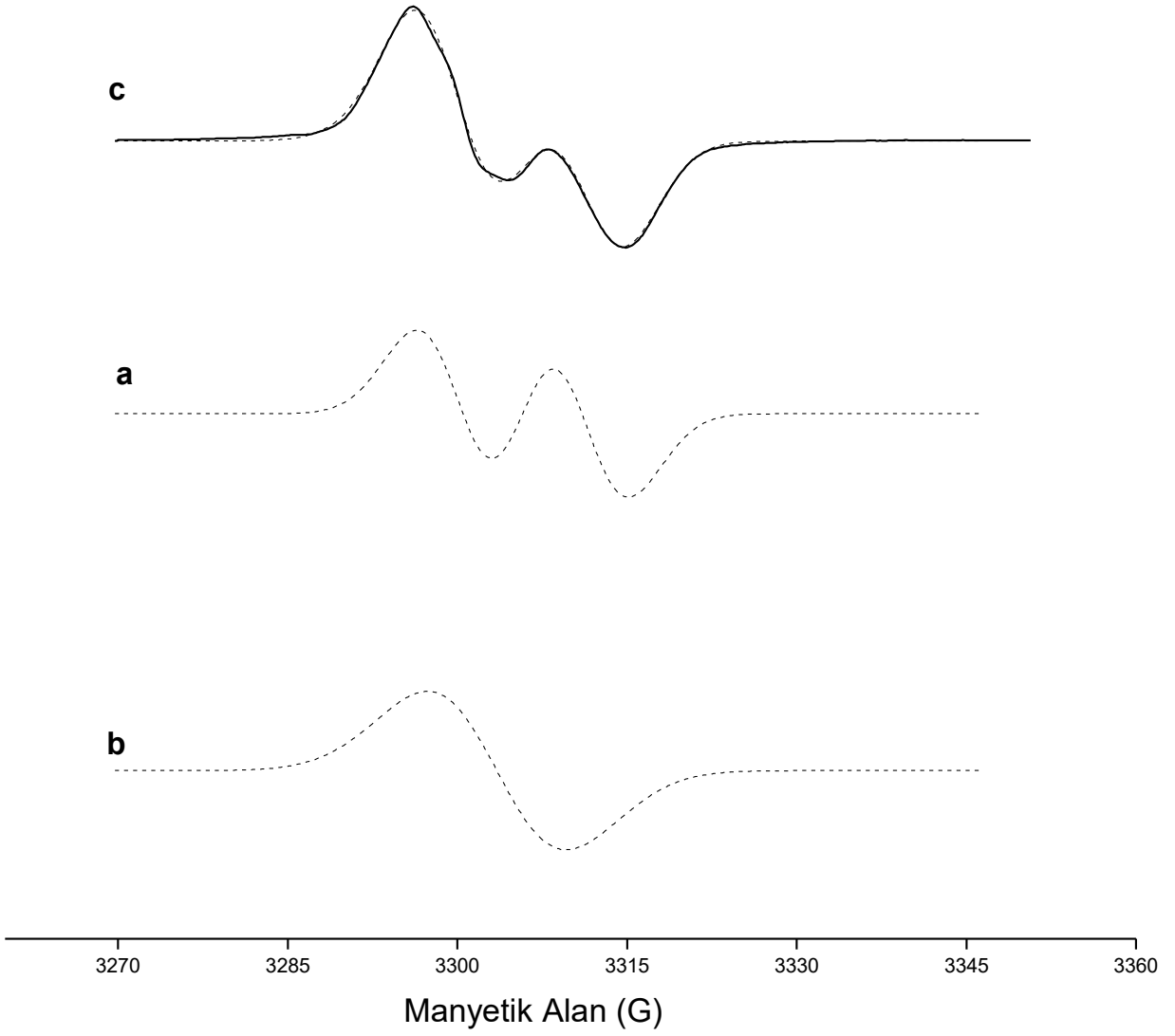
Kökçe Türü	Sönüm Aktivasyon Enerjisi (kcal/mol)	r^2
A	7.1 (± 0.6)	0.97
B	11.2 (± 0.8)	0.97

4.1.7 Önerilen Kökçe Türleri ve Benzetişim Hesapları

Işınlama ile CS örneğinde oluşan kökçe veya kökçelerin türlerini, yapılarını ve bağıl ağırlık oranlarını belirlemek için modeller oluşturuldu. Bunun için 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında kaydedilen ESR spektrumundan elde edilen sinyal şiddeti verileri sayısallaştırılarak benzetişim hesaplarında girdi olarak kullanıldı. Bu hesaplamalar sonucunda g spektroskopik yarıлма çarpanları izotropik, biri aşırı ince yapıya sahip iki ayrı kökçe üzerine kurulu modelin deneysel bulguları açıklamada çok başarılı olduğu belirlendi. ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için bu model yardımı ile hesaplanan spektroskopik parametre değerleri Çizelge 4.5'te, bu parametre değerleri kullanılarak katkı getiren kökçeler için ayrı ayrı ve bunların toplanması ile ortaya çıkan toplam ESR spektrumları da Şekil 4.9'da verilmiştir.

Çizelge 4.5 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği için oda sıcaklığında kaydedilmiş ESR spektrumu verileri kullanılarak, bu spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametre değerleri

Kökçe Türü	g	Spektroskopik Parametreler		Bağıl Ağırlık Oranı
		Y. Eğ. genişliği $\Delta H(G)$	Aşırı ince yapı sabiti A(G)	
A ($\dot{C}OH$)	2.0218	3.71	12.22	0.46
B (-)	2.0282	5.85	–	0.54



Şekil 4.9 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış CS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen deneysel ve hesaplanan kuramsal ESR spektrumları. a) A kökçesi, b) B kökçesi, c) Toplam spektrum (— deneysel, - - - - - kuramsal)

4.1.8 Sinyal Şiddetinin Soğrulan Dozla Değişimi ve CS'nin Dozimetric Özellikleri

Verilmiş bir doz değerinde ışınlanan CS'den hazırlanan aynı kütleye sahip tüm örneklerin aynı sinyal şekline sahip oldukları gözlemlendi. Spektrumlardan karakteristik rezonans tepelerine ait şiddet değerleri ölçülüp, bu değerler örneğin kütesine, standardın şiddetine ve standartla örneğin spektrumlarının kaydedildiği kazanç değerine normalize edildi. Karakteristik tepelere karşılık gelen sinyal şiddetlerinin ışınlama dozuna bağlı olarak değiştikleri gözlemlendi. Bu değişimleri belirli bir kuramsal temele oturtabilmek için deneysel sinyal şiddeti bulguları aşağıda verilen beş ayrı fonksiyona uyarlanarak CS örneğininin 0-25 kGy doz aralığında dozimetrik özelliklerini en iyi betimleyebilen fonksiyon ya da fonksiyonlar belirlenmeye çalışıldı. Bu amaca yönelik olarak aşağıdaki fonksiyonlar denendi:

- Doğrusal fonksiyon (Eş. 4.4). 0-20 kGy arasındaki dozlar için düşünülmüştür. Litaretürde yapılan benzer çalışmalarda da bu doz aralığı için doğrusal fit önerilmiştir (Basly,1998b).
- Doğrusal değişime bir kare terim eklenmesi ile elde edilen fonksiyon (Eş.4.5). Eklenen terim doz-cevap eğrisinin doğrusal olmayan bölümü için düzeltme terimi olarak düşünülmüştür.
- Güç fonksiyonu (Eş. 4.6).
- Üstel fonksiyon (Eş. 4.7).
- İki farklı üstel fonksiyonun toplamından oluşan bileşik fonksiyon (Eş. 4.8).

Bu eşitliklerdeki D parametresi ışınlama dozunu, I_{AO} ve I_{BO} spektruma katkı getirdikleri varsayılan kökçelerin ilgili tepelerin sinyal şiddetine katılım ağırlık oranlarını, d, d_A ve d_B ise radyolitik ürünlerin ilgili doyum parametrelerini diğer katsayılar ise sabitleri göstermektedir.

$$I=k + I D \quad (4.4)$$

$$I=m + n D + p D^2 \quad (4.5)$$

$$I=r D^g \quad (4.6)$$

$$I=s (1 - \exp (-d D)) \quad (4.7)$$

$$I = I_{AO} (1 - \exp(-d_A D)) + I_{BO} (1 - \exp(-d_B D)) \quad (4.8)$$

Önerilen bu fonksiyonlarla ilgili parametre değerleri, 1 ve 4 nolu karakteristik rezonans tepeleri için elde edilen deneysel sinyal şiddeti bulguları kullanılarak veri uyarlama yolu ile hesaplandı ve aşağıdaki değerler elde edildi.

1 nolu rezonans tepesi:

$$I = -1.39 + 38.62 D \quad (r^2=0.980) \quad (4.9)$$

$$I = -61.68 + 55.83 D - 0.88 D^2 \quad (r^2=0.997) \quad (4.10)$$

$$I = 60.73 D^{0.81} \quad (r^2=0.975) \quad (4.11)$$

$$I = 1387.79 (1 - e^{-0.034 D}) \quad (r^2=0.988) \quad (4.12)$$

$$I = 418.5 (1 - e^{-0.0842 D}) + 356.5 (1 - e^{-0.0841 D}) \quad (r^2 = 0.920) \quad (4.13)$$

4 nolu rezonans tepesi:

$$I = -1.85 + 27.89 D \quad (r^2 = 0.980) \quad (4.14)$$

$$I = -45.9 + 40.63 D - 0.66 D^2 \quad (r^2 = 0.990) \quad (4.15)$$

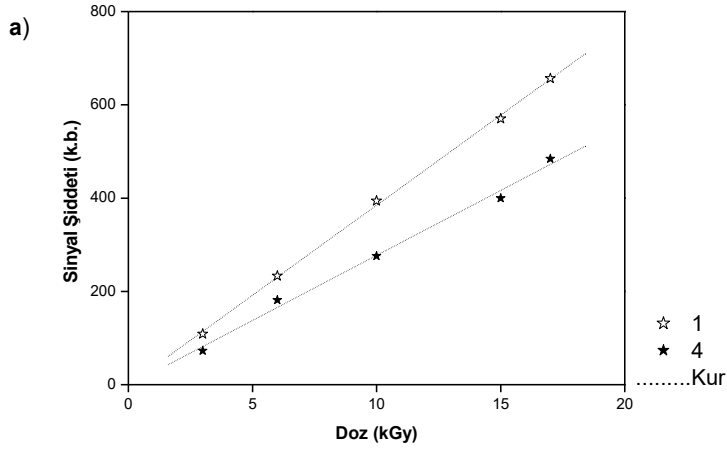
$$I = 44.53 D^{0.80} \quad (r^2=0.968) \quad (4.16)$$

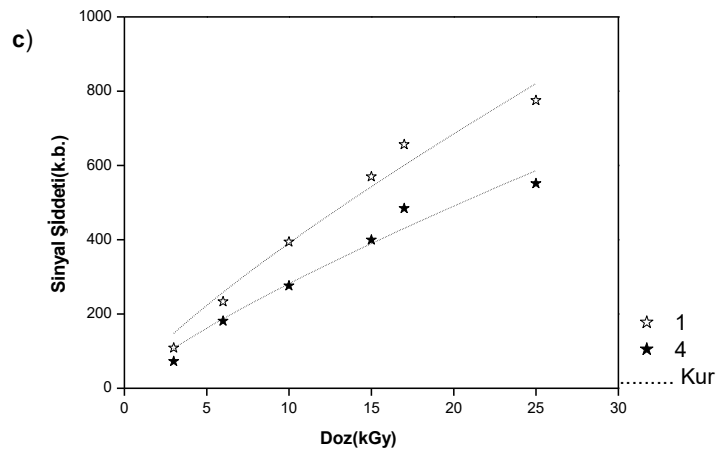
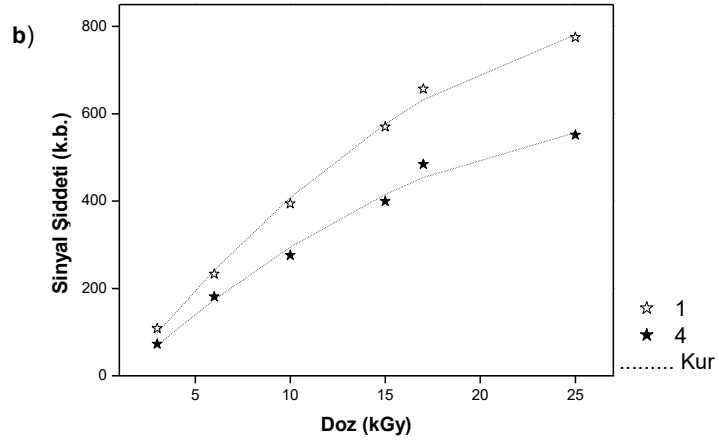
$$I = 963.52(1 - e^{-0.036 D}) \quad (r^2= 0.981) \quad (4.17)$$

