ANKARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

[^{18}F]FLOR ÜRETİMİNDE KULLANILAN [^{18}O]H_2O'İN SAFLAŞTIRILMASI VE ANALİZİ

Deniz KIVRAKDAL

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2009

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

[^{18}F]FLOR ÜRETİMİNDE KULLANILAN [^{18}O]H_2O'İN SAFLAŞTIRILMASI VE ANALİZİ

Deniz KIVRAKDAL

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nuray YILDIZ

[^{18}F]Flor nükleer tıpta görüntüleme amacıyla kullanılan pozitron yayıcı bir radyoizotoptur. Bu izotop parçacık hızlandırıcılarda (siklotron) ^{18}O'ce zenginleştirilmiş suyun [^{18}O]H_2O (zenginleşme oranı %95-97 olan) proton bombardımanı ile elde edilmektedir. Elde edilen [^{18}F]Flor bir kimyasal sentez işleminden sonra hastada görüntülenmesi hedeflenen organa gidebilecek kimyasal forma getirilir. Gerek ışınlama gerek kimyasal sentez işlemleri ^{18}O'ce zenginleştirilmiş suyun kirlenmesine neden olur. Aynı suyun tekrar kullanılması [^{18}O]H_2O içindeki bu safsızlıklar nedeniyle siklotronda hedefin zarar görmesine ve düşük [^{18}F]Flor verimine neden olabilir. [^{18}O]H_2O pahalı olduğu için üretim merkezleri açısından yeni [^{18}O]H_2O satın alma yerine ışınlanmış suyu tekrar kullanmak daha avantajlıdır.

Bu çalışmada ışınlanmış [^{18}O]H_2O'de bulunan, organik safsızlıkların analizleri Gaz Kromatografi(GC), iyonik safsızlıkların analizi İyon Kromatografi (IC) ve Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi, radyonüklidik safsızlıkların analizi ise Çok Kanallı Analizör ile yapılmıştır. Yapılan analizler sonucu iyonik safsızlıkların kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu, radyonüklidik safsızlıkların ise bulunmadığı saptanmıştır. Işınlanmış [^{18}O]H_2O'de belirlenen organik safsızlıkların giderilmesi için ozonlama, ultrasonikasyon, UV ve damıtma yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler ayrı ayrı ve birleştirilmiş olarak örneklere uygulanmıştır.

Organik safsızlıkların giderilmesi için belirlenen yöntemler ilk olarak hazırlanan model çözeltilere uygulanmıştır. Model çözeltilerde 4 saat ozonlama işlemi ile asetonun tamamı, etanolun % 35'i ve asetonitrilin ise % 90'ının giderildiği görülmüştür. Ancak ozonlama ile organik maddeler okside olurken CO_2 ve H_2O oluşmaktadır. H_2O oluşumu, [^{18}O]H_2O içindeki O-18 derişimini düşürdüğü için bir dezavantajdır. Bu yüzden ozonlamanın O-18 derişimine etkisini görmek için bu işlem, kullanılmış [^{18}O]H_2O örneğine uygulanmıştır. Ozonlama süresince belli zaman aralıklarında örnekler alınmıştır. Alınan örnekler içindeki O-18 derişimi gravimetrik analiz yöntemiyle belirlenmiş ve en uygun ozonlama süresinin 10 dk olduğuna karar verilmiştir. Ultrasonikasyon işlemi ilk olarak bir saat boyunca model çözeltilere uygulanmış ve asetonun % 60'ı, etanolun % 10'u ve asetonitrilin % 40'ının giderildiği görülmüştür. İşlem, kullanılmış [^{18}O]H_2O örneğine de uygulanmış ve gravimetrik analiz yöntemi kullanılarak O-18 derişimi belirlenmiştir. Yapılan analizler sonucu bir saat ultrasonikasyon işleminin O-18 derişimini büyük ölçüde değiştirmediği görülmüştür. Damıtma yöntemi kullanılmış [^{18}O]H_2O örneğine uygulanmış ancak madde kaybının fazla olması nedeniyle yöntem, ozonlama ve ultrasonikasyon işlemlerinden sonra giderilmeyen organik maddeleri uzaklaştırmak için kullanılmıştır. Ozonlama+damıtma ve ultrasonikasyon+damıtma işlemleri sonucu organik safsızlıkların tamamen giderildiği görülmüştür. Ozon+ultrasonikasyon yöntemi ile ise O-18 derişiminde çok az bir düşüş ile aseton ve asetonitrilin tamamı, etanolun ise % 30'u giderilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre ozon+ultrasonikasyon yönteminin ışınlanmış [^{18}O]H_2O'i saflaştırmak için en uygun olduğuna karar verilmiştir. Bu yöntemle saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile [^{18}F]flor ve [^{18}F]FDG üretimi yapılmıştır. Yapılan üretimler sonucu saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile % 69 verim elde edilirken, yeni [^{18}O]H_2O ile % 72 verim elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar giderilerek tekrar kullanılabileceğini göstermiştir.

Ekim 2009, 135 sayfa
Anahtar Kelimeler: [^{18}O]H_2O, [^{18} F] Flor, siklotron

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

PURIFICATION AND ANALYSIS OF [^{18}O]H_2O USED FOR THE PRODUCTION OF [^{18}F]FLUORIDE

Deniz KIVRAKDAL

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Science
Deparment of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Nuray YILDIZ

[^{18}F]fluoride is a positron emmitting radioisotope which is used in nuclear medicine for scanning. It is produced in particle accelerators (cyclotron) by proton bombardment of ^{18}O enriched water (%95-97). [^{18}F]fluoride obtained from the cyclotron is put in a chemical form which is taken up by the targeted organ in the body for imaging. Irradiation and chemical synthesis cause ^{18}O enriched water to be polluted. These impurities can damage the cyclotron target and decrease the [^{18}F]flor yield when it is used again for bombardment. Because of its high cost,using purified irradiated water is more advantageous than buying fresh [^{18}O]H_2O.

In this study, analysis of organic impurities was performed by gas chromotography (GC), analysis of ionic impurities was performed by ion chromotography and atomic absorption spectroscopy (AAS) and analysis of radionuclidic impurities was performed by multi channel analyser (MCA). Results of the analysis show that amount of ionic impurities was in specification limits and radionuclidic impurities didn't exist. For removing defined organic impurities in irradiated [^{18}O]H_2O, ozonation, ultrasonication, UV and distillation methods were used. These methods were applied separately and combined.

The methods that were used for removing organic impurities, were applied to prepared model solutions. With four hours ozonation that applied to model solutions, complete acetone, 35 % of ethanol, 90 % of acetonitrile was removed. But when organic compounds were oxidized, CO_2 and H_2O were formed. Forming H_2O is a disadvantage because it decreases O-18 concentration in [^{18}O]H_2O. To see the effects of ozonation to O-18 concentration, this method was applied to irradiated [^{18}O]H_2O. During the ozonation, in defined periods samples were taken. O-18 concentration in taken samples was determined by gravimetric analysis and it was decided that optimum ozonation period was 10 minutes. Ultrasonication method was applied to model solutions and 60 % of acetone, 10 % of ethanol and 40 % of acetonitrile were removed. Method was applied to irradiated [^{18}O]H_2O sample and determined O-18 concentration by gravimetric analysis. Results of the analysis showed that ultrasonication method didn't change the O-18 concentration so much. Distillation method was applied to irradiated [^{18}O]H_2O samples. Due to material loss, distillation was applied after ozonation and ultrasonication for the impurities which can't be removed by only ozonation and only ultrasonication. It was observed that all of the organic impurities were removed by ozone+distillation and ultrasonication+distillation methods but it requires that a serial distillation because of material loss. By ozone+ultrasonication method with a little decrease of O-18 concentration, acetone and acetonitrile removed completely and 30 % of ethanol removed.

It is decided that ozone+ultrasonication is the most appropriate method to purify irradiated [^{18}O]H_2O. [^{18}F]fluoride and [^{18}F]FDG were produced by the [^{18}O]H_2O that is purified by this method. 69 % [^{18}F]FDG yield was observed by purified [^{18}O]H_2O and 72 % [^{18}F]FDG yield was observed by fresh [^{18}O]H_2O. These results show that irradiated [^{18}O]H_2O can be used after removing impurities.

October 2009, 135 pages
Key Words : [^{18}O]H_2O, [^{18} F]fluoride, cyclotron

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca değerli yardım ve katkıları ile bana destek olan Hocam Prof. Dr. Nuray YILDIZ'a (Ankara Üniverisitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği) , bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak tüm çalışmam boyunca bana yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ayla ÇALIMLI'ya (Ankara Üniverisitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği), çalışmalarımı yönlendiren, çalışmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Kimya Yüksek Mühendisi Ayfer SOYLU' ya, çalışmalarımı yapmam için gerekli madde ve ekipmanı bana sağlayan Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A.Ş.' ye, çalışmalarım süresince bana destek olan Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler Ankara Tesisi çalışanlarına ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Deniz KIVRAKDAL

Ankara, Ekim 2007

İÇİNDEKİLER

ÖZET…….. i
ABSTRACT…… ii
TEŞEKKÜR…….. iii
SİMGELER DİZİNİ……..…….……..... vi
ŞEKİLLER DİZİNİ…..……..... vii
ÇİZELGELER DİZİNİ..……..... x
1. GİRİŞ……..... 1
2. GENEL BİLGİLER……..... 3
2.1 Radyofarmasötikler…….……..... 3
2.2 Pozitron Emisyon Tomografi ……..... 5
2.3 [^{18}F] FDG Elde Edilmesi ……..... 7
2.3.1 Siklotronda [^{18}F]Flor üretimi……...……..….…..... 7
2.3.2 Kimyasal sentez ünitesinde [^{18}F] FDG üretimi……..... 9
2.3.2.1 ^{18}F'in hızlandırıcıdan transferi ve anyon değiştirici reçinede tutulması…… 11
2.3.2.2 ^{18}F'in tepkime kabına alınması ve sentez için aktif hale getirilmesi…….. 11
2.3.2.3 (K/K222)+/[^{18}F]F^{-} kompleksi ile mannoztriftalat'ın senteze girmesi……. 11
2.3.2.4 Asit katalizli hidroliz yoluyla tetra-asetil grupların uzaklaştırılması…… 11
2.3.2.5 Saflaştırma işlemleri…….. 11
2.3.2.6 Sterilizasyon ve dağıtım…… 12
2.4 Oksijen İzotopları…… 12
2.4.1 [^{18}O]H_2O üretimi…….. 13
2.4.2 [^{18}O]H_2O kullanım alanları……. 16
2.5 Oksidasyon Yöntemleri……..... 16
2.5.1 Ozonlama…….. 18
2.5.1.1 Ozon(O_3)……. 18
2.5.1.2 Ozon tepkimeleri…… 21
2.5.1.3 Ozon tepkimelerine etki eden faktörler…….. 28
2.5.1.4 Ozon üretimi……... 29
2.5.2 UV Işınlaması…… 30
2.5.3 Ultrasonikasyon…… 33
2.5.3.1 Sonokimyasal tepkimelerin temelleri……... 37
2.5.3.2 Sonokimyasal tepkimelere etki eden parametreler…… 37
2.5.4 Birleştirilmiş sistemler…….. 38
2.5.4.1 Ozon+ultrasonikasyon……... 39
2.5.4.2 UV+ultrasonikasyon…….. 41
2.5.4.3 Ozon+UV…… 42
2.6 Damıtma……... 43
2.7 Katı Faz Ekstraksiyonu……... 43
3. KAYNAK ARAŞTIRMASI…….. 53
4. MATERYAL VE YÖNTEM…… 73

4.1 Materyal…… 73
4.2 Yöntem…….. 73
4.2.1 Ozonlama……... 73
4.2.2 Ultrasonikasyon…… 74
4.2.3 UV ışınlaması…… 74
4.2.4 Damıtma…… 75
4.3 [^{18}F]Flor Üretimi…….. 75
4.4 [^{18}F]FDG Üretimi……. 76
4.5 Analizler…… 77
4.5.1 Gaz kromatografi(GC)……. 77
4.5.2 İyon kromatografi(IC)…….. 77
4.5.3 Atomik absorbsiyon spektrometresi (AAS)…… 77
4.5.4 Gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS)…… 77
4.5.5 Çok kanallı analizör(MCA)……. 77
5. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA…….. 80
5.1 İyonik Safsızlıklar ve Giderilmesi…….. 80
5.2 Radyonüklidik Safsızlıklar …… 82
5.3 Organik Safsızlıklar ve Giderilmesi……... 83
5.3.1 Ozonlama……... 84
5.3.2 Ultrasonikasyon…… 93
5.3.3 UV ışınlaması…… 100
5.3.4 Damıtma…… 101
5.3.5 Ozonlama-damıtma ardışık işlemi……. 105
5.3.6 Ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi……..... 110
5.3.7 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi…… 112
5.4 [^{18}F]Flor ve [^{18}F]FDG üretimi…… 119
6. SONUÇLAR……... 121
KAYNAKLAR……... 124
EKLER…….. 127
EK 1 Gaz Kromatografi Analizleri için Standart Hazırlama ve Cihazın Kalibrasyonu…… 128
EK 2 Gaz Kromatografi Analizi Sonuçlarına Göre % Giderim Değerlerinin Hesaplanması……. 129
EK 3 Gravimetrik Analiz Hesaplamaları……... 131
EK 4 Damıtma İşlemi Hesaplamaları…….. 133
ÖZGEÇMİŞ……... 135

SİMGELER DİZİNİ

AAS	Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
beç	Her bir üretimde elde edilen ürün hacmi
Bq	Becquerel
GC	Gaz kromatografi
GC-MS	Gaz kromatografi- Kütle Spektroskopisi
IC	İyon Kromatografi
ICP-AES	İndüktif Eşleşmiş Plazma-Atomik Emisyon Spektroskopisi
^{18}F	Flor-18
[^{18}F]FDG	Florodeoksiglukoz
mCi	miliCurie (radyoaktivite birimi)
PET	Pozitron Emisyon Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Çeşitli sintigrafi görüntüleri…… 3
Şekil 2.2 PET cihazı……..... 5
Şekil 2.3 511 KeV enerjili iki fotonun oluşumu…… 6
Şekil 2.4 [^{18}F]FDG'nin hücrede davranışı…… 7
Şekil 2.5 Siklotron…….. 7
Şekil 2.6 ^{18}F'in ^{18}O'e bozunumu…… 9
Şekil 2.7 [^{18}F]FDG'nin kimyasal yapısı ……..... 9
Şekil 2.8 [^{18}F]FDG sentez cihazı…..... 10
Şekil 2.9 [^{18}F]FDG üretimi……..... 12
Şekil 2.10 İsrail'de [^{18}O]H_2O üreten bir fabrika…… 14
Şekil 2.11 Temel ileri oksidasyon prosesleri……. 17
Şekil 2.12 Ozon molekülünün yapısı……. 18
Şekil 2.13 Ozonun yüksek enerji ile O_2'den üretilmesi……. 19
Şekil 2.14 Ozon ile oksidasyon……. 19
Şekil 2.15 Ozonlama prosesinin istenen ve istenmeyen etkileri……... 20
Şekil 2.16 Ozonun su uygulamalarında kullanımı…… 21
Şekil 2.17 Ozonun sulu çözeltilerde organik maddelerle tepkimesi……. 23
Şekil 2.18 $OH^{\cdot}$ radikalinin O_2'ye dönüşümü…… 25
Şekil 2.19 Sulu çözeltideki ozon tepkimeleri…… 26
Şekil 2.20 Ozonun saf suda bozunumu……. 28
Şekil 2.21 Ozon jeneratörü…… 30
Şekil 2.22 185 nm'deki UV ışınlarının serbest radikal oluşturması……..... 31
Şekil 2.23 UV lambalarının UV ışını üretimi…… 33
Şekil 2.24 Kavitasyon kabarcığı üzerinde sonokimyasal tepkimelerin oluştuğu bölgeler……..... 34
Şekil 2.25 Akustik kavitasyonu oluşturmak için kullanılan ekipmanlar……... 36
Şekil 2.26 Ozonun sonikasyon varlığı ve yokluğundaki tepkimeleri…… 40
Şekil 2.27 SPE yöntemi ile maddelerin ayrılma şekilleri…….. 45
Şekil 2.28 Analiz edilecek örneğin özelliğine göre seçilmesi gereken SPE ayrım tekniği……... 48
Şekil 2.29 Örnek hacmi ve derişim arasındaki ilişki……. 50
Şekil 3.1 [^{18}O]H_2O saflaştırıcı……... 54
Şekil 3.2 UV ışınlaması süresince organik madde miktarlarındaki değişim……. 55
Şekil 3.3 QMA kolonun gama ışın spektrumu……..……... 63
Şekil 3.4 QMA kolondaki metalik safsızlıkların kapiler elektroforez ile analizi….. 63
Şekil 3.5 18[^{18}F]FDG sentez prosedürü…… 64
Şekil 4.1 Ozon jeneratörü……..... 74
Şekil 4.2 Ultrasonik homojenizatör……... 74
Şekil 4.3 Damıtma düzeneği…….. 75
Şekil 4.4 Siklotron……. 76
Şekil 4.5 [^{18}F]FDG sentez cihazı……... 76
Şekil 4.6 Çok kanallı analizör…… 78
Şekil 4.7 Çok kanallı analizör ile [^{18}F]flor analizi……. 78
Şekil 4.8 Çok kanallı analizörde safsızlık dedekte edilemediği durumu…….. 79

Şekil 5.1 Farklı sentez cihazlarından alınan ışınlanmış [^{18}O]H_2O'in radyonüklidik saflık analizi a) GE-Fx sentez cihazından alınan b) Synthera sentez cihazından alınan…….... 82
Şekil 5.2 Ozonlama yöntemi ile aseton giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi……..... 84
Şekil 5.3 Ozonlama yöntemi ile etanol giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…… 85
Şekil 5.4 Ozonlama yöntemi ile asetonitril giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…… 85
Şekil 5.5 Örnek 1 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi……. 85
Şekil 5.6 Örnek 2 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi……. 86
Şekil 5.7 Örnek 3 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi……. 87
Şekil 5.8 Örnek 4 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi……. 87
Şekil 5.9 Örnek 5 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi……. 87
Şekil 5.10 Üç farklı ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğinin ozonlama işlemi sonuçları….. 89
Şekil 5.11 Ozonlama işleminden sonra bekletme süresinin organik madde giderimine etkisi……... 90
Şekil 5.12 Sadece aseton içeren model çözeltinin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları…… 91
Şekil 5.13 Sadece etanol içeren model çözeltinin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları…… 92
Şekil 5.14 Sadece asetonitril içeren model çözeltinin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları……... 92
Şekil 5.15 Ultrasonikasyon yöntemi ile aseton giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…….. 94
Şekil 5.16 Ultrasonikasyon yöntemi ile etanol giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…….. 94
Şekil 5.17 Ultrasonikasyon yöntemi ile asetonitril giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…….. 94
Şekil 5.18 Örnek 1 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi……... 95
Şekil 5.19 Örnek 2 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi……... 95
Şekil 5.20 Örnek 3 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi……... 96
Şekil 5.21 Örnek 4 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi…….. 96
Şekil 5.22 Örnek 5 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi…….. 96
Şekil 5.23 Üç farklı ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğinin ultrasonikasyon işlemi sonuçları……. 99
Şekil 5.24 UV ışınlaması sonucu organik madde miktarlarındaki değişim 101
Şekil 5.25 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile aseton giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…….. 112
Şekil 5.26 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile etanol giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…….. 112
Şekil 5.27 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile asetonitril giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi…… 113
Şekil 5.28 Örnek 1 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi……... 113

Şekil 5.29 Örnek 2 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi……... 114
Şekil 5.30 Örnek 3 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi……... 114
Şekil 5.31 Örnek 4 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi……... 114
Şekil 5.32 Üç farklı ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğinin ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi sonuçları……. 116

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Nükleer tıpta kullanılan radyoizotopları……... 4
Çizelge 2.2 Oksijen izotoplarının doğada bulunuş yüzdeleri…….. 13
Çizelge 2.3 Oksijen izotoplarının fiziksel özelikleri…… 13
Çizelge 2.4 [^{18}F]flor üretimi için gerekli olan [^{18}O]H_2O spesifikasyonları ve kalite kontrolünde kullanılan yöntemler…… 14
Çizelge 2.5 Oksidasyon potansiyelleri……. 17
Çizelge 2.6 Ozonun değişik sıcaklıklarda su içindeki çözünürlüğü……. 28
Çizelge 2.7 SPE için adsorbanlar……. 46
Çizelge 2.8 Şartlama işleminde kullanılan çözücüler…….. 49
Çizelge 2.9 İyonların bağıl zıt iyon kuvvetleri……..... 51
Çizelge 3.1 Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ve yeni [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG verimleri……..... 56
Çizelge 3.2 Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ve yeni [^{18}O]H_2O ile yapılan ışınlama öncesi ve sonrası yapılan gaz kromatografi sonuçları…….. 57
Çizelge 3.3 Saflaştırılmış ve yeni [^{18}O]H_2O içindeki iyonik safsızlıklar…… 57
Çizelge 3.4 Sentez sistemindeki radyoaktivite dağılımı…….. 58
Çizelge 3.5 Yeni [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]flor ve [^{18}F]FDG verimleri…… 59
Çizelge 3.6 Işınlanmış [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar... 61
Çizelge 3.7 Yeni ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG verimleri…….. 61
Çizelge 3.8 İncelenen üç yöntem için madde kayıpları…… 66
Çizelge 3.9 Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ve yeni [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG verimleri……..... 67
Çizelge 3.10 Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlık miktarları…….. 67
Çizelge 3.11 [^{18}O]H_2O içindeki safsızlık miktarları…… 68
Çizelge 3.12 Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ve yeni [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG verimleri…….. 69
Çizelge 5.1 Farklı sentezlerden alınan ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin iyon analizi……... 80
Çizelge 5.2 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin gaz kromatografi sonuçları……. 83
Çizelge 5.3 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin ozonlama işlemi öncesi ve sonrası gravimetrik analiz sonuçları…….. 90
Çizelge 5.4 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin ultrasonikasyon işlemi öncesi ve sonrası gravimetrik analiz sonuçları……. 100
Çizelge 5.5 Örnek 1 için damıtma işlemi sonuçları……. 102
Çizelge 5.6 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları……. 102
Çizelge 5.7 Örnek 2 için damıtma işlemi sonuçları……. 103
Çizelge 5.8 Örnek 2 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları……. 103
Çizelge 5.9 Örnek 3 için damıtma işlemi sonuçları……... 104
Çizelge 5.10 Örnek 3 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları…… 104
Çizelge 5.11 Örnek 1 için ozonlama- damıtma ardışık işlemi sonuçları…… 106

Çizelge 5.12 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları…… 106
Çizelge 5.13 Örnek 2 için ozonlama- damıtma ardışık işlemi sonuçları……. 107
Çizelge 5.14 Örnek 2 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları…… 107
Çizelge 5.15 Örnek 3 için ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları……... 108
Çizelge 5.16 Örnek 3 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları…… 108
Çizelge 5.17 Örnek 1 için ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi sonuçları……. 110
Çizelge 5.18 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi sonuçları…….. 111
Çizelge 5.19 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi öncesi ve sonrası gravimetrik analiz sonuçları……. 117
Çizelge 5.20 Uygulanan yöntemlerin avantajları ve dezavantajları……. 118
Çizelge 5.21 Taze ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile yapılan üretim verimleri……. 119
Çizelge 5.22 Taze [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile yapılan [^{18}F]FDG kalite kontrol sonuçları…… 120

1. GİRİŞ

Nükleer Tıpta görüntüleme ve tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif ve biyoaktif kısımlardan oluşan bileşiklere radyofarmasötik denir.

[^{18}F]Flor 110 dakika fiziksel yarı ömre sahip olan pozitron yayıcı bir radyoizotoptur. Bu izotop parçacık hızlandırıcılarda (siklotron) ' (p,n) $^{18}_{8}O + {}^{1}_{1}p \rightarrow {}^{18}_{9}F + {}^{1}_{0}n$' tepkimesi ile elde edilmektedir. Işınlama için ^{18}O'ce zenginleştirilmiş su (genel olarak zenginleşme oranı % 95-97 olan) kullanılmaktadır. Elde edilen [^{18}F]flor bir sentez işleminden sonra hastada görüntülenmesi hedeflenen organa gidebilecek kimyasal forma getirilir. Örneğin mannozla birleştirilerek elde edilen [^{18}F]FDG (^{18}F radyoizotopu ile işaretlenmiş Florodeoksiglukoz) en yaygın kullanılan ^{18}F radyofarmasötiğidir.

[^{18}F]Flor üretiminde kullanılan [^{18}O]H_2O'in elde edilmesi, metrelerle ölçülen damıtma kolonlarında çok uzun zaman alan damıtma işlemlerini gerektirmektedir. Pahalı bir ürün olduğu için radyofarmasötik üretim merkezleri açısından [^{18}O]H_2O'i tekrar kullanmak avantajlıdır; ancak gerek ışınlama sonrasında hedeften gerekse sentez cihazından kaynaklanan [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar, üretim veriminin düşmesine ve siklotronda basınç yükselmesine neden olur.

Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar organik, inorganik (iyonik) ve radyonüklidik olarak gruplandırılabilir. Araştırmacılar, ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıkları gidermek için ozon (Asti vd. 2007) ve UV ile oksidasyon (Moon vd. 2007), He gazı geçirme (Moon vd. 2007), elektroliz (Huang vd. 2003) gibi çeşitli yöntemler denemişlerdir. Organik safsızlıkları tamamen giderebilmek ve oksidasyon sonrası oluşabilecek ürünleri uzaklaştırmak için de bu yöntemlerden sonra damıtma işlemi uygulanmıştır. İnorganik (iyonik) safsızlıkları gidermek için katı faz ekstraksiyonu yönteminden (Huang vd. 2003 ve Moon vd. 2007) yararlanmışlardır.

Bu çalışmada, süreli yayınlarda yer alan ozon ve UV ile oksidasyon yöntemleri denenmiştir. Ayrıca su içindeki organik madde gideriminde oldukça etkili olan

ultrasonikasyon ile oksidasyon yöntemi de ışınlanmış [^{18}O]H_2O için ilk kez denenmiştir. Damıtma yöntemi de hem tek başına hem de ozon ve ultrasonikasyon işlemlerinden sonra uygulanmıştır. Ayrıca süreli yayınlarda organik madde gideriminde oldukça etkili olduğu belirlenen birleştirilmiş yöntemler ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıkları gidermek için uygulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

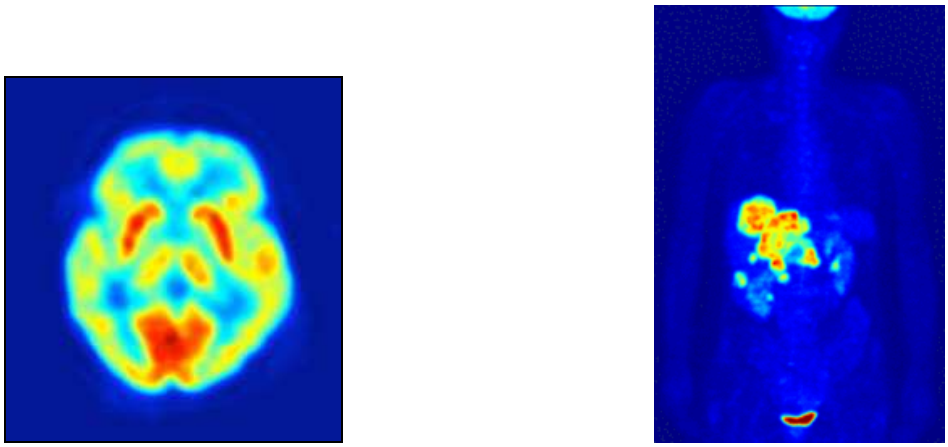
2.1 Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler, Nükleer Tıpta teşhis ve tedavi amacıyla kullanılan ve hastaya en çok damar yoluyla verilen radyokimyasallardır. Görüntülemede kullanılan radyofarmasötikler genel olarak belli bir organ ya da dokuya yerleşmesini sağlayan bir "biyokimyasal ajan" ile yaydığı ışının kamera sistemleri ile belirlenerek tutulduğu dokunun izlenebilmesini sağlayan "radyoaktif ajan"dan oluşmaktadır.

Radyofarmasötikler 'İLAÇ' kapsamında olmakla beraber:

- Farmakolojik etkisi yoktur
- Doz-cevap ilişkisi yoktur.

Görüntüleme amacıyla hastaya verilen radyofarmasötik istenen organa gittikten sonra radyoaktiviteyi detekte edebilen bir kamera yardımıyla hastanın "Sintigrafi" adı verilen görüntüsü alınır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Çeşitli Sintigrafi görüntüleri (http://www.monrol.com)

Nükleer tıpta kullanılan radyoizotoplar, teşhis (Görüntü) amaçlı - gama ya da pozitron yayıcılar ve tedavi amaçlı – beta (ve alfa) yayıcılardır (Welch ve Reduanly 2003). Nükleer Tıpta kullanılan radyoizotoplar Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1 Nükleer Tıpta Kullanılan Radyoizotoplar (Welch and Reduanly 2003)

İzotopun Adı	**Yaydığı ışın**	**Yarı Ömrü (saat)**
F-18 (Flor-18)	Pozitron	2
Tc-99m (Teknesyum-99m)	Gama	6,02
Tl-201 (Talyum-201)	Gama	73
Ga-67 (Galyum-67)	Gama	78
In-111 (Indium-111)	Gama	62

Görüntüleme amacıyla kullanılan cihazlara örnek olarak;

- SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)
- PET (Positron Emission Tomography)

cihazları verilebilir. Bu çalışmada teşhis amaçlı kullanılan PET cihazında görüntü almak için gerekli olan radyofarmasötiğin sentezinde kullanılan [^{18}O]H_2O'in saflaştırılması gerçekleştirileceğinden PET cihazı ile ilgili bilgi vermek yerinde olacaktır.

2.2 Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Pozitron Emisyon Tomografi damar yolu ile enjekte edilen metabolik radyoaktif ajanların biriktiği, normal ya da patolojik dokuları görüntüleyen nükleer tıp cihazının adıdır. Genel anlamda metabolik ya da fonksiyonel görüntüleme için kullanılır.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri içinde en gelişmiş olandır. Önceki yıllarda pahalı bir teknik olduğu için kullanımı belirli araştırma merkezleri ile sınırlı olmasına karşın son yıllarda maliyette belirgin azalma ile beraber klinik kullanımı hızla artmakta ve bulunduğu merkez sayısı da çoğalmaktadır. Şekil 2.2'de bir PET cihazı verilmiştir.

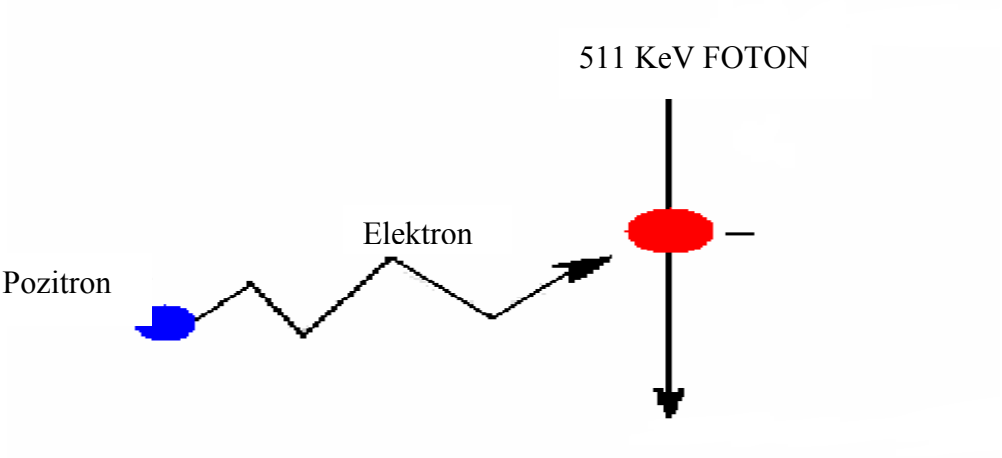


Şekil 2.2 PET cihazı

PET ile görüntüleme yapabilmek için pozitron emisyonu yapan radyoizotoplarla bağlanmış olan radyofarmasötikler kullanılır.