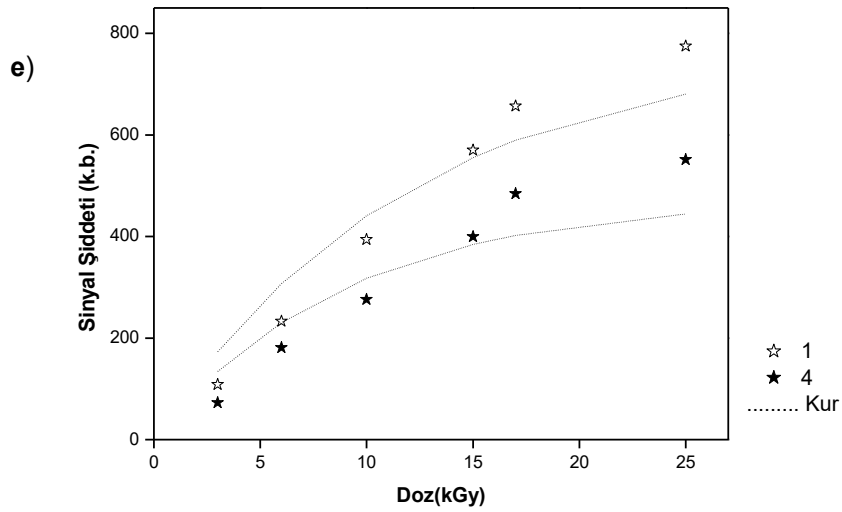
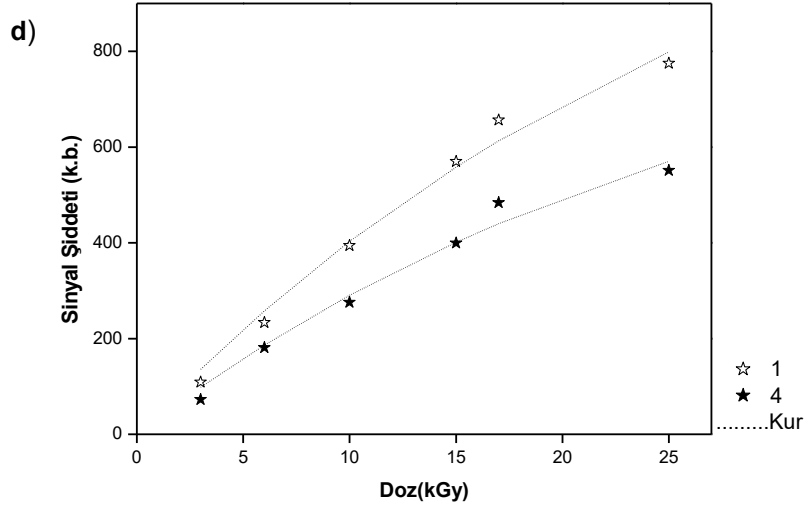
$$I = 330.7 (1 - e^{-0.148 D}) + 220.5 (1 - e^{-0.148 D}) \quad (r^2=0.690) \quad (4.18)$$

Elde edilen parametre değerleri kullanılarak hesaplanan kuramsal doz-cevap eğrileri Şekil 4.10 a,b,c,d ve e de deneysel karşılımları ile birlikte verilmiştir.

Korelasyon katsayıları dikkate alındığında, 1 ve 4 nolu rezonans tepeleri ile ilgili deneysel verileri birlikte en iyi 4.5 eşitliği ile verilen fonksiyonun betimlediği görülmektedir. Bu da verim açısından CS'nin düşük dozlarda daha çok çizgisel bir davranış gösterdiği yüksek dozlara çıkıldığında ise davranışın çizgisellikten ayrıldığına işaret etmektedir. Ayrıca bu verimin ışınlama ile oluştuğu düşünülen A ve B kökçeleri için benzer olduğu ortaya çıkmaktadır.







Şekil 4.10 Değişik doz değerlerinde ışınlanmış CS örneği için elde edilen deneysel sinyal şiddeti bulguları ve veri uyarlama yoluyla hesaplanan kuramsal doz-cevap eğrileri. a) doğrusal fonksiyon, b) kare fonksiyon, c) güç fonksiyonu, d) üstel fonksiyon, e) bileşik üstel fonksiyon

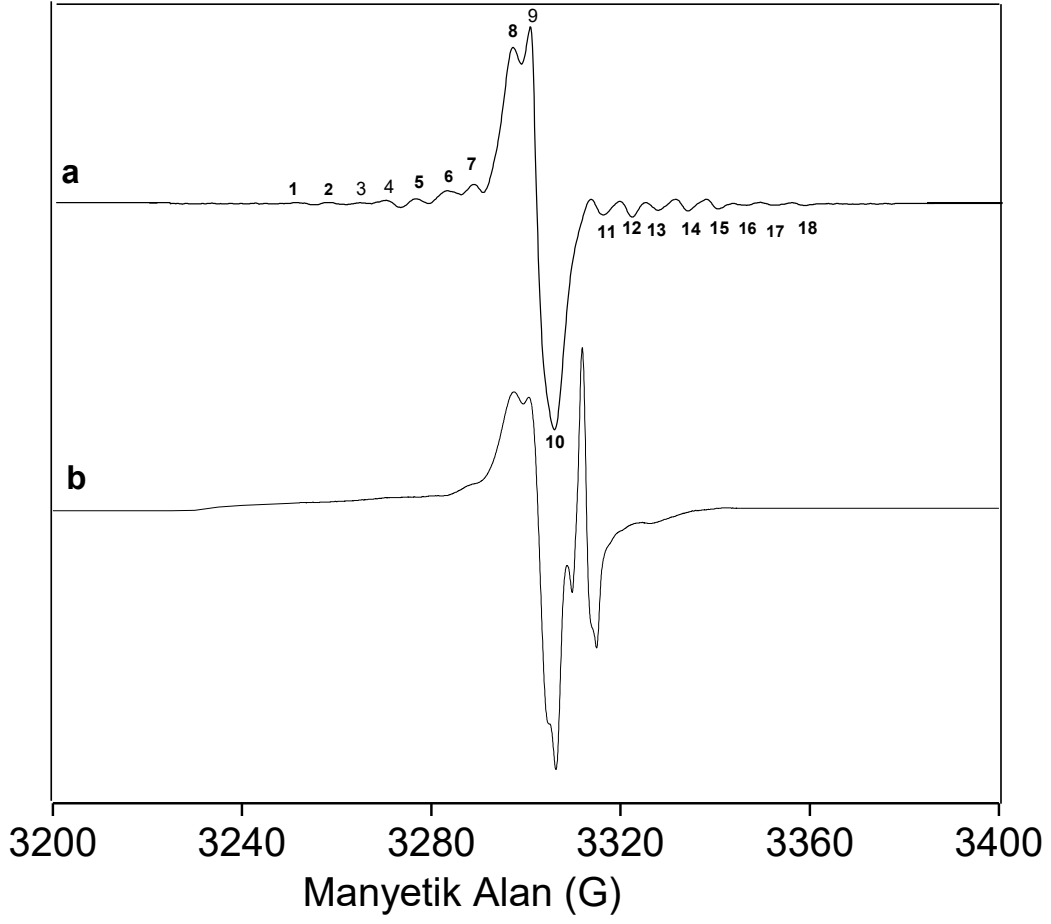
4.2 Sulbaktam Sodyum (SS) İçin Elde Edilen Bulgular

4.2.1 Işınlanmamış SS'nin Spektrumu

Işınlanmamış SS'nin oda sıcaklığında ve 77K de ESR sinyali vermediği gözlenmiştir.

4.2.2 Işınlanmış SS'nin Spektrumu

Toz halindeki SS rnekleri 1.2, 3, 6, 10, 15 kGy doz değerlerinde oda sıcaklığında ve daha sonra 77 K de 1.2 kGy doz değerinde işınlanarak spektrumları kaydedildi. Oda sıcaklığında ve 77 K de işınlanan örneklerin, Şekil 4.11 de görüldüğü gibi bir çok karakteristik rezonans tepesine sahip ESR spektrumları verdikleri belirlendi. 77 K de işınlanıp 100 K de spektrumu kaydedilen örneklerin spektrumlarında, oda sıcaklığında işınlanıp oda sıcaklığında kaydedilen spektrumlardaki keskin rezonans tepeleriyle aynı g-değerine sahip olan tepeler dışında başka rezonans tepeleri de içerdiği gözlendi. Işınlama sırasında örneğin içinde bulunduğu kuvartz tüpün 100 K de boş olarak spektrumunun kaydedilmesiyle bu tepelerin işınlama ile kuvartz tüpte oluşan kökçe türlerinden kaynaklandığı belirlendi. Oda sıcaklığında işınlanan örneklerin spektrumlarında görülen zayıf rezonans tepelerinin 77 K de işınlanıp 100 K de spektrumu alınan örneklerin spektrumlarında görülmediği saptandı.

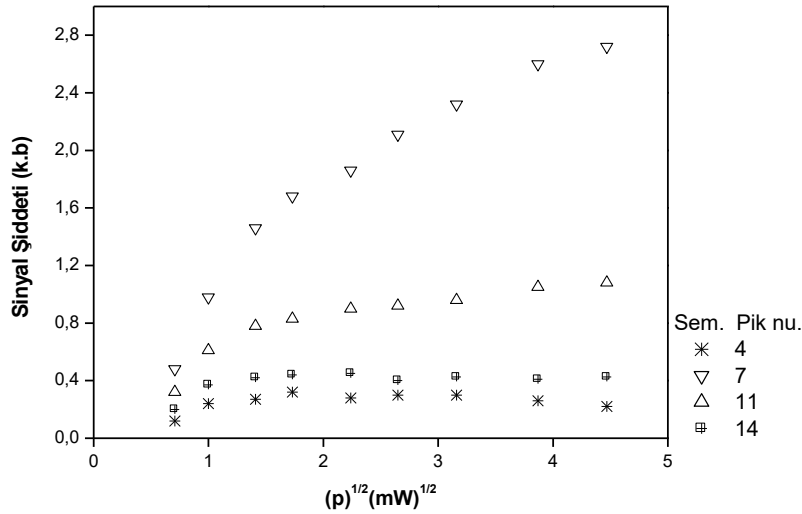


Şekil 4.11 SS için kaydedilen ESR spektrumları. a) Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS'nin oda sıcaklığında kaydedilen spektrumu, b) 77 K de 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış SS'nin 100 K de kaydedilen spektrumu

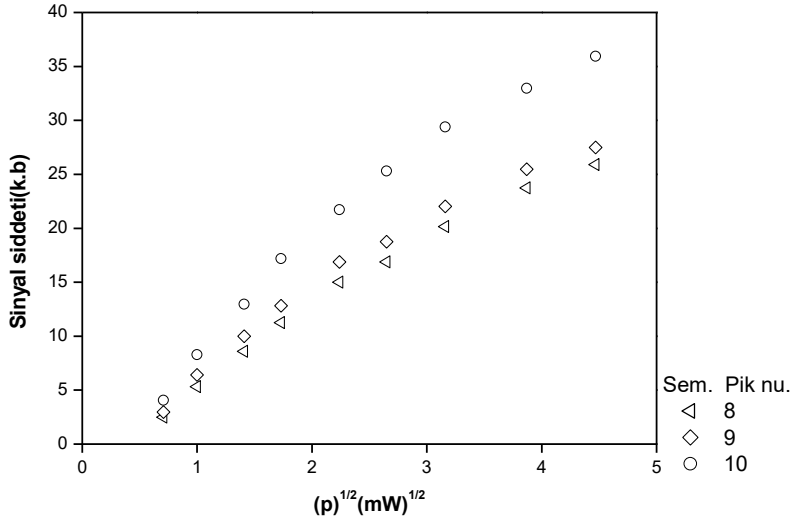
4.2.3 Sinyal Şiddetinin Mikrodalga Gücüne Bağlı Değişimi

a) Oda Sıcaklığı Bulguları

Işınlama ile örnek içerisinde oluşan farklı kökçe türlerinin mikrodalga doyum davranışının farklı olabileceği ve bu durumun ışınlanmış SS örneğinin ESR spektrumunu oluşturan kökçelerin sayısı ve türü hakkında bilgi verebileceği düşüncesiyle, 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneğinin 0-20 mW mikrodalga gücü aralığında spektrumları kaydedilip mikrodalga gücü bağlı doyum bulguları elde edildi. Bu yolla 4,7,11 ve 14 nolu zayıf tepeler için elde edilen doyum verileri Şekil 4.12'te ve 8,9,10 nolu keskin rezonans tepelerinin doyum verileri de Şekil 4.13'te verilmiştir.



Şekil 4.12 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği 4,7,11 ve 14 nolu karakteristik rezonans tepeleri için sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimleri



Şekil 4.13 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği 8.9 ve 10 nolu karakteristik rezonans tepeleri için sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücüne bağlı değişimleri

DeneySEL bulgular yakından incelendiğinde tüm rezonans tepelerine karşılık gelen sinyal şiddetlerinin mikrodalga gücü ile değişimlerinin homojen olmayan genişleme karakteri gösteren rezonans çizgilerinin mikrodalga doyum davranışını gösterdiği görülmektedir. Şekillerden de görüldüğü gibi zayıf tepeler çok düşük mikrodalga güçlerinde doymaya başlamasına rağmen keskin tepelerle ilgili sinyal şiddetleri yüksek güç değerlerine kadar (0-9 mW) doğrusal olarak artmakta ve 20 mW ta bile doyuma gitmemektedirler.

Keskin tepelerin varlığından daha fazla etkilenen 6,7,11 ve 12 nolu zayıf tepelerin diğer zayıf tepelerden farklı bir şekilde doymaya gittiği gözlemlendi. Zayıf ve keskin tepelerin doyum davranışlarındaki farklılıklar, ışınlanmış SS'nin deneySEL ESR spektrumunun oluşumuna farklı iki kökçenin katkıda bulunduğuna işaret etmekte ve 8,9,10 nolu rezonans tepelerinin sinyal şiddetlerinde başat olan kökçe türü daha yüksek mikrodalga gücünde doymaya gitmektedir.

Şekil 4.12 ve Şekil 4.13 yakından incelendiğinde zayıf tepelere ait olmasına rağmen 7 ve 11 nolu tepelerin mikrodalga gücüyle şiddetlerindeki artışların diğer zayıf tepelerden daha hızlı, keskin tepelerden ise daha yavaş oldukları görüldü. Bu, keskin orta tepelerin hemen sağında ve solunda görünen zayıf tepelerin keskin tepelerin varlığından şidetli olarak etkilendiğini göstermektedir.

Deneysel doyum bulguları, d doyum parametrelerini, P de uygulanan mikrodalga gücünü göstermek üzere,

$$I = I_0(1 - e^{-d\sqrt{P}}) \quad (4.19)$$

türünde bir fonksiyona uyarlandı ve herbir kökçeye ait doyum parametre değerleri hesaplandı. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.6 da verilmiştir.

Çizelge 4.6 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için, 0-20 mW mikrodalga gücü aralığında elde edilen deneysel doyum bulguları kullanılarak hesaplanan parametre değerleri.

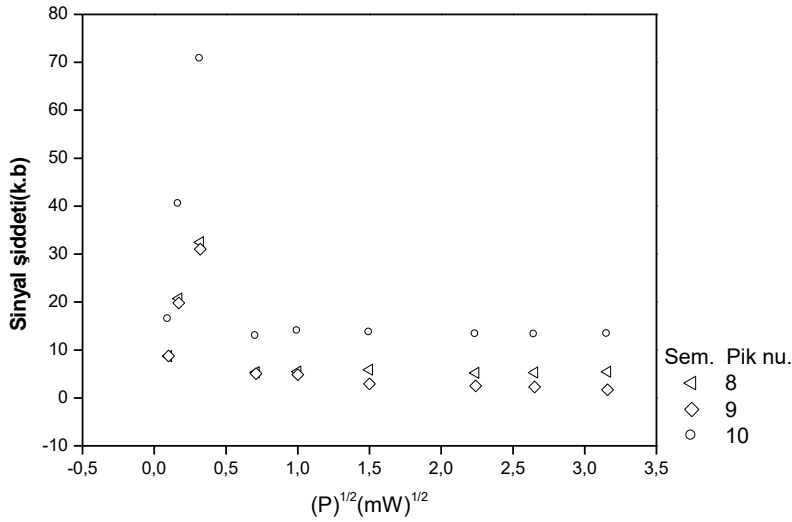
Kökçe türü	Doyum parametresi (d)	r ²
A	0.42 (±0.02)	0.980
B	0.09 (±0.01)	0.983

b) 77 K'de Elde Edilen Bulgular

77 K de ışınlanan SS örneğinin ESR spektrumunu oluşturan karakteristik rezonans tepelerinin doyum davranışları, 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin 0-10 mW mikrodalga gücü aralığında, çeşitli değerlerde 100 K de kaydedilen spektrumları kullanılarak incelendi.

8,9 ve 10 nolu rezonans tepelerinin düşük sıcaklık doyum bulguları Şekil 4.14'te verilmiştir. Deneysel bulgular incelendiğinde 100 K'de 8,9,10 nolu tepelerin doyum davranışlarının aynı tepeler için oda sıcaklığında gözlenen doyum

davranışlarından farklı olduğu saptandı. Şekil 4.14'ten görüldüğü gibi, bu rezonans tepeleri 0-10 mW mikrodalga gücü aralığında homojen genişleyen rezonans çizgisi davranışına uymakta ve oda sıcaklığında gösterdiği davranışın tersine 0.1 mW kadar düşük güç seviyesinde doymaya başlamaktadırlar.

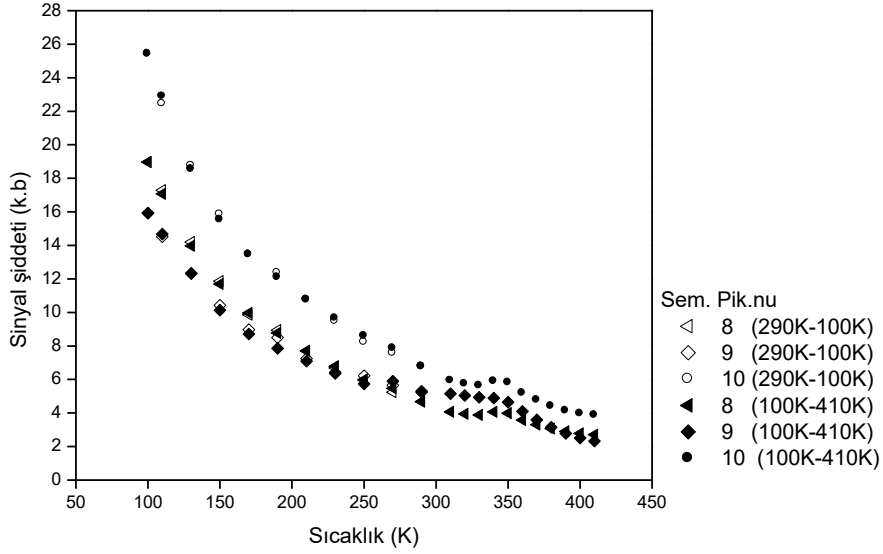


Şekil 4.14 77K'de ışınlanmış SS örneğinin 100 K'de 0-10 mW mikrodalga gücü aralığında gözlenen deneysel doyum bulguları

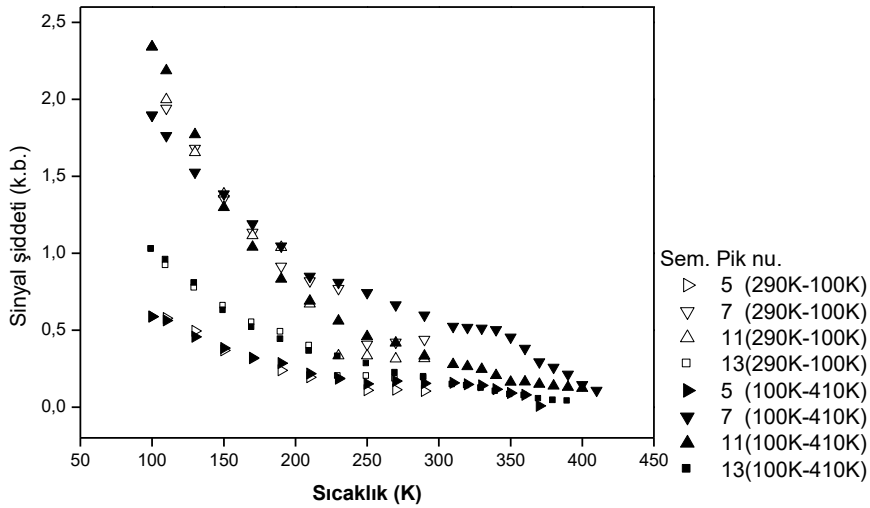
4.2.4 Sinyal Şiddetinin Sıcaklığa Bağlı Değişimi

Işınlanan SS örneğinde oluşan kökçe veya kökçelerin sıcaklığa bağlı olarak ESR spektrumlarında oluşacak değişimleri incelemek için 10 kGy doz değerinde ışınlanmış örneklerin 100 K - 400 K sıcaklık aralığında spektrumları kaydedildi. Örnekler sıcaklık ayarlandıktan beş dakika sonra spektrumları alınmak suretiyle öncelikle oda sıcaklığından (~ 290 K) başlanarak 20 K adımlarla 100 K'e kadar soğutuldu ve sonra sıcaklık aynı adımlarla 410 K'e kadar artırıldı. Keskin ve zayıf rezonans tepeleri için 100 K-400 K sıcaklık aralığında elde edilen sonuçlar Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da verilmiştir. Şekillerden de görüldüğü gibi bütün tepelerin oda sıcaklığının altında şiddetlerinin önemli ölçüde artmasına rağmen oda sıcaklığının

üstündeki sıcaklıklarda hızlı kökçe sönümlerinden kaynaklanan geridönüşümsüz bir azalma gözlenmektedir.