PET görüntülemesinin mekanizması şöyle açıklanabilir; radyoaktif bozunmanın bir türü olan pozitron emisyonunda hücre çekirdeğindeki proton, nötron ve pozitif yüklü elektrona dönüşür. Pozitif yüklü elektron (anti-elektron) pozitron olarak adlandırılır. Çekirdekten salınan pozitron çevredeki bir elektrona çarparak annihilasyon (yok etme) olayına yol açar. Bu olay 9-10 nanosaniye gibi çok kısa bir zaman dilimi içinde gerçekleşir. Annihilasyon olayı sonucunda pozitron ve elektronun kütlesi enerjiye dönüşür ($E = mc^2$) ve iki adet 511 kilo elektronvolt enerjiye sahip foton oluşmasını sağlar. Bu iki foton birbirlerine 180^o aksi yönde hareket ederler. PET cihazlarında

bulunan dedektörler yardımı ile aynı anda ve aynı eksende oluşmuş olan iki foton algılanarak gelişmiş elektronik yapı ve bilgisayarlar aracılığı ile görüntü şekline dönüştürülür (Uğur 2004). Şekil 2.3'de 511 kilo elektronvolt enerjiye sahip iki fotonun oluşumu gösterilmiştir.



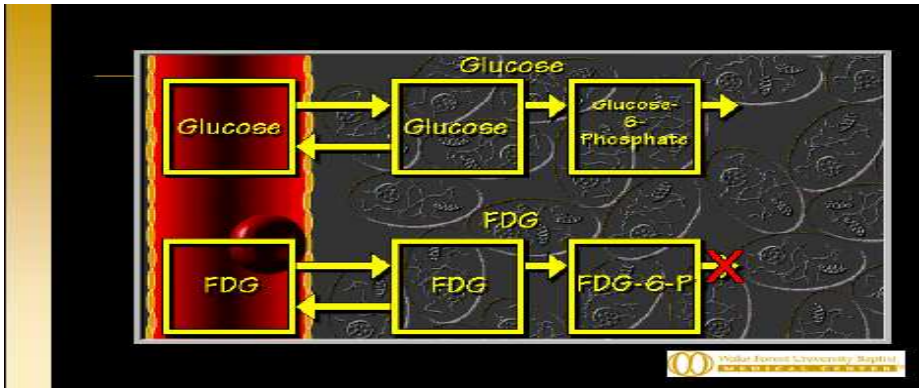
Şekil 2.3 511 KeV enerjili iki fotonun oluşumu

PET görüntülemesinde kullanılan en yaygın radyofarmasötik [^{18}F]flor radyoizotopu ile işaretlenmiş [^{18}F]FDG (Florodeoksiglukoz) dir.

[^{18}F]FDG'nin PET görüntülemesinde kullanılmasının temelini, tümör hücrelerinde normal hücrelere göre artmış glikoz metabolizması oluşturmaktadır.

FDG;

- Glukoz ile aynı mekanizmadan yararlanarak hücreye girer.
- Glukozdan farklı olarak mekanizmayı tamamlayamaz ve hücrede hapsolur dolayısıyla görüntülenebilir (PET cihazı ile). Şekil 2.4'de FDG'nin hücrede davranışı gösterilmiştir.



Şekil 2.4 [^{18}F]FDG'nin hücrede davranışı

2.3 [^{18}F]FDG Elde Edilmesi

[^{18}F]FDG (Florodeoksiglukoz) üretimi iki aşamadan oluşur.

1. Siklotronda [^{18}F]flor Üretimi
2. Kimyasal Sentez Ünitesinde [^{18}F]FDG Üretimi

2.3.1 Siklotronda [^{18}F]flor üretimi

Pozitron emisyonu yapan radyoaktif maddeler doğada bulunmaz ve parçacık hızlandırıcılarda (siklotron) elde edilir. Siklotron, helyum çekirdeği ya da proton gibi ağırca yüklü tanecikleri, aşırı büyük gerilimler gerektirmeden yüksek hızlara çıkarmakta kullanılan, manyetik rezonanslı hızlandırıcı cihazdır. Şekil 2.5'de bir siklotron görülmektedir.



Şekil 2.5 Siklotron

Siklotronlar enerjilerine göre ikiye ayrılırlar.

1. Endüstriyel Siklotronlar : Enerjileri 20 – 70 MeV arasında değişir. Gama yayıcıların elde edilmesinde kullanılırlar.
2. Medikal Siklotronlar : Enerjileri 10 – 18 MeV arasında değişir. Pozitron yayıcıların elde edilmesinde kullanılırlar.

[^{18}F]flor, 110 dakika yarı ömrü olan pozitron yayıcı bir radyoizotoptur. Üretimi medikal siklotronlarda ^{18}O'ce zenginleştirilmiş suyun yüksek enerjili protonlarla bombardımanı sonucu gerçekleştirilir.

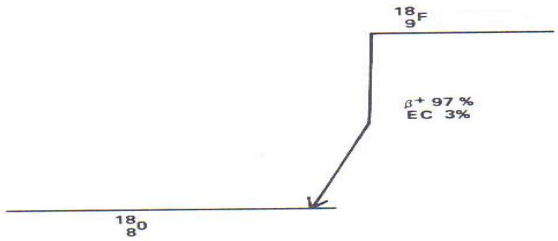
[^{18}F]flor üretimi için siklotronda,

- Hidrojen gazı yüksek gerilim altında iyonlarına ayrıştırılır (çekirdekte bir proton ve etrafında iki elektron olacak şekilde)
- İyonlar tankın içindeki magnetik alanda saptırılıp, oluşturulan elektrik alanla hızlandırılır ve karbon filme çarptırılarak elektronlarını kaybederler.
- Böylece sadece proton kalır ve net yük (–) den (+) ya geçer ve magnetik kuvvetin yönü ters döner.
- Böylece ışın hedefe yönlenmiş olur.
- Hedefteki ^{18}O protonla bombardıman edilir ve nükleer tepkime sonucunda aşağıdaki tepkimede görüleceği gibi^{18}F ve nötron açığa çıkar (Welch ve Reduanly 2003)

$$(p,n)\ {}^{18}_{8}O + {}^{1}_{1}p \rightarrow {}^{18}_{9}F + {}^{1}_{0}n \qquad (2.1)$$

[^{18}F]flor beta emisyonu ya da elektron yakalayarak bozunur ve nötron (γ) ve pozitron (β) yayar (Şekil 2.6)

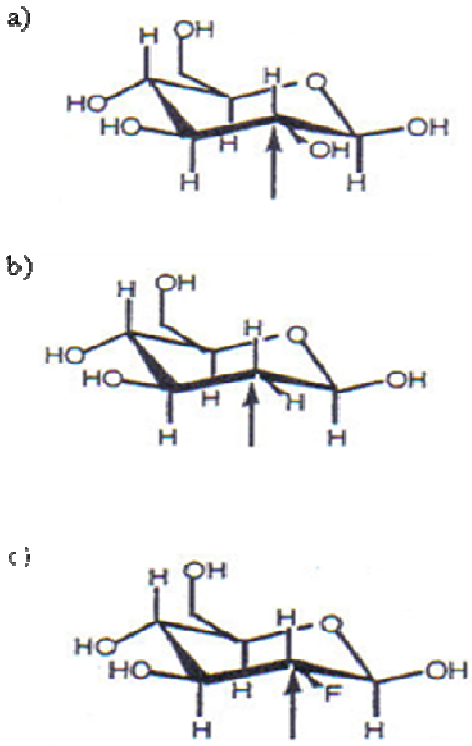
$$^{18}F \rightarrow {}^{18}O + \beta^{+} + \gamma \qquad (2.2)$$



Şekil 2.6 ^{18}F'in ^{18}O'e bozunumu

2.3.2 Kimyasal sentez ünitesinde [^{18}F]FDG üretimi

Florodeoksiglikoz (Fluorodeoxyglucose) [^{18}F]FDG, ^{18}F radyoizotopu ile işaretlenmiş pozitron emisyon tomografisi (PET) için uygun bir radyofarmasötiktir. Şekil 2.7'de [^{18}F]FDG'nin kimyasal yapısı verilmiştir (Welch and Reduanly 2003).



Şekil 2.7 [^{18}F]FDG'nin kimyasal yapısı a) D-glikoz b) 2-deoksi-D-glikoz c) 2-deoksi-2-floro-D-glikoz

FDG üretimi otomatik sentez cihazlarında gerçekleştirilir. Şekil 2.8'de bir otomatik sentez cihazının görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2.8 [^{18}F]FDG sentez cihazı

[^{18}F]FDG, sentez cihazlarında iki yönteme göre elde edilir.

1. Nükleofilik yer değiştirme tepkimesi
2. Elektrofilik yer değiştirme tepkimesi

[^{18}F]FDG üretimi için daha çok tercih edilen yöntem nükleofilik yer değiştirme tepkimesidir. Nükleofilik yer değiştirme tepkimesi 6 basamakta incelenebilir (Schubiger 2006).

1. ^{18} F 'in hızlandırıcıdan transferi ve anyon değiştirici reçinede tutulması
2. ^{18}F 'in tepkime kabına alınması ve sentez için aktif hale getirilmesi
3. (K/K222)+/[^{18}F]F^{-} Kompleksi ile mannoztriftalat'ın senteze girmesi
4. Asit katalizli hidroliz yoluyla tetra-asetil grupların uzaklaştırılması
5. Saflaştırma işlemleri
6. Sterilizasyon ve dağıtım

2.3.2.1 ^{18} F'in hızlandırıcıdan transferi ve anyon değiştirici reçinede tutulması

FDG üretimi için önce siklotronda oluşturulan ^{18}F, basınçlı bir gaz ile itilerek sentez ünitesine taşınır. Flor iyonu ($^{18}F^-$) siklotron hedefinden transfer edildiğinde sulu ortamdadır ve bu durumda tepkimeye girmez. Bu nedenle iyon değiştirici reçine kolondan (QMA) geçirilerek su ve bazı safsızlıklardan arındırılır.

2.3.2.2^{18}F'in tepkime kabına alınması ve sentez için aktif hale getirilmesi

Bu aşamada $^{18}F^-$, FDG üretimi için aktif hale getirilir. Bunun için kriptofiks (K222) / potasyum karbonat(K_2CO_3) / asetonitril (CH_3CN) karışımı QMA kolondan geçer ve ($^{18}F^-$) anyonlarını kolondan alır.

$$[^{18}F]F^- + K_2CO_3/K222 \rightarrow (K/K222)+/[^{18}F]F^- \quad (2.3)$$

2.3.2.3 (K/K222)+ /[^{18}F]F$^-$ kompleksi ile mannoztriftalat'ın senteze girmesi

Bu aşamada gerçekleşen tepkime aşağıda verilmiştir.

$$(K/K222)+/[^{18}F]F^- + \text{MannoseT.} \rightarrow \text{Tetra-asetil}[^{18}F]\text{FDG} \quad (2.4)$$

2.3.2.4 Asit katalizli hidroliz yoluyla tetra-asetil grupların uzaklaştırılması

Bu basamakta HCl ile hidroliz gerçekleşir.

$$\text{Tetra-Asetil}[^{18}F]\text{FDG} \rightarrow\rightarrow [^{18}F]\text{FDG} \quad (2.5)$$

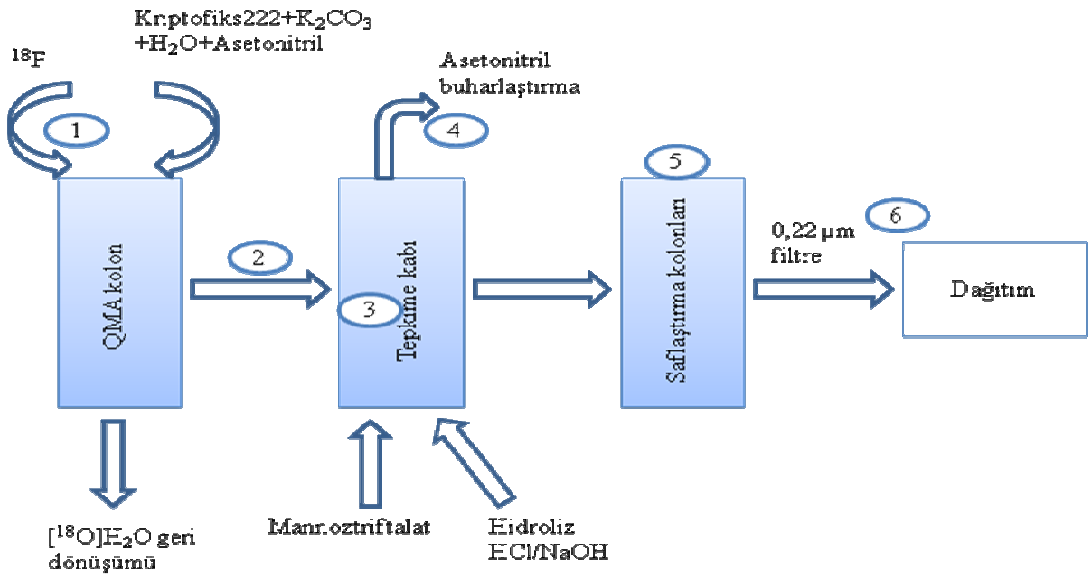
2.3.2.5 Saflaştırma işlemleri

Bu işlemde, arta kalan (K/K222)+ kompleksini uzaklaştırmak için katyon değiştirici reçine, asitliği nötralize etmek için iyon değiştirici reçine, bağlanmamış [$^{18}F^-$] flor

iyonlarını tutmak için alumina kolon, non-polar grupları (tetra-acetil gibi) tutmak için de C-18 kartuş kolon kullanılır.

2.3.2.6 Sterilizasyon ve dağıtım

Saflaştırma işlemleri ardından enjeksiyonluk çözelti olması nedeniyle ürünün 0,22 µm filtre ile sterilizasyonu yapılır ve dağıtım gerçekleştirilir. Şekil 2.9'da yapılan bu işlemler şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.9 [^{18}F]FDG üretimi

2.4 Oksijen İzotopları

Oksijenin doğada üç tane kararlı izotopu vardır. Bunlar ^{16}O, ^{17}0 ve ^{18}O dir. (http://www.rotemi.co.il/hyox18). Bu izotopların atom ağırlıkları ve doğada bulunuş yüzdeleri Çizelge 2.2'de, fiziksel özellikleri ise Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Çizelge 2.2 Oksijen izotoplarının doğada bulunuş yüzdeleri

Doğada Bulunma Yüzdesi		
	Atom Kütlesi	**Yüzdesi %**
^{16}O	15.9949	99.7587
^{17}O	16.9991	0.0374
^{18}O	17.9992	0.2039

Çizelge 2.3 Oksijen izotoplarının fiziksel özelikleri

	H_2O^{16}	**H_2O^{17}**	**H_2O^{18}**
Kütlesi	18.01079	19.01501	20.01504
Kaynama noktası (^oC)	100.00	100.08	100.15
Yoğunluğu (20^oC'de)	0.99797	1.09870	1.11064

Çizelge 2.2'de görüldüğü gibi ^{18}O'in doğada bulunma yüzdesi çok düşüktür. ^{18}O'ce zengin su ise, Çizelge 2.3'de görülen kaynama noktaları arasında çok az bir fark olmasından yararlanarak normal sudan elde edilir.

2.4.1 [^{18}O]H_2O üretimi

^{17}O ve ^{18}O izotopları buhar basınçları arasında çok az bir basınç farkı olmasına dayanarak suyun damıtılması ile edilir. Damıtma, özel dolgu maddesi ile doldurulmuş, seri damıtma kolonları ile gerçekleştirilir (Fawdry 2004).

[^{18}O]H_2O üretimi oldukça pahalı ve zaman alan bir prosestir. Dünyada [^{18}O]H_2O üretimi yapan fabrikalar Japonya, ABD ve İsrail'de bulunmaktadır. Şekil 2.10'da İsrail'de bir fabrikadan alınan görüntü verilmiştir.



Şekil 2.10 İsrail'de [^{18}O]H_2O üreten bir fabrika

Üretilen [^{18}O]H_2O 'in istenilen amaca uygun spesifikasyonlara uyup uymadığını belirlemek için kalite kontrolü yapılır. Kalite kontrol testlerinde; izotopik bileşim, kimyasal bileşim, pH ve iletkenlik değerleri belirlenir.

Bu testler için kullanılan yöntemler ve PET radyofarmasötiklerinden [^{18}F]flor üretimi için gerekli olan [^{18}O]H_2O spesifikasyonları Çizelge 2.4'de verilmiştir.

Çizelge 2.4 [^{18}F]flor üretimi için gerekli olan [^{18}O]H_2O spesifikasyonları ve kalite kontrolünde kullanılan yöntemler (http://www.tn-sanso.co.jp)

Test	**Yöntem**	**Spesifikasyon**
İzotopik Bileşim		
^{18}O	MS	≥ 97.0 %
^{17}O	MS	≤ 2.0 %
^{16}O	MS	≤ 2.0 %
Kimyasal Bileşim		mg/mL
Ca^{2+}	ICP – MS	< 1

Çizelge 2.4 [^{18}F]flor üretimi için gerekli olan [^{18}O]H_2O spesifikasyonları ve kalite kontrolünde kullanılan yöntemler (devam)

Mg^{2+}	ICP-MS	< 1
Na^{+}	ICP-MS	< 2
K^{+}	ICP – MS	< 1
Fe^{2+}	ICP - MS	< 0.1
NH^{4+}	IC	< 1
Zn^{2+}	ICP – MS	< 1
Cu^{2+}	ICP-MS	< 1
F^{-}	IC	< 1
Cl^{-}	IC	< 1
Br^{-}	IC	< 1
NO_3^{-}	IC	< 1
PO_4^{3-}	IC	< 1
SO_4^{2-}	IC	< 1
TOC (Toplam Organik Karbon)	TOC analizör	≤ 5
pH	pH metre	5.5-8
İletkenlik	İletkenlik ölçüm cihazı	≤ 0.3 mS/cm

[^{18}O]H_2O üretimi, oldukça zaman alan ve pahalı bir prosestir. Bu nedenle artan [^{18}O]H_2O gereksinimine karşın [^{18}O]H_2O kullanıcıları ellerindeki artık suları saflaştırma yolları aramaya başlamışlardır. Saflaştırma yapılmasının nedeni [^{18}O]H_2O'den FDG üretimine kadar geçen süreçte [^{18}O]H_2O içinde birçok safsızlık meydana gelmesidir. Bu safsızlıklar siklotronda ışınlama sırasında hedeften ve FDG üretimi sırasında sentez cihazında reçineden gelen safsızlıklardır (Gillies vd. 2005)

Işınlanmış [^{18}O]H_2O'in tekrar kullanılabilmesi için bu safsızlıkların giderilmesi gerekir; çünkü bu safsızlıklar oluşan [^{18}F]flor ve dolayısıyla FDG verimini etkilediği gibi hedefte istenmeyen basınç düşüşüne, hedefin zarar görmesine neden olur (Berridge ve Kjellstörm 1999, Kitano vd. 2001). Örneğin Cl^{-} iyonu F^{-} in yer değiştirme tepkimesine etki ederek FDG verimini düşürür (Huang vd. 2003).

2.4.2 [^{18}O]H_2O kullanım alanları

^{18}O'ce zenginleştirilmiş suyun ([^{18}O]H_2O) iki önemli kullanım alanı vardır. Bunlar;

- Organizmanın harcadığı enerji miktarını ve organların spesifik glikoz kullanımını belirlemek üzere yapılan çalışmalar (%10 oranında ^{18}O'ce zenginleştirilmiş su).
- PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötiklerin üretimi (%95-98 oranında ^{18}O'ce zenginleşmiş su).

2.5 Oksidasyon Yöntemleri

Sularda bulunan düşük miktarlardaki organik bileşikleri uzaklaştırmak zor ve pahalı işlemler gerektirir. Biyolojik bozunma, aktif karbon adsorpsiyonu gibi yöntemlerin birçok bileşik için etkili olduğu bilinmektedir; ancak su içindeki kirlilik miktarlarına getirilen sınırlama su uygulamalarında kullanılacak saflaştırma yöntemlerinin önemini artırmıştır. Kimyasal oksidasyon prosesleri, proses uygulamasının kolaylığı ve kirlilikleri uzaklaştırma kapasitesi açısından yukarıda belirtilen yöntemlere göre daha avantajlıdır (Hernandez vd. 2002).

Günümüzde oksidasyon prosesleri atık suların ve içme sularının arıtılması ve dezenfeksiyonu işlemlerinde alternatif bir yöntem olarak uygulanmaktadır.
İleri oksidasyon prosesleri oldukça etkili hidroksil radikallerinin (OH•, oksidasyon potansiyeli = 2.8 V) oluşumuna dayalı bir yöntem olup, toksik ve kalıcı özelikteki organik maddeleri zararsız son ürünlere dönüştürebilmektedir (Masten ve Davies 1994; Esplugas vd. 1994).

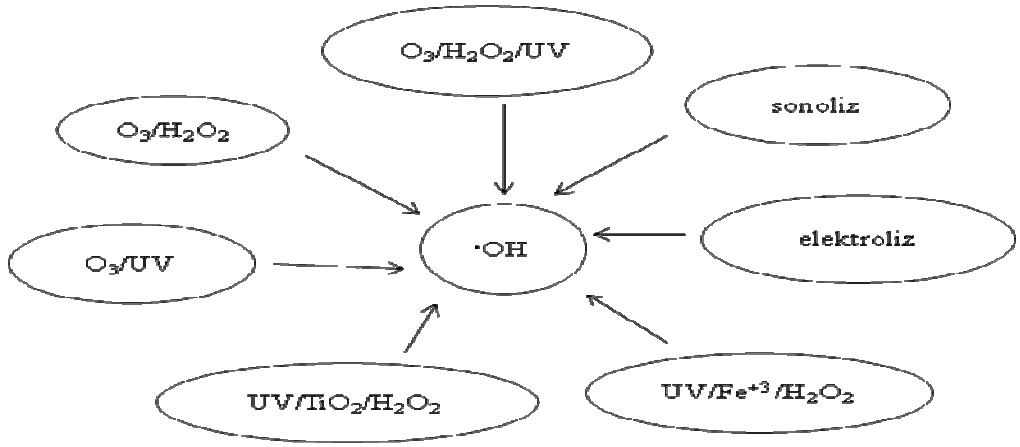
Hidroksil radikali, florürden sonra en yüksek oksidasyon potansiyeline sahiptir. Bu nedenle bu radikal çok reaktif olup, hemen hemen hiç organik madde ayrımı yapmadan oksidasyon tepkimesine girerek, uygun tepkime şartlarında kirletici organik maddenin tamamen mineralizasyona uğramasını, CO_2 ve H_2O gibi son ürünlerin oluşmasını

sağlamaktadır (Legrini vd. 1993; Buxton vd. 1988). Çizelge 2.5'de çeşitli maddelerin oksidasyon potansiyelleri verilmiştir.

Çizelge 2.5 Oksidasyon potansiyelleri (Hernandez vd. 2002)

Tür	**Oksidasyon potansiyeli (V)**
Florür	3,03
Hidroksil radikali	2,80
Ozon	2,07
Hidrojen peroksit	1,78
Potasyum permanganat	1,68
Klorür dioksit	1,57
Klorür	1,36
Bromür	1,09
İyodür	0,59

İleri oksidasyon prosesleri tepkime fazı (homojen ya da heterojen) ya da $OH^{\bullet}$ radikali üretimine göre (kimyasal, elektrokimyasal, sonokimyasal ya da fotokimyasal) sınıflandırılır. Temel ileri oksidasyon prosesleri Şekil 2.11'de verilmiştir.



Şekil 2.11 Temel ileri oksidasyon prosesleri (Sarria Munoz 2003)

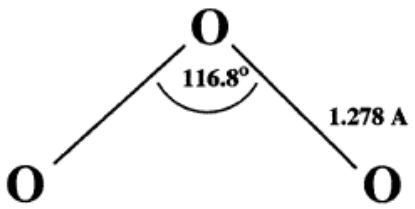
Bu proseslerden çalışmamızda uygulanan yöntemler ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2.5.1 Ozonlama

2.5.1.1 Ozon (O_3)

Ozon, renksiz (ya da çok açık mavi), mavi bir sıvı (K.n: -119^{o}C) ve siyah bir katı (E.n: -192.5^{o}C) oluşturan trioksijen olarak da adlandırılan oksijenin bir allotropudur (Griffth 2001).

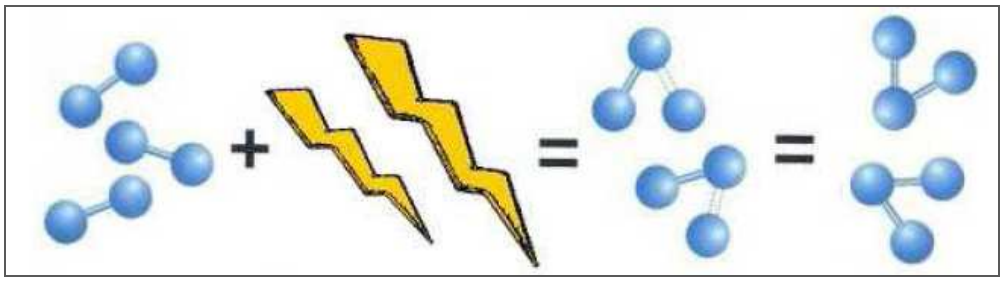
Ozon molekülünün yapısı Şekil 2.12'de verilmiştir.



Şekil 2.12 Ozon molekülünün yapısı (Griffth 2001)

Ozon, havadaki O_2 molekülünün yüksek enerji ile 2 adet oksijen atomuna parçalandıktan sonra, bir diğer O_2 molekülü ile tepkimeye girerek kararsız bir molekül oluşturmasıyla meydana gelir. Bu olay şematik olarak Şekil 2.13'de verilmiştir. Bu kararsız yapısı ozona üstün bir oksidasyon gücü verir.

$$3O_2 \leftrightarrow 2O_3 \qquad (2.6)$$

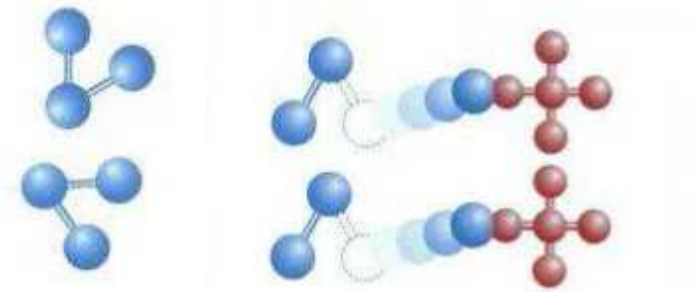


Şekil 2.13 Ozonun, yüksek enerji ile O_2'den üretilmesi

$$3O_2 + \text{yüksek voltaj} = 2O_2 + O + O = 2\,O_3 \qquad (2.7)$$

Üç oksijen atomunun birleşmesi ile oluşan ozon kararlı değildir ve bir oksijen atomunu kaybederek oksijene dönüşür.

Bu olay gerçekleşirken, üçüncü oksijen atomunun daha stabil bir bileşik oluşturmak için başka bir atomla bağ yaparak oksidasyon olayının gerçekleşmesini sağlar. Bu olay şematik olarak Şekil 2.14'de verilmiştir.

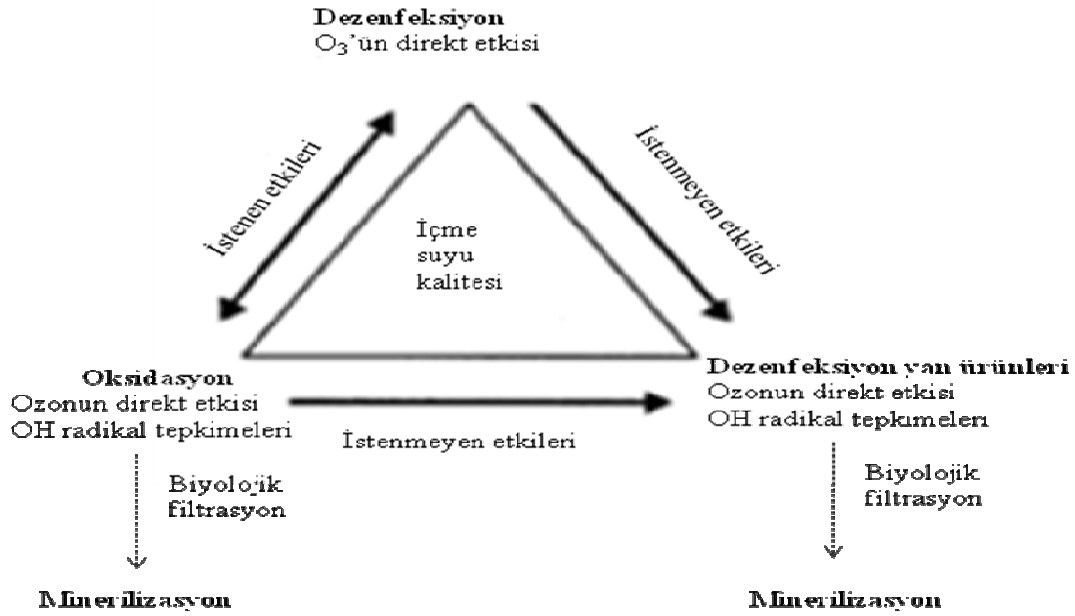


Şekil 2.14 Ozon ile oksidasyon

Ozonla yapılan çeşitli deneyler sonucunda, ozonun güçlü bir oksitleyici olması nedeniyle suda ve havada koku giderici, mikrop kırıcı, ortamı kirleten pek çok organik ve inorganik molekülün yok edicisi olarak kullanılabileceği anlaşılmış ve kabul görmüştür.

Ozon kısa bir süre sonra tekrar oksijene dönüştüğü için kalıcı değildir ve yan etkisi yoktur.

Ozon, çok güçlü bir oksitleyicidir (E^0 =+2.07 V). Çift bağ içeren bileşiklerle (C=C, C=N, N=N gibi) kolayca tepkimeye girer; ancak C-C, C-O, O-H gibi tek bağ içeren bileşiklerde çok hızlı tepkime vermez. Bunun nedeni de oksidasyonun gerçekleşmesi için kolay bir yol olmamasıdır (Gogate ve Pandit 2004). Ozonlama prosesinin dezenfeksiyonda ve oksidasyon işleminde kullanımı şematik olarak Şekil 2.15' de verilmiştir (Gunten 2003).



Şekil 2.15 Ozonlama prosesinin istenen ve istenmeyen etkileri.

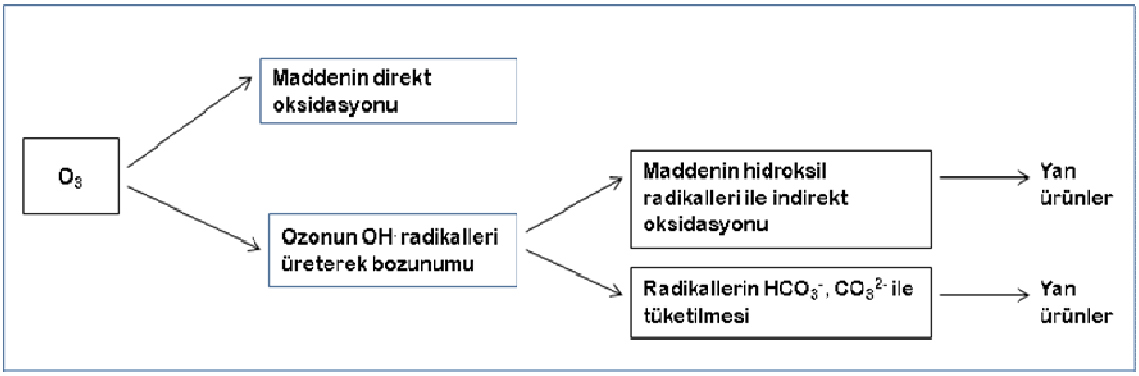
Dezenfeksiyon ve oksidasyon ozon uygulamalarının temel amacıdır. İki proseste de istenmeyen yan ürünler oluşur.