Şekil 4.15 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneğinin 8,9 ve 10 nolu rezonans tepeleri için 100 K- 400 K sıcaklık aralığında sinyal şiddeti değişimi

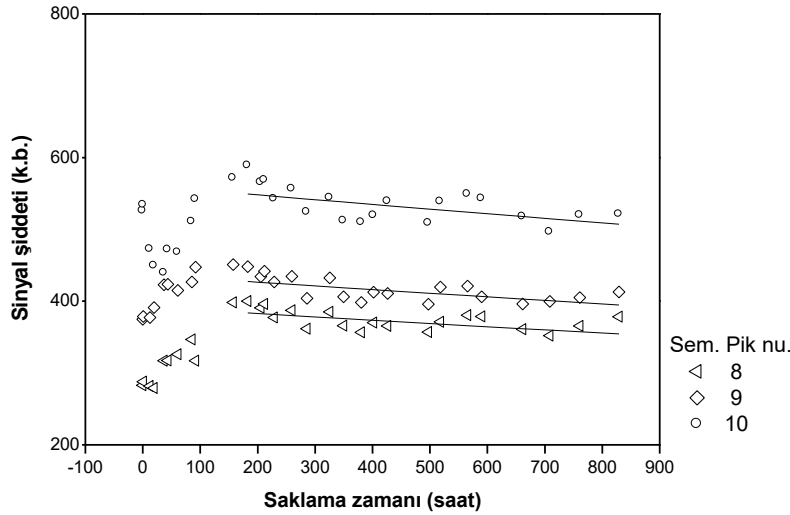


Şekil 4.16 Oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneğinin 100K-400K sıcaklık aralığında 5,7,11 ve 13 nolu rezonans tepeleri için gözlenen sinyal şiddeti değişimi

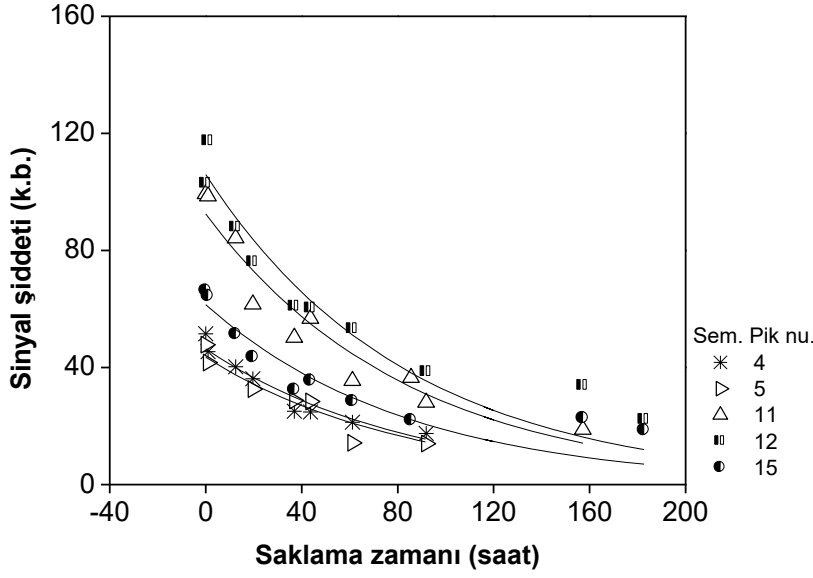
4.2.5 Tavlama Deneyleri ve Sinyal Şiddetinin Değişik Sıcaklıklardaki Sönümü

a) Oda sıcaklığında Uzun Erimli Sönüm

Işınlama ile örnek içerisinde oluşan kökçelerin yapı ,tür ve miktarlarında zamanla ortaya çıkabilecek olası değişimleri incelemek için 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış bir örneğin 800 saat süresince, mikrodalga kavitesindeki konumu değiştirilmeden, spektrumları kaydedildi. Geniş bir manyetik alan aralığına yayılmış olan zayıf rezonans tepelerinin 180 saatlik saklama süresinin sonunda tamamen yok olduğu, aynı süre içinde keskin tepelerin sinyal şiddetlerinde ise önemli artış olduğu gözlemlendi. Keskin tepelerinin saklama süresinin başlarında gösterdiği artıştan sonra saklama süresi boyunca çok küçük bir sönüm sabitiyle söndüğü görüldü. Keskin ve zayıf rezonans tepelerinin bekleme zamanına bağlı değişimleri Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de sırasıyla verilmiştir.



Şekil 4.17 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği keskin rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında zamanla değişimi



Şekil 4.18 1.2 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği 4,5,11,12 ve 15 nolu zayıf rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında zamanla değişimi

Benzetişim ve mikrodalga doyum bulguları gözönüne alınarak ışınlama ile örnek içerisinde iki tür kökçenin oluştuğu ve kökçelerin birinci derece sönüm kinetiğine uydukları varsayılarak veri uyarılama işlemleri yapıldı. Bunun için, rezonans tepeleri deneysel sinyal şiddeti verileri, k kökçelerin sönüm sabitlerini göstermek üzere,

$$I = I_0 e^{-kt} \quad (4.20)$$

türünde üstel olarak azalan iki fonksiyonun toplamına uyarlandı. Bu yolla her bir kökçe için hesaplanan sönüm sabitleri Çizelge 4.7 ve bu sönüm sabitleri kullanılarak elde edilen kuramsal sönüm eğrileri deneysel karşigelirleri ile birlikte Şekil 4.17 ve Şekil 4.18'de verilmiştir.

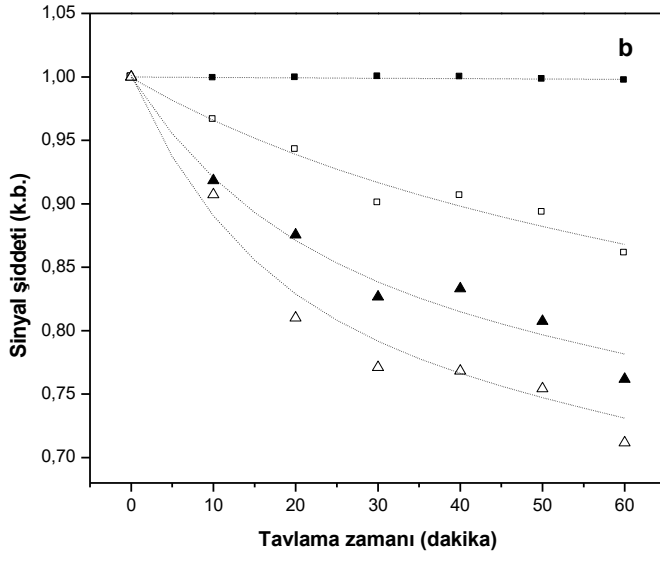
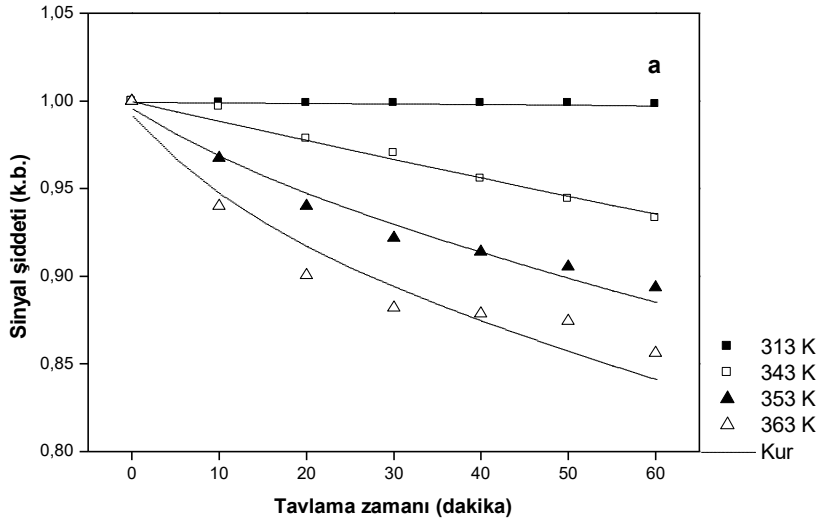
Deneysel bulgulardan keskin tepelerin sinyal şiddetinde baskın olan kökçe türünün diğer kökçeye göre oda sıcaklığında çok daha kararlı olduğu görülmektedir. Saklama sürecinin başında (0-180 saat) keskin tepelerin şiddetinde gözlenen artış, keskin tepelerin sinyal şiddetinde negatif yönde katkıda bulunan zayıf tepelerin bu süre içinde hızlı bir şekilde sönmesinden ileri gelmektedir.

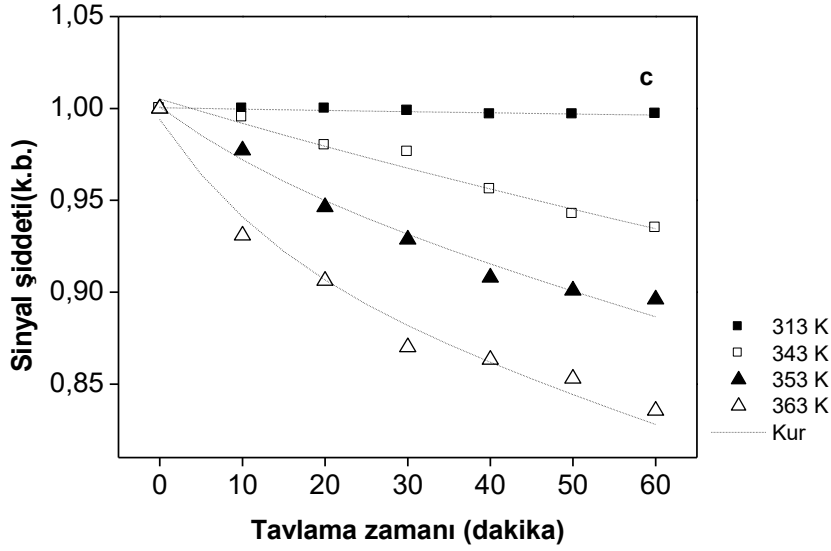
Çizelge 4.7 1.2 kGy doz değerinde ışınlanmış SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan oda sıcaklığı sönüm sabitleri

Kökçe türü	Sönüm sabitleri (saat ⁻¹) *10 ⁵	r ²
A	1190 (± 80)	0.940
B	12 (±3)	0.953

b) Yüksek Sıcaklıklarda Kısa Erimli Sönüm

Serbest kökçelerin sönümünün sıcaklığa bağlı olduğu, yani, sıcaklıktaki artışın kökçelerin daha hızlı sönümüne yol açtığı düşünüldü. Bu düşünceyi test etmek ve ışınlanmış SS'nin ESR spektrumuna katkıda bulunan kökçelerin sönüm aktivasyon enerjisini hesaplamak için 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış örnekler 313, 343, 353 ve 363 K sıcaklıklarında toplam bir saat tavlandı ve tavlama sıcaklıklarında her on dakikada bir spektrumları alındı. 8,9,10 nolu keskin tepeler için elde edilen sonuçlar Şekil 4.19 a,b ve c'de verilmiştir.





Şekil 4.19 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği a)8 nolu, b)9 nolu ve c)10 nolu keskin rezonans tepelerinin yüksek sıcaklıklardaki sönümü

Şekillerden de görüldüğü gibi tavlama zamanı arttıkça sinyal şiddetleri azalmakta ve tavlama sıcaklığı arttıkça bu azalma daha hızlı bir şekilde olmaktadır.

Keskin rezonans tepeleri için her tavlama sıcaklığında elde edilen deneysel sinyal şiddeti sönüm bulgularının, 313 K- 363 K sıcaklık aralığında, birinci derece sönüm kinetiğine uyduğu varsayıldı ve A ve B kökçeleri ile ilişkili bulgular (4.2) şeklinde üstel olarak azalan iki fonksiyonun toplamı türünde bir fonksiyona uyarlandı. Bu ifadedeki k_A ve k_B spektruma katkı getiren kökçelerin sönüm parametrelerini ve I_{A0} ve I_{B0} ise kökçelerin ilgili rezonans tepesine katılım ağırlık oranlarını göstermektedir. Sönüm sabitleri için elde edilen sonuçlar Çizelge 4.8'de verilmiştir. Sabitler incelendiğinde A kökçesi sönüm sabitinin B kökçesinininkinden daha büyük olduğu ve hızlı bir şekilde söndüğü görülmektedir.