2.5.1.2. Ozon tepkimeleri

Hoigne ve Bader'in (1976) belirttiği gibi ozon su uygulamalarında Şekil 2.16'da gösterildiği gibi iki şekilde kullanılabilir (EPA 815-R-99-014).

- Moleküler ozonla bileşenlerin doğrudan oksidasyonu ($O_{3(aq)}$)
- Bileşenlerin, ozonun bozunması sırasında oluşan hidroksil radikalleri ile oksidasyonu

(Ozon, su uygulamalarında çoğunlukla bu yol ile bozunur)



Şekil 2.16 Ozonun su uygulamalarında kullanımı (EPA 815-R-99-014)

Bu değişik yollar değişik oksidasyon ürünleri oluşmasına neden olur ve kinetikleri de farklıdır (Staehelin ve Hoigne 1985).

Hidroksil radikallerinin oluşumu ile gerçekleşen oksidasyonla karşılaştırıldığında, sulu ozon ile direkt oksidasyon daha yavaştır; ancak sulu ozon derişimi daha yüksektir. Diğer tarafta, hidroksil radikallerinin tepkimesi hızlıdır ama normal ozonizasyon koşullarında hidroksil radikallerinin derişimi düşüktür.

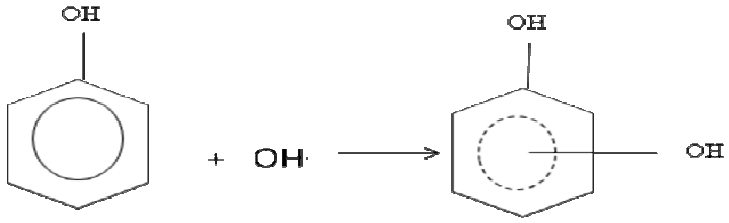
Direkt oksidasyon, seçicidir ve maddenin yapısına bağlıdır. Örnek olarak O_3, alkenleri ve yüksek elektronik yoğunluğu olan maddeleri tercih eder (Weavers vd. 1998). Ozonun alkenlerle tepkimesi, ozonun karbon-karbon çift bağına 1,3-dipolar siklik eklenmesi şeklinde gerçekleşir ve 'molozonür' olarak bilinen kararsız bir ara ürün olşumuna neden

olur. Bu ‘Criegee’ mekanizması olarak da bilinir. Su içinde bu yolla gerçekleşen tepkimeler aldehit, karboksilik asit, keton ve karbon dioksit oluşumuna neden olur.
N, P, O ve nükleofilik karbonlar gibi negatif yüklü olan maddelere moleküler ozon elektrofilik etki şeklinde etki eder. Alkoller, eterler, aldehitler ve karboksilik asitlere ozonun ilk etkisi peroksi bileşiği oluşturmak üzere nükleofilik oksijen bağında, -O, gerçekleşir.

Çeşitli organik maddelerin ozonla tepkimesini incelemek için araştırmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar, doymamış hidrokarbonların doymuş hidrokarbonlara göre ozonla daha hızlı tepkime verdiğini göstermiştir. Aynı şekilde klorlu bileşikler ozonla daha kolay okside olur. Alkoller kuvvetli nükleofildir ancak suda çözünmüş durumda bulunduğu için ozon gibi elektrofillere ulaşmaları daha zayıftır. Alifatik aminler genelde ozonla tepkime verir. Karboksilik asitler ise ozonla tepkime vermez ama karboksilat iyonları (format gibi) ozon için reaktiftir (Masten ve Davies 1994).

İndirekt oksidasyon, OH radikallerinin oluşumuna dayanan, ise seçici değildir. Tepkimelerinde organik bileşiklere, ya H atomu alarak ya da direkt elektron transferi ya da sıkıştırma (insertion) ile etki eder. Yan ürünleri genelde peroksitler ve aldehitlerdir (Weavers vd. 1998)

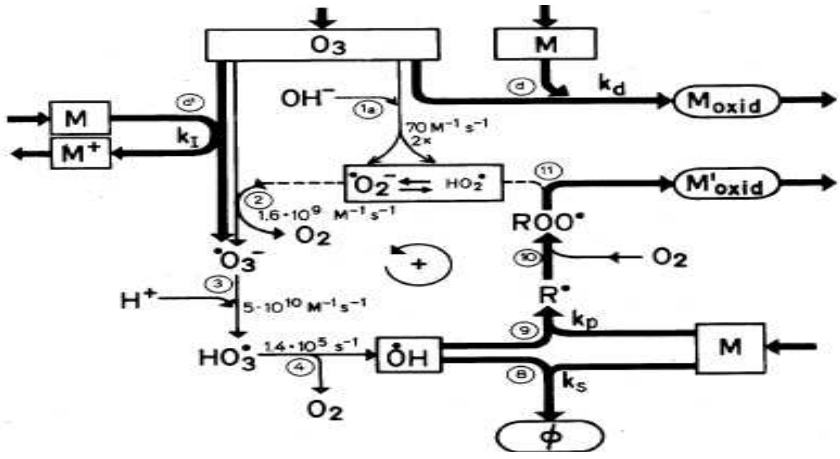
Farklı bir araştırmada da hidroksil radikallerinin organik maddelere etkisinin üç yolla;
Hidrojen ayrılması $CH_3CH_2{\cdot}OH + {\cdot}OH \rightarrow CH_3C{\cdot}HOH + H_2O$
Elektron transferi $CO_3^{2-} + {\cdot}OH \rightarrow CO3^{\cdot -} + OH^-$
Radikal eklenmesi



gerçekleştiği ifade edilmiştir.

Bu tepkimeler sırasında oluşan sekonder radikaller ozonla ya da diğer maddelerle tepkime verebilir. Organik radikallerin oksijenle tepkimesi sonucu organoperoksitler oluşabilir (Masten ve Davies 1994).

Ozonun sulu çözeltilerde bozunumu ve organik maddelerle etkileşimi Şekil 2.17'de verilmiştir.



Şekil 2.17 Ozonun sulu çözeltilerde organik maddelerle tepkimesi (Staehelin ve Hoigne 1985)

Şekil 2.17'de verilen ozonun bozunumu başlangıç, ilerleme ve sonlanma olarak üç bölümde incelenebilir.

Başlangıç

- OH^- iyonları ve ozon arasındaki tepkime (basamak 1) bir süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$) ve bir de hidroperoksil radikali ($HO_2\cdot$) oluşumunu sağlar
- Her tepkimede iki radikal oluşur.
- Organik madde olan M ozonla tepkimeye girebilir ve ozonu direkt tepkime ile tüketebilir(d) ya da bir elektron transferiyle ozonide iyon radikali üretir (d') üretir.

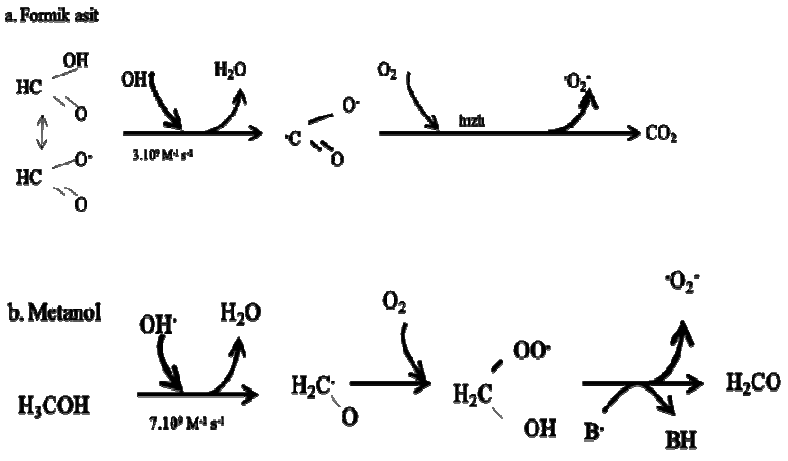
İlerleme

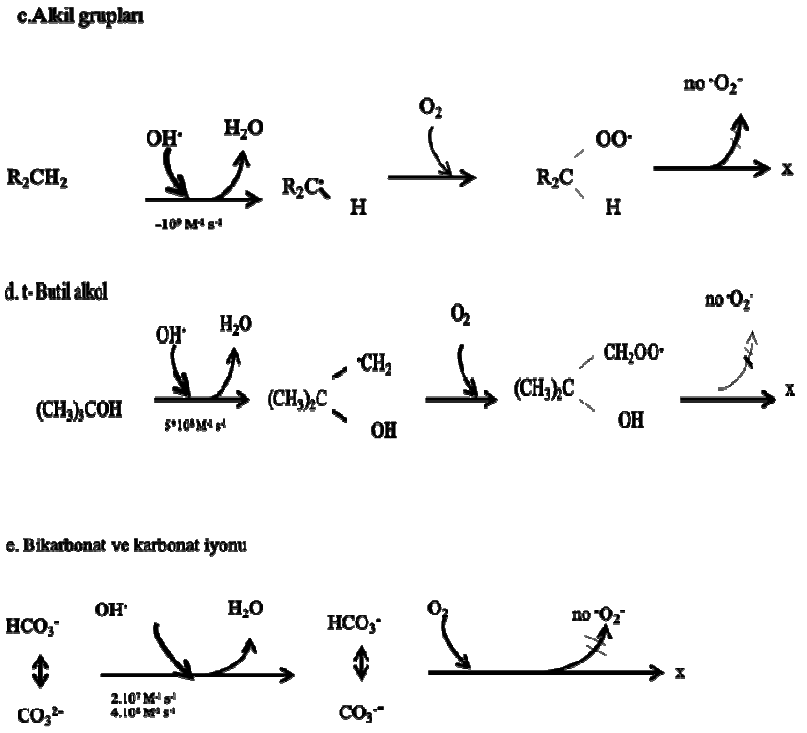
- $^{\bullet}O_3^-$, $OH^{\bullet}$ radikallerine bozunur (basamak 3, 4). Bunlar organik madde M ile tepkime verir.
- Organik molekül M içindeki bazı fonksiyonel gruplar, $OH^{\bullet}$ ile tepkimeye girerek organik radikal oluşturur ve sonra $HO_2^{\bullet}/O_2^{-\bullet}$ yi engeller (baz katalizli bir tepkimede)
- $OH^{\bullet}$ radikalinin daha yüksek seçicilikte olan $^{\bullet}O_2^-$ ye dönüşmesi zincir tepkimesini destekler (Şekil 2.18. a, b).

Sonlanma

- Birçok organik ve inorganik substratlar $OH^{\bullet}$ radikalleri ile tepkimeye girer ve sekonder radikaller oluşturur ki bunlar ve $HO_2^{\bullet}/.O_2^-$ üretmez (Şekil 2.18. c-e).
- Bunlar zincir tepkimesini durdurdukları için 'durdurucu' olarak adlandırılır.
- Asetik asit ya da karbonat 'durdurucu' olarak kullanıldığında $^{\bullet}OOCH_2COO$- ve $^{\bullet}CO_3^-$ radikalleri oluşur.

Şekil 2.18'de çeşitli organik maddelerin ozon ile reaksiyonu $OH^{\bullet}$ radikalinin $^{\bullet}O_2^-$ ye dönüşümü verilmiştir.



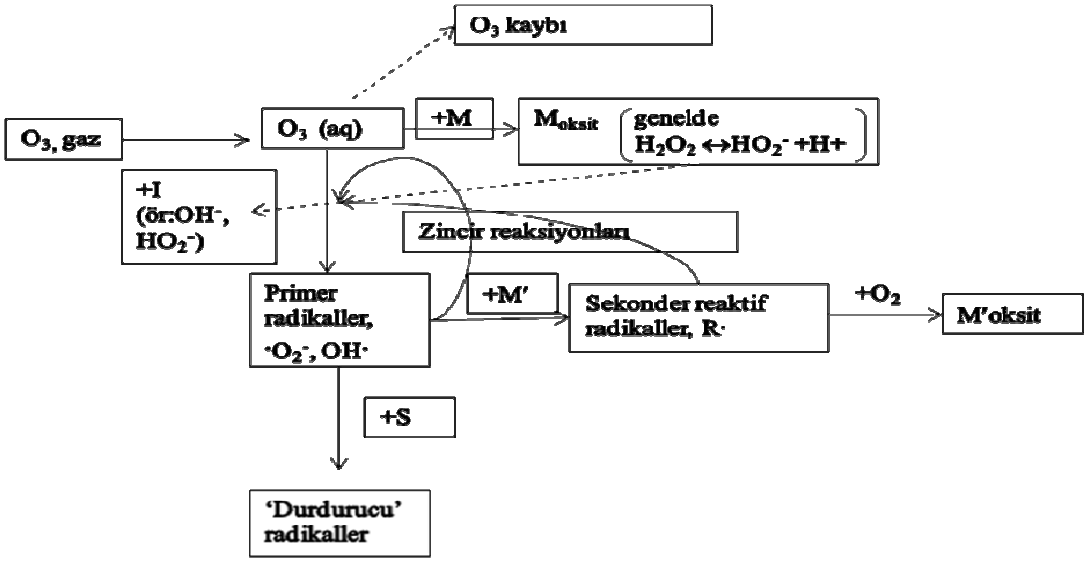


Şekil 2.18 $OH^{\bullet}$ radikalinin $^{\bullet}O_2^-$ ye dönüşümü

Şekil 2.18'de formik asit yükseltgeyici olarak davranır. Metanol, glikol, glukoz $OH^{\bullet}$ radikalini $^{\bullet}O_2^-$ ye dönüştürür. Ozonla tepkimesi yavaştır. $OH^{\bullet}$ yüksek alkil alkollerden bir H atomu alabilir. Böyle tepkimeler $^{\bullet}O_2^-$ oluşumu ile devam etmediği gibi engelleyici olarak da davranabilir. Bu alkil zincirinin uzunluğuna ve –OH gruplarının α pozisyonuna bağlıdır. Bikarbonat ve karbonat iyonları da ozonla tepkimeye girmez ve durdurucu etki yapar.

Organik ve inorganik maddelerin varlığında, sulu ozonun bozunma hızı radikal tip zincir tepkimesi ile kontrol edilir. Bu $OH^{\bullet}$ radikallerinin, zincir tepkimesinde daha etkili olan $^{\bullet}O_2^-$ ye dönüştürülmesi ile desteklenmiş olur.

Ozonun sulu çözeltideki tepkimelerinin bir başka gösterilişi de Şekil 2.19'da verilmiştir.



Şekil 2.19 Sulu çözeltideki ozon tepkimeleri.

M çözünen madde ozonu tüketerek M_{oksit}'e okside olur (ve H_2O_2) ye; I çözüneni ozonun primer radikallere bozunumun tepkimesini başlatır; S serbest radikal durdurucu; M^1 OH^- ile tepkimeye girer ve sekonder radikalleri $R^·$ oluşturur ve M^1_{oksit} e okside olur.

Sulu çözeltilerdeki ozonun bozunum tepkimeleri incelenecek olursa üç değişik hipotez sunulabilir.

Hipotez 1

$$O_3+OH^- \longrightarrow {}^{\cdot}O_2^- + HO_2^{\cdot} \qquad (2.8)$$

$$HO_2^{\cdot} \longleftrightarrow H^+ + {}^{\cdot}O_2^- \qquad (2.9)$$

$$O_3 + {}^{\cdot}O_2^- \longrightarrow {}^{\cdot}O_3^- + O^2 \qquad (2.10)$$

$$^{\cdot}O_3^- + H_2O \longrightarrow OH^{\cdot} + OH^- + O_2 \qquad (2.11)$$

Hipotez 2

$$O_3+OH^- \longrightarrow HO_2^- + O_2 \qquad (2.12)$$

$$H_2O_2 \longleftrightarrow HO_2^- + H^+ \qquad (2.13)$$

$$O_3 + HO_2^- \longrightarrow OH^{\cdot} + {}^{\cdot}O_2^- + O_2 \qquad (2.14)$$

Hipotez 3

$$O_3+OH^- \longrightarrow {}^{\cdot}O_3^- + OH^{\cdot} \qquad (2.15)$$

Hipotez 3, pH ≈ 14 değerinde gerçekleşir.

Bu yüzden ozonun sulu çözeltilerdeki bozunumu daha çok Hipotez 1 ve Hipotez 2 üzerinden yürür.

Aldehit, alkol, keton ve karboksilik asit gibi doymuş bileşiklerin direkt ozonla tepkimeleri yavaş olduğu gibi hidroksil radikalleri üzerinden yürüyen tepkimeleri de yavaştır. Alkol bileşiklerinin ozonlanması ile gerçekleşen tepkimeler;

$$RCH_2OH+O_3 \rightarrow RCOOH+H_2O_2 \quad (2.16)$$

$$RCH_2OH+O_3 \rightarrow RCHO+H_2O+O_2 \quad (2.17)$$

$$3RCHO+O_3 \rightarrow 3RCOOH \quad (2.18)$$

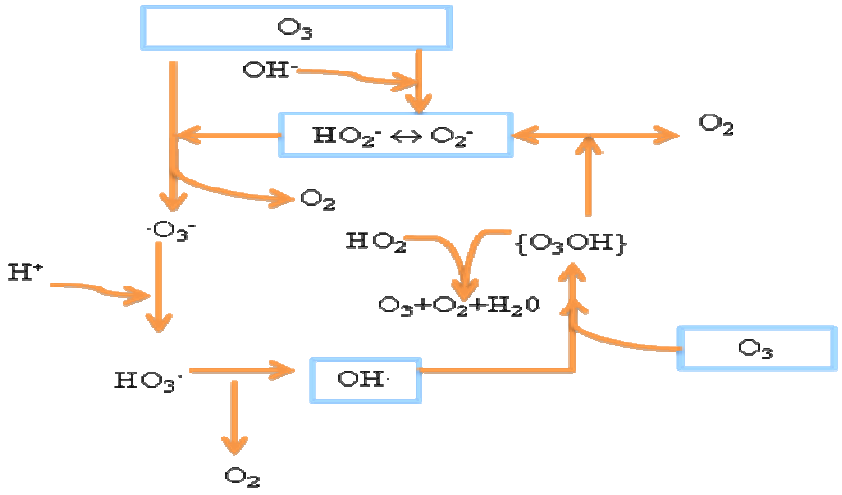
şeklindedir.

Alkollerin ozonlanması ile oluşan primer tepkime, asitlerin oluşumudur. Bu tepkime ile aynı anda alkollerden aldehit oluşumu da gerçekleşir. Oluşan aldehitler de ozon ile tepkimeye girerek karboksilik asitleri meydana getirir (http://pubs.acs.org). Karboksilik asitlerin ozonla tepkimesi sonucunda ise son ürün olarak CO_2 ve H_2O oluşur.

Asetonun ozon ile tepkimesi sonucunda da oluşan bileşikler CO_2 ve H_2O'dir (Xi *vd.* 2005).

$$2CH_3CHCH_3+8O_3 \rightarrow 6CO_2+7H_2O+5/2O_2 \quad (2.19)$$

Ozonun saf sudaki bozunumu incelenecek olursa, O_3 saf suda sadece OH^- ile tepkimesi sonucu bozunur. Ozon, O_2'ye bozunduğu için ozonun saf suda bozunum ürünü sadece O_2'dir. Yan ürün olarak hiçbir bileşen oluşmaz. Şekil 2.20'de ozonun saf suda bozunumu verilmiştir.



Şekil 2.20 Ozonun saf suda bozunumu (Masten ve Davies 1994)

2.5.1.3. Ozon tepkimelerine etki eden faktörler

Sulu çözeltilerde ozonlama işleminde, ozonun organik maddelerle tepkimelerini etkileyen faktörler vardır. Bunlar çözeltinin sıcaklığı, pH değeri ve çözelti içindeki çözünmüş katı derişimidir.

1) *Sıcaklık:* sıcaklığın, ozonun yarı ömrüne etkisi oldukça büyüktür. Yüksek sıcaklıklarda ozonun çözünürlüğü azalır ve daha az kararlıdır. Özellikle 40 ^{o}C nin üzerindeki sıcaklıklarda ozonun kullanılması uygun değildir; çünkü ozonun yarı ömrü çok kısadır. Çizelge 2.6'da ozonun değişik sıcaklıklarda su içindeki çözünürlüğü verilmiştir.

Çizelge 2.6 Ozonun değişik sıcaklıklarda su içindeki çözünürlüğü (www.O3globe.com)

Sıcaklık (^{o}C)	**Ozonun çözünürlüğü (mg/L)**
0	1090
10	780
20	570
30	400
40	270

2) *pH* : pH değeri yükseldiğinde $OH^{\bullet}$ radikalinin oluşumu hızlanır ve yüksek pH değerlerinde daha çok hidroksil iyonu bulunur ve hidroksil iyonu da ozonun bozunması için başlatıcı görevi görür.

Ozonun bozunumu

$$O_3 + OH^- \rightarrow HO_2^- + O_2 \quad (2.20)$$

$$O_3 + HO_2\text{-} \rightarrow OH\bullet + O_2^{\bullet-} + O_2 \quad (2.21)$$

Tepkime 2.21 boyunca oluşan radikaller, ozonla tepkimeye girerek daha çok $OH^{\bullet}$ radikali oluşumuna neden olur.

3) Çözünmüş Katı Derişimi : Su içindeki çözünmüş maddeler, yapısına göre ozonun bozunmasını hızlandırabilir ya da yavaşlatabilir. Tepkimeyi hızlandıranlar 'yükseltgeyici' , tepkimeyi yavaşlatanlar ise 'inhibitör' olarak adlandırılır. $OH^{\bullet}$ radikali ile tepkimeye giren ve zincir tepkimeyi engelleyen maddelere 'durdurucu' olarak adlandırılır. Su içindeki karbonat ve bikarbonat iyonları da $OH^{\bullet}$ radikali ile tepkimeye girer ve durdurucu etki yapar. Aynı zamanda oksitleyicilerin (ozon ve hidrojen peroksit gibi) fazlası da durdurucu etki yapabilir. Bu nedenle her bir oksitleyicinin eklenmesi gereken optimum bir miktar vardır (Hernandez vd. 2002).

2.5.1.4 Ozon üretimi

Ozon üretimi, kuvvetli bir elektriksel alanda 'oksijence zengin bir gaz geçirilerek gerçekleştirilir ("corona discharge" metodu). Yoğun enerji nedeniyle bazı oksijen molekülleri parçalanır ve oluşan oksijen atomları, diğer oksijen molekülleriyle birleşerek üç oksijen atomlu, ozon molekülünü oluşturur. Bu olay Şekil 2.13'de gösterildiği gibi gerçekleşir.

Ozon kararlı bir gaz olmadığı için depolanamaz ve kullanılacağı yerde üretilmesi gerekir. Bu amaçla ozon üretim sistemleri (ozon jeneratörleri) kullanılır. Ozon üretim prosesinde ısı açığa çıkmakta ve jeneratör ısınmaktadır. Bu nedenle ozon jeneratörleri uygun özelikte soğutma suyu ile sürekli soğutulmalıdır (küçük kapasiteli ozon jeneratörleri hava soğutmalı olabilirler). Ozon jeneratörlerinin çalışma prensibi Şekil 2.21'de verilmiştir (www.durko.com.tr).



Şekil 2.21 Ozon jeneratörü

Ozon üretimi için iki elektrot arasına yüksek gerilim uygulanır. İki elektrot birbirinden, gaz akışının geçtiği bir dielektrik ve iki akım bölmesiyle ayrılır. Beslenen gaz içindeki bazı oksijen molekülleri elektrik alanda parçalanır ve oksijen molekülleri ile ozon oluşturmak üzere birleşir. Ozon üretimi için saf oksijen kullanılabileceği gibi hava da kullanılabilir.

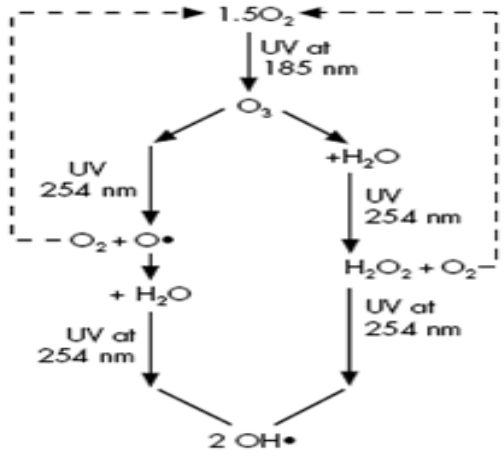
2.5.2 UV ışınlaması

UV oksidasyonu, yüksek saflıkta su üretiminde kullanılan en önemli saflaştırma teknolojisidir. Diğer saflaştırma yöntemleriyle birleştirildiğinde UV ışınları, organik bileşenlerin ve mikroorganizmaların bozunması için oldukça etkili bir yöntemdir.

UV ışınları, organik bileşenlere moleküller arasındaki bağları kırarak etki eder. Molekül UV ışınlarının etkisiyle enerji kazanır. Molekül tarafından absorblanan enerji, molekülün bağ kırılma enerjisini aşarsa moleküldeki bağlar kırılacaktır ve molekül bozunacaktır. Bir molekülün bozunması, maddeye verilen enerjiye bağlı olduğu gibi molekülün tipi ve yapısına da bağlıdır.

Su saflaştırmasında 254 nm (U_{254}) ve 185 (U_{185}) nm olmak üzere iki dalga boyu uygulanır. U_{254} karbon, azot ve hidrojen arasındaki bağları kırmakta etkilidir. Bunun sonucunda da U_{254} canlı mikroorganizmaların DNA yapılarını bozarak onları yok edebilir. Değişik organizmaların yok edilmesi UV dozuna bağlıdır. U_{185}, daha uzun dalga boyu olan U_{254}'den daha fazla enerji taşır. U_{185} ve U_{254} yayınımı yapan UV lambası organikleri oksitlemek ve sudaki toplam organik karbon (TOC) miktarını düşürmek için kullanılır. U_{185} sadece organik bağları kırmakla kalmaz aynı zamanda serbest hidroksil radikallerini ($OH^{\bullet}$) oluşturur. 185 nm'deki UV ışınlarının serbest radikal oluşumu Şekil 2.22'de verilmiştir.

$H_2O + h\nu \rightarrow H^{\bullet} + OH^{\bullet}$



Şekil 2.22 185 nm'deki UV ışınlarının serbest radikal oluşturması

Oluşan $OH^{\bullet}$ organik moleküllerle kısmen iyonize edecek şekilde etkileşir ya da tamamen CO_2 ve suya okside eder. Örnek olarak metanolun oksidasyonu verilebilir.

$$CH_3OH+2OH^{\bullet} \rightarrow HCHO+2H_2O \quad (2.22)$$

$$HCHO+2OH^{\bullet} \rightarrow HCOOH+H_2O \quad (2.23)$$

$$HCOOH+2OH^{\bullet} \rightarrow CO_2+H_2O \quad (2.24)$$

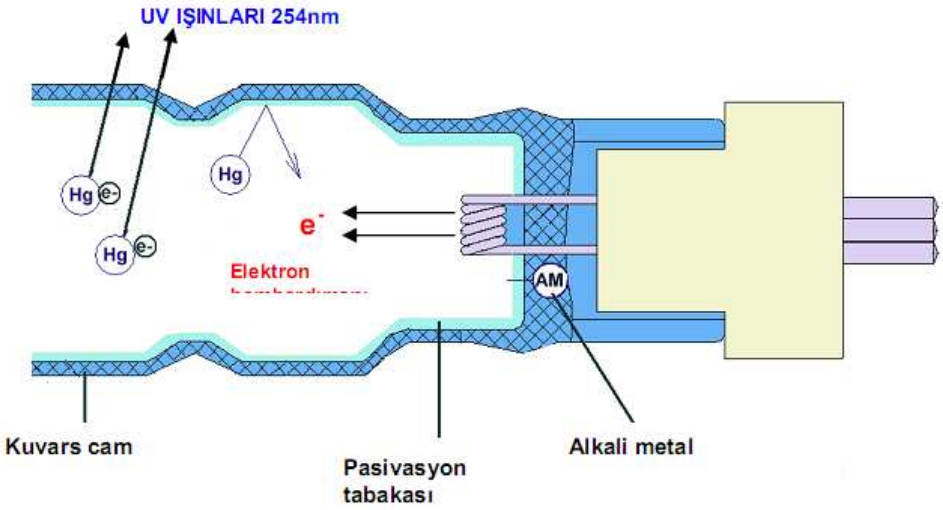
Yüklü organik asitlere ve CO'ye oksitlenen organik moleküller, suyla birleşir ve karbonat ve bikarbonat iyonlarını üretir.

$$HCOOH+H_2O \leftrightarrow HCOO^- +H_3O^+ \quad (2.25)$$

$$CO_2 +H_2O \leftrightarrow HCO_3^- +H^+ \quad (2.26)$$

<u>UV ışınları oluşumu</u>

UV lambalar "civa buharlı" tiptedir. Dayanıklı kuvarstan imal cam tüp şeklindeki UV lambanın içinde özel inert bir gaz ve katı formda civa mevcuttur (gelişmiş UV lambalarda "amalgam" veya "indium-amalgam" alaşımları vardır). Lambanın her iki ucunda elektrodlar bulunur ve özel tasarım enerji kaynakları (elektronik balast) ile beslenir. Öncelikle inert gaz ısıtılır, civanın buharlaşması ve iyonlaşarak tüp içine dağılması sağlanır. Ardından elektrodlar elektron yaymaya başlar. İki elektrod arasındaki potansiyel farkı ile elektronlar tüp içinde bir elektrodtan diğerine ve akış yönü sürekli değiştirilerek yüksek hız ve yoğunlukta hareket etmeye başlar (elektron bombardımanı). Elektronlar civa iyonları ile çarpışarak enerji seviyelerini yükseltir. Civa iyonları aldıkları enerjiyi 254 nm dalgaboylu UV-C ışınları yayarak deşarj ederler. Şekil 2.23'de bir UV lambası gösterilmektedir (Aydın, 2009)



Şekil 2.23 UV lambaların UV ışını üretimi

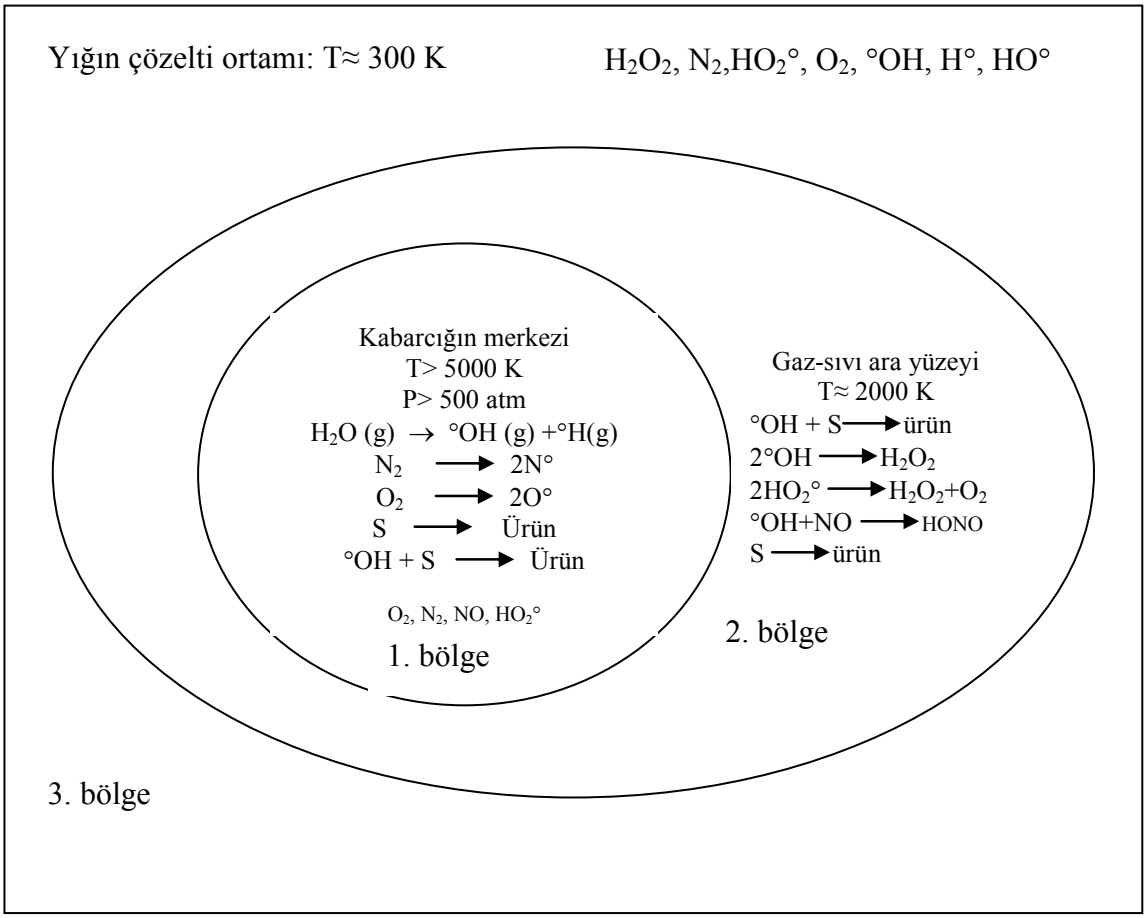
2.5.3 Ultrasonikasyon

Hedefteki bileşenin serbest radikallerle tepkimesi sonucu bozunmasını ve ısıl bozunmayı birleştiren sonokimyasal bozunma en sık kullanılan ileri oksidasyon proseslerinden biridir ve sulu karışımlardan düşük miktarlardaki organik safsızlıkları gidermede etkilidir (Goel vd. 2004).