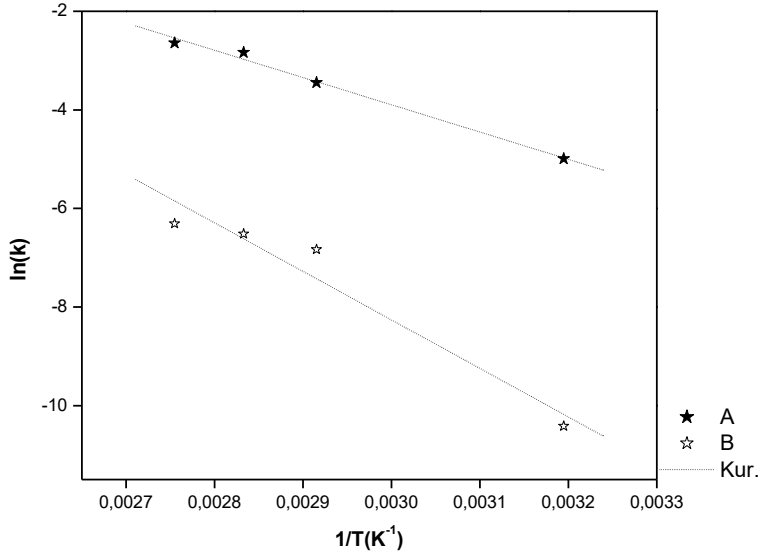
Çizelge.4.8 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanan SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin yüksek sıcaklıklardaki sönüm sabitleri

Tavlama sıcaklığı (K)	Kökçe türleri	Sönüm sabiti (dak ⁻¹)*10 ⁵	r ²
313	A	679 (±119)	0.753
	B	3 (±1)	
343	A	3180 (±1301)	0.977
	B	108 (±6)	
353	A	5873 (±1276)	0.982
	B	148 (±6)	
363	A	7129 (±821)	0.977
	B	182 (±12)	

Keskin tepelerin 365 K'e kadar hızlı bir şekilde sönmelerine rağmen bu sıcaklığın üstünde sinyal şiddetlerinde bir artış gözlemlendi. Sinyal şiddetlerinde gözlenen bu artışın 363 K'nin üzerinde, ışınlama ile oluşan kökçe türlerine benzer ya da aynı spektroskopik özelliklere sahip kökçelerin ısıtılma işlemi sonucunda oluşmasından kaynaklandığı düşünüldü. Düşük sıcaklıklarda, keskin tepelerin oluşumunda baskın olan kökçe türlerinin ısıtılma oranı çok düşük ya da sıfırdır. Dolayısıyla 8,9,10 nolu tepelerin sinyal şiddetlerinde sönüm süreci ısıtılma oranına göre baskın olmaktadır. Ancak sıcaklıktaki artış, bu türlerin ısıtılma oranını artırır ve sönüm ve ısıtılma süreci karşılaştırılabilir ağırlıklarda sinyal şiddetlerine katkıda bulunurlar.

4.2.6 Spektruma Katkı Getiren Kökçeler İçin Hesaplanan Aktivasyon Enerjileri

Işınlanmış SS'nin ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin Arrhenius bağıntısı ile verilen aktivasyon enerjilerini hesaplamak için Çizelge 4.8'de verilen her kökçenin sönüm sabitleri kullanılarak $\ln k-1/T$ grafikleri (Şekil.4.20) oluşturuldu. Deneysel verilere en iyi uyan doğrular belirlenerek bu doğruların eğimlerinden kökçelerin sönüm aktivasyon enerjileri hesaplandı. Sonuçlar Çizelge.4.9'da verilmiştir.



Şekil.4.20 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği ESR spektrumuna katkı getiren kökçelerin sönüm sabitlerinin 1/T'ye bağlı değişimleri

Çizelge 4.9 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneğinde oluşan kökçeler için hesaplanan sönüm aktivasyon enerjileri

Kökçe türü	Sönüm aktivasyon enerjisi (kcal/mol)	r ²
A	11 (±3)	0.992
B	20(±1)	0.945

Oda sıcaklığında uzun erimli sönümle uyumlu olarak hızlı sönen A kökçe türünün sönüm aktivasyon enerjisi, daha yavaş sönen B kökçesine göre daha küçüktür.

4.2.7 Önerilen Kökçe Türleri ve Benzetişim Hesapları

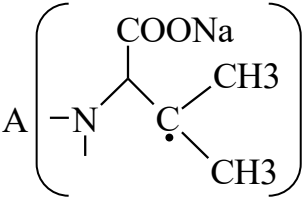
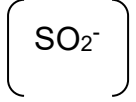
Mikrodalga doyum bulguları ve yüksek sıcaklık kinetik çalışmalarından elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak, oda sıcaklığında 10 kGy doz değerinde ışınlanmış örneğin ESR spektrumunun ince yapı yarılması göstermeyen , rombik g-tensörüne sahip (B) ve ince yapı yarılması gösteren yönsemez g-tensörlü (A) iki kökçe türü üzerine kurulu bir modelden hareketle benzetişim yapıldı.

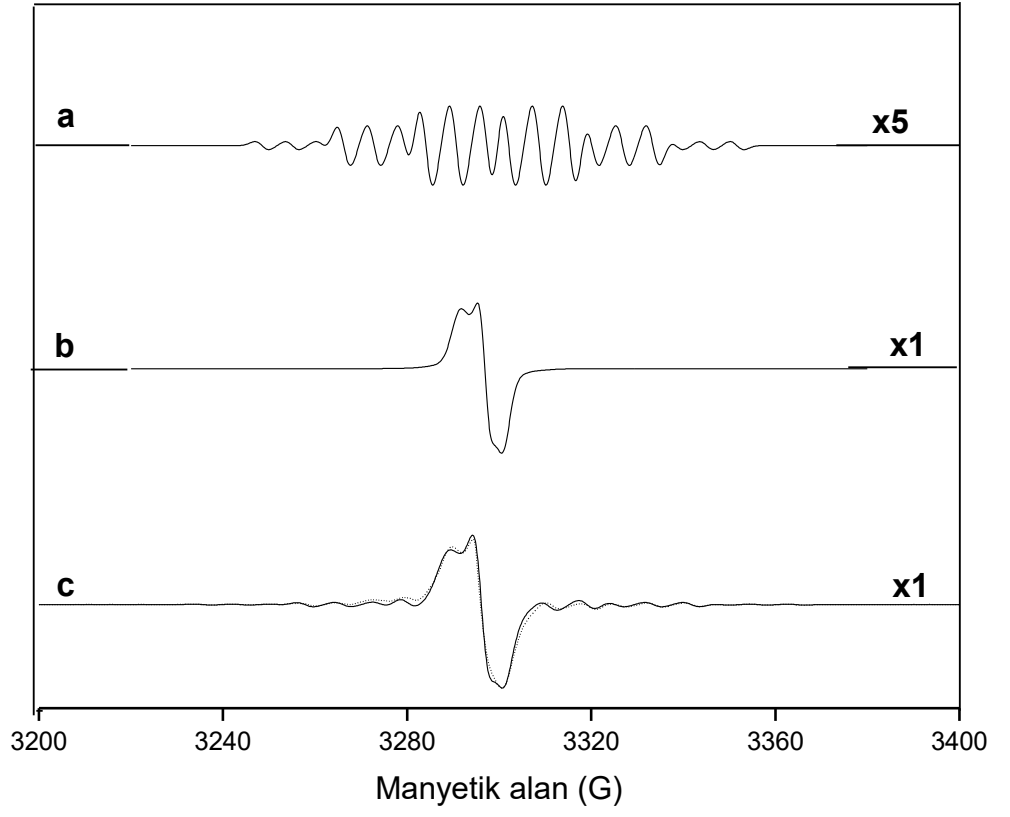
Bu kökçelerden birinin SS molekülü içinde radyasyona en duyarlı alt grup olan SO₂ den kaynaklanan ve B kökçesi olarak adlandırılan (SO₂)⁻ iyonik kökçesi olduğu ikincisinin ise SO₂'nin SS molekülünden ayrılmasıyla çiftlenmemiş elektronun iki CH₃ grubu bağlı karbon atomu üzerinde yerleşmesiyle ortaya çıkan ve A kökçesi olarak adlandırılan bir başka kökçe olduğu varsayımı yapıldı.

A kökçesi çiftlenmemiş elektronunun CH₃ gruplarındaki beş protonla ve komşu azot atomu çekirdeğiyle etkileşerek aşırı ince yapı yarılması gösterdiği ve onsekiz çizgili bir spektrum verdiği düşünüldü. CH₃ grupları protonlarından birinin çiftlenmemiş elektronu taşıyan karbon atomu ile yaptığı C-H bağının özel uzaysal yönelişi nedeniyle ince yapı yarılması oluşumunda yer almadığı düşünüldü.

Işınlanmış SS örneğinin ESR spektrumuna katkıda bulunan kökçeler için elde edilen spektroskopik parametreler ve bu parametreler kullanılarak oluşturulan kuramsal ve oda sıcaklığında kaydedilen deneysel spektrum sırasıyla Çizelge 4.10 ve Şekil 4.21’de verilmiştir.

Çizelge 4.10 10 kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği için oda sıcaklığında kaydedilmiş ESR spektrumu verileri kullanılarak, bu spektrumun oluşumuna katkı getiren kökçeler için hesaplanan spektroskopik parametre değerleri

Kökçe türleri	Spektroskopik parametreler					Bağıl ağırlık oranı
	g_{xx}	g_{yy}	g_{zz}	$A_H(G)$	$A_N(G)$	
A 	2.0028	2.0028	2.0028	22.50	8.24	0.06
B 	2.0022	2.0054	2.0097	-	-	0.94



Şekil.4.21 10kGy doz değerinde oda sıcaklığında ışınlanmış SS örneği için oda sıcaklığında kaydedilen deneysel ve hesaplanan kuramsal ESR spektrumları. a) A kökçesi, b) B kökçesi c) toplam spektrum (..... deneysel,—— kuramsal)

4.2.8 Sinyal Şidetinin Soğrulan Dozla Değişimi ve SS'nin Dozimetrik Özellikleri

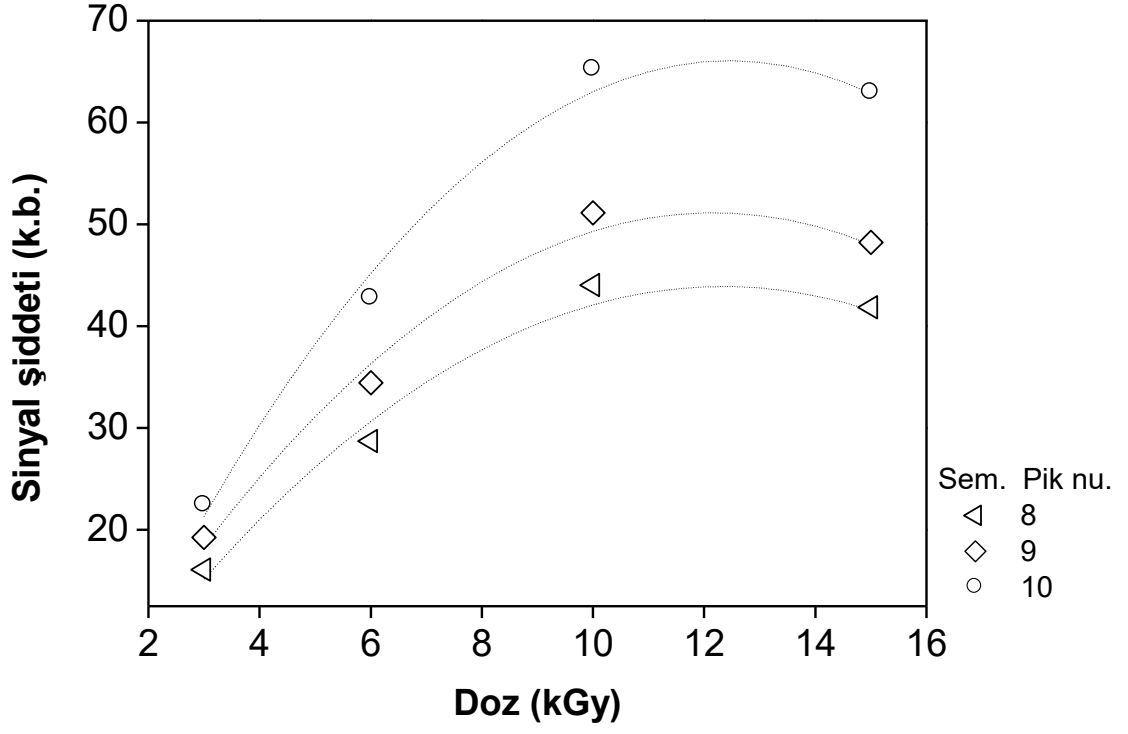
SS örneğinin dozimetrik amaçlı kullanım potansiyelini belirlemek için deneysel olarak gözlenen karakteristik rezonans tepelerinin çeşitli doz değerlerindeki sinyal şiddetleri kullanılarak doz-cevap eğrileri oluşturuldu. Işınlama ile örnek içerisinde A kökçesine göre B kökçesinden çok miktarda oluştuğu gözönüne alındığında incelemelerin B kökçesinden kaynaklanan keskin tepeler üzerinde yürütülmesinin ışınlanmış SS'nin dozimetrik özelliklerinin tayini için daha avantajlı olacağı düşünüldü.

0-15 kGy doz aralığında sinyal şideti verileri Eş.(4.4),(4.5), (4.6), (4.7) ile verilen dört farklı fonksiyona uyarlanarak doz-cevap verilerini en iyi betimleyen fonksiyon ya da fonksiyonlar belirlenmeye çalışıldı.Önerilen bu fonksiyonlarla ilgili parametre değerleri 8,9,10 nolu rezonans tepeleri için Çizelge 4.11 'de verilmiştir.

Çizelge 4.11 Keskin tepeler için elde edilen deneysel doz-cevap verileri kullanılarak uyarlama yoluyla hesaplanan parametre değerleri

Fonksiyon	Rezonans Tepesi	Parametreler	r ²
I=k+ID	8	I= 4.36(±0.72) + 3.99 (±0.10) D	0.9997
	9	I= 6.20(±1.74) + 4.53 (±0.28) D	0.9985
	10	I= 4.90(±2.28) + 6.09 (±0.33) D	0.9986
I=n+mD+pD ²	8	I= -6.30(±0.81) + 8.14(±0.39) D-0.33(±0.03) D ²	0.9843
	9	I= -6.58(±0.77) + 9.49(±0.37) D- 0.39(±0.03) D ²	0.9889
	10	I=-11.56(±0.98) +12.46(±0.47) D -0.50(±0.04)D ²	0.9974
I=rD ^g	8	I= 10.97(±0.82) D ^{0.53 (±0.03)}	0.8459
	9	I= 13.55(±1.00) D ^{0.50 (±0.03)}	0.8363
	10	I= 15.38(±1.12)D ^{0.56 (±0.03)}	0.8546
I=s[1-exp(-dD)]	8	I= 4.97(±2.65)[1-exp(-0.15(±0.018)D)]	0.9202
	9	I=56.33(±2.90)[1-exp(-0.164(±0.020)D)]	0.9202
	10	I=76.03(±4.07)[1-exp(-0.143(±0.016)D)]	0.9251

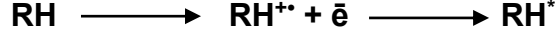
Keskin rezonans tepeleri için elde edilen deneysel verilerin 0.-10 kGy doz aralığında doğrusal fonksiyona çok iyi uyum sağladığı bulundu ve bu uyumun 9 ve 10 nolu tepelere göre 8 tepesinde daha iyi olduğu saptandı. Sinyal şiddetinin uygulanan dozla değişimi için elde edilen sonuçlar Şekil 4.22



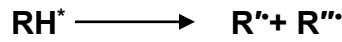
Şekil.4.22 Değişik doz değerlerinde ışınlanmış SS örneği keskin tepeleri için elde edilen deneysel sinyal şiddeti verileri ve doğrusal değişime bir kare terim eklenmesi ile elde edilen fonksiyon kullanılarak veri uyarlama yoluyla hesaplanan kuramsal doz-cevap eğrileri

5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TARTIŞMA

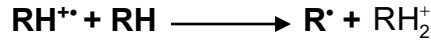
Işınlanan madde içinde uyarılmış moleküller doğrudan ve/veya kökçe-katyon nötralizasyonu sonucu oluşurlar (Dusaucy and Tilquin, 1991).



Uyarılmış moleküller karasızdırlar ve kararlı hale gelebilmek için kimyasal bağların kırılmasıyla kökçelere parçalanırlar:



Ancak, kafes etkisi nedeniyle, kökçeler katı örgü içine difüzlenmezler ve başlama-gelişme-bitim tepkimeleri oluşabilir (Tilquin, 1985). Eğer orjinal kökçe katyonu nötralizasyon tepkimesine girmezse, çok önemli olan iyon-molekül tepkimeleri kökçe oluşumuna kaynaklık ederler:



Bu mekanizma, elektronun kökçe katyonundan uzak yerde tuzaklandığı su gibi polar moleküllerde çok önemlidir. Elektronlar fiziksel ve kimyasal tuzaklarından kurtuldukları zaman katyonlar nötralize olurlar (Gibella, 1997).

Beta laktam grubu antibiyotiklerinden CS ve SS üzerinde bu tez kapsamında yapılan ESR çalışmaları radyasyonun bu bileşiklerde değişik tür ve yapılarda kökçelerin oluşumuna yol açtığını ortaya koymuştur. Işınlanmış CS dört karakteristik rezonans tepesine sahip ESR spektrumu verirken SS'nin çok rezonans tepeli bir spektruma sahip olduğu görülmüştür. Işınlama ile her iki örnekte iki farklı kökçenin oluştuğu düşünüldü ve bu düşünce üzerine kurulan modellerin deneysel sonuçları çok iyi açıkladığı belirlendi. CS'de oluşan kökçelerin radyasyon verimlerinin birbirlerine yakinken SS'de oluşan kökçelerin radyasyon verimlerinin çok farklı olduğu ve A kökçesinin veriminin B kökçesininkinden çok daha düşük olduğu belirlendi.

5.1 Mikrodalga Doymu

Hem CS hem de SS örneklerinin karakteristik rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında homojen olmayan bir rezonans çizgisinin doyum özelliklerine sahip oldukları belirlenmiştir. CS'nin spektrumuna katkı getiren kökçelerin hesaplanan doyum parametreleri incelendiğinde (Çizelge 4.1), birbirinden çok farklı olmamakla birlikte, A kökçesinin doyum parametresinin B kökçesininkinden daha düşük olduğu görülmektedir. Aynı şekilde SS'nin spektrumuna katkı getiren kökçelerin doyum parametreleri incelendiğinde (Çizelge 4.6) ise parametre değerlerinin birbirinden farklı olduğu ve A kökçesinden kaynaklanan rezonans tepelerinin düşük güç değerlerinde doyuma giderken (Şekil 4.12), B kökçesinin başat olduğu keskin tepelerin 20 mW güç değerlerinde bile doyuma gitmediği gözlenmiştir (Şekil 4.13). Bu durum, B kökçesinin örgüyle daha dinamik bir etkileşme içerisinde olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.

Doyum parametreleri kökçelerin soğurdukları mikrodalga enerjilerini örgüye aktarma hızı ile ilgilidir. Düşük sıcaklıklarda moleküler hareketlerin genliklerinin düşük olmasından dolayı kökçelerin örgüyle ve kendi aralarındaki etkileşmeler zayıfladığından ve dolayısıyla soğrulan mikrodalga enerjisinin örgüye aktarılma hızı azaldığından kökçelerin daha hızlı bir biçimde doyuma gittiği saptanmıştır (Şekil 4.3, Şekil 4.14).

5.2 Sinyal Şiddetinin Sıcaklıkla Değişimi

CS örneğinin karakteristik rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinde oda sıcaklığının altına inildiğinde önce bir artış sonra da hafif bir azalma gözlenmiştir (Şekil 4.4). SS'nin rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerine gelince bunların klasik paramanyetik davranış gösterdikleri yani, oda sıcaklığının altında, sıcaklık azaldıkça sinyal şiddetlerinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.15 ve Şekil 4.16). Yüksek sıcaklıklarda ise her iki örneğin rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin sıcaklık artışı ile azaldığı görülmüştür. Ancak CS'nin sinyal şiddetindeki azalmanın çok daha hızlı olduğu ve 350 K'nin üstünde ölçüm yapılamayacak kadar azaldığı saptanmıştır (Şekil 4.4, Şekil 4.15 ve Şekil 4.16).

Soğutma süreci boyunca gözlenen sinyal şiddeti artışlarının tersinir, ancak oda sıcaklığının üstündeki sıcaklıklarda sinyal şiddetlerinde gözlenen azalmaların ise hızlı kökçe sönümlerinden dolayı tersinir olmadığı saptanmıştır. Bu durum yüksek sıcaklıklarda kökçelerin hareket yeteneklerinin artmasından, dolayısı ile örgü içindeki difüzyonlarının kolaylaşım buluşma frekanslarının artmasından kaynaklandığı şeklinde değerlendirilmiştir. Kökçelerin buluşarak birleşmesi sonucu oluşan yeni birimler çiftlenimsiz elektrona sahip olmadıklarından ESR'ye duyarlı değildir ve sıcaklık düşürülse bile kendilerini oluşturan kökçelere ayrılmadıklarından yüksek sıcaklıklarda sinyal şiddetlerindeki azalmalar tersinir değildirler.

5.3 Oda Sıcaklığında Sönüm

İncelenen örneklerin karakteristik rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin oda sıcaklığında bekletme zamanına bağlı değişimlerinin çok farklı olduğu belirlenmiştir. CS'de oluşan kökçeler hızlı bir sönüme uğrarken SS'de oluşanların sönümlerinin çok daha yavaş olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.5 ve Şekil 4.17). CS'nin spektrumuna katkıda bulunan kökçeler için hesaplanan sönüm sabitleri incelendiğinde (Çizelge 4.2) A kökçesinin sönüm sabitinin B kökçesininkinden daha büyük olduğu görülmektedir. Bekletme sürecinin ilk dört gününde sinyal şiddetlerinde gözlenen hızlı sönümün, A kökçesinin hızlı sönümünden kaynaklandığı düşünülmüştür. SS örneğinde ise 180 saatlik bekletme süresinin sonunda zayıf rezonans tepelerinin tamamen yok olduğu (Şekil 4.18) ve bu süre içinde keskin rezonans tepelerinin sinyal şiddetlerinde ise artış olduğu saptanmıştır (Şekil 4.17). Çizelge 4.7'ye bakıldığında, deneysel sonuçlarla uyumlu olarak, zayıf rezonans tepelerinin oluşumuna kaynaklık eden A kökçesinin sönüm sabitinin B kökçesine göre çok daha büyük olduğu görülmektedir. Ayrıca bekletme sürecinin başında keskin rezonans tepelerinin sinyal şiddetlerinde gözlenen artışların bu tepelerin sinyal şiddetlerine negatif yönde katkı getiren zayıf tepelerin hızlı sönümünden kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır. Doksan günlük bekletme süresinden sonra bile SS'nin B kökçesinden kaynaklanan ESR sinyalinin hala gözlenebiliyor olması ışınlanmış SS'yi ışınlanmamış olanından ayırdedebilme olanağı veren bir özellik olarak değerlendirildi. SS örneği şiddetli rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin zayıf sönümü bu sinyale kaynaklık eden (SO_2^-) iyonik

kökçesi için literatürde verilen bulgularla uyumlu olduğu görülmüştür (Bershov et al., 1975; Barbas et al., 1992; Kai and Miki, 1992; Çolak and Korkmaz, 2003).

5.4 Yüksek Sıcaklıklarda Kısa Erimli Sönüm

Kökçe sönümünde en önemli iki faktör kökçe-kökçe birleşmesi ve disproporsiyonasyonudur. Bu tepkimeler, kökçelerin rastgele karşılaşarak birleşmesiyle ortaya çıkan ikinci dereceden sönüm kinetiğine uymazlar (Basly et al., 1997d). Kökçeler foton izleri boyunca oluşurlar. Bir foton yolunda birleşme ya da disproporsiyonasyondan kurtulan kökçeler gelişigüzel difüzlenererek komşu foton izindeki diğer kökçelerle birleşerek sönerler ve bu tepkimeler ikinci dereceden sönüm kinetiğine uyarlar. Bu nedenle, kökçelerin sönüm hızları katı örgünün yapısına bağlıdır (Tilquin, 1985). Tavlama işleminde örgüdeki kusurlar ve düzensizlikler azaldığından kökçe ve moleküllerin difüzyonu artar. Oda sıcaklığında kökçe sönümü oldukça yavaştır ve sıvılarda gözlenen birçok kökçe-molekül tepkimelerini katılarda görmek mümkün değildir (Miyazaki et al., 1994a;1994b). Katı farmasötiklerde kökçelerin ve moleküllerin difüzyonları, erime sıcaklığına yaklaştığında hızlandığından kökçe sönümü artar (Dusaucy and Tilquin, 1991; Miyazaki et al., 1994b).