Sonokimyasal oksidasyon yöntemi, kavitasyon yolu ile oksidatif bir ortam oluşturmak için ses (sonik) ve ses ötesi (ultrasonik) dalga uygulamalarını içermektedir. Ses Ötesi Dalgalar, insan duyma sınırının üzerinde 20 kHz ile 100 MHz frekans aralığındaki dalgalardır (Thompson ve Doraiswamy 1999).

Ultrasonik enerjinin kimyasal etkileri, kavitasyon olayı ile ortaya çıkmaktadır. Kavitasyon, milisaniye gibi çok sınırlı bir zaman aralığında mikrokabarcıkların oluşması, büyümesi ve parçalanmasıyla büyük miktarda enerji açığa çıkmasıdır (Adewuyi 2001).

Bir kavitasyon kabarcığı üzerinde sonokimyasal tepkimelerin oluştuğu bölgeler Şekil 2.24'de verilmiştir.



Şekil 2.24 Kavitasyon kabarcığı üzerinde sonokimyasal tepkimelerin oluştuğu bölgeler (Adewuyi 2001)

1.Bölge (Sıcak Gaz Bölge) : Bu bölge, yüksek sıcaklık ve basınç değerlerindedir, serbest radikaller oluşur. Bu serbest radikaller ya yeni bir molekül ve radikal oluşturmak üzere tepkimeye girerler ya da yığın çözeltiye geçerek oksidant görevi görürler.

2.Bölge (Ara Bölge) : Daha az uçucu tepkime bileşenleri bulunur.

3.Bölge (Yığın Çözelti ortamı) : Sadece sıvı bulunur.

Oluşan kabarcıkların şiddetle parçalanması esnasında noktasal olarak basınç 1000 atm üzerinde ve sıcaklık yaklaşık 5000 K olmaktadır (Adewuyi 2001). Çok kısa süreli bu olağandışı koşullarda oldukça etkili reaktifler oluşmaktadır. Kavitasyon

baloncuklarındaki su buharı ve oksijen ısıl ayrışmaya uğrayarak ·H, ·OOH, OH· radikalleri ve O atomlarını oluştururlar.

Oluşan hidroksil radikalleri (OH·);

a) Hidrojenle tepkimeye girerek su oluşturur
b) Diğer bir OH· radikali ile tepkimeye girerek H_2O_2 oluşturur
c) Organik bir bileşiğin bozunmasını sağlar (Beckett ve Hua 2001).

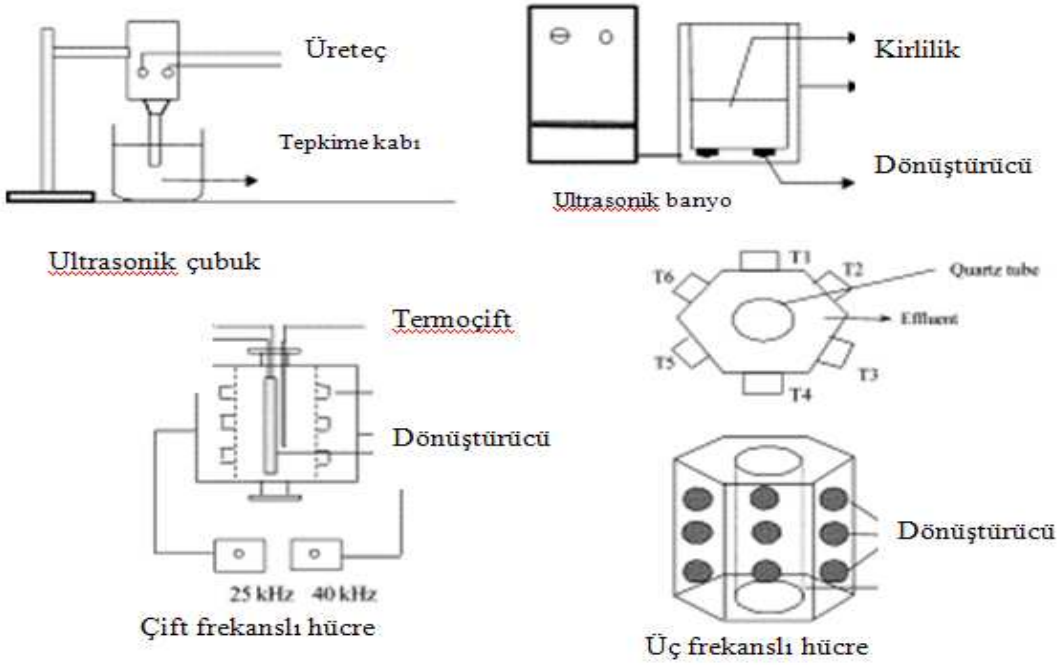
Diğer bir OH· radikali ile tepkimeye girerek H_2O_2 oluşturması istenmeyen bir durumdur, çünkü H_2O_2'nin oksidasyon potansiyeli hidroksil radikaline göre daha düşüktür

Oluşum şekillerine göre kavitasyon dörde ayrılır (Gogate ve Pandit 2004).

1-Akustik kavitasyon
2-Hidrodinamik kavitasyon
3-Optik kavitasyon
4-Tanecik kavitasyon

Akustik kavitasyon

Ses ötesi dalgaların; su, organik çözücü, sıvı helyum gibi akışkanlara verilmesiyle ortamda oluşan kabarcıkların büyümesi ve aniden parçalanması ve büyük miktarda enerji açığa çıkması olayıdır. Yığın çözeltide kimyasal değişimleri sağlayan kavitasyondur (Gümüşdere 2007).



Şekil 2.25 Akustik kavitasyonu oluşturmak için kullanılan ekipmanlar (Gogate and Pandit 2004)

Şekil 2.25' de akustik kavitasyonu oluşturmak için kullanılan ekipmanlar görülmektedir. Burada ekipmanlar elektrik enerjisini ses ötesi dalga enerjisine dönüştürmekte ve 15 kHz ile 10 MHz frekans aralığında ses ötesi dalga üretmektedir (Gogate ve Pandit 2004).

Ultrasonik banyolar genelde temizleme amacı ile kullanılır. Tipik bir ultrasonik banyo tabana yerleştirilmiş dönüştürücüler bulunur. Ultrasonik banyo sistemleri kolay bulunur ve ucuz olduğu için geniş kullanım alanı vardır.

Problu sistemler genelde sonokimyasal araştırmalar için tercih edilen sistemdir. Bu sistemler büyük miktarda enerjinin tepkime kabına aktarılmasına olanak sağlar. Bu sistemlerin dezavantajı ise, probların erozyona uğrayarak tepkime çözeltisini kirletmesidir, ancak probların ucuz ve değiştirilebilir olduğu için bu sorunda ortadan kaldırılabilir (Thompson ve Doraiswany 1999).

Hidrodinamik kavitasyon

Orifis, vana, ventüri gibi hidrolik aygıtların kullanılmasıyla sıvının geçtiği yerlerin sıkıştırılmasıyla oluşan kavitasyondur. Yığın çözelti içerisinde kimyasal değişimlere yol açmaktadır (Gümüşdere 2007).

Optik ve tanecik kavitasyon

Yığın çözeltide kimyasal değişim meydana getirmeyen ve tek kabarcıktan ibaret olan kavitasyondur. (Gümüşdere 2007).

2.5.3.1 Sonokimyasal tepkimelerin temelleri (Thompson and Doraiswamy 1999)

Sonokimyasal tepkimeler, sisteme ses ötesi dalgalar verilerek gerçekleştirilen tepkimelerdir. Ses ötesi dalgaların organik reaksiyonlara etkisi (homojen ve heterojen) dört grupta incelenebilir;

1) Tepkimeyi başlatma
2) Tepkimeyi hızlandırma
3) Tepkimenin yönünü değiştirme
4) Tepkimeye etki etmeme

2.5.3.2 Sonokimyasal tepkimelere etki eden parametreler (Gogate and Pandit 2004)

1) <u>Uygulanan frekans</u>

Işınlama frekansı yükseldikçe, bozunma hızı da yükselir. Bunun nedeni de kavitasyon bozma basıncı ve sıcaklığın frekansla değişmesidir. Aynı zamanda frekans yükseldikçe daha yüksek miktarda $^{\cdot}OH$ radikali ortaya çıkar; ancak 200 kHz üstünde işletmeler daha zordur Ayrıca yüksek frekanslarda sürekli işletim yapma dönüştürücü yüzeyinin

erozyona uğramasına neden olabilir. Yüksek frekanslarda çalışmanın bir dezavantajı da daha fazla enerji gerektireceği için maliyeti artırmasıdır (Gogate ve Pandit 2004).

2) Başlangıç Derişimi

Başlangıç derişimleri düşük olan kirliliklerin bozunma hızı daha yüksektir; ancak aynı periyotlarda düşük ve yüksek başlangıç derişimine sahip olan örneklerin ultrasonikasyon işlemi karşılaştırıldığında düşük derişime sahip olan örneklerdeki bozunma zaman ilerledikçe daha azalıyor. Bu nedenle prosesin ekonomik olması ve ultrasonikasyon uygulamasının yararlı olması için denge derişimi ya da sınırlayıcı derişim söz konusudur.

Sonokimyasal uygulamalar için optimizasyon basamağı olarak seyreltme işlemi de yapılabilir, ancak yüksek hacimlerde uygulama için yüksek enerji gereklidir. Optimizasyon yapılırken düşük derişim ve seyreltmeye bağlı olarak güç gereksinimi göz önüne alınmalıdır.

3) Sıcaklık

Ultrasonik reaktörde, sıcaklık kontrol edilmezse sonikasyonla sıcaklık artar. Yığın fazın sıcaklığı viskoziteye, gaz çözünürlüğüne, buhar basıncına ve yüzey gerilimine etki eder. Örneğin sıcaklıktaki bir artış çözeltinin buhar basıncını yükseltir.
Değişik uçucularla yapılan deneyler sonucu ultrasonikasyon uygulamalarında, sıcaklığın etkisinin maddeden maddeye değiştiği belirlenmiştir.

2.5.4 Birleştirilmiş Sistemler

Süreli yayınlardaki araştırmalarda organik bileşiklerin oksidasyonunu artırmak için birleştirilmiş tekniklerden (O_3/H_2O_2, O_3/UV, UV/H_2O_2, ultrasonik/O_3) yararlanılmıştır.

Bu teknikler $OH^{\bullet}$ radikal üretimi ve yüksek oksidasyon hızları sağlayarak organik madde giderimini artırmıştır (Naffrechoux vd. 2000).

Bu bölümde bu yöntemlerden bazılarına yer verilmiştir.

2.5.4.1 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi

Ozon kullanılan diğer ileri oksidasyon yöntemleri gibi, ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlem prosesinde de ozonun bozunmasıyla hidroksil radikalleri oluşur. Sonolizle de, ozon buhar fazda kavitasyon kabarcığı ile bozunur.

$$O_3 \rightarrow O_2 + O(^3P) \qquad (2.27)$$

Başlangıç tepkimesinde, suyla tepkimeye girerek hidroksil radikallerinin oluşmasını sağlayan atomik oksijen oluşur.

$$O(^3P) + H_2O \rightarrow 2OH^{\bullet} \qquad (2.28)$$

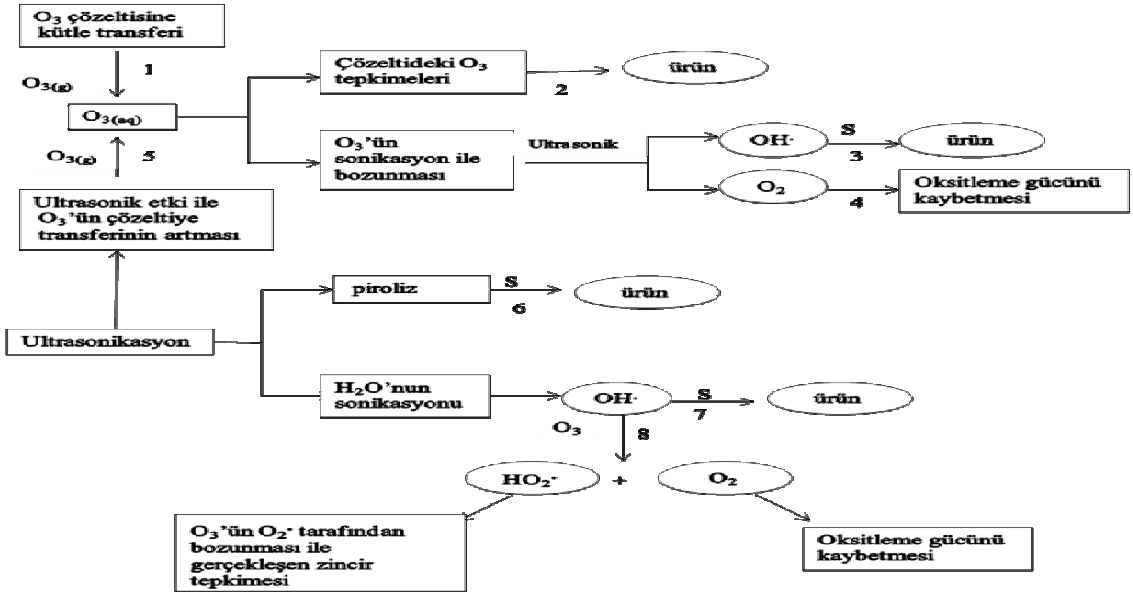
Eşitlik 2.27 ve 2.28 kabarcığın gaz fazında gerçekleşir. Daha sonra ürünler, kabarcığın ara yüzeyine göç ederler buradan da sıvı faza transfer olurlar.

O_3 ve ultrasonikasyonun kombinasyonu etkili bir oksidasyon sistemidir çünkü her bozunan O_3 molekülü iki $OH^{\bullet}$ molekülünü oluşturur.

O_3 atomik oksijenle de tepkimeye girebilir ya da kabarcık yakınındaki diğer reaktif türlerle reaksiyona girebilir ki bu da $OH^{\bullet}$ üretim etkinliğini düşürür.

$$O_3 + O(^3P) \rightarrow 2O_2 \qquad (2.29)$$

Ozonun sonikasyon varlığı ve yokluğunda tepkimeleri Şekil 2.26' da verilmiştir.



Şekil 2.26 Ozonun sonikasyon varlığı ve yokluğunda tepkimeleri (Weavers vd. 1998)

1 ve 2 yolu sonikasyon yokluğunda ozonun tepkimelerini göstermektedir. Yol 1, ozonun gaz fazda çözeltiye kütle transferi Yol 2 ise ozonun bileşenlerle ya da O_3'ün bozunmasıyla oluşan $OH^{\bullet}$ radikallerinin yığın fazda bileşenlerle tepkimelerini göstermektedir.

6 yolu, ozonun yokluğunda bileşenin (S) direkt pirolizi ile gerçekleşen sonolizi, Yol 7 ise H_2O'nun kavitasyon kabarcığı içinde $OH^{\bullet}$ üretmek üzere pirolizini göstermektedir. Kombine sistemlerde Yol 2, 6 ve 7 diğer yolların (sadece sonoliz ya da ozonun direkt etkileşimi ile gerçekleşen) eklenmesi ile değişebilir.

Örnek verilecek olursa; O_3'ün sonikasyonla bozunarak $OH^{\bullet}$ üretmesi (tepkime 1 ve tepkime 2) ek olarak bileşenin (S) ile reaksiyon verecek olan $OH^{\bullet}$ üretimini sağlar (yol 2). Ayrıca, O_3, O(3P) ile reaksiyon vererek O_2 ler üretir (yol 3).

$$O_3 + O(^3P) \rightarrow 2O_2 \qquad (2.30)$$

Tüm bu yollar, sonikasyon yokluğunda O_3'ün Yol 2'yi izlemesini engeller.
O_3 sonikasyon sonucu (Yol 8) 'durdurucu' etkisi yapabilir.

$$O_3+OH^{\cdot}\rightarrow HO_2^{\cdot}+O_2 \qquad (2.31)$$

$OH^{\cdot}$ radikallerinin bileşenle tepkimeye girmesini engeller ve O_3 derişimini düşürür. Yapılan çalışmalarda ozonlama işleminin, ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminden daha yavaş olduğu görülmüştür; ancak değişik frekanslarda uygulanan ultrasonikasyon işlemi ozonlama işleminden de yavaştır. Ozonlama ve ultrasonikasyon işlemlerini tek başına ve birleştirilmiş olarak uygulanması sırasında oluşan ara ürünler incelenmiştir. Üç proseste de ortak nokta olarak ara ürünlerinin derişiminin önce arttığı ve belli bir derişime ulaştığında düşmeye başladığı görülmüştür. Birleştirilmiş sistemlerin (ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlem) uygulanmasında ara ürünlerin pik derişimine ulaşması daha çabuk gerçekleşir. Ozonlama işlemi tek başına uygulandığında ilk olarak düzgün bozunma gözlenmiş; ancak ozona dirençli ara ürünlerin oluşmasıyla hız düşmüştür.

Genel olarak birleştirilmiş sistemlerin kompleks mekanizmasına karşın yapılan çalışmaların büyük kısmında sonolitik ozonlamanın asıl mekanizmasının O_3 bozunumundan kaynaklanan $OH^{\cdot}$ radikal oluşumu olduğu düşünülmektedir (Weavers vd. 1998).

2.5.4.2 UV+ ultrasonikasyon

Organik maddelerin oksidasyon etkinliğini artırmak için sonokimyasal etki, fotokimyasal ışınlama ile birleştirilerek araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda organik maddelerin bozunmasının üç farklı oksidasyon prosesinin sonucu olabileceği düşünülmüştür.
1) direkt fotokimyasal olay
2) yüksek frekans sonokimyası

3) havanın UV ışınlaması sonucu oluşan ozonla reaksiyonu

200 nm den daha kısa dalga boylarındaki UV ışınlarının havadaki emisyonu O_2'den O_3 üretir.

Sonokimyasal ve fotokimyasal etkinin birlikte kullanıldığı proseslerde $^{\cdot}OH$ radikallerinin oluşumu ozonun fotolizi ve suyun ısıl bozunmasıdır.

Ozonun bozunması iki ana basamakta incelenebilir (Naffrechoux vd. 2000).

$$O_3 \xrightarrow{M} O_2+O \quad (2.32)$$

$$O+O_3 \longrightarrow 2O_2 \quad (2.33)$$

$$O+H_2O \longrightarrow 2^{\cdot}OH \quad (2.34)$$

H_2O ve O_2 kavitasyon kabarcığı içindeki patlama ile de $OH^{\bullet}$ radikali oluşur.

$$H_2O \longrightarrow H^{\cdot}+OH^{\bullet} \quad (2.35)$$

$$O_2 \longrightarrow 2O \quad (2.36)$$

$$H+H_2O \longrightarrow OH^{\bullet}+H_2 \quad (2.37)$$

$$O+H_2O \longrightarrow 2OH^{\bullet} \quad (2.38)$$

Bu şekilde ortamda hidroksil radikalleri üretilerek organik maddelerin gideriminin etkin bir şekilde gerçekleştirilebileceği görülmüştür.

2.5.4.3 Ozon+UV

Bazı organik maddeler UV ışının direkt absorplar ve bu yüksek enerjinin absorpsiyonu kimyasal bağların kırılmasına neden olur; ancak organik maddelerin tümü bu şekilde bozunmayabilir. Sadece ozonlama işlemi de birçok organik maddeyi tamamen

oksitleyip karbon dioksit ve suya dönüştüremez. Bu nedenle ozon+ UV prosesi böyle organik maddelerin oksidasyonu için daha etkili bir yol olabilir.
UV ışınlaması altında ozonun bozunumu

$$O_3+h\nu+H_2O \longrightarrow H_2O_2 + O_2 \quad (2.39)$$

$$H_2O_2 + h\nu \longrightarrow 2\ OH^{\bullet} \quad (2.40)$$

$$2O_3 + H_2O_2 \longrightarrow 2\ OH^{\bullet}+3O_2 \quad (2.41)$$

şeklinde gerçekleşir.

Yapılan araştırmalarda ozon+UV prosesi, bu proseslerin tek başına uygulanması ile karşılaştırıldığında daha hızlı ve etkili organik madde giderimi sağlamıştır (Gong vd. 2008).

2.6 Damıtma

Damıtma işlemi, çözeltiden ayrılmak istenen bileşiklerin kaynama noktalarının farklı olmasından yararlanılarak uygulanan bir işlemdir. Damıtma, özellikle organik bileşiklerin saflaştırılması ve ayrılmasında en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Kaynama noktasında bulunan bir sıvıya daha fazla ısı verilirse sıvının sıcaklığı artmaz, verilen ısı sıvının buhar haline dönüşmesini sağlar ve sıcaklık, sıvının tamamen buhar halinde uzaklaşmasına kadar sabit kalır. Sıvıların bu şekilde ısı yardımı ile buhar haline dönüşmesi, bu buharın da tekrar yoğunlaşarak sıvı haline dönüştürülmesiyle saflaştırılmasına damıtma denir (Erdik vd. 2001).

2.7 Katı Faz Ekstraksiyonu

Katı faz ekstraksiyonu, örnek hazırlamada uygulanan oldukça yaygın bir yöntemdir. Yıllardan beri sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve çözücülerin çeşitli şekillerde uzaklaştırılması, örnek hazırlamada en çok kullanılan yöntem olmuştur. Fakat geleneksel sıvı-sıvı

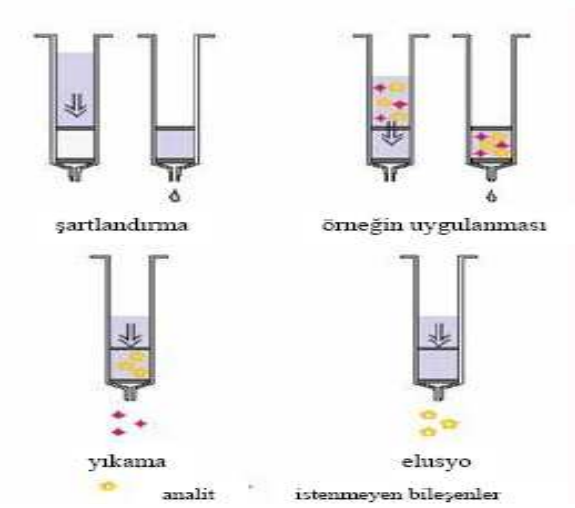
ekstraksiyon uygulamaları fazla miktarda çözücü harcanması, çok zaman alması ve yüksek maliyetli olması gibi dezavantajları vardır (Yavuz ve Aksoy 2006).

Bu yöntem alternatif olarak, 1970'li yılların ortalarında yeni bir teknik olan katı faz ekstraksiyonu (solid phase extraction, SPE) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.

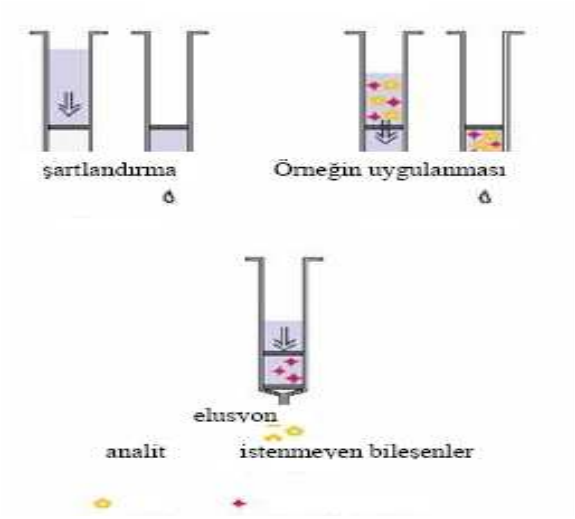
SPE yöntemi, temel olarak küçük, tek kullanımlık ekstraksiyon kolon ya da disklerine çeşitli tutucu maddelerin doldurulması ve sıvı örneklerini istenmeyen bileşenlerden ayırma (temizleme), yoğunlaştırma ve ileriki analiz aşamaları için örnek matriks yapısının değiştirilmesi amaçlarıyla hazırlanmış olan kolon ve disklerden geçirilmesi esasına dayanmaktadır. Sıvı örneğin kolondan geçirilmesi, yerçekimi ile (manual) gerçekleştirilebildiği gibi, zaman kaybının önüne geçmek amacıyla vakum uygulamaları ile de yapılabilir.

Katı faz ekstraksiyon yöntemi (SPE), klasik sıvı-sıvı ekstraksiyon ile karşılaştırıldığında daha hızlı, çözücü gereksinimi az olan çok daha ucuz bir tekniktir. Bunun yanında katı faz ekstraksiyonu ile daha temiz ekstrakt ve yüksek geri kazanım oranları elde edilebilmektedir.

SPE metodunda kolondan geçirilme sırasında örnek molekülleri ile adsorban arasında bir etkileşim meydana gelir. Bu etkileşimden faydalanarak maddelerin ayrılma işlemi başlıca iki yolla gerçekleştirilir. Birinci yöntemde ilk aşamada, analiz edilecek bileşik tutucu maddeye bağlanarak kolon içinde tutulurken, çözelti ve istenmeyen bileşenler bu madde ile herhangi bir etkileşime girmezler. Daha sonra istenmeyen bileşenler uygun yıkama çözeltisi ile uzaklaştırılır ve analiz edilecek bileşen adsorbandan uygun bir çözücü yardımıyla çözünerek alınır (Şekil 2.27 a). İkinci yöntemde ise, istenmeyen bileşenlerin tutucu madde ile etkileşimi sözkonusudur. Özellikle atık yağlar gibi matriksden ayrılması zor olan maddelerin analizinde kullanılan bu yöntemde, matriksteki istenmeyen bileşenler tutucu madde tarafından sıkı şekilde bağlanırlar. Asıl istenen madde ise tutucu madde ile etkileşime girmez ve uygun çözücü yardımıyla çözdürülerek toplanır. Bu yöntemde, kolon içerisindeki tutucu maddenin oluşturduğu katı faz filtre işlevi görmektedir (Şekil 2.27 b).



(a)



(b)

Şekil 2.27 SPE yöntemi ile maddelerin ayrılma şekilleri

SPE metodunda ayrılma işleminin gerçekleşmesi için adsorban ve çözücüler büyük önem taşımaktadır; çünkü çözücü içindeki maddelerin katı fazda tutulma mekanizması katı fazın yapısına bağlıdır. Çizelge 2.7'de SPE için adsorbanlar görülmektedir.

Çizelge 2.7 SPE için adsorbanlar

Adsorban	**Formül**
Silika Jel	SiOH
Alumina	Al_2O_3
Florisil	$MgSiO_3$
Oktadesil	$(CH_2)_{17}CH_3$
Oktil	$(CH_2)_7CH_3$
Etil	CH_2CH_3
Siyano	CN
Fenil	C_6H_5
Siklohekzil	C_6H_{11}
Amino	NH_2
Diol	COHCOH
Kuaterner amin	N^+
Aromatik sülfonik asit	C_6HSO_3H
Karboksilik asit	COOH

SPE metodunda kromatografik yöntemlere benzer şekilde, analiz edilecek madde, çözücü ve tutucu maddelerin özeliklerine göre çeşitli ayırma mekanizmaları rol oynar. Belli başlı ayırma mekanizmaları olarak normal faz, ters faz, iyon değişim (katyonik ve anyonik değişim) ve moleküler eleme sayılabilir (Yavuz ve Aksoy 2006).

Normal faz, polar bileşiklerin polar olmayan matriksten ayrılma işlemidir. Bu mekanizmada katı faz olarak polar katı tutucular kullanılır. Bu işlemde hidrofilik etkileşimler rol oynar. Bu yöntemde en fazla kullanılan durgun faz silikadır.

Ters faz mekanizmasında durgun faz polaritesi örnek çözeltinin polaritesinden daha düşüktür. Bu işlemde hidrofobik etkileşimler (nonpolar etkileşimler, van der Waals ve dispersiyon kuvvetleri) rol oynar (Anonymus).

Oktadesil (C18) bu teknik için en fazla kullanılan madde olmakla birlikte, oktil (C8), siklohekzil, bütil, fenil ve siyano da çeşitli örnekler için seçici olmaları nedeniyle tercih edilirler (Yavuz ve Aksoy 2006).

Normal faz ve ters faz uygulamalarında analitin en kuvvetli şekilde tutulması, analitin polaritesinin katı fazın polaritesine yakın olduğu zaman gerçekleşir.
İyon değiştirme işlemi, çözeltide yüklü bileşenler bulunduğunda uygulanır. İyon değiştirme mekanizmasında, iyon değiştirici durgun faz, istenilen iyonla yer değiştirecek katyonik ya da anyonik fonksiyonel grupları içerir. Kuvvetli iyon değiştiriciler, sülfonik asit grupları (katyon değiştirici) ya da kuaterner amin grupları (anyon değiştirici); zayıf iyon değiştiriciler ise karboksilik asit grupları (katyon değiştirici) ya da sekonder ve tersiyer aminler (anyon değiştirici)dir. Bu gruplar silika jele ya da polimere bağlı şekilde olur.

Kuvvetli ya da zayıf iyon değiştirici olarak adlandırılmalarının nedeni de, kuvvetli iyon değiştiriciler her pH değerinde iyon değiştirme işlemini yapabilirler; ancak zayıf olan iyon değiştiricilerin, iyon değişim işlemini yapabilmeleri için çözeltinin pH değeri, pKa değerinden daha düşük ya da daha yüksek olmalıdır (Camel 2003).

Başarılı bir iyon değişiminin sağlanabilmesi için, adsorban ile analiz edilecek maddenin zıt yüklerde olması ve örnek çözeltisindeki zıt iyon yoğunluğunun düşük olması gerekmektedir.

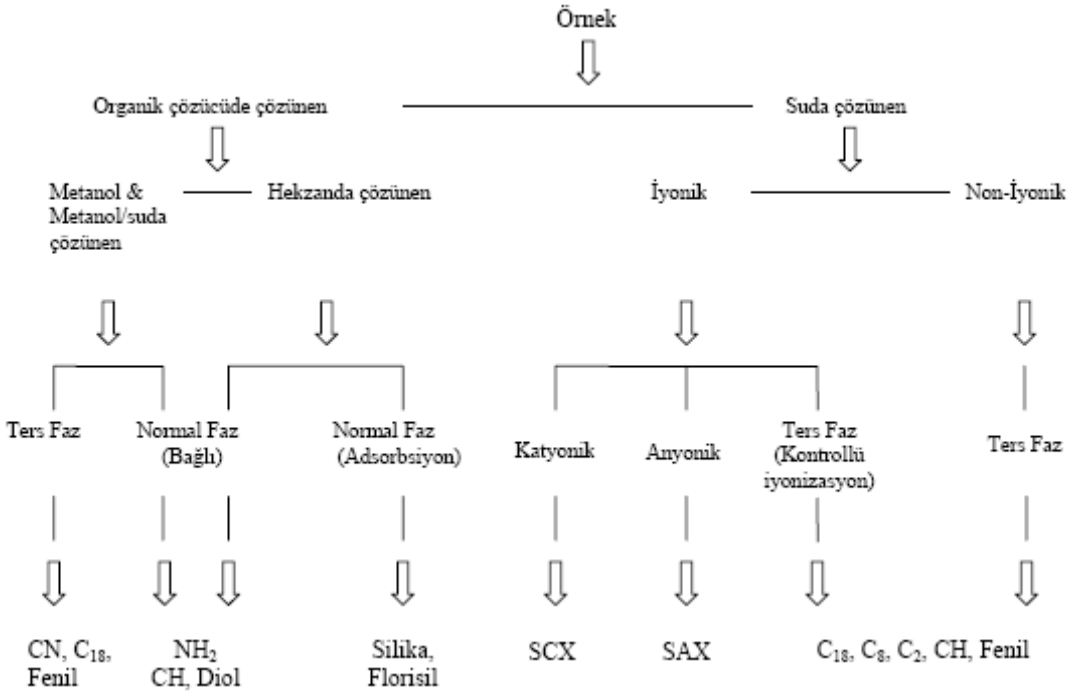
Bir iyon değiştirici, kapasitesi ile karakterize edilir. Kapasitesi, materyalin kütlesi başına düşen fonksiyonel aktif grupların sayısıdır.

Moleküler eleme tekniğinde ise dekstran jel gibi maddeler, içerdikleri gözeneklerle (porlar) örnek çözeltisi içerisindeki maddelerin molekül büyüklüklerine göre ayrılmasını sağlar. Örnek çözeltisi içerisindeki molekül ağırlığı 10000'den düşük maddeler bu gözeneklere girebilirken, daha büyük maddeler direkt kolondan geçer. Böylece büyük

maddeler ayrılırken, küçük molekül ağırlıklı maddeler kolonda kalmakta ve bu şekilde ayrım gerçekleşmektedir.

Katı faz ekstraksiyon metodunu geliştirmek iki basamaklı bir işlem olarak incelenebilir.
1.basamak istenen amaç için en uygun tutucu maddenin seçilmesidir.
2.basamak ise katı faz ekstraksiyonunu etkileyebilecek parametrelerin optimum değerini bulmaktır.

Tutucu faz seçilirken izlenmesi gereken yol Şekil 2.28'de şematik olarak gösterilmiştir.



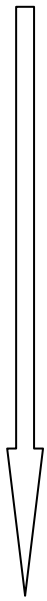
Şekil.2.28 Analiz edilecek örneğin özeliğine göre seçilmesi gereken SPE ayrım tekniği. (SCX: strong cation exchanger, kuvvetli katyon değişimi yapan; SAX: strong anion exchanger, kuvvetli anyon değişimi yapan).

Çözeltiden ayrılmak istenen maddenin hangi çözücüde çözündüğü, iyonik olup olmadığı belirlendikten sonra bu özeliklere bağlı olarak tasarlanan adsorban seçilir. Tutucu maddeler kullanım amaçlarına göre bir disk içine ya da şırınga tipi kolon içine yerleştirilebilir.

Şekil 2.27. a, b' de görüldüğü gibi katı faz ekstraksiyon işlemi 3 ya da 4 basamaktan oluşur. Uygun adsorban seçildikten sonra yöntemi uygulayabilmek için bu basamakları etkileyecek parametreler optimize edilmelidir.

Katı faz ekstraksiyonu metodunda ilk basamak, adsorbanın uygun bir çözücü ile şartlanmasıdır. Bu basamak adsorbandan kaynaklanabilecek kirlilikleri ve havayı uzaklaştırmak için gereklidir (Camel 2003). Uygun çözelti ayırma mekanizmasına göre belirlenir. Ters faz uygulamalarında adsorban genelde metanol gibi suyla karışabilen organik çözücülerle şartlandırılır. Normal faz ayırma işlemlerinde ise şartlama çözeltisi olarak genellikle ayrılacak analitin içinde bulunduğu çözelti tercih edilir. İyon değiştirme işleminde de normal faz ayırma işlemine benzer olarak analitin içinde bulunduğu çözelti kullanılır (Anonymus). Şartlama işleminde kullanılan çözücüler Çizelge 2.8'de verilmiştir.

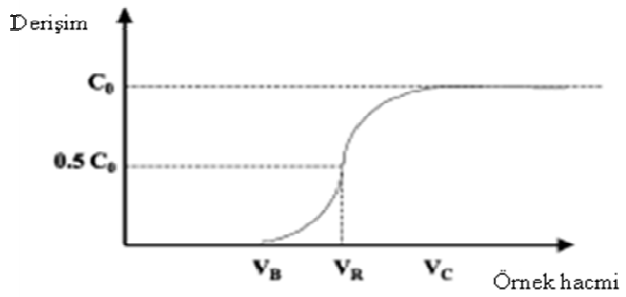
Çizelge 2.8 Şartlama işleminde kullanılan çözücüler (Yavuz ve Aksoy 2006)

Polarite	**Çözücü**	**Suyla karışabilme**
Nonpolar	Hekzan	Hayır
	İzooktan	Hayır
	Petrol eteri	Hayır
	Siklohekzan	Hayır
	Karbon tetraklorür	Hayır
	Kloroform	Hayır
	Metilen klorür	Hayır
	Tetrafudran	Evet
	Dietil eter	Hayır
	Etil asetat	Zayıf
	Aseton	Evet
	Asetonitril	Evet
	Izopropanol	Evet
	Metanol	Evet
	Su	Evet
Polar	Asetik asit	Evet

Şartlama işleminde dikkat edilmesi gereken nokta, şartlama işlemi ile kolona çözelti eklenmesi arasında geçen sürede adsorbanın kurumamasıdır. Kuruduğu takdirde istenen ayrılma gerçekleşmez.

Şartlama işleminden sonraki basamak ise örneğin kolona yükleme işlemidir. Kolona yükleme sırasında analitin tutulmasını etkileyecek çeşitli faktörler vardır. Bunlar;

a) Uygulanması gereken örnek hacmi : katı faz ekstraksiyon yönteminde kontrol edilmesi gereken önemli bir parametre adsorbana yüklenmesi gereken maksimum hacimdir (Camel 2003). Adsorbana maksimum değerinden fazla hacimde örnek uygulandığında adsorban tercih ettiği iyonları tutmaya devam eder ancak daha az tercih ettiği analitleri tekrar çözeltiye bırakmaya başlar (Vaaramaa and Lehto 2003). Bu yüzden adsorbana yüklenecek örnek miktarı belirlenmelidir. Maksimum hacim adsorbana ve tutulacak olan elemente bağlıdır. Şekil 2.29' da örnek hacmi ve derişim arasındaki ilişki verilmiştir (Camel 2003).



Şekil 2.29 Örnek hacmi ve derişim arasındaki ilişki.

V_B, sıçrama noktası, V_R kromatografik elusyondur ve V_C tutulan maksimum örnek hacmi ve C_0 örnekteki analitin ilk derişimidir.

b) Örnek akış hızı : bu parametrenin breakthrough değeri üzerinde direkt etkisi vardır ve yüksek akış hızları breakthrough hacmini düşürebilir. İyi bir ayırma için genelde akış hızı iyon değişim mekanizması için 2 mL/dk, diğer uygulamalar 5 mL/dk dır.

c) Örnek pH değeri: analitlerin katı fazda tutunması için önemli faktörlerden biridir. Çalışılacak pH değeri adsorbanın yapısına ve ayırma mekanizmasına göre

değişir. Örnek verilecek olursa, iyon değişim mekanizmasında ayırma işleminin gerçekleşmesi için örneğin pH değeri, analitin ve silika yüzeyindeki fonksiyonel grupların ters yükle yüklenmelerini sağlayacak değerde olmalıdır.

d) Zıt iyon kuvveti : Zıt iyon (counterion), iyon değiştirici absorban üzerindeki ters yükün iyonik fonksiyonel grubuyla etkileşimde olan iyonik türdür. Katı fazda tutulmanın gerçekleşmesi için iyon değiştirici grupla etkileşimde olan zıt iyonun çözeltideki yüklü analitle yer değiştirmesi gerekir.

Zıt iyon kuvveti ise zıt iyonun katı faza olan ilgisidir. Yüksek zıt iyon kuvvetine sahip olanlar katı faz ile daha fazla bağ yapma eğilimi gösterir. Şartlama işlemi yapılırken zıt iyon kuvveti düşük olan bir çözelti kullanılmalıdır. Çizelge 2.9' da iyonların bağıl zıt iyon kuvvetleri verilmiştir.

Çizelge 2.9 İyonların bağıl zıt iyon kuvvetleri*

Katyonlar		**Anyonlar**	
Li^+, H^+	0,5	OH^-, F^-	0,1
Na^+	1,5	Asetat, format	0,2
$(NH_4)^+$	2,0	$(HPO_4)^{2-}$, $(HCO)^-$	0,4
Mn^{2+},K^+,Mg^{2+},$Fe^{2+,3+}$	2,5	Cl^-, $(NO_2)^-$	1,0
Zn^{2+}, Co^{2+}, Cu^+,Cd^{2+}	3,0	$(HSO_3)^-$, CN^-	1,5
Ca^{2+}	4,5	$(NO_3)^-$	4,0
Cu^{2+}	6,0	$(ClO_3)^-$	4,5
Pb^+, Ag^+	8,5	$(HSO_4)^-$	5,0
Ba^+	10.0	Sitrat	9,5
		Benzen sülfanat	10,0

*Her iki kategori için de en yüksek zıt iyon kuvvetine sahip olan iyon değeri 10 ile gösterilmiştir.

Çizelge 2.9'da verilen değerler, bir iyon karışımı çözeltiye verildiğinde hangi iyonun daha çok tutulacağının da bir göstergesidir. Örnek olarak klorür ve florür iyonu içeren

bir çözelti iyon değiştirici kolona yüklendiğinde klorür iyonu florür iyonundan daha çok tutunur.

Katı faz ekstraksiyonu ile yapılan ayırmada adsorbanda tutulan analitler geri kazanılmak isteniyorsa örnek yükleme işleminden sonra üçüncü basamak olarak analitin içinde bulunduğu çözelti ile adsorbanın yıkama işlemi yapılır. Analitte tutulan maddeler istenmediği durumda ise üçüncü basamak olarak analitin içinde bulunduğu çözelti ile adsorban yıkanabilir. Bu katı fazda kalan örneğin geri alınması için yararlı olabilir.

Adsorbanda tutulan analitin geri kazanılmak istendiği durumda yıkama basamağından sonra adsorbandan uygun bir çözücü geçirilerek katı fazda tutulan analit geri alınır. Uygun çözücüler alınmak istenen analite ve adsorbanın yapısına göre değişir; ancak genelde ters faz uygulamaları için organik bir çözelti iyon değiştirme uygulamalarında ise asit kullanılır.

3. KAYNAK ARAŞTIRMASI

[^{18}F]Flor üretiminde kullanılan [^{18}O]H_2O, ışınlamadan sonra oluşan hedef maddeden ve sentez cihazından kaynaklanan safsızlıklar nedeniyle tekrar kullanılamamaktadır. Gümüş, tantal gibi maddelerden yapılan hedeflerde üretilen [^{18}F]flor, [^{18}O]H_2O ile sentez cihazına gelir, burada iyon değiştirici reçineden geçer ve [^{18}F]flor kolonda tutulurken [^{18}O]H_2O atık olarak kolondan alınır. Bu işlemler sırasında [^{18}O]H_2O, inorganik katyonlar (K^+, Na^+, Cl^-) ve organik maddeler (etanol, metanol ve asetonitril) tarafından kirlenir (Kitano vd. 2001). Meydana gelen bu safsızlıklar ve miktarları kullanılan sentez cihazına göre değişir ve üretimi olumsuz yönde etkiler. İnorganik iyonlar, yer değiştirme tepkimesinde [^{18}F]flor ile rekabet edeceğinden, sentez veriminin düşmesine neden olabilir (Asti vd. 2007, Huang vd. 2003). Aynı zamanda ^{18}F ile tepkimeye girerek çözünmeyen tuz oluşturur ve sentez verimini olumsuz yönde etkiler (Asti vd. 2007). Ek olarak organik ve iyonik safsızlıkları içeren ışınlanmış [^{18}O]H_2O tekrar ışınlandığında siklotronda basınç yükselmesine ve radyoliz ürünlerinin oluşmasına neden olur (Huang vd. 2003).

Işınlanmış [^{18}O]H_2O'in verimli bir şekilde tekrar kullanılması için organik ve inorganik safsızlıkların giderilmesi gerekmektedir. Bu konuda süreli yayınlarda yer alan çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Chaly vd. (1992) ışınlanmış [^{18}O]H_2O'i tekrar kullanabilmek için [^{18}F]FDG sentez cihazında değişiklik yaparak, ışınlanmış [^{18}O]H_2O'in sentez sırasında saflaştırılmasını sağlamışlardır. Bu işlem için ilk olarak [^{18}F]flor'un siklotrondan sentez cihazına transferi gerçekleştirilmiştir. Transfer işleminden sonra [^{18}F]flor anyon değiştirici (QMA) kolonda tutulmuş ve bu arada atık olarak alınan ışınlanmış [^{18}O]H_2O tepkime kabına alınmıştır. Tepkime kabı argon akışı altında 105-110^oC'a ısıtılarak damıtma işlemi gerçekleştirilmiştir. Damıtma işlemi 8 – 10 dakika arası sürmüş, işlem bittikten sonra anyon değiştirici kolonda tutulan [^{18}F]flor kolondan alınarak [^{18}F]FDG sentez işlemi gerçekleştirilmiştir. Atık olarak kalan [^{18}O]H_2O bu yolla % 80-90 arasında geri

kazanılmıştır. Saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile yapılan [^{18}F]flor üretim verimlerinde % 5'lik bir düşüş belirlenmiştir.

Berridge vd. (1999) yaptıkları çalışmada ışınlanmış [^{18}O]H_2O'in saflaştırılması için damıtma işlemini uygulamışlardır. Damıtma işleminden önce ışınlanmış [^{18}O]H_2O içine sodyum eklenmiştir. Damıtma işlemi sıcaklık kontrollü yağ banyosunda 115–120 ^{o}C'da ısıtılarak gerçekleştirilmiştir. Damıtma kolonundan alınan her bir damla için gaz kromatografi analizi yapılmış ve gaz kromatografi analizinde hiçbir organik safsızlık görülmeyene dek damıtma işlemine devam edilmiştir. Son olarak da sıcaklık 150 ^{o}C'a yükseltilerek [^{18}O]H_2O tamamen damıtılmıştır.

Kitano vd. (2001) ise kullanılmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıkları gidermek için bir UV ışınlama ünitesi ve damıtma düzeneği içeren bir cihaz geliştirmişlerdir (Şekil 3.1).



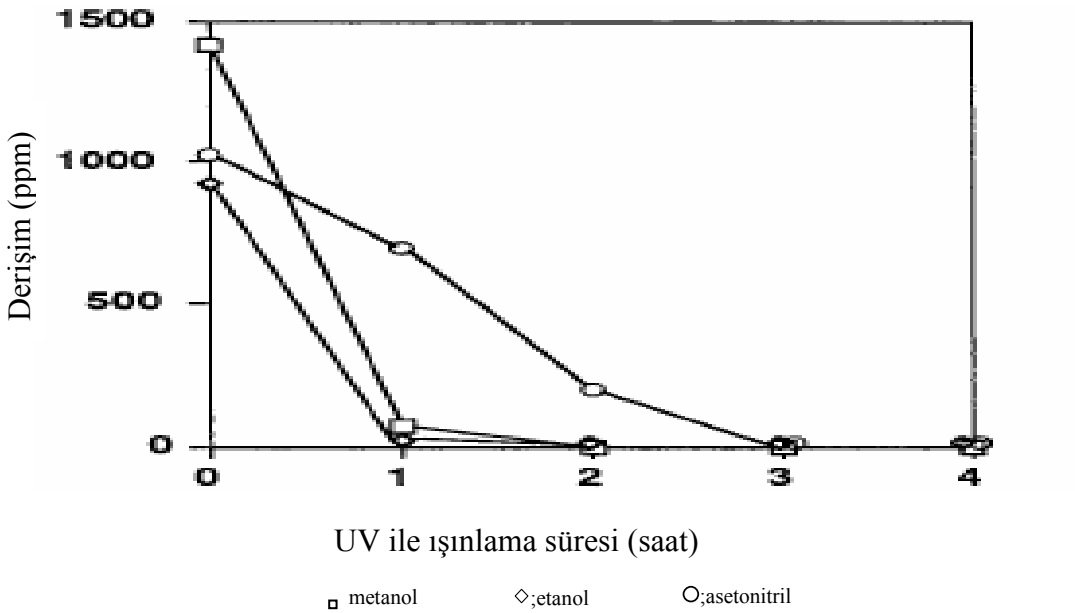
Şekil 3.1 [^{18}O]H_2O saflaştırıcı. UV ışınlama ünitesi (solda), damıtma ünitesi (sağda) (Kitano vd. 2001)

UV ışınlama ünitesi metal bir silindir ve silindirin merkezinde bir UV lambasından oluşmaktadır. Örnekler cam tüpler içerisinde UV lambasının etrafına yerleştirilmiş ve her bir ışınlamada yaklaşık 12 mL ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ ile etkileştirilmiştir. Damıtma birimi cam bir damıtma kolonu, ısıtma için halojen lamba, damıtma kolonunun içinde negatif basınç oluşturmak için vakum pompası ve buharı yoğunlaştırmak için sıvı azot içeren bir şişe içermektedir.

Saflaştırma cihazının etkinliğini görmek amacıyla bilinen miktarlarda metanol (1500 ppm), etanol (900 ppm) ve asetonitril (1000 ppm), $[^{16}O]H_2O$ içine eklenerek saflaştırma cihazı ile organik safsızlıklar giderilmiştir. Bu cihaz ile önce $[^{16}O]H_2O$ içindeki organik safsızlıklar UV ışınları ile okside edilmiş daha sonra da damıtma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Organik safsızlıklar, saflaştırma işlemi öncesi ve sonrasında gaz kromatografi (GC) yöntemi ile analiz edilmiştir.

UV ışınlaması süresince organik madde miktarlarındaki değişim Şekil 3.2'de verilmiştir.



Şekil 3.2 UV ışınlaması süresince organik madde miktarlarındaki değişim (Kitano vd. 2001)

Şekil 3.2'de görüldüğü gibi 1500 ppm metanol ve 900 ppm etanol 1 saat UV ışınlaması, 1000 ppm asetonitril ise 3 saat UV ışınlaması sonucu tamamen giderilmiştir.

Damıtma işlemi sonrasında geri kazanma etkinliğini belirlemek için, işlemden önce ve sonra örnekler tartılarak % geri kazanım hesaplanmıştır. Bu işlem sonucunda geri kazanım etkinliği % 99.3±0.5 olarak belirlenmiştir.

$[^{16}O]H_2O$ için yapılan işlemler ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ için tekrarlanmış ve saflaştırma cihazı ile ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik safsızlıkların tamamen giderildiği görülmüştür. İnorganik ve metal iyonlarının damıtmayla giderildiği düşünülmüştür; ancak miktarları ölçülmemiştir.

Saflaştırma işleminden sonra saflaştırılan $[^{18}O]H_2O$ ve taze $[^{18}O]H_2O$ ile $[^{18}F]$FDG üretilmiş ve verimler karşılaştırılmıştır. Sonuçlar Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ ve taze $[^{18}O]H_2O$ ile üretilen $[^{18}F]$FDG verimleri (Kitano vd. 2001)

$[^{18}O]H_2O$	**Verim (mCi)**
Saflaştırılmış	159 ± 73
Taze	202 ± 82

Sentez boyunca $[^{18}O]H_2O$ hatlardan ve anyon değiştirici reçineden geçtiği için seyreldiği yani % ^{18}O miktarının düştüğü bilinmektedir; ancak bu çalışmada ^{18}O yüzdesi belirlenmemiştir. Bu çalışmada $[^{18}F]$FDG veriminde düşüşe neden olsa da saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$'in $[^{18}F]$FDG üretiminde kullanılabileceği düşünülmüştür.

Nishijima vd. (2002) ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$' i saflaştırmak için $[^{18}O]H_2O$ saflaştırıma cihazını (Kitano vd. 2001) kullanmışlardır. Taze ve saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerinin, ışınlamadan önce ve sonra analizlerini yaparak saflaştırma etkinliği ve

[^{18}F]FDG verimine etkileri incelenmiştir. UV ışınlaması ve damıtma ile saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile ve taze [^{18}O]H_2O ile yapılan ışınlama öncesi ve sonrası yapılan gaz kromatografi analizi sonuçları Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ve taze [^{18}O]H_2O ile yapılan ışınlama öncesi ve sonrası yapılan gaz kromatografi sonuçları (Nishijima vd. 2002)

		Taze [^{18}O]H_2O (ppm)	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O (ppm)**
Işınlamadan önce	**Aseton**	-	6.6±07
	Metanol	-	24.0±1.6
	Etanol	-	0.00
	Asetonitril	-	41.9±1.0
Işınlamadan sonra	**Aseton**	-	-
	Metanol	-	-
	Etanol	-	-
	Asetonitril	62.7±1.1	78.1±6.5

İyonik safsızlıklar iyon kromatografi (IC) ile belirlenmiştir ve sonuçlar Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3 Saflaştırılmış ve taze [^{18}O]H_2O içindeki iyonik safsızlıklar (Nishijima vd. 2002)

	Işınlamadan önce		**Işınlamadan sonra**	
ppm	**Taze [^{18}O]H_2O**	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O**	**Taze [^{18}O]H_2O**	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O**
PO_4^{3-}	Yok	Yok	0.02±0.00	0.01±0.00
F^-	Yok	0.001±0.000	0.29±0.00	0.57±0.02
Cl^-	14.92±0.55	0.10±0.001	2.54±0.01	1.23±0.01
NO_2^-	Yok	Yok	1.19±0.03	0.86±0.03
Br^-	Yok	Yok	0.08±0.03	Yok

Çizelge 3.3 Saflaştırılmış ve taze [^{18}O]H_2O içindeki iyonik safsızlıklar (devam)

NO_3^-	0.16±0.01	0.05±0.01	0.24±0.02	0.25±0.02
SO_4^{2-}	Yok	Yok	0.20±0.08	0.23±0.06
Na^+	0.76±0.07	Yok	2.93±0.01	3.41±0.01
NH_4^+	3.43±0.04	51.61±0.53	5.44±0.05	13.57±0.12
K^+	0.13±0.03	3.69±0.01	1.04±0.05	1.20±0.15
Mg^{2+}	0.03±0.01	0.02±0.00	0.12±0.00	0.04±0.00
Ca^{2+}	0.30±0.02	0.93±0.09	1.05±0.04	0.53±0.05

Ayrıca saflaştırılmış [^{18}O]H_2O'in kullanılmasının senteze etkisinin incelenebilmesi için taze ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile yapılan sentez sonrası sentez cihazı birçok parçaya ayrılarak her bir parçanın aktivitesi ölçülmüştür. Ölçülen aktivite değerleri Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4 Sentez sistemindeki radyoaktivite dağılımı (Nishijima vd. 2002)

% Dağılım	**Taze [^{18}O]H_2O**	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O**
[^{18}F]FDG	37.6±4.2	44.5±4.9
[^{18}F]Flor reservuar	1.0±0.6	0.8±0.5
Resin kolon	36.2±9.1	21.0±9.5
Hidroliz kabı	1.0±0.2	2.0±1.6
Kaset hatları	1.0±0.2	2.0±1.5
Sep-pak kolon	11.5±1.4	12.7±1.8
[^{18}O] suyu toplama kabı	0.0±0.0	2.8±3.4
Atık ünitesi	4.7±1.2	10.4±5.0
Diğer	2.5±2.9	3.5±6.6

Sonuçlar, sentez sonrasında taze [^{18}O]H_2O kullanıldığında, reçine kolonda daha çok aktivite tutulduğu, tam tersi saflaştırılmış [^{18}O]H_2O kullanıldığında ise [^{18}O]H_2O toplama kabında daha çok aktivite tutulduğunu göstermiştir.

Bu bilgilerden yararlanarak taze [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile [^{18}F]Flor ve [^{18}F]FDG üretimi yapılmış ve verimler karşılaştırılmıştır (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5 Taze [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]Flor ve [^{18}F]FDG verimleri (Nishijima *vd.* 2002)

GBq	**Taze [^{18}O]H_2O**	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O**
^{18}F	50±4.6	49.3 ±2.4
FDG	11±1.1	13.6±1.2

Verimler incelendiğinde [^{18}F]flor verimleri aynı olmasına karşın saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG verimi daha yüksek çıkmıştır.

Yeni [^{18}O]H_2O ve ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlık miktarları ve üretilen [^{18}F]flor ve [^{18}F]FDG verimleri karşılaştırıldığında az miktardaki organik safsızlıkların [^{18}F]flor ve [^{18}F]FDG verimine etki etmediği belirlenmiştir. Ancak organik safsızlık miktarı çok olduğunda hedef basıncını yükseltebileceği ve düşük [^{18}F]FDG verimine neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Işınlamadan önceki taze [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O içindeki iyon miktarları NH_4^+, K^+ ve Ca^{2+} saflaştırılmış [^{18}O]H_2O içinde daha fazla olmasına karşın bu suyla üretilen [^{18}F]FDG verimi daha yüksek çıkmıştır. Diğer çalışmalardaki bulguların aksine bulunan bu sonuç, az miktardaki iyonik safsızlık miktarının [^{18}F]FDG verimine etki etmediği şeklinde yorumlanmıştır (Çizelge 3.3).

[^{18}F]FDG sentezi sırasında verimin düşük olma nedenlerinden biri de siklotrondan alınan [^{18}F]flor'un, kolonda tutulamayıp atık olarak [^{18}O]H_2O ile alınmasıdır. Bu konu ile ilgili daha önce yapılan bir çalışmada (Schwarz 1997) taze ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O kullanılarak yapılan üretimler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, sentezden sonra radyoaktivitenin, sentez cihazındaki dağılımları belirlenmiş ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O

kullanıldığında reçine kolonda radyoaktivite değerinin daha çok olduğunu saptamıştır. [^{18}F]flor, [^{18}F]FDG sentezi için kolondan tamamen alınamamıştır. Çizelge 3.4 incelendiğinde bulunan değerlerin bu çalışma ile uyumlu olduğu görülmüştür. Reçine kolonda aktivitenin daha çok tutulmasının [^{18}F]FDG verimini düşürmesi beklenirken, saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG veriminin daha yüksek çıktığı görülmüştür ve radyoaktivitenin reçineden geri alınma oranının [^{18}F]FDG verimine etki etmediği sonucuna varılmıştır. Taze [^{18}O]H_2O içinde fazla olan iyonik safsızlıkların reçinede florun bağlanmasına etki ederek düşük [^{18}F]FDG verimine neden olduğu düşünülmüştür.

Huang vd. ışınlanmış [^{18}O]H_2O'i saflaştırmak için yapılan çalışmaları incelemiş ve bu çalışmaların avantajlarını ve dezavantajlarını belirterek bu yöntemlere alternatif bir yöntem uygulamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda uygulanan damıtma yönteminin organik safsızlıkları tamamen gidermediğini belirtmiştir. Organik maddeleri okside ederek gidermek için uygulanan UV ışınlaması yönteminden sonra da oksidant ürünlerini uzaklaştırmak için damıtma işlemi gerekliliğinden bahsetmiştir. Bu çalışmada ise kullanılmış [^{18}O]H_2O'i saflaştırmak için aktif karbon ve elektroliz yöntemi uygulanmıştır. Kurulan bir düzenekle, kullanılmış [^{18}O]H_2O hacmi 100 mL olduğunda önce aktif karbondan (Carbograph SPE kolon) geçirilmiş ve daha sonra elektroliz cihazına gönderilmiştir. Elektroliz cihazında kullanılmış [^{18}O]H_2O suyu önce elektrolizle oksijen ve hidrojene ayrılmıştır. Daha sonra hidrojen ve oksijen yakılmak üzere, ısıtılmış platinyum katalizör içeren bir bölmeye transfer edilerek saf [^{18}O]H_2O elde edilmiştir.

Saflaştırma işleminden önce ve sonra iyonlar kapiler elektroforez (CE), organik safsızlıklar ise gaz kromatografi (GC) yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuçlar Çizelge 3.6'da verilmiştir.

Çizelge 3.6 Işınlanmış [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar (Huang vd. 2003)

Safsızlık	**Miktar (ppm)**	
	Işınlanmış [^{18}O]H_2O	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O**
Asetat	6.7 ± 1.5	-
Format	1.5 ± 0.3	-
Sülfat	0.4 ± 0.08	-
Klor	0.9 ± 0.2	-
Karbonat	139 ± 22	15 ± 1.8
Aseton	210 ± 34	-
Etanol	2430 ± 98	-
Asetonitril	2037 ± 114	-

Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlık miktarları, taze [^{18}O]H_2O içindekiler ile karşılaştırıldığında sadece karbonat miktarının fazla olduğu görülmüştür. Bu safsızlığın da ^{18}F'in FDG sentez cihazında QMA kolon tarafından tutulmasını engelleyeceği düşünülmüştür. Ayrıca taze [^{18}O]H_2O ve ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki % ^{18}O miktarı saflaştırma işleminden önce ve sonra kütle spektrometresi ile belirlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda taze ve ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki % ^{18}O miktarı arasındaki farkın ortalama % 10 olduğu görülmüştür. Elektrolitik saflaştırma sonunda ise izotopik bileşimin değişmediği belirlenmiştir.

Saflaştırma işleminden sonra taze [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile [^{18}F]FDG üretilerek verimler karşılaştırılmıştır, sonuçlar Çizelge 3.7'de verilmiştir.

Çizelge 3.7 Taze ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG verimleri (Huang vd. 2003)

H_2O^{18}	**Ortalama Verim (%)**
Saflaştırılmış	63.3
Taze	63.8

Sonuçlardan verimlerin birbirine çok yakın olduğu belirlenmiştir. Saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ içinde iyonik safsızlıklar daha fazla olmasına karşın (özellikle karbonat) Çizelge 3.7 incelendiğinde bu safsızlıkların $[^{18}F]$FDG verimine etki etmediği saptanmıştır.

Fawdry vd. (2004), $[^{18}O]H_2O$ içindeki % ^{18}O miktarını belirlemek için kolay ve uygulanabilir bir yöntem geliştirmiştir. Yöntem, $[^{18}O]H_2O$ ve $[^{16}O]H_2O$ numunelerini tartma işlemine dayalıdır ve yöntemi uygulamak için $[^{18}O]H_2O$ yoğunluk değerinden yola çıkılarak (3.1) eşitliği türetilmiştir.