Çalışılan tavlama sıcaklığı aralığında kökçe sönümlerinin birinci dereceden kinetiğe uyduğu varsayılarak deneysel sinyal şiddeti bulguları kullanılarak veri uyarlama işlemleri yapıp kökçelerin sönüm parametreleri hesaplandı. Belirlenen sönüm sabitleri ile oluşturulan kuramsal eğrilerin deney verilerini çok iyi betimlediği görüldü (Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.19 a,b ve c). İncelenen örneklerin ESR spektrumlarına katkı getiren kökçeler için hesaplanan yüksek sıcaklık sönüm sabitleri değerlendirildiğinde (Çizelge 4.3 ve Çizelge 4.8), oda sıcaklığında uzun erimli sönüm için elde edilen bulgular ile uyumlu olarak, her iki örneğin de A kökçelerinin sönüm sabitlerinin incelemelerin yürütüldüğü tüm sıcaklıklarda B kökçelerinin sönüm sabitlerinden daha büyük olduğu ve dolayısıyla daha hızlı söndükleri belirlendi.

5.5 Aktivasyon Enerjileri

Bir tepkimenin gerçekleşebilmesi için tepkimeye giren atom ya da moleküllerin belirli bir eşik enerjisine sahip olmaları gerekir. Disproporsiyonasyon ve kökçe-kökçe birleşmesi yoluyla kökçe sönümünün gerçekleşebilmesi için de kökçelerin sönüm aktivasyon enerjilerine sahip olmaları gerekir. Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.9'da verilen aktivasyon enerjileri değerlendirildiğinde, oda sıcaklığındaki uzun erimli sönümle uyumlu olarak, her iki örneğin A kökçelerinin sönüm aktivasyon enerjilerinin daha yavaş sönen B kökçelerinkilerden daha küçük olduğu görülmektedir. A kökçelerinin aktivasyon enerjilerinin B kökçelerinkilerden küçük olması bunların birleşme tepkimelerine girmelerinin daha kolay olduğunu göstermektedir.

5.6 Doz-Cevap Eğrileri ve İncelenen Bileşiklerin Dozimetrik Özellikleri

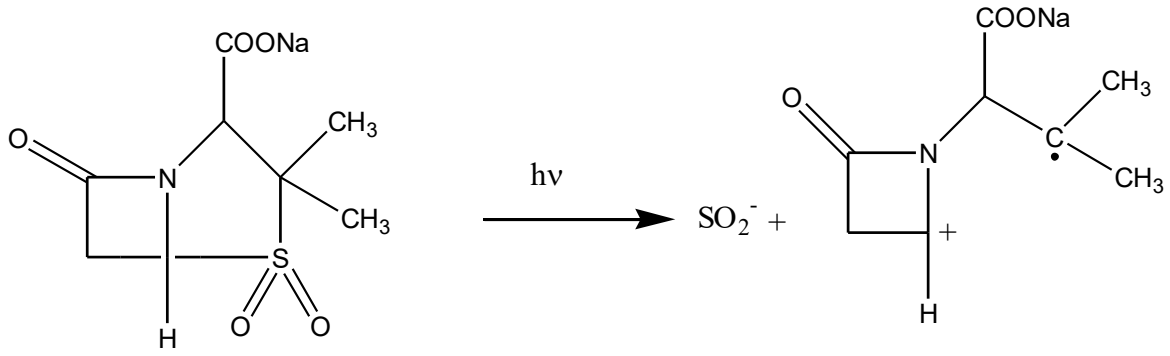
Nitel algılamanın yanında, ESR spektroskopisi doz ölçümünde de kullanılabilir. Ancak; bu bağlamdaki önemli nokta, karakteristik rezonans tepeleri ile ilgili sinyal şiddetlerinin soğrulan dozla değişimini tanımlamak için kullanılacak matematiksel fonksiyon veya fonksiyonların seçimidir. Deneysel doz-cevap bulgularını bir kuramsal temele oturtabilmek için bu bulgular farklı fonksiyonlara (Eş. 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8) uyarlanarak CS'nin 0-25 kGy ve SS'nin de 0-15 kGy doz aralığında dozimetrik özelliklerini en iyi tanımlayan fonksiyonlar belirlendi. Bu fonksiyonlar daha önce ışınlanmış yiyeceklerde (Desrosiers et al., 1991; Desrosiers, 1991) ve ışınlanmış farmasötiklerde (Basly et al., 1998a,b) soğrulan dozun tahmini için kullanılmışlardır. SS'nin keskin rezonans tepeleri için elde edilen deneysel veriler 0-10 kGy doz aralığında doğrusal fonksiyona iyi uyum sağlarken, CS'nin karakteristik rezonans tepeleri için elde edilen doz-cevap bulgularının doğrusal fonksiyona ikinci dereceden bir terim eklenmesiyle oluşan fonksiyona çok iyi uyduğu belirlenmiştir. Deneysel doz-cevap bulgularını en iyi betimleyen fonksiyonların etkinliği de test edildi. Bu amaca yönelik olarak, farklı doz değerleri için elde edilmiş olan deneysel şiddet bulguları denklemlerde kullanılarak bu şiddet değerlerine karşı gelen doz değerleri hesaplandı. Hesaplanan doz değerleri ile ölçülen doz değerleri karşılaştırıldığında doz-cevap eğrilerinin doğrusal kısımlarında gama radyasyon dozunun CS için %3, SS için ise %4'ten daha iyi bir duyarlıkla ölçülebileceği sonucuna varıldı.

ESR spektrumu altında kalan alan, spektrumun oluşumuna kaynaklık eden kökçelerin sayıları ile orantılıdır. Örneklerin oda sıcaklığında kaydedilmiş spektrumlarının iki kez integrali alınarak bulunan alanların aynı spektrometre çalışma koşullarında spin sayısı bilinen standart örneğin spektrumunun altında kalan alanla karşılaştırılması sonucu örneklerde ışınlama sonucu oluşan kökçe miktarları belirlenmiştir. Birim doz (Gy) ve birim kütle (g) başına radyasyonla üretilen kökçe miktarından radyasyon verimini temsil eden G değerleri hesaplanmıştır. Her iki örnek için de G değerinin 0.1 den daha küçük olduğu bulunmuştur. 25 kGy doz değerinde ışınlanmış CS'de bir milyon molekülden yaklaşık on tanesinin, 15 kGy doz değerinde ışınlanmış SS'de ise ancak bir tanesinin bozunduğu hesaplanmıştır. Bu sonuç, incelenen antibiyotiklerin sterilizasyon sırasında kabul edilebilir düzeyde hasara uğradıkları dolayısıyla güvenle sterilize edilebilecekleri şeklinde değerlendirilmiştir.

5.7 Benzetişim Sonuçları

Işınlama ile örneklerde oluşan kökçe veya kökçelerin türlerini, yapılarını ve bağıl ağırlık oranlarını belirlemek için benzetişim hesapları yapmak önemlidir. Benzetişim çalışmalarına öncelikle dört rezonans tepeli bir ESR spektrumu veren CS'den başlanmıştır. Işınlanmış CS'nin ESR spektrumunu açıklamada, g spektroskopik yarıma çarpanları izotropik olan biri aşırı ince yapıya sahip formyl ($\dot{C}OH$, A kökçesi) diğeri de tekli ESR spektrumu veren ancak yapısı bilinmeyen (B kökçesi) olmak üzere iki ayrı kökçe üzerine kurulan modelin çok başarılı olduğu saptandı. Bu kökçelerin bütün sefalosporinlerde olduğu gibi ortak cephem halkasının kırılmasıyla oluştuğu düşünülmektedir.

Işınlanmış SS deneysel ESR spektrumunun oluşumuna; biri rombik spektroskopik yarıma çarpanına sahip aşırı ince yapı yarılmaması göstermeyen (SO_2^-) iyonik kökçesi (B kökçesi) ve diğeri de SO_2 'nin SS molekülünden ayrılması sonucunda çiftlenmemiş elektronun iki CH_3 grubunun bağlandığı karbon atomunun üzerinde yerleşmesi ile ortaya çıkan ve izotropik g değerine sahip (A kökçesi) olmak üzere iki ayrı kökçenin katkı getirdiği belirlendi. Bu kökçelerin aşağıda verilen radyoliz tepkimesi sonucunda oluştukları söylenebilir.



SS molekülü içinde radyasyona en duyarlı alt grup olan SO_2 'nin molekülden ayrılması ile oluşan SO_2^- iyonik kökçesi keskin rezonans tepelerinin başka deyimle 8,9 ve 10 nolu rezonans tepelerinin oluşumuna kaynaklık eder. Bu tepeler için hesaplanan g-değerlerinin, gama ile ışınlanmış kükürt içeren bileşiklerde ışınlama sonucu oluşan iyonik SO_2^- kökçesi için literatürde verilen yarıma çarpanı değerleri ile uyum içinde olduğu belirlenmiştir (Bershov et al., 1975; Barbas et al., 1992; Huzimura, 1979; Kai and Miki, 1992; Katzenberger et al., 1989; Walther et al., 1992; Çolak and Korkmaz, 2003). Benzetişim hesapları sonucu A kökçesi için hesaplanan g-değerinin de benzer kökçeler için literatürde verilen bulgularla uyumlu olduğu gözlenmiştir (Corvaja et al., 1965; Fessenden and Schuler, 1963).

KAYNAKLAR

Apaydın, F., 1991. Manyetik Rezonans, H.Ü. Mühendislik Fak. Ders Kitapları No:3, Ankara

Barbarin, N., Crucq, A.S., Tilquin, B., 1996. Study of volatile compounds from the radiosterilization of solid cephalosporins. *Radiat. Phys. Chem.* 48,784-794p

Barbarin, N., Rollmann, B., Tilquin, B., 1999. Role of residual solvents in formation of volatile compounds after radiosterilization of cefotaxime, *Int. J. Pharmaceuticals*, 178, 203-212p

Barabas, M., Bach, A., Mudelsee, R., Mangini, A., 1992, General properties of paramagnetic center at $g=2.006$ in carbonates. *Quat. Sci. Rev.*, 11, 65-171p

Basly, J.P., Duroux, J.L., Bernard, M.,1996. Gamma irradiation sterilization of orciprenaline and fenoterol, *Int.J.Pharm.*,142, 125-128p

Basly, J.P. and Bernard, M.,1997. Radiosterilization Dosimetry by ESR Spectroscopy: Ritodrine Hydrochloride and Comparison with other Sympathomimetics, *Int.J.Pharm.*, 149, 85-91p

Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M.,1997a. ESR Dosimetry of Irradiated Ascorbic Acid. *Pharmaceutical Research*, 14, 1186-1191p

Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M.,1997b. Influence of radiation treatment on two antibacterial agents and four antiprotozal agents:ESR dosimetry. *Int.J.Pharm.* 154, 109-113p

Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M.,1997c. ESR identification of radiosterilized pharmaceuticals: latamoxef and ceftriaxone. *Int.J.Pharm.*, 158, 241-245p

Basly, J.P. Longy, I., Bernard, M., 1997d. Radiation sterilization of formoterol. *Pharmaceutical Research* 14, 810-814p

Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M., 1998a. ESR spectroscopy applied to study of pharmaceuticals radiosterilization: Cefoperazone, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 17 871-875p

Basly, J.P. Longy, I., Bernard, M., 1998b. Radiosterilization dosimetry by electron-spin resonance spectroscopy: Cefotetan, *Analyt. Chemica Acta* 359 107-113p

Basly,J.P., Basly,I. Bernard, M., 1999. Radiation induced effects on cephalosporins: an ESR study. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 259-263p

Bershov, L.V., Martirosyan, V.O., Marfunin, A.S., Speranskii, A.V., 1975, EPR and structure models for radicals ions in anhydrite crystals. *Fortschr. Miner.* 52, 591-604p

Boess, C., Bögl, K.W., 1996 Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review: alkaloids, morphine derivatives and antibiotics, Drug Dev. Ind. Pharm. 22, 495-529

Bögl, W., 1985. Radiation sterilization of pharmaceuticals chemical changes and consequences. Radiat. Phys. Chem. 25, 425-435p

Bögl, K.W., 1989. Identification of irradiated foods-methods, development and concept. Appl. Radiat. Isot. 40, 1203-1210p

British Pharmacopoeia , 1993, Exposure to Ionizing Radiation Appendix III, A 198p

CEN, 1994. EN 552, Sterilization of Medical Devices-Validation and Process Control of Sterilization by Irradiation. European Committee for Standardisation. Rue de Strassart 36, B-1050 Bruxelles, Belgium.