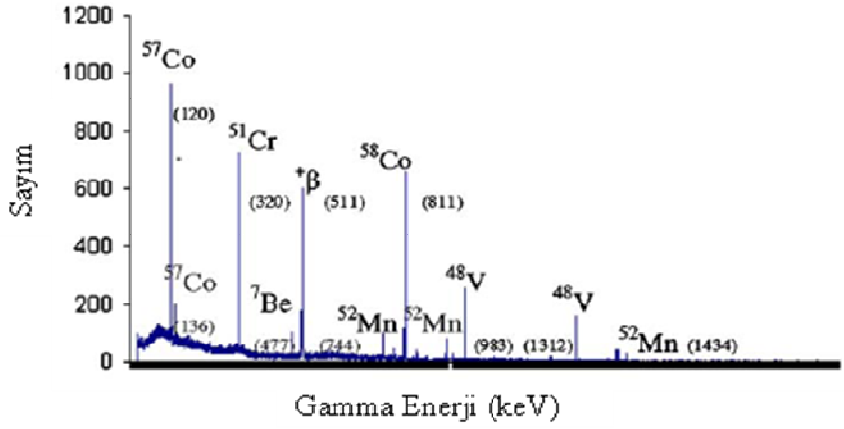
$$[^{18}O]\ \text{zenginliği}\ (\%) = \left(\frac{\left(\frac{[^{18}O]H_2O}{[^{16}O]H_2O} \right) - 1}{1.111282 - 1} \right) \frac{100}{1} \qquad (3.1)$$

$[^{18}O]H_2O$ ve $[^{16}O]H_2O$ örnekleri 1000 µL'lik pipetle 10'ar kez tartılmış ve ortalamaları eşitlikte yerine konarak % O-18 miktarı hesaplanmıştır. Aynı örneklerin % O-18 miktarları kütle spektrometresi ile de belirlenmiş ve değerler birbirine çok yakın bulunmuştur.

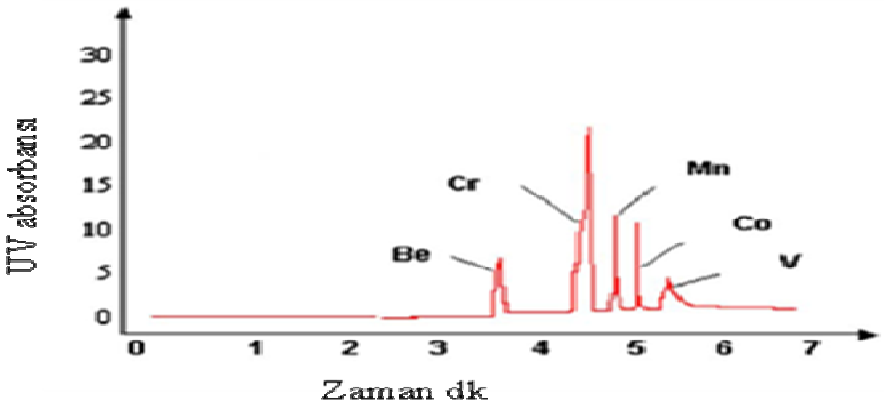
Gillies vd. (2006) $[^{18}F]$flor üretimi sırasında oluşan $[^{18}O]H_2O$ içindeki metal radyoizotopların analizi için kullanılabilecek yöntemleri incelemişlerdir. İyon değiştirme kromatografisi, metalik safsızlıkları ayırıp analiz etmek için kullanılan en yaygın yöntemdir (Timerbaev 1996). Bu çalışmada metal radyoizotopların analizi için iyon kromatografi yöntemine alternatif olarak kapiler elektroforez (CE) yöntemi denenmiştir. Üretilen $[^{18}F]$flor siklotrondan transfer edildikten sonra QMA kolonda tutulmuşturr. Daha sonra uygun çözücülerle kolondan alınıp $[^{18}F]$FDG sentezi gerçekleştirilmiştir. Tüm metalik safsızlıklar QMA kolonda kalmaktadır. Kolonda tutulan, ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki tüm γ yayıcı radyoizotop safsızlıkları dedekte

etmek için gamma spektrometresi kullanılmıştır. Daha sonra metal safsızlıklar kartuştan alınmış ve safsızlıklar birbirinden iyon kromatografisi ile ayrılmıştır. Bu yöntem için ışınlanmış [^{18}O]H_2O anyon değiştirici kolondan geçirilmiş ve tutulan safsızlıklar kolondan alınarak kapiler elektroforez yöntemi ile analizlenmiştir.

Gamma spektrometresi ile yapılan analiz Şekil 3.3'de, QMA kolondaki metalik safsızlıkların kapiler elektroforez yöntemi ile analiz sonucu elde edilen elektroferogram Şekil 3.4'de verilmiştir.



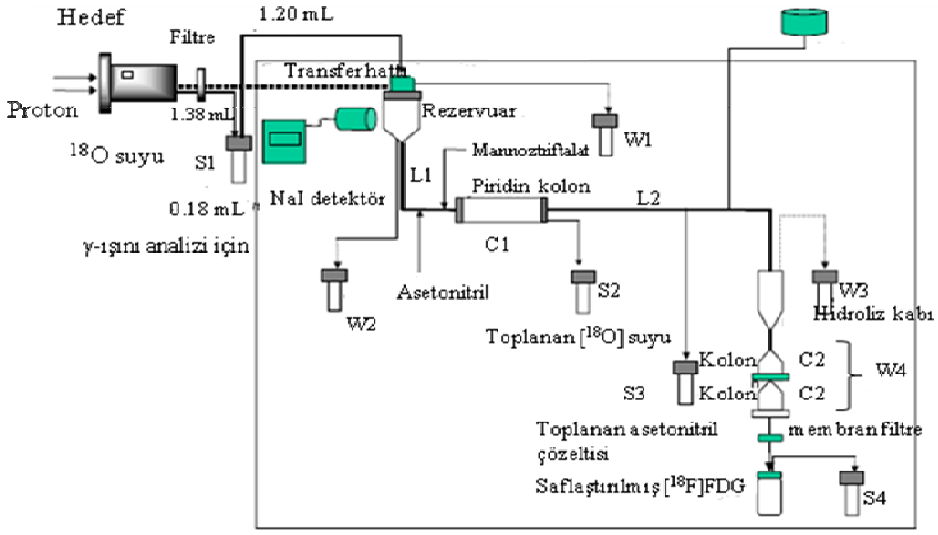
Şekil 3.3 QMA kolonun gama ışın spektrumu (Gillies *vd.* 2006)



Şekil 3.4 QMA kolondaki metalik safsızlıkların kapiler elektroforez ile analizi (Gillies vd. 2006)

Yapılan çalışmalar sonucu kapiler elektroforez yönteminin kararlı metal izotoplarının analizi için uygun bir yöntem olduğuna karar verilmiştir.

Ito vd. (2006) yaptıkları çalışmada [^{18}F]Flor üretiminde kullanılan 9.6 Mev enerjisindeki protonlarla bombardıman sonucu siklotronda ve sentez cihazının değişik parçalarındaki radyoaktif yan ürünleri kuramsal ve deneysel olarak analiz etmiştir. Bu çalışmayı yapabilmek için [^{18}F]FDG sentez cihazı çeşitli parçalara ayrılarak incelenmiştir. Şekil 3.5'de bu parçalar gösterilmiştir.



Şekil 3.5 [^{18}F]FDG sentez süreci.

S1: ışınlamadan sonra [^{18}O]H_2O, S2: geri dönüşüm için alınan [^{18}O]H_2O, S3: asetonitril çözeltisi, L1: reservuar-kolon hattı, L2 : kolon-filtre hattı, C1: piridin kolonu, C2: ters faz kolonu, C3: nötral alümüna kolon, W1: target-connector tube, W2: reservuar, W3: hidroliz vessel, W4: C2+C3. Her bir bileşeni yıkamak için gerekli su ve asetonitril W1-W4'de toplanır; L1 ve L2 her bir bileşen arasındaki transfer hatlarıdır (Ito vd. 2006).

9.6 MeV protonlar ile hedef materyali arasındaki oluşabilecek tepkimeler National Nuclear Data Center's (NNDC) verilerinden alınmış ve bu tepkimelerden 22 tanesi seçilerek incelenmiştir. Bu tepkimeler sonucu oluşması beklenen radyonüklidler yüksek saflıkta germanyum detektör (HPGe) ile ölçülmüştür. Bu tepkimeler sonucu [^{18}O]H_2O içinde oluşan 10 tane radyonüklid belirlenmiştir. Bu radyonüklidler ^{52}Mn,

^{55}Fe, ^{55}Co, ^{56}Co, ^{57}Co, ^{59}Ni, ^{95}Tc, ^{96}Tc ve ^{109}Cd dir. Bu radyonüklidlerin aktivitesi 4 Bq ve 1,24 kBq arasında değiştiği saptanmıştır. Ayrıca oluşan radyonüklidlerin ve aktivitelerinin sentez ünitesindeki bileşenlere bağlı olarak farklılık gösterdiği belirlenmiştir.

Moon vd. (2007) kullanılmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik safsızlıkları gidermek için üç yöntem denemişlerdir. Bunlar;

1) He geçirme

2) UV ışınları

3) UV ışınları ile birlikte ozon geçirme

Bu yöntemlerin etkinliğini incelemek için $[^{16}O]H_2O$ ile model çözeltiler hazırlanmıştır. Birinci yöntem olan He geçirme yönteminde $[^{16}O]H_2O$, 30 mL vial içine konmuş ve gaz akış kontrolü kullanılarak 380 mL/dk He ile muamele edilmiştir. İkinci yöntemde $[^{16}O]H_2O$, UV ışınlarını yukarıdan alacak şekilde borosilikat camlarla kaplı bir düzeneğe yerleştirilmiştir. Bu işlem için 500 W gücünde üç adet UV lambası seçilmiştir. Üçüncü yöntemde ise bu amaca uygun yapılmış bir düzenek kullanılmıştır. Bu düzenekte oksijenden 150 mL/dk hızla ozon üretilmiş ve ozon, peristaltik pompayla UV ışınlamasının gerçekleştiği bölüme pompalanmıştır.

FDG sentez cihazından alınan artık $[^{18}O]H_2O$ bu yöntemlerle saflaştırılmış ve sonuçlar incelenmiştir. Safsızlıklar giderildikten sonra ağırlıktaki azalmalar belirlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak da en iyi saflaştırma metodu belirlenmiştir.

Bu üç yöntem uygulanıp sonuçları incelendiğinde I. yöntem olan He geçirme yönteminin diğer iki yönteme göre daha zayıf kaldığı gözlenmiştir. Asetonitril ve aseton II. ve III. yöntemle 4 saat sonunda tamamen giderilmiştir. III. yöntemde kullanılan ozon geçirme yönteminin tüm organik safsızlıkları gidermede daha etkili olduğu ve etanolun ve metanolun 7. saat sonunda tamamen uzaklaştığı gözlenmiştir. 24 saat sonunda üç yöntem için de madde kayıpları belirlenmiştir (Çizelge 3.8)

Çizelge 3.8 İncelenen üç yöntem için madde kayıpları (Moon vd. 2007)

Yöntem	Madde kaybı %
He geçirme	18.3 ± 2.8
UV	8.4 ± 1.2
UV + Ozon geçirme	15.3 ± 2.2

III. yöntem organik safsızlıkları gidermede en iyi yöntem olmasına karşın madde kaybının fazla olduğu saptanmıştır. Bu yöntem alkol safsızlıklarının yüksek olduğu durumlarda kullanılabilir; ancak madde kaybı yüksek olduğu için düşük miktarlardaki alkol safsızlıklarında kullanılması avantajlı değildir. Tüm sonuçlar incelendiğinde organik safsızlıkların giderilmesi için en uygun yöntemin II. yöntem (UV ışınları ile oksidasyon) olduğuna karar verilmiştir.

Bu yöntemle ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıklar giderildikten sonra inorganik safsızlıkları gidermek için Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE) yöntemi uygulanmıştır. Bu işlemde katyonik inorganik safsızlıklar için IC-Chelate kartuş, Cl^- iyonu için ise IC-Ag kartuş seçilmiştir. Organik ve inorganik safsızlıklar giderildikten sonra damıtma işlemi uygulanmıştır.

Bu işlemler yapılırken kullanılmış [^{18}O]H_2O içindeki ^{18}O yüzdesi de Fawdry (2004) yöntemine göre belirlenmiştir. Kullanılmış [^{18}O]H_2O saflaştırıldıktan sonra içindeki O-18 yüzdesi 93±2.4 % olarak belirlenmiştir. Bu değer taze [^{18}O]H_2O içindeki % O-18 değerine yakındır.

Bu işlemler tamamlandıktan sonra aynı koşullarda (aynı hedef, aynı ışınlama süresi) saflaştırılan [^{18}O]H_2O ve taze [^{18}O]H_2O ile [^{18}F]Flor ve FDG üretilmiş ve elde edilen verimler Çizelge 3.9'da verilmiştir.

Çizelge 3.9 Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ve taze [^{18}O]H_2O ile üretilen FDG verimleri (Moon vd. 2007)

H_2O^{18}	**Verim (mCi)**
Saflaştırılmış	137.1 ± 13.1
Taze	128.6 ± 15.6

Saflaştırılan [^{18}O]H_2O ve taze [^{18}O]H_2O ile üretilen FDG verimleri oldukça yakın bulunmuştur. Ayrıca saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile ışınlama yapılırken herhangi bir sorunla (basınç düşmesi, hedefin zarar görmesi gibi) karşılaşılmamıştır.

Asti vd. (2007) ışınlanmış [^{18}O]H_2O'i saflaştırıp tekrar kullanmak için ozonizasyon ardından damıtma işlemlerini uygulamışlardır. Saflaştırma işlemi için kullanılacak ozon, bir ozon jeneratöründen elde edilmiştir. Jeneratörden elde edilen 30 mg ozon, 30–80 mL kullanılmış [^{18}O]H_2O'e 10 dakika boyunca uygulanmıştır. Daha sonra 8-18 saat arası bekletilerek damıtılmıştır. Bu işlemlerin sonunda saflaştırılmış [^{18}O]H_2O, 0,22 μm filtreden geçirilerek steril edilmiştir.

Kullanılmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıkların miktarları, saflaştırılmadan önce, ozon işlemi uygulandıktan sonra ve ozonlama-damıtma ardışık işlemi uygulandıktan sonra analiz edilmiştir, sonuçlar Çizelge 3.10' da verilmiştir.

Çizelge 3.10 Işınlanmış [^{18}O]H_2O İçindeki Organik Safsızlık Miktarları

1) hiçbir işlem uygulanmayan artık [^{18}O]H_2O 2) ozon işlemi uygulandıktan sonra [^{18}O]H_2O 3) damıtma işleminden sonra [^{18}O]H_2O (Asti vd. 2007).

Safsızlık (mg/L)	**1**	**2**	**3**
Asetonitril	33.5 ± 9.6	12.1 ± 2.2	7.65 ± 2.2
Aseton	20.5 ± 4.1	10.5 ± 2.4	5.10 ± 1.3
Etanol	6.5 ± 1.2	3.7 ± 2.0	2.13 ± 0.5
Metanol	< 0.1	< 0.1	< 0.1

Çizelge 3.11'de ise taze [^{18}O]H_2O, ışınlanmış [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış H_2O^{18} içindeki safsızlık miktarları verilmiştir.

Çizelge 3.11 A) Taze H_2O^{18} B) Işınlanmış H_2O^{18} ve C) Saflaştırılmış H_2O^{18} içindeki safsızlık miktarları (Asti vd. 2007)

TEST	**A**	**B**	**C**
Izotopik Bileşim			
^{18}O	97,2 ± 0,5	91,3 ± 2	91,3 ± 2
^{17}O	1,2 ± 0,5	Ölçülmedi	Ölçülmedi
^{16}O	1,5 ± 0,5	Ölçülmedi	Ölçülmedi
Kimyasal Bileşim	**mg/mL**	**mg/mL**	**mg/mL**
Ca^{2+}	≤ 0,1	0,15 ± 0,04	0,15 ± 0,03
Mg^{2+}	≤ 0,5	0,35 ± 0,05	0,07 ± 0,01
Na^{+}	≤ 0,1	0,30 ± 0,1	0,15 ± 0,10
K^{+}	≤ 0,1	20 ± 0,3	1,30 ± 0,08
Fe^{2+}	≤ 1 ,0	< 0,05	< 0,05
NH^{4+}	≤ 0,1	< 1,0	< 0,05
Zn^{2+}	≤ 0,1	< 0,05	< 0,05
Cu^{2+}	≤ 0,1	< 0,05	< 0,05
F^{-}	≤ 0,5	< 0,05	< 0,05
Cl^{-}	≤ 0,5	1,8 ± 0,6	20 ± 0,7
Br^{-}	≤ 0,5	0,3 ± 0,02	0,2 ± 0,03
NO_3^{-}	≤ 0,5	0,3 ± 0,01	0,2 ± 0,01
PO_4^{3-}	≤ 1,0	< 1,0	<1,0
SO_4^{2-}	≤ 0,5	< 0,1	< 0,1
Diğer			
C (Toplam Organik Karbon)	6,4 ± 1	700 ±22	28,6 ± 3
pH	7,0	10,3	10,4
İletkenlik	1 µSi/cm	20 µSi/cm	20 µSi/cm

Çizelge 3.11 A) Taze H_2O^{18} B) Işınlanmış H_2O^{18} ve C) Saflaştırılmış H_2O^{18} içindeki safsızlık miktarları (devam)

Radyonüklidler (Bq/mL)			
^{52}Mn	-	2,25±0,2	-
^{56}Co	-	38,2±3,2	0,54±0,5
^{57}Co		1,5±0,7	0,02±0,01
^{58}Co	-	0,56±0,2	-
^{109}Cd		218±35	3,2±0,5

Sonuçlardan görüldüğü gibi ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ gibi ozonlama-damıtma ardışık işlemi ile organik safsızlıkların büyük kısmı giderilmiştir. Çizelge 3.11 incelendiğinde $[^{18}F]$FDG üretiminden sonra $[^{18}O]H_2O$ içinde radyoaktif metalik safsızlıkların bulunduğu, uygulanan saflaştırma işlemleri ile bu safsızlıkların da giderildiği belirlenmiştir.

Taze ve ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki % O-18 miktarı da ölçülmüş ve aradaki fark % 6'dır ve saflaştırma işleminden sonra da bu değer değişmemiştir.

Saflaştırma işleminin etkinliğini görmek amacıyla taze $[^{18}O]H_2O$ ve saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ ile $[^{18}F]$FDG üretilmiş ve verimler karşılaştırılmış, elde edilen sonuçlar Çizelge 3.12'de verilmiştir.

Çizelge 3.12 Saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ ve taze $[^{18}O]H_2O$ ile üretilen $[^{18}F]$FDG verimleri (Asti *vd.* 2007)

$[^{18}O]H_2O$	**Verim %**
Saflaştırılmış	65,5 ± 6,7
Taze	67,2 ±5,8

Saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki % O-18 miktarı taze $[^{18}O]H_2O$' göre daha az olmasına karşın iki $[^{18}O]H_2O$ ile üretilen $[^{18}F]$FDG verimleri arasındaki farkın oldukça az olduğu belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda saflaştırılmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlık miktarları taze $[^{18}O]H_2O$ içindeki miktarlara düşürülemese de bu safsızlık miktarlarının ışınlama ya da senteze etki etmediği sonucuna varılmıştır.

Kim vd. (2007) yaptıkları çalışmada ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$'i saflaştırmak için UV ışınlaması yönteminden yararlanmışlardır. Bu amaçla 185 ve 254 nm dalga boyunda düşük basınç Hg (L-lamba) ve 254 nm dalga boyunda yüksek basınç Hg (H-lamba) lambası olmak üzere iki farklı UV lambası kullanılmıştır. Tek başına UV ışınlaması işleminin organik bileşenlerin giderilmesi için çok etkili bir yöntem olmadığı bilinmektedir. Katalizör (H_2O_2, TiO_2 gibi) yardımıyla yapılan UV ışınlaması daha etkilidir; ancak uygulama sonrası kalan katalizörü çözeltiden ayırmak zordur ve yeni ara ürünlerin oluşmasına neden olur. Bu da $[^{18}O]H_2O$ saflaştırma işlemi için istenmeyen bir durumdur. Bu çalışmada UV ışınlaması tek başına ve çözünmüş oksijen varlığında uygulanmış ve organik maddelerin giderimi incelenmiştir. Bu amaçla ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlık miktarlarına benzer miktarda safsızlık içeren model çözeltiler çözünmüş oksijen (DO) varlığında ve yokluğunda UV ışınları etkisine bırakılmış ve belirli sürelerde alınan örnekler GC, FTIR ve UV-vis kullanılarak analizlenmiştir. DO varlığında yapılan analizler için çözeltilerden oksijen gazı geçirilmiştir.

Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlıklar metanol, etanol, aseton ve asetonitrildir. Bu organik bileşenlerin UV ile oksidasyonu sonucu beklenen reaksiyonlar;

$$CH_3OH \rightarrow HCOOH+HCOH \quad (3.2)$$

$$CH_3CH_2OH \rightarrow CH_3COOH+CH_3COH+CH_3COCH_3 \quad (3.3)$$

$$CH_3COCH_3 \rightarrow CH_3COOH+CH_3COH+CH_3OH \quad (3.4)$$

$$CH_3CN \rightarrow HOCN+CH_3COCH_3+CH_3CONH_2+NH_3 \quad (3.5)$$

şeklindedir.

Metanolun bozunmasıyla formaldehit ve formik asit, etanolun bozunmasıyla asetik asit, asetaldehit ve aseton, asetonun bozunmasıyla asetik asit, asetaldehit ve metanol, asetonitrilin bozunmasıyla ise siyanik asit, aseton, asetamit ve amonyak oluşması beklenmektedir.

Organik maddelerin oksidasyonu sonucu bu ürünler dışında da yan ürünler oluşabilir. Oluşan yan ürünlerin de oksidasyon sonucu bozunması ile son ürün olarak karbon dioksit ve su oluşur. Örneğin asetonitril, su, karbon dioksit ve amonyak bileşenlerine bozunum tepkimesi verilebilir.

$$CH_3CN \rightarrow CH_3OH+HOCN \rightarrow HOCOONH_4 \rightarrow H_2O+CO_2+NH_3 \quad (3.6)$$

Düşük basınç Hg lamba ile yapılan UV ışınlaması işlemi ile 450 dakika sonunda en hızlı asetonun, en yavaş ise asetonitrilin giderildiği görülmüştür. Sonuçlar incelendiğinde ışınlama süresi arttıkça aseton oluşumunun arttığı gözlenmiştir. Bunun sebebinin ise beklenen tepkimeler sonucu etanol ve asetonitril oksidasyonundan aseton oluşumu olduğu düşünülmüştür. Oluşan asidik yan ürünler ise çözeltilerin pH değerlerini düşürmüştür. Yapılan araştırmalar sonucu bu asidik yan ürünlerin tek başına UV ışınlaması ile giderilemeyeceği görülmüş ve bu yüzden UV ışınlaması çözünmüş oksijen varlığında çözeltilere uygulanmıştır. Çözünmüş oksijen organik maddelerin oksidasyonu için katalizör görevi görür. Aynı zamanda tepkimeye girmeyen oksijen, UV ışınlarının etkisiyle reaktif oksijene ya da ozona dönüşür ki bu da 185 nm altında hidroksil radikalleri oluşturur. Bu tepkime aşağıdaki gibi gerçekleşir.

$$O_2+h\nu_{185nm} \rightarrow O^*+O^* \quad (3.7)$$

$$O_2+O^* \rightarrow O_3 \quad (3.8)$$

DO varlığında yapılan UV ışınlaması sonuçları incelenmiş ve tek başına UV ışınlaması ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Tek başına UV ışınlaması ile 450 dk sonunda giderilemeyen % 0,1 (hacimce) derişimindeki aseton DO varlığında 100 dakika sonunda giderilmiştir. Asetonun bozunması sonucu oluşan asetik asit ise DO varlığında

3 kat daha hızlı giderilmiştir. Metanol oksidasyonu ile oluşan formik asit de DO varlığında daha hızlı giderilmiştir.

Yüksek basınç Hg lamba ile yapılan UV ışınlaması işlemi ile ise organiklerin giderimi daha yavaş olarak gerçekleşmiştir. Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ saflaştırmasında dikkat edilmesi gereken iki önemli parametre vardır. Birincisi ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlıkları olabildiğince az madde kaybıyla gidermek, ikincisi ise ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki % O-18 derişimidir. Bu çalışmada ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$'in geri kazanımı % 98 değeri üzerinde olduğu belirlenmiştir. Geri kazanım yüzdesi oldukça yüksek olduğu için % O-18 miktarı ölçülmemiştir; ancak DO kullanılmasından dolayı % 2 değerinde bir düşüş beklenmektedir.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1 Materyal

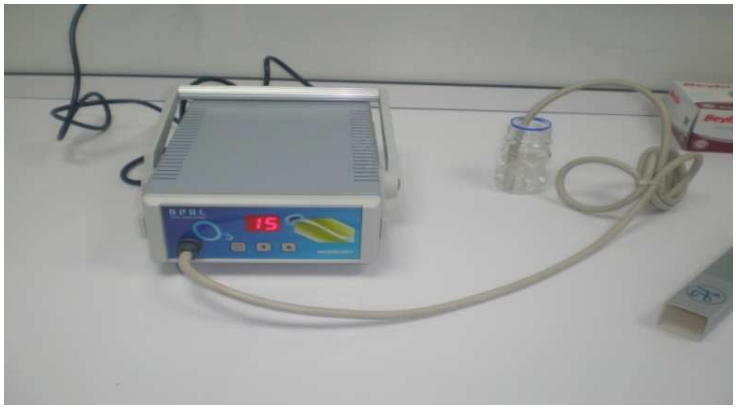
Bu çalışmada Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A. Ş.'den alınan [^{18}F]Flor üretiminde kullanılmış (ışınlanmış) [^{18}O]H_2O saflaştırılması için değişik yöntemler denenmiştir. Her [^{18}F]Flor üretiminde 2 mL [^{18}O]H_2O kullanılmaktadır. [^{18}F]Flor üretildikten sonra sentez cihazından alınan kullanılmış [^{18}O]H_2O miktarı az olduğundan saflaştırma işlemi için uygulanması planlanan yöntemler hazırlanan model çözeltiler üzerinde denenmiştir. Model çözelti derişimleri kullanılmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlık miktarları dikkate alınarak belirlenmiştir. Aseton (Merck) 300-42000 ppm, etanol (Merck) 40-55000 ppm ve asetonitril (Merck) 100-5500 ppm derişim aralığında hazırlanmıştır.

4.2 Yöntem

Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıkları gidermek için dört yöntem tek tek ve birleştirilmiş olarak denenmiştir. Bunlar;
1) Ozonlama 2) UV ışınlaması 3) Ultrasonikasyon 4) Damıtma 5) Ozonlama-damıtma ardışık işlemi 6) Ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi 7) Ozonlama- ultrasonikasyon eşanlı işlemi

4.2.1 Ozonlama

Ozonlama işlemi için OPAL OG 400 marka ozon jeneratörü kullanılmıştır. Jeneratörün kapasitesi 400 mg/h dır. Jeneratörün probu örneğe daldırılarak örnekten sürekli olarak ozon geçişi sağlanmış ve belirlenen aralıklarda örnek alınarak gaz kromatografi ile analiz edilmiştir. Şekil 4.1'de ozonlama için kullanılan ozon jeneratörü gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Ozon jeneratörü

4.2.2 Ultrasonikasyon

Ultrasonikasyon işlemi için SONICS VIBRA CELL marka cihaz kullanılmıştır. Cihaz 20 kHz frekansta ve 300 W gücündedir. Cihazın probu örneğe daldırılarak sürekli olarak işlem uygulanmış ve belirlenen aralıklarda örnek alınarak gaz kromatografi ile analiz edilmiştir. Şekil 4.2'de kullanılan ultrasonik homojenizer verilmiştir.



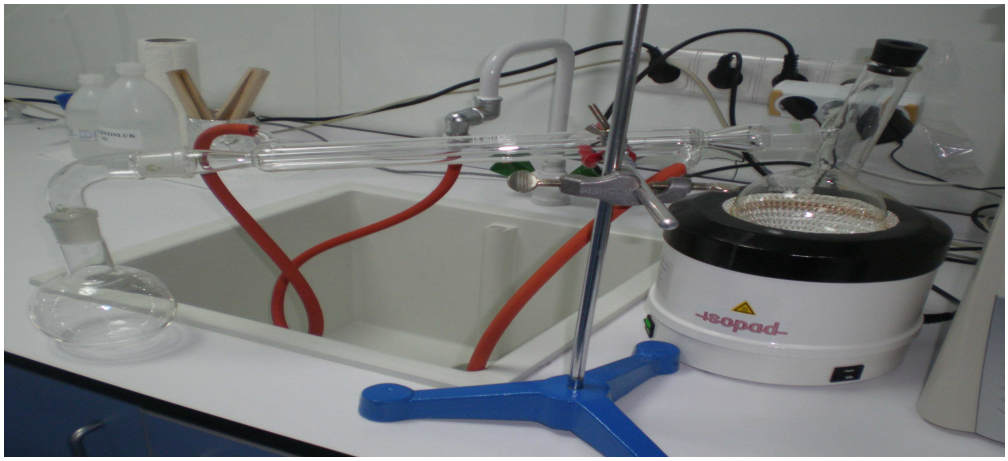
Şekil 4.2 Ultrasonik homojenizatör

4.2.3 UV Işınlaması

UV ışınlaması için kullanılan UV lambası Philips marka 400 W gücünde yüksek basınç cıva lambadır.

4.2.4 Damıtma

Damıtma işlemi için laboratuarda bir düzenek kurulmuştur. Düzenek 500 mL damıtma balonu, geri soğutucu ve mantolu ısıtıcıdan oluşan basit damıtma düzeneğidir. Damıtma işleminde alınan örnekler gaz kromatografi ile analiz edilmiş ve damıtma işlemine organik safsızlıklar giderilene kadar devam edilmiştir. Kurulan damıtma düzeneği Şekil 4.3'de verilmiştir.



Şekil 4.3 Damıtma düzeneği

4.3 [^{18}F]Flor üretimi

[^{18}F]Flor üretimi için Şekil 4.4'de verilen SIEMENS CTI marka siklotron kullanılmıştır. Siklotron vakum sistemi, iyon kaynağı, hedef ve soğutucu sistemden oluşur.



Şekil 4.4 Siklotron

4.4 [^{18}F]FDG üretimi

[^{18}F]FDG üretimi için IBA - Synthera marka sentez cihazı kullanılmıştır. Cihaz tam otomatik, kasetli tip (reaksiyon kabı, hatlar vb… tek kullanımlıktır) sentez ünitesidir. Şekil 4.5'de sentez cihazı görülmektedir.



Şekil 4.5 [^{18}F]FDG sentez cihazı

4.5 Analizler

4.5.1 Gaz kromatografi (GC)

Organik safsızlıkların analizi için Agilent 6890 marka gaz kromatografi cihazı kullanılmıştır. Kullanılan kolon DB-WAX kolondur. Sıcaklık programlı analiz olup analiz 60^oC sıcaklıkta başlayıp analiz boyunca düzgün bir şekilde artarak 200^oC'a ulaşmaktadır. Gaz kromatografi analizi için kullanılan standart çözeltilerin hazırlanması ve cihazın kalibrasyonu EK 1' de anlatılmıştır. Organik maddelerin giderilmesi için uygulanan yöntemler sonucu elde edilen GC sonuçlarına göre organik maddelerin % giderimi belirlenmiştir. EK 2'de örnek olarak 10 dk ozonlama için % giderim hesaplanması verilmiştir.

4.5.2 İyon kromatografi (IC)

İyonik safsızlıkların analizi Dionex ICS-3000 marka iyon kromatografi kullanılmıştır.

4.5.3 Atomik absorpsiyon spektrometresi (AAS)

Fe^{2+}, Cu^{2+} ve Zn^{2+} analizleri için Perkin Elmer Aanalyst 800 AAS cihazı kullanılmıştır.

4.5.4 Gaz kromatografi-kütle spektrometresi (GC-MS)

Organik safsızlıkların analizi için Agilent 6890 marka gaz kromatografi cihazı kullanılmıştır. Kullanılan kolon DB-WAX kolondur.

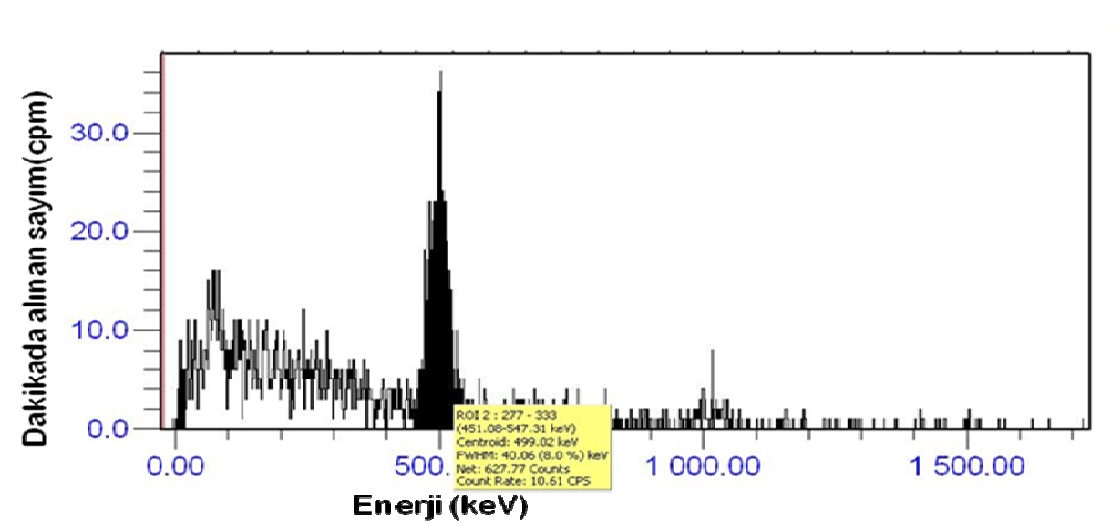
4.5.5 Çok kanallı analizör (MCA)

Radyonüklidik safsızlıkların analizi ise Çok Kanallı Analizör ile yapılmıştır. Çok kanallı analizör, alfa, beta ve gama ışın detektörleri ile enerji değişimine bağlı olarak voltaj değişikliklerini belirleyen bir cihazdır.

Foton dedeksiyonu, elektromanyetik radyasyon ve detektör elektronların arasındaki etkileşime dayanır. α, β ve γ ışınları ile detektör malzemesi arasındaki etkileşimler, detektördeki enerji madde kaybına bağlı olarak değişik genlikte elektrik akımı üretir. Çok kanallı analizör analog verileri dijital değerlere çevirir ve bu değerlere karşılık gelen kanallardaki rakamsal değerleri ekler. Sonuçta elde edilen enerji spektrumu, enerjinin fonksiyonu olarak dedekte edilen radyasyonun olası dağılımıdır. Şekil 4.6'da kullanılan çok kanallı analizör ve [^{18}F]Flor analizi örneği Şekil 4.7'de verilmiştir. 500 keV civarındaki koyu pik [^{18}F]Floru göstermektedir.

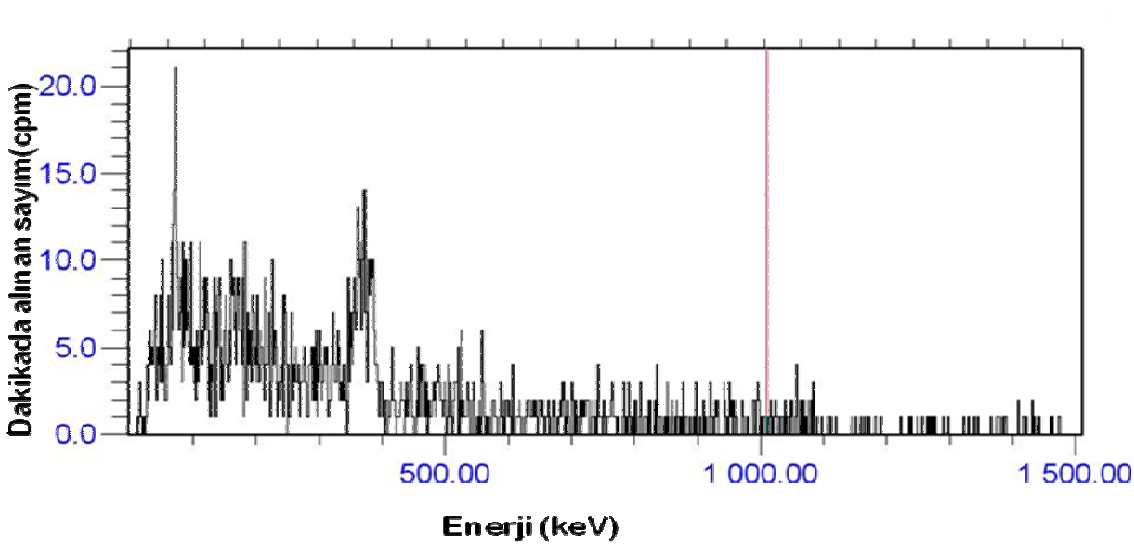


Şekil 4.6 Çok kanallı analizör



Şekil 4.7 Çok kanallı analizör ile [^{18}F]flor analizi

Çok kanallı analizör hiçbir aktivite dedekte edemediğinde ise Şekil 4.8'de görüldüğü gibi analizde koyu bir pike rastlanmaz.



Şekil 4.8 Çok kanallı analizörde safsızlık dedekte edilemediği durumu

5. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlıklar
1) İyonik 2) Radyonüklidik 3) Organik olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Öncelikle uygun yöntemlerle bu safsızlıkların analizi yapılarak miktarları belirlenmiş ve gerekli durumlarda saflaştırma işlemleri uygulanmıştır.

5.1 İyonik Safsızlıklar ve Giderilmesi

Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki iyonik safsızlıklar ve taze $[^{18}O]H_2O$ spesifikasyonları Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Farklı sentez cihazlarından alınan ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki iyonik safsızlık miktarları kullanılan kimyasal maddelere bağlı olarak değişir. Bu nedenle ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerinin iyon analizleri ayrı ayrı yapılmıştır. Analizler için iyon kromatografisi ve atomik absorbsiyon spektrometresi kullanılmıştır. Çizelge 5.1'de ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerinin iyon analizi sonuçları verilmiştir.

Çizelge 5.1 Farklı sentezlerden alınan kullanılmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerinin iyon analizi

Test	**1.Örnek**	**2.Örnek**	**3.Örnek**	**Spesifikasyon mg/mL**
Ca^{2+}	0,0021	0,2110	0,6144	< 1
Mg^{2+}	0,0058	0,2208	0,0374	< 1
Na^{+}	0,0686	2,1672	0,3011	< 2
K^{+}	1,5046	0,2827	4,2481	< 1
Fe^{2+}	0,0856	0,0397	0,0769	< 0,1
NH^{4+}	0,1293	0,2501	0,6654	< 1
Zn^{2+}	0,1937	0,5003	0,0305	< 1

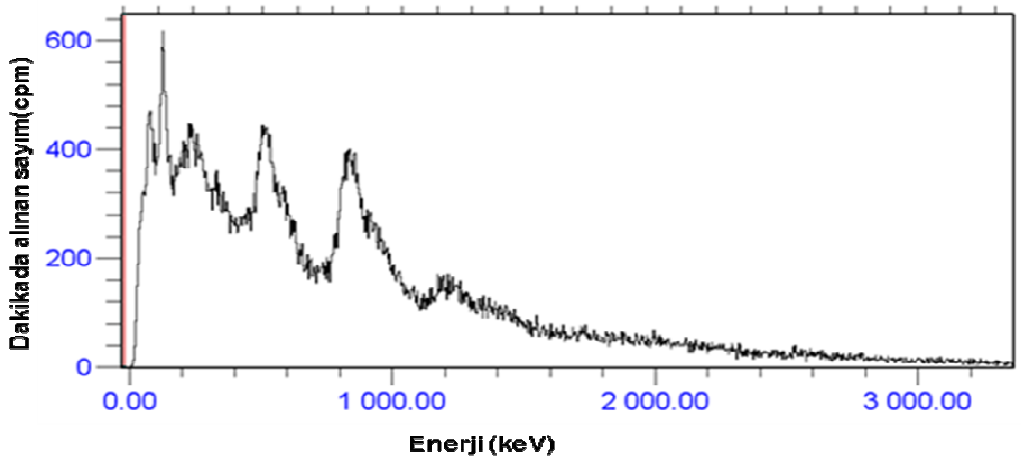
Çizelge 5.1 Farklı sentezlerden alınan kullanılmış [^{18}O]H_2O örneklerinin iyon analizi (devam)

Cu^{2+}	0,0005	0,0345	0,0389	< 1
F^-	0,9158	0,0627	0,5722	< 1
Cl^-	0,6402	0,3085	2,5623	< 1
Br^-	0,1775	0,0977	0,1287	< 1
NO_3^-	0,1284	0,3368	0,4462	< 1
PO_4^{3-}	0,0021	0,0024	0,8975	< 1
SO_4^{2-}	0,1754	0,1391	0,1625	< 1

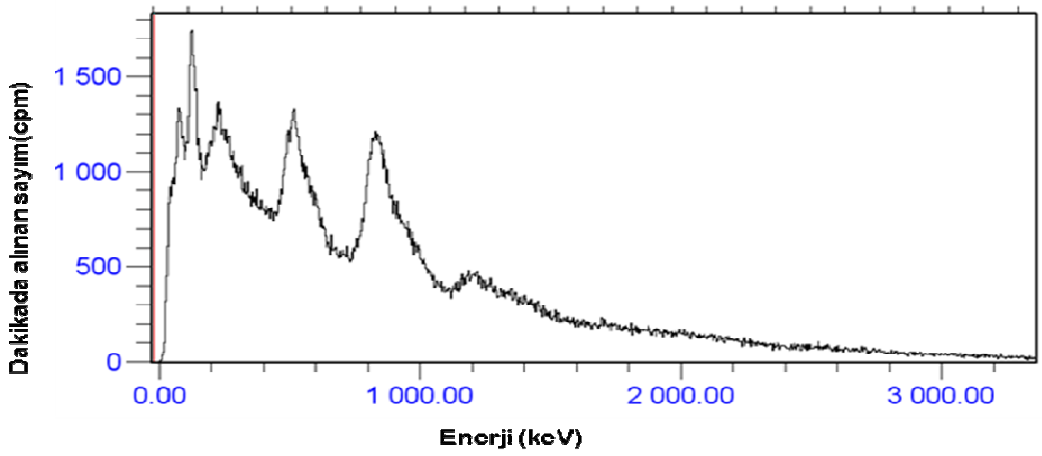
Yapılan analizler sonucu ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinden 1 ve 2 numaralı örneklerin içerdiği iyonik safsızlık miktarları kabul edilebilir seviyelerde olduğu belirlenmiştir. 3 numaralı örnekte ise K^+ ve Cl^- miktarları yüksektir. Ancak uygulanması planlanan katı faz ekstraksiyon (SPE) yönteminde kullanılacak olan iyon değiştirici kolonlar, tuttuğu her iyona karşılık çözeltiye Cl^- ve Na^+ bıraktığı için bu yöntemin kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmüştür. Süreli yayınlar incelendiğinde kullanılmış [^{18}O]H_2O içindeki K^+ iyonu miktarının, taze [^{18}O]H_2O içindeki miktardan daha fazla olmasına karşın bu safsızlığın siklotronda ışınlamaya ya da üretim verimine etki etmediği görülmüştür (Moon vd. 2007). Yapılan diğer çalışmalarda bu safsızlıkları gidermek için bir işlem yapılmamasına karşın ışınlanmış [^{18}O]H_2O ve taze [^{18}O]H_2O ile yapılan üretim verimleri birbirine çok yakın bulunmuştur (Kitano vd. 2001).

5.2 Radyonüklidik safsızlıklar

[^{18}O]H_2O'in [^{18}F]flor üretimi için protonlarla bombardımanı sırasında meydana gelen yan tepkimeler sonucunda yan ürün olarak çeşitli radyonüklidler (^{56}Co, ^{57}Co, ^{109}Cd, ^{52}Mn ve ^{58}Co) oluşur. Bu radyonüklidler [^{18}F]FDG üretimi sırasında QMA kolonda tutulmadan [^{18}O]H_2O ile atık olarak alınır. Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki radyonüklidik safsızlıkların belirlenmesi amacıyla çok kanallı analizör ile ışınlanmış [^{18}O]H_2O'in analizi yapılmıştır. Farklı sentezlerden alınan sonuçlar Şekil 5.1'de verilmiştir.



(a)



(b)

Şekil 5.1 Farklı sentez cihazlarından alınan kullanılmış [^{18}O]H_2O'in radyonüklidik saflık analizi a) GE-Fx sentez cihazından alınan örnek b) Synthera sentez cihazından alınan örnek

Sonuçlardan görüldüğü gibi radyonüklidik safsızlık göstergesi olan hiçbir koyu pike rastlanmamıştır.

5.3 Organik Safsızlıklar ve Giderilmesi

Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik safsızlıkları ve miktarlarını belirlemek için ilk olarak ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerinin gaz kromatografi analizi yapılmıştır, sonuçlar Çizelge 5.2'de verilmiştir.

Çizelge 5.2 Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerinin gaz kromatografi sonuçları

ppm	Aseton	Etanol	Asetonitril
1.Örnek	35000	50000	5000
2.Örnek	900	50	5500
3.Örnek	-	1000	30
4.Örnek	400	-	30
5.Örnek	-	300	5500

Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki bu safsızlıkları gidermek için uygulanan yöntemler aşağıda sıralanmıştır.

1) Ozonlama
2) Ultrasonikasyon
3) UV ışınlaması
4) Damıtma
5) Ozonlama-Damıtma ardışık işlemi
6) Ultrasonikasyon-Damıtma ardışık işlemi
7) Ultrasonikasyon-Ozonlama eşanlı işlemi

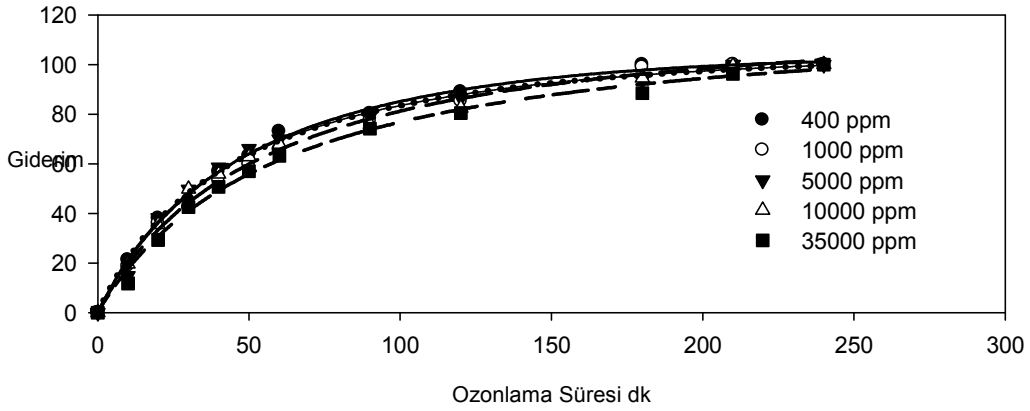
Bu yöntemlerin organik madde giderimine etkisini belirlemek için ilk olarak model çözeltiler hazırlanmış ve işlemler bu çözeltilere uygulanmıştır. Model çözeltilerin derişimleri ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlık oranlarında hazırlanmıştır.

5.3.1 Ozonlama

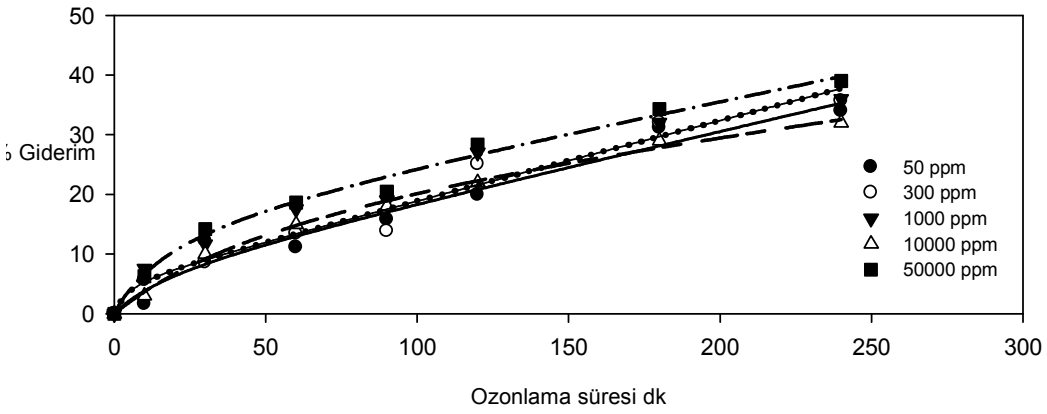
Ozonlama işleminde değişik parametreler incelenmiştir. Bunlar; ozonlama süresi, başlangıç derişimi, ozonlamadan sonra bekletme süresi ve sıcaklıktır.

Ozonlama süresi ve başlangıç derişimi

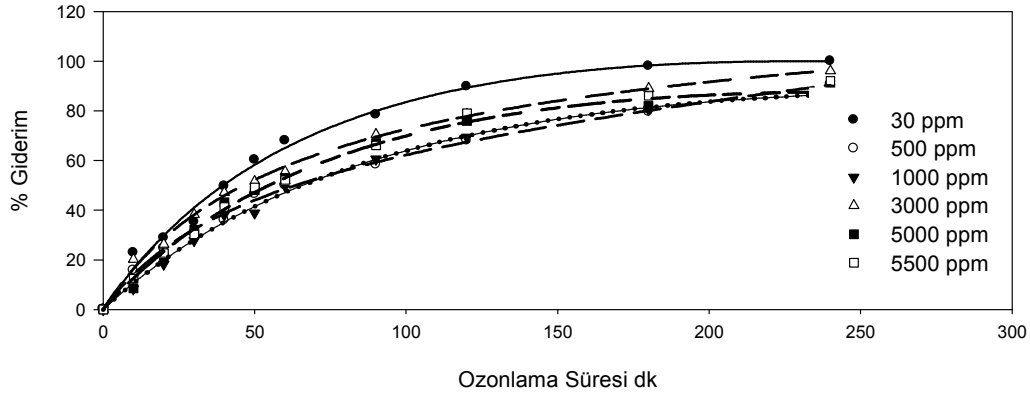
Ozonlama işleminin organik madde giderimine etkisini görmek için ilk olarak organik safsızlıkları tek tek içeren model çözeltiler hazırlanmış ve ozonlama işlemi uygulanmıştır. Bu işlemde model çözeltiler içindeki organik maddeler tamamen giderilinceye kadar ozonlanmıştır. Çalışmalar farklı başlangıç derişimlerindeki çözeltiler için yapılarak başlangıç derişiminin ozonlama işlemine etkisi araştırılmıştır. Sadece aseton, etanol ya da asetonitril içeren farklı başlangıç derişimindeki model çözeltilerin ozonlama işlemi sonuçları Şekil 5.2 - 5.4'de verilmiştir.



Şekil 5.2 Ozonlama yöntemi ile aseton giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi



Şekil 5.3 Ozonlama yöntemi ile etanol giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi

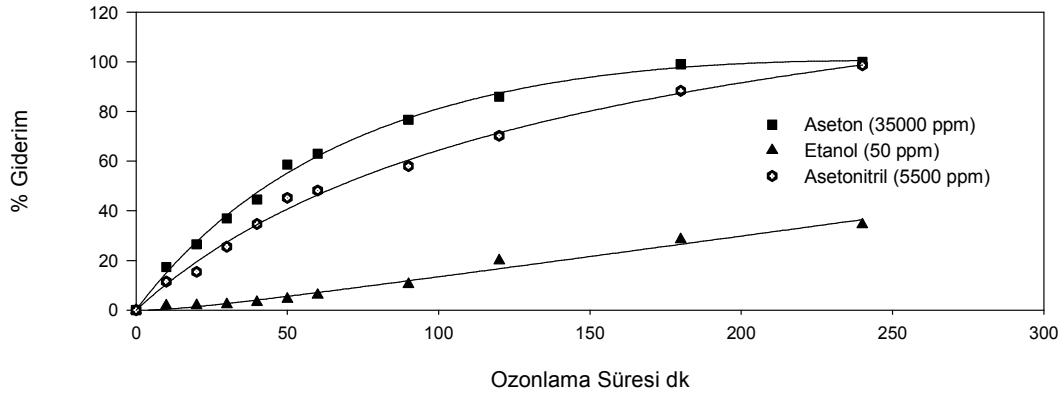


Şekil 5.4 Ozonlama yöntemi ile asetonitril giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi

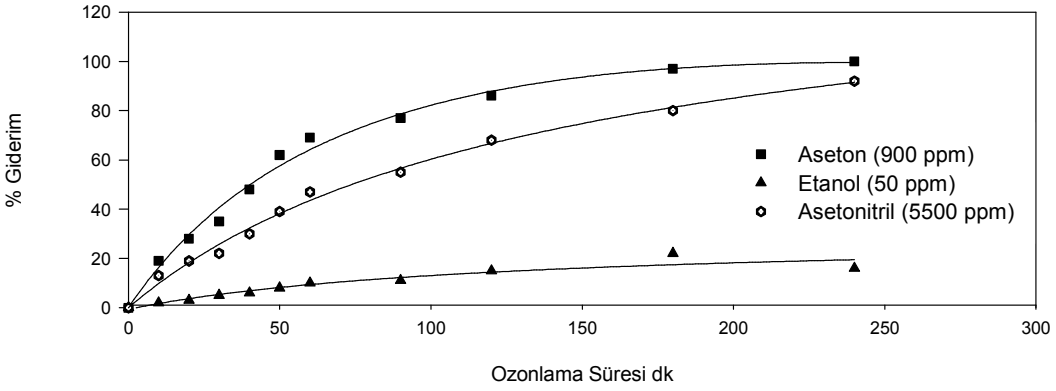
Sonuçlar incelendiğinde aseton için başlangıç derişiminin organik madde giderimini büyük ölçüde etkilemediği görülmüştür. 4 saat ozonlama işlemi ile 400 - 35000 ppm derişiminde aseton içeren çözelti içindeki asetonun tamamı giderilebilmektedir. Farklı başlangıç derişimlerinde hazırlanan asetonitril çözeltilerinin ozonlama işlemi sonuçları incelendiğinde asetonitril gideriminin asetona göre daha yavaş olduğu gözlenmiştir. 50 dk sonunda asetonitril giderimi % 50 civarında iken, aseton giderimi % 60-70'e kadar çıkmıştır.

Başlangıç derişimi aseton gideriminde olduğu gibi asetonitril giderimini de belirgin olarak etkilememiştir. Etanol için elde edilen sonuçlar incelendiğinde ise etanolun aseton ve asetonitrile göre daha yavaş giderildiği gözlemlenmiştir. Bu durum süreli yayınlarda belirtildiği gibi alkollerin suda çözünmüş halde bulunmalarına bağlı olarak ozon gibi elektrofillere ulaşmasının zor olmasından kaynaklanmaktadır (Masten and Davies 1994). 4 saat ozonlama işlemi sonunda etanolun % 30-40 civarında giderildiği saptanmıştır.

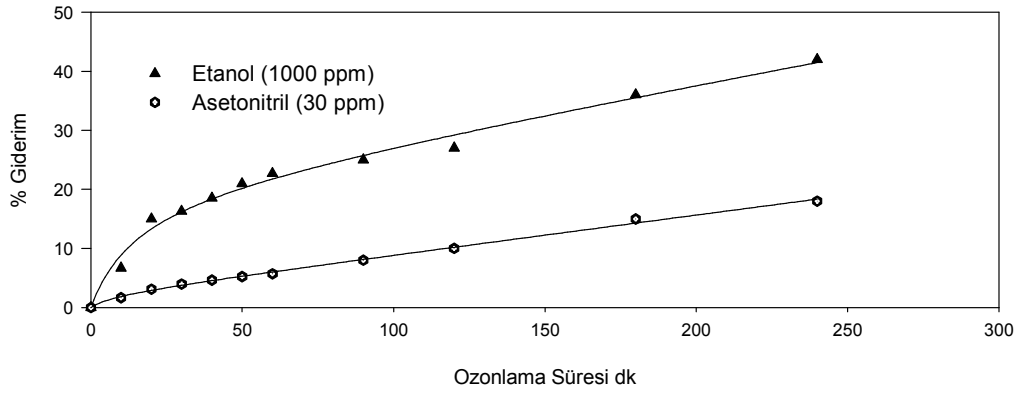
Organik safsızlıkların tek tek ozonlanması incelendikten sonra üç organik safsızlığı da içeren model çözeltiler hazırlanmış ve 4 saat süreyle bu çözeltiler ozonlanmıştır. Model çözelti içindeki safsızlık miktarları ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlık miktarlarına benzer hazırlanmıştır, elde edilen sonuçlar Şekil 5.5 - 5.9'da verilmiştir.



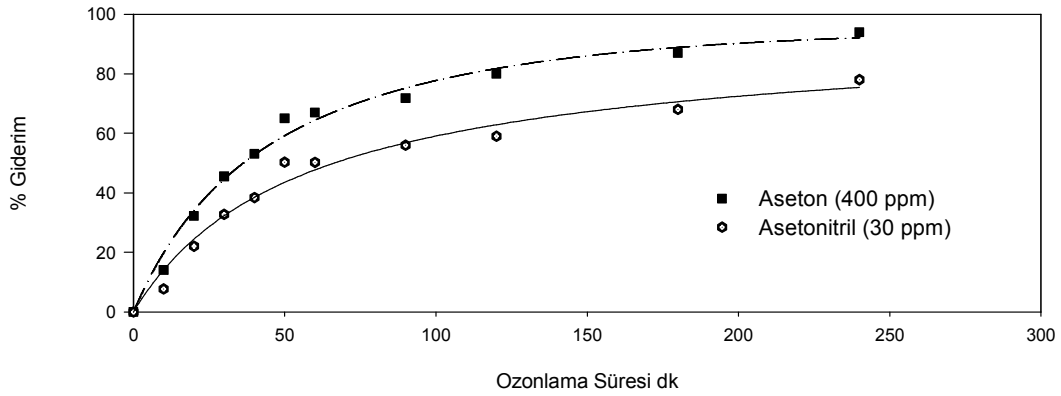
Şekil 5.5 Örnek 1 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi



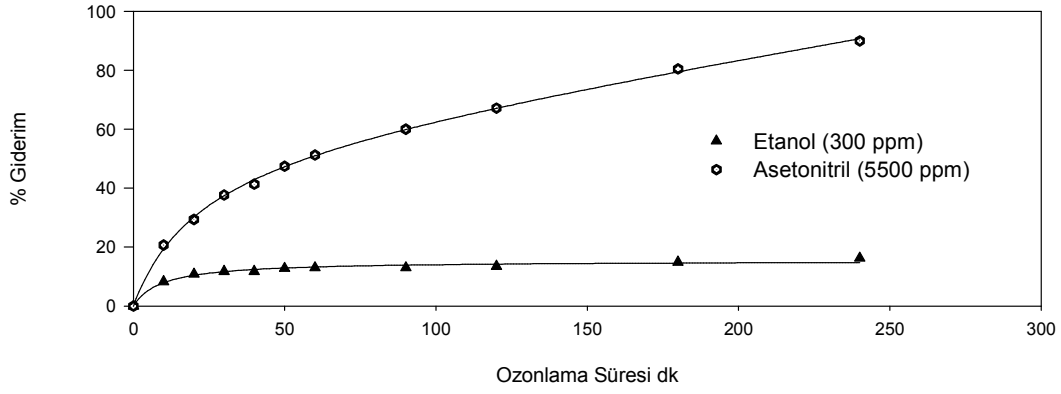
Şekil 5.6 Örnek 2 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.7 Örnek 3 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.8 Örnek 4 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi



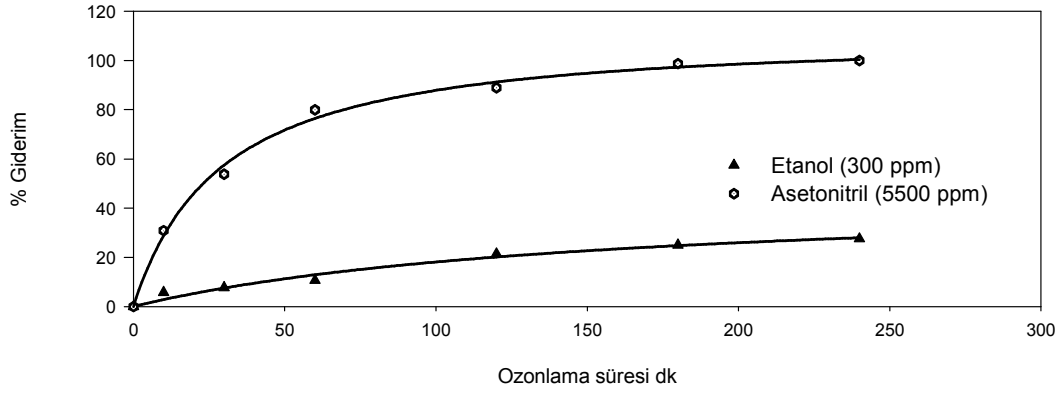
Şekil 5.9 Örnek 5 için ozonlamanın organik madde giderimine etkisi

Organik maddeleri tek tek içeren model çözeltilerde organik madde giderimi ile üç organik safsızlığı da içeren model çözelti içindeki giderimler karşılaştırıldığında aseton ve asetonitril için % giderim değerlerinde bir fark olmadığı söylenebilir; ancak Şekil 5.7'de verilen etanol ve asetonitrilin birlikte içeren çözeltide organik madde gideriminde, etanol miktarı asetonitril miktarından çok fazla iken asetonitril gideriminin düşük olduğu gözlenmiştir.

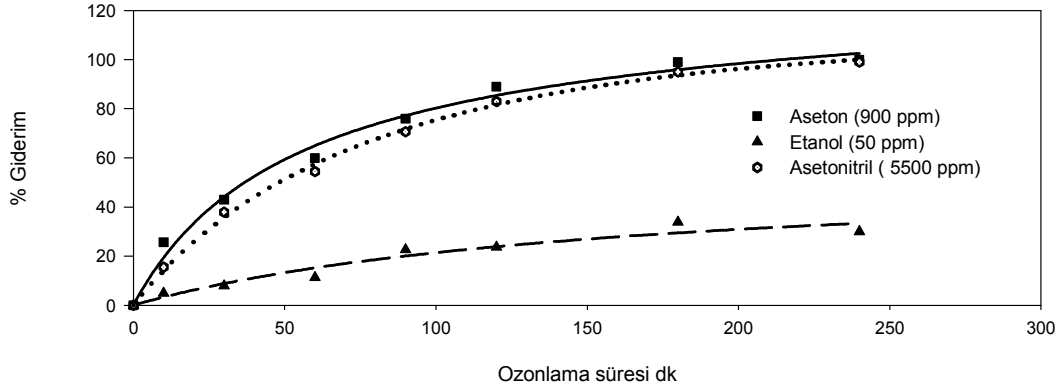
Yapılan deneyler sonucunda ozonlama işleminin organik madde gideriminde oldukça etkili olduğu görülmüştür. Ozonlama işlemi sonucu organik maddelerin oksidasyonu ile CO_2 ve H_2O gibi ürünlerin oluştuğu bilinmektedir (Asti *vd.* 2007). Oluşan H_2O, $[^{18}O]H_2O$ içindeki % O-18 miktarını azaltacağı için, en uygun ozonlama süresi belirlenmelidir. Bunu belirlemek için Fawdry (2004) çalışmasında yararlandığı gravimetrik analiz yöntemi uygulanmıştır. Üç farklı ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneği 4 saat boyunca ozonlanmış ve belirli sürelerde örnek alınarak organik safsızlıklar için gaz kromatografi analizi ve % O-18 miktarı için gravimetrik analiz uygulanmıştır. Gravimetrik analiz yöntemi için örnek bir hesaplama taze $[^{18}O]H_2O$ örneği için yapılmış ve EK 3 de verilmiştir.