Ciranni Signoretti, E., Onori, S., Valvo, L., Fattibene P., Savella A.L., Desena, C. and Alimenti S., 1993, Ionizing radiation induced effect on cephadrine. Influence of sample moisture content, irradiation dose and storage conditions. Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 1693-1708p

Çolak, Ş., Korkmaz, M., 2003, Investigation of structural and dynamic features of the radicals produced in gamma irradiated sulfanilamide: an ESR study. Int.J.Pharm., 267, 49-58p

Corvaja, C., Fisher, H., Giacometti, G., 1965, Z. Physik. Chem. Neue Folge, 45, 1-8p

Crucq, A.S., Slegers, C., Deridder, V., 2000. Radiosensitivity Study of Cefazolin Sodium, Talanta, 52, 873-877p

Dam, A.M., Gazso, L.G., Koewpila, S., 1995. Radiation sterilization dose calculation for heparin and apoprotein on ISO method, Int. J. Pharm. 121, 245-248p

Desrosiers, M.F., Simic, M.G., 1988. Postirradiation dosimetry of meat by electron spin resonance spectroscopy of bones. J. Agric. Food Chem. 36, 601-603p

Desrosiers, M.F., Wilson, G.L., Hunter, C.R., 1991. Estimation of the absorbed dose in radiation-processed food-1. Test of the EPR response function by a linear regression analysis. App. Radiat. Isot. 42, 613-616p

Desrosiers, M.F., 1991. Estimation of absorbed dose in radiation-processed food-2. Test of the EPR response function by an exponential fitting analysis. Appl. Radiat. Isot. 42, 617-619p

Dood, N.J.F., Swallow, A.J., Lea, F.J., 1985. Use of ESR to identify irradiated food. Radiat. Phys. Chem. 26, 451-453p

Dusaucy, A.C., Tilquin, B., 1991, Selectivity in dehydrodimerisation of amides: final product analysis in the liquid phase. Radiat. Phys. Chem. 37, 217-220p

Dziegielewski, J. and Jezowska-Trzebiatowska, B., 1974. Non-gaseous radiolysis products of procaine benzylpenicillin and Na salt 3-ortho-chloro-5-methyl-4-isoxasoyl penicillin. *Nukleonika* 19, 303p.

Dziegielewski, J. and Jezowska-Trzebiatowska, B., Siemion, I.Z. and Zabza, A., 1974. Non-gaseous radiolysis products of 6-aminopenicillanic acid and potassium salt potassium salt of benzyl-penicillin. *Nukleonika* 19, 291p

Fallis, P.W., 1997. Steam Sterilization http://www.electrolysis.ca/i_article8.shtml

Fessenden, R.W. and Schuler, R.H., 1963, *J.Chem.Phys.* 39, 2147-2152p

Flurette, J., Madler, S., Transy, M.J., 1974. Active Bactériostatique de Différentes Antibiotiques Après Irradiation par Rayons Gamma. Radiosterilization of medical products, IAEA;Vienna, IAEA-SM-192/15, 239-251p

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

Gibella, M., 1997, Sélection de méthodes analytiques pour la détection de la radiostérilisation. PhD Thesis, UCL, Belgium.

Gibella, M., Crucq, A.S., Tilquin, B., Stocker, P., Lesgards, G., Raffi, J.J., 2000. Electron spin resonance studies of some irradiated pharmaceuticals. *Radiat. Phys. Chem.* 58, 69-76p

Gopal, N.G.S., Patel, K.M. and Sharma, G., Bhalla, H.L., Wills, P.A and Hilmy, N., 1988, Guide for radiation sterilization of pharmaceuticals and decontamination of raw materials, *Radiat. Phys. Chem.*, 32,4, 619-622p

Healthdigest, 2002a. Drug information <http://www.healthdigest.org/drugs/cefazolin-sodium.html>

Healthdigest, 2002b. Drug information <http://www.healthdigest.org/drugs/ampicillin-sodium-sulbactam-sodium.html>

Huzimura, R., 1979, ESR studies of radical ion centers in irradiated CaSO₄. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 18, 2031-2032p

Ikeya, M., 1993. New Applications of Electron Spin Resonance- Dating, Dosimetry and Microscopy, Word Scientific Publishing Co. Ptc. Ltd.

ISO, 1995. ISO 11137, Sterilization of Health Care Products- Requirements for Validation and Routine Control - Radiation Sterilization. International Organisation for Standardisation. Case Postal 56, CH-1211 Geneve 20, Switzerland.

ISO, 1996 Technical Report 13409, 1996, Sterilization of healthcare products- Radiation sterilization- Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose for small or infrequent production batches.

Jacobs, G.P., 1978. The gamma irradiation of cephalosporins. *Trans. Israel. Nuclear Soc.*, 14-16p

- Jacobs, G. P., 1979. Cephalosporin powder sterilized by γ -rays. *J.Pharm. Pharmacol.*, 31, 56p
- Jacobs, G.P., 1980. The radiation-sterilization of cephalosporins, *Int.J. Appl. Radiat. Isotopes*, 31, 91-95p
- Jacobs, G.P., 1983, Stability of cefazolin and other new cephalosporins following γ irradiation, *Int. J. Pharm.* 17, 29-38p
- Jacobs, G.P., Dobrilovic, L., Raghavan, N. and Carpenter, D., 1987. A note on effect of gamma rays on cefamondole and oxacillin. *Appl. Radiat. Isot.* 38, 71-73p
- Jacobs, G.P., 1995. A review of effects of gamma –radiation on pharmaceutical materials. *J. Biomed. Appl.* 10, 59-96p
- Kai, A. and Miki, T., 1992, Electron Spin Resonance of sulfite radicals in irradiated calcite and aragonite. *Radiat. Phys. Chem.*, 40, 469-476p
- Katzenberger, O., Debuyst, R., De Canniere, P., Dejehet, F., Apers, D., Barabas, M., 1989, Temperature experiments on mollusk samples: An approach to ESR signal identification. *Appl. Radiat. Isot.*, 40, 1113-1118p
- Korkmaz, M., Polat, M., 2000, Free radicals kinetics of irradiated durum wheat. *Radiat. Phys. Chem.* 58, 169-179p
- Korkmaz, M., Polat, M., 2001, Radical kinetics and characterization of the free radicals in gamma irradiated red pepper. *Radiat. Phys. Chem.* 62, 411-421p
- Kuruc, J., Mihir, K.S. and Kubirec, R., 1993 *Chromatographia* 35, 574-579p
- Lilly and Company, 2000. Material Safety Data Sheet Section 1 - Chemical Product and Company http://ehs.lilly.com/msds/msds_cefazolin_sodium.html
- Miyazaki, M., Koneko, T., Yoshimura, T., Crucq, A.S. and Tilquin, B., 1994a. Electron spin resonance study of radiosterilization of antibiotic: Ceftazidime, 83, 68-71p
- Miyazaki, T. Arai, J., Koneko, T. Yamamota, K, Gibella, M., Tilquin, B., 1994b. Estimation of irradiation dose of radiosterilized antibiotics. *J.Pharma.Sci.* 83, 1643-1644p
- Onori, S., Pantaloni, M., Tattibene, P., Ciranni Signoretti, E., Valvo, L., Santucci, M., 1996. ESR identification of irradiated antibiotic: Cephalosporins, *Appl. Radiat. Isot.* 47 1569-1572p
- Polat, M., Korkmaz, M., Dulkan, B., Korkmaz, Ö., 1997. Detection of irradiated chicken and dosimetric properties of drumsticks bones. *Radiat. Phys. Chem.* 49, 363-369p
- Pourahmad, R., Pakravan, R., 1997. Radyosterilization of disposable medical devices. *Radiat. Phys. Chem.* 49, 285-286

Raffi, J.J., 1992. Electron spin resonance intercomparison studies on irradiated foodstuffs. Commission of European Communities, Luxemburg, Belgium, UER 13630 EN,1992.

Ranby, B. and Rabek, J.J.F., 1977. ESR spectroscopy in polymer research. Springer-Verlag, Berlin.

Rasero, L.J., Skauen, D.M., 1967. Effect of γ radiation on selected pharmaceuticals. J. Pharm. Sci. 56, 724-728p

Reid, B.D., 1992. Validation of Radiation Processing for Pharmaceuticals, Gamma Pak Teknik Dökümanı

Reid, B.D., 1995. Gama processing technology: an alternative technology for terminal sterilization of parenterals. PDA.J. Pharm. Sci. Technol. 49,83-89p

Schuler, R.H., 1994. Three decades of spectroscopic studies of radiation produce intermediates. Radiat.Phys.Chem. 43, 417-423p

Schüttler, C., Bögl, K.W., 1993a. Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review Part2. Antibiotics, J.Radiat.Sterilization 1 229-262p

Schüttler, C., Bögl, K.W., 1993b. Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review Part1. Morphine derivatives and other alkaloids. J.Radiat.Sterilization 1, 43-82p

Schüttler, C., Bögl, K.W., 1994. Influence of radiation treatment on pharmaceuticals - a review Part3. Penicillins, J.Radiat.Sterilization 1, 327-345

Scholla, M.H. and Wells, M.E., 1997. Tracking Trends in Industrial Sterilization. Medical Device and Diagnostic Industry, 92-95p

Sharmann, A., 1996, Past and Present of ESR in Radiation Applications. Appl. Radiat. Isot. 47, 1151-1153p

Sordellini, P.J., 1997, Speeding EO-Sterilized products to Market with Parametric Release. Medical Device and Diagnostic Industry, 67-80p

Swartz, H.M., Bolton, M. and Borg, D.C., 1972, Biological Applications of Electron Spin Resonance, A Division of John Wiley, USA.

Şenvar, C., 1989, Temel Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 247p

TAEK,2000, Tek Kullanımlık Tıbbi Ürünlerin Gama Işınlarıyla Sterilizasyonu

Tilquin, B., 1985, Composante radicalaire des transformations radio-initiées dans les alcanes à 77 K. Thèse d'agrégation, UCL, Ciaco-la-Neuve, Belgique

Tilquin, B., Rollmann, B., 1996. Recherches a conseiller pour l'application de la stérilisation ionisante des médicaments. J.Chimie Physique PCB 93,224-230p

Unasyn, 2003, Drug Description. http://www.pfizer.com/download/uspi_unasyn.pdf

Walther, R., Barabas, M., Mangini, A., Q.Sci. 1992, Basic ESR studies on recent corals. *Quatern. Sci. Rev.*, 11, 191-196p

Willke, A., 2004, Antibakteriyel Kemoterapi Bölüm 1, Türk İnfeksiyon Web Sitesi <http://www.infeksiyon.org/Detail.asp?ctg=12&Article=219>

Varshney, L., Patel, K.M., 1994, Effects of ionizing radiations on a pharmaceutical compound, chloramphenicol. *Radiat. Phys. Chem.* 43, 471 – 480p

Zeegers, F., Crucq, A.S., Gibella, M., 1993, "Radiolyse et radiostérilisation des médicaments". *J.Chim.Phys.* 90, 1029-1040.

Zeegers, F., Gibella, M., Tilquin, B., 1997, Analysis of Some Products From the Irradiation of Solid Chloramphenicol. *Radiat. Phys. Chem.* 50, 149-153p

Zegota, H., Koprowski, M., Zegota, A., 1994. Stability of cefuroxime following gamma-irradiation in the solid state. *Radiat. Phys. Chem.* 43, 343 – 348.

Zegota, H., Koprowski, M., Zegota, A., 1995. Effect of gamma irradiation on cefotaxime in the solid state. *Radiat. Phys. Chem.* 45, 223-229p

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sevgi YÜRÜŞ

Doğum Yeri : Kars

Doğum Tarihi : 12.05.1980

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise 1993-1996 : Kars Cumhuriyet Lisesi

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

Yabancı Dil : İngilizce

İş Tecrübesi:

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