Yapılan üç çalışma için organik madde giderimi Şekil 5.10'da gravimetrik analiz sonuçları ise Çizelge 5.3'de verilmiştir.

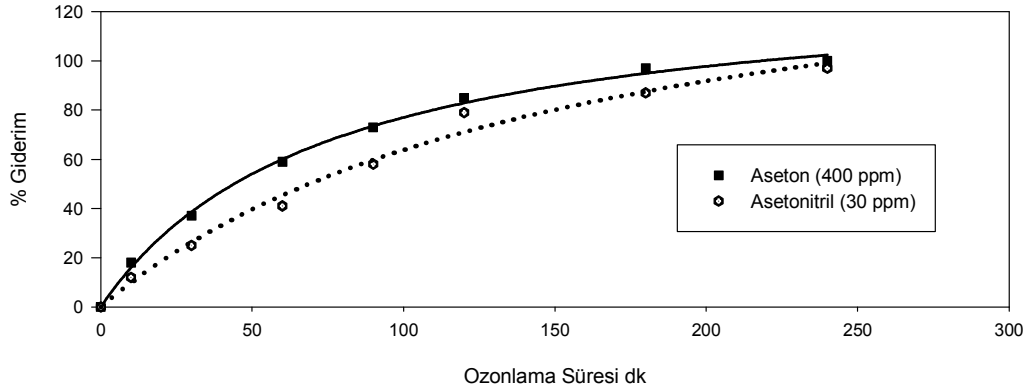
a)



b)



c)



Şekil 5.10 Üç farklı ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğinin ozonlama işlemi sonuçları a)1.örnek b) 2.örnek c) 3.örnek

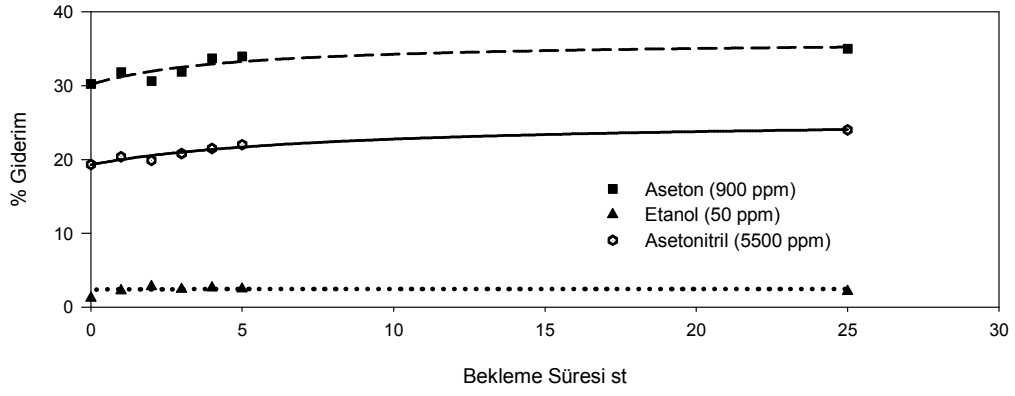
Çizelge 5.3 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin ozonlama işlemi öncesi ve sonrası gravimetrik analiz sonuçları

% O-18	Işınlanmış [^{18}O]H_2O	Ozonlama Süresi (dk)					
		10	30	60	120	180	240
1.Örnek	90,16	90,15	87,18	88,76	89,98	87,18	81,21
2.Örnek	92,3	90,37	90,42	89,32	86,69	84,93	78,79
3.Örnek	88,9	86,62	88,37	86,45	84,52	85,40	79,62

Sonuçlar incelendiğinde % O-18 miktarının azalmaması için en uygun ozonlama süresinin 10 dakika olduğuna karar verilmiştir, ancak 10 dakika ozonlama işlemi ile organik maddelerin tümü giderilememiştir. Bu nedenle ozonlama işleminin diğer yöntemlerle birleştirilerek uygulanması gerektiği düşünülmüştür.

Ozonlama işleminden sonra bekletme süresinin safsızlık giderimine etkisi

Ozonlama işleminden sonra bekletme süresinin organik madde giderimi üzerindeki etkisini görmek amacıyla hazırlanan model çözeltiler 10 dk ozonlanarak 24 saat boyunca bekletilmiş, sonuçlar Şekil 5.11'de verilmiştir.



Şekil 5.11 Ozonlama işleminden sonra bekletme süresinin organik madde giderimine etkisi

Ozonlama işleminden sonra bekletme süresinin artması ile organik safsızlıkların gideriminde belirgin bir değişim olmadığı gözlenmiştir.

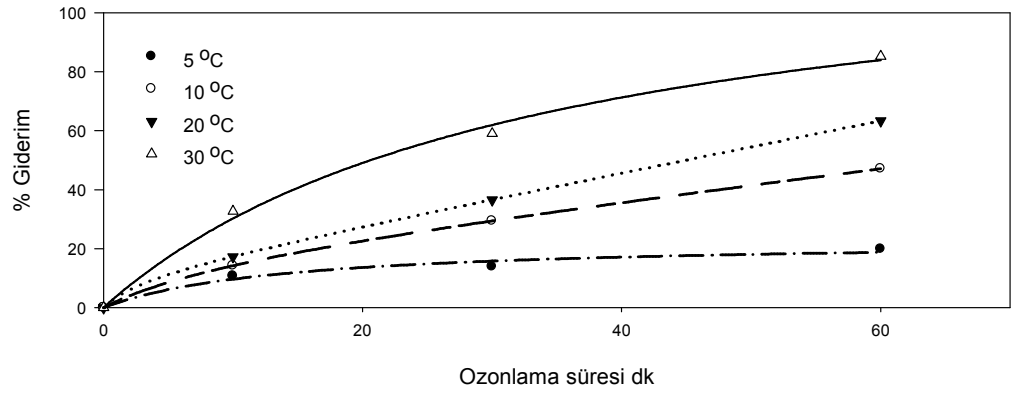
Asti vd. (2007) yaptıkları çalışmada kullanılmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıkları okside etmek için ozonlama işlemi uygulamışlardır. 10 dakika ozonlama işleminden sonra 8-18 saat arası bekletmişlerdir. Manojlovic vd. (2007) ise yaptıkları çalışmada atık su içindeki fenolü gidermek için ozonlama işlemini kullanmışlardır. Atık su örneğine ozonlama işlemini uyguladıktan hemen sonra ve işlemden 24 saat sonra fenol miktarı belirlenmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında bekletme işleminden sonraki fenol miktarının işlemden hemen sonraki fenol miktarına göre daha az olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada elde edilen bulguların süreli yayınlar ile uyumlu olmadığı saptanmıştır.

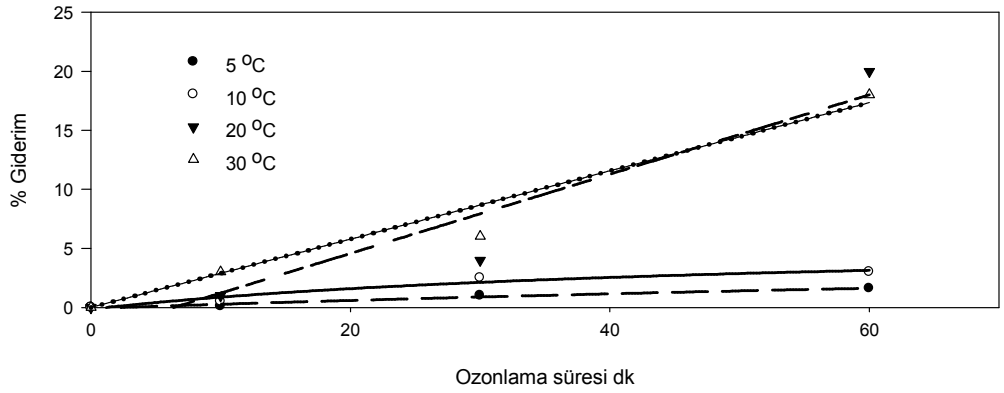
Sıcaklık Etkisi

Ozonlama işleminde sıcaklığın organik madde giderimine etkisini belirlemek için hazırlanan model çözeltiler 5^{o}C, 10^{o}C, 20^{o}C ve 30^{o}C'da 1 saat süreyle ozonlanmıştır.

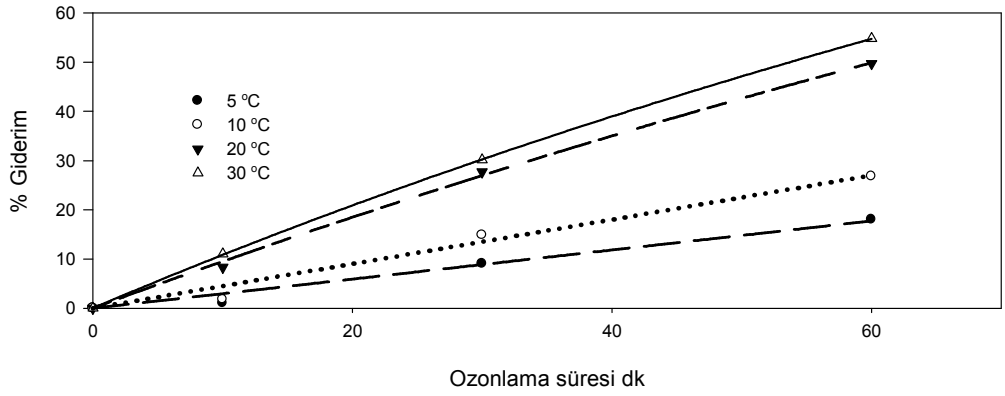
Şekil 5.12'de 5000 ppm aseton içeren, Şekil 5.13'de 1000 ppm etanol içeren, Şekil 5.14'de ise 1000 ppm asetonitril içeren model çözeltilerin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları verilmiştir.



Şekil 5.12 Sadece aseton içeren model çözeltinin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları



Şekil 5.13 Sadece etanol içeren model çözeltinin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları



Şekil 5.14 Sadece asetonitril içeren model çözeltinin değişik sıcaklıklarda ozonlama işlemi sonuçları

Sonuçlar incelendiğinde düşük sıcaklıklarda yapılan ozonla oksidasyon işleminin, yüksek sıcaklıklarda yapılan işlemlerle karşılaştırıldığında daha düşük bir giderim sağladığı belirlenmiştir. Aseton ve asetonitril için en iyi giderim 30^{o}C'da sağlanmıştır, ancak 30 ^{o}C'da yapılan deneylerde organik maddelerin buharlaşması söz konusu olduğu için bu sıcaklıkta yapılan deneylerin ozonla oksidasyon sonucu ile değil de sıcaklık artışı ile maddelerin buharlaşması sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bu yüzden aynı derişimde safsızlık içeren model çözeltiler 30^{o}C'da hiçbir işlem uygulanmadan ağzı açık olarak bir saat süresince bekletilmiş ve GC analizi yapılmıştır. Analiz sonuçları, ağzı

açık olarak 30^{o}C'da bekletilen numuneler içindeki organik madde miktarlarında azalma olduğunu göstermiştir.

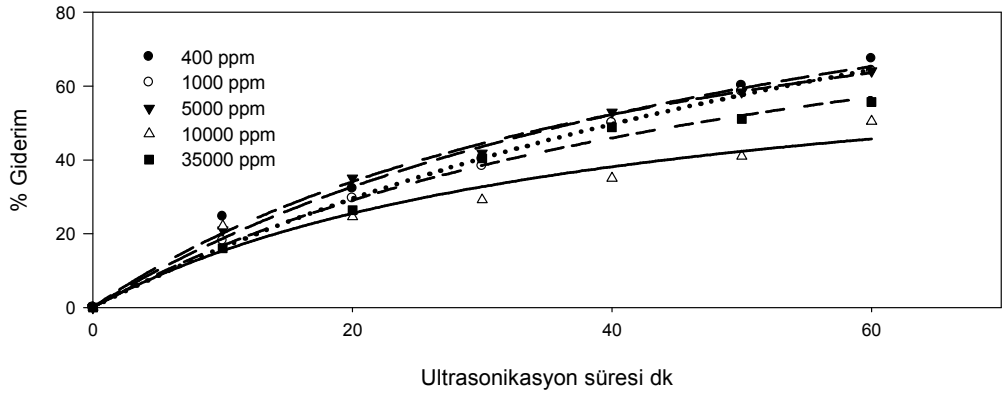
5^{o}C'da yapılan deneylerde ise giderim oldukça düşük olmuştur. Etanol için ise en iyi giderim 20^{o}C'de gerçekleşmiş ve en düşük giderimin olduğu sıcaklık ise 10^{o}C'dir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak üç organik bileşiğin ozonlama işlemi için en uygun sıcaklık 20^{o}C olarak belirlenmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda sıcaklık arttıkça ozonun suda çözünürlüğünün azaldığı ve kararsız duruma geçtiği belirtilmektedir, ancak sıcaklık değişiminin ozonun oksidasyon gücüne etki etmediği belirtilmiştir (EPA 815-R-99-014). Yaptığımız çalışmada ise sıcaklık düşüşünün organik maddelerin oksidasyonunu oldukça azalttığı saptanmıştır.

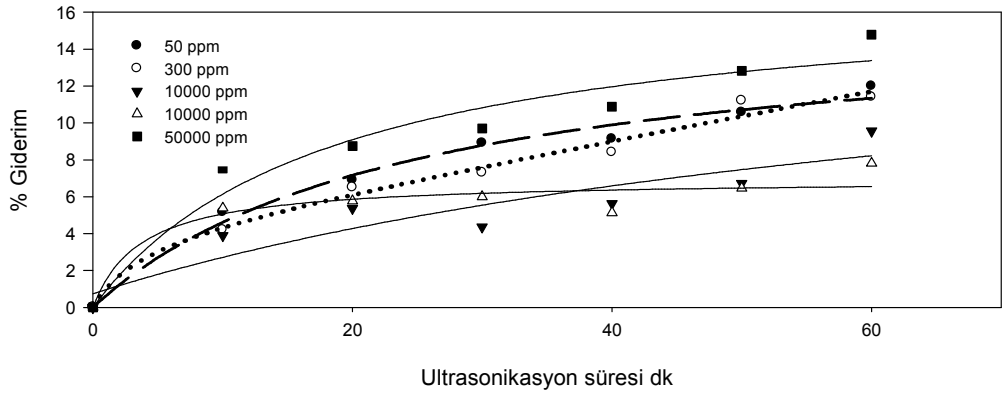
5.3.2 Ultrasonikasyon

Ultrasonikasyon yöntemi ışınlanmış [^{18}O]H_2O'in saflaştırılması için ilk kez denenmiştir. Ultrasonikasyon işlemi için de ozonlama işleminde olduğu gibi önce model çözeltilerle çalışılmış ve uygun koşullar belirlendikten sonra bu koşullarda yöntem ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerine uygulanmıştır. İlk olarak organik safsızlıkları tek tek içeren model çözeltiler hazırlanmış ve bir saat boyunca ultrasonikasyon işlemi uygulanmıştır. Yapılan ilk çalışmada sıcaklık artışı çok olduğu için bütün deneyler su-buz banyosunda, sıcaklık 20-25^{o}C'da tutularak gerçekleştirilmiştir. Sıcaklık kontrolü zor olduğu için ultrasonikasyon işlemi örneklere birer saat boyunca uygulanmıştır.

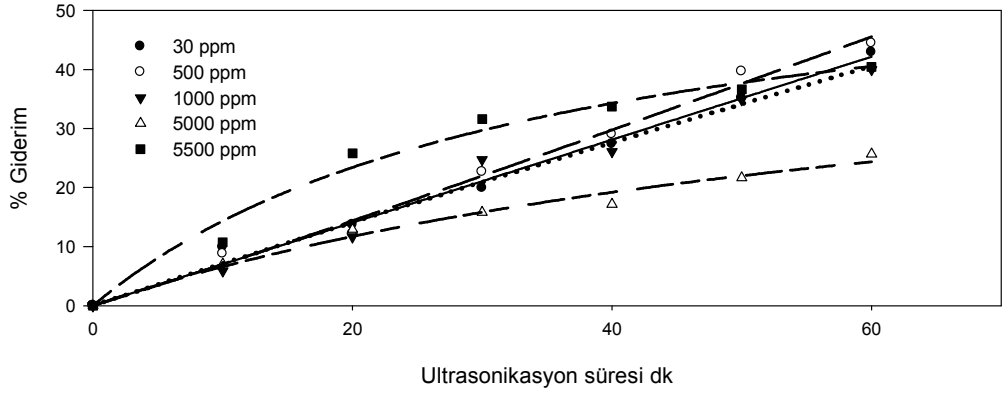
Çalışmalar 50 mL lik örneklerle yapılmış, elde edilen sonuçlar Şekil 5.15 - 5.17'de verilmiştir.



Şekil 5.15 Ultrasonikasyon yöntemi ile aseton giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi

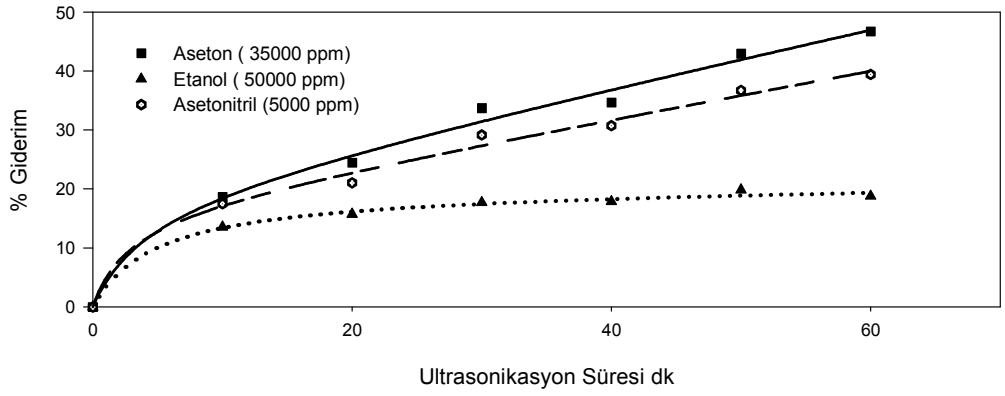


Şekil 5.16 Ultrasonikasyon yöntemi ile etanol giderimine süre ve derişimin etkisi

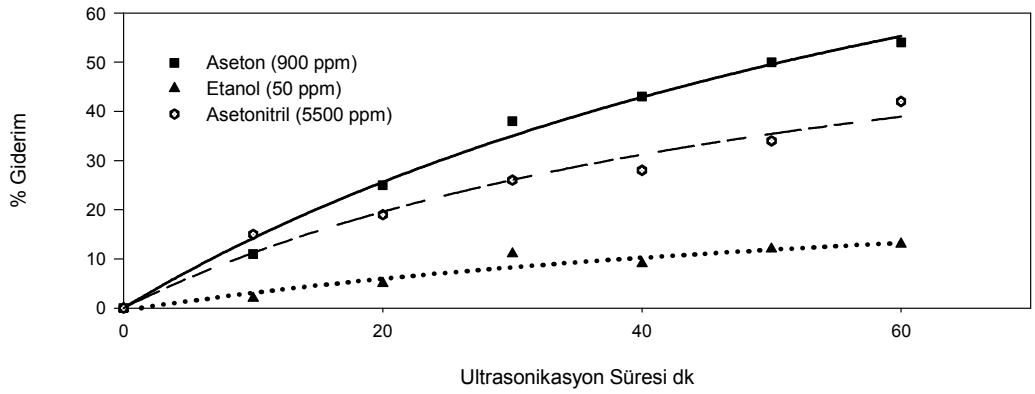


Şekil 5.17 Ultrasonikasyon yöntemi ile asetonitril giderimine süre ve derişimin etkisi

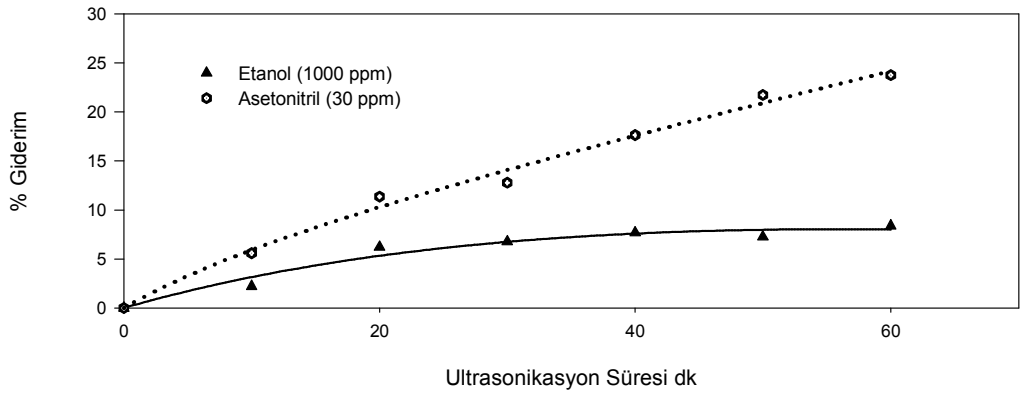
Organik maddelerin tek tek giderimi incelendikten sonra ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlık miktarlarına benzer miktarda safsızlık içeren model karışım çözeltiler hazırlanmış ve bir saat ultrasonikasyon işlemi uygulanmıştır. Sonuçlar Şekil 5.18 - 5.22'de verilmiştir.



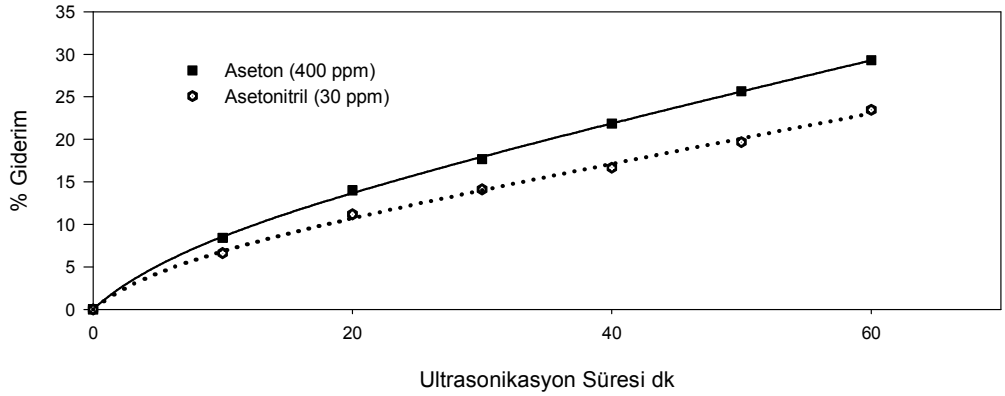
Şekil 5.18 Örnek 1 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi



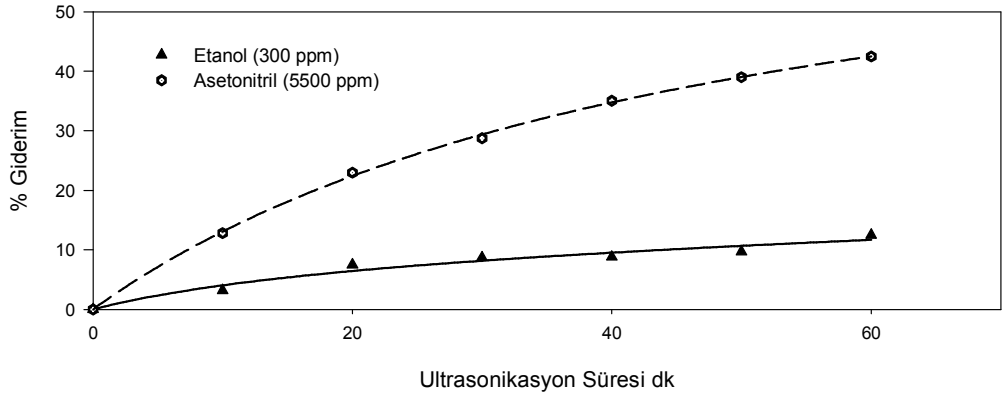
Şekil 5.19 Örnek 2 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.20 Örnek 3 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.21 Örnek 4 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.22 Örnek 5 için ultrasonikasyonun organik madde giderimine etkisi

Şekil 5.15 incelendiğinde aseton giderimi için ultrasonikasyon yönteminde başlangıç derişiminin giderime etkisi olmadığı söylenebilir. Bir saat ultrasonikasyon işlemi sonunda 400 ppm asetonun % 70'i giderilmiştir. 35000 ppm başlangıç derişimindeki asetonun ise bir saat ultrasonikasyon sonunda % 55'i giderilmiştir, ancak 10000 ppm başlangıç derişimindeki aseton çözeltisindeki giderim incelendiğinde ise bir saat ultrasonikasyon işlemi sonucu asetonun % 50'sinin giderildiği görülmüştür. Bu sonuçlardan yola çıkılarak başlangıç derişimi ile aseton gideriminin belirgin şekilde değişmediği belirlenmiştir. Üç safsızlığı da içeren model çözeltiler içindeki aseton giderimi, sadece aseton içeren model çözeltilerle karşılaştırıldığında, daha düşük olduğu gözlenmiştir. 35000 ppm aseton içeren model çözelti içindeki aseton giderimi 1 saat ultrasonikasyon işlemi sonunda % 55 iken (Şekil 5.15) üç safsızlığı da içeren model çözelti içindeki (Şekil 5.20) giderim % 45 civarındadır. Aynı şekilde 1000 ppm aseton içeren çözeltideki aseton giderimi % 65 iken (Şekil 5.15), üç safsızlığı da içeren çözeltideki (Şekil 5.21) aseton giderimi % 55'dir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak ultrasonikasyon yönteminde etanol ve asetonitrilin varlığı aseton giderimini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılabilir.

Şekil 5.16 incelendiğinde etanol gideriminin asetona oranla daha yavaş gerçekleştiği görülmektedir. Elde edilen sonuçlar etanol gideriminin başlangıç derişimi ile doğrudan ilgili olmadığını göstermiştir. 50 ppm derişimindeki etanol çözeltisine bir saat ultrasonikasyon işlemi uygulanmasıyla % 12 değerinde giderim elde edilirken, 10000 ppm etanol için % 8, 50000 ppm etanol çözeltisi için ise % 15 değerinde giderim elde edilmiştir. Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlıklara benzer hazırlanan karışım model çözeltiler içinde (Şekil 5.18-5.22) etanol giderimi incelendiğinde de etanol gideriminin yavaş gerçekleştiği gözlenmiştir. Üç safsızlığı da içeren model çözeltiye bir saat ultrasonikasyon işlemi uygulanmasıyla elde edilen Şekil 5.18'de etanol gideriminin % 20 olduğu görülmektedir. Aynı derişimde sadece etanol içeren model çözelti (Şekil 5.16) için bu değer % 15 idi. 50 ppm sadece etanol içeren çözeltide ise bir saat ultrasonikasyon işlemi ile giderim % 12 iken, üç safsızlığı da içeren çözeltide de bu değer aynıdır. Şekil 5.20 ve 5.22 incelendiğinde de sadece etanol içeren çözeltiler ve üç safsızlığı da içeren çözeltilere bir saat ultrasonikasyon işlemi uygulanmasıyla elde edilen giderim değerlerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür.

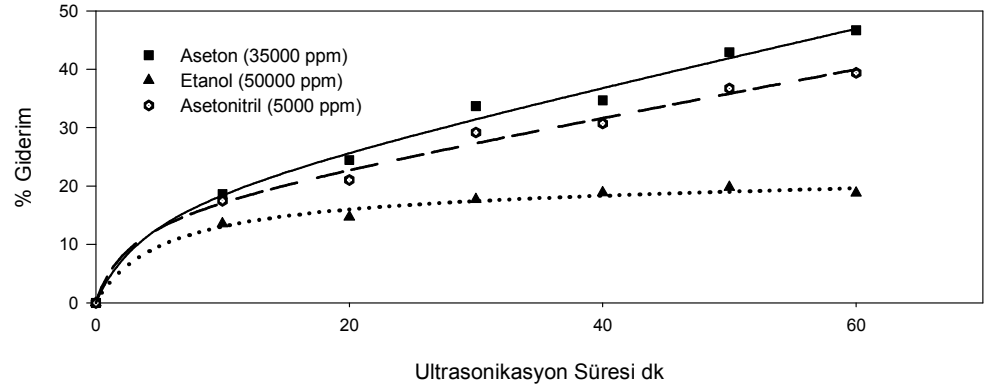
Asetonitril giderimi (Şekil 5.17) incelendiğinde de aseton ve etanol gideriminde olduğu gibi başlangıç derişimi ile asetonitril giderimi belirgin bir şekilde değişmemektedir. 30 ppm başlangıç derişimindeki asetonitril çözeltisine bir saat ultrasonik işlemi uygulandığında asetonitril giderimi % 45 olmaktadır. Başlangıç derişimi 5500 ppm değerine çıktığında giderim % 40'a düşmektedir. Ancak en düşük giderim (% 25) 5000 ppm başlangıç derişimindeki çözelti ile elde edilmiştir.

Üç safsızlığı da içeren model çözeltilerde elde edilen giderimler incelendiğinde 5000 ppm derişiminde asetonitril içeren karışım halindeki çözeltide (Şekil 5.19) giderim % 40 civarındadır. Bu değer sadece asetonitril içeren çözeltide (Şekil 5.17) elde edilen sonuç ile aynıdır; ancak bu durum ikili karışımlar için değişmektedir. Sadece 30 ppm derişiminde asetonitril içeren (Şekil 5.17) çözeltide giderim % 45 iken Etanol ve asetonitril içeren model çözeltide (Şekil 5.20) asetonitril giderimi % 25 civarında kalmıştır. Aseton ve asetonitril içeren model çözeltideki (Şekil 5.21) asetonitril giderimi incelendiğinde ise % 25 civarında olduğu görülmüştür. Aynı derişimde sadece aseton içeren çözeltideki (Şekil 5.17) giderim ise % 45'dir.

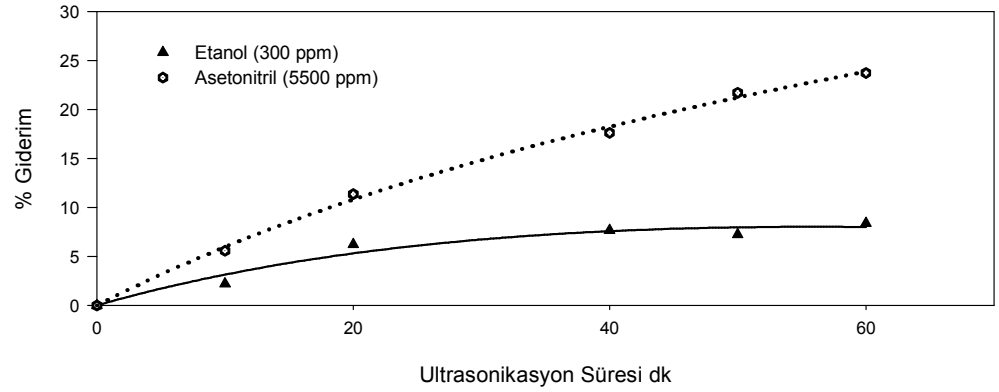
Bulgular ultrasonikasyon yönteminin organik madde gideriminde etkili olduğunu göstermiştir.

Ultrasonikasyon işlemi ile oluşan hidroksil radikallerinin hidrojenle birleşmesi ile su oluşur (Beckett and Hua 2001). Oluşan su ozonlama işleminde olduğu gibi % O-18 miktarını azaltacağı için ultrasonikasyon işlemi sonucu ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki % O-18 miktarı belirlenmelidir. Bunu belirlemek için ozonlama işleminde olduğu gibi gravimetrik analiz yöntemi (Fawdry 2004) uygulanmıştır. Üç farklı ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneğine bir saat boyunca ultrasonikasyon işlemi uygulanmış ve belirli sürelerde örnek alınarak organik safsızlıklar için gaz kromatografi analizi ve % O-18 miktarı için gravimetrik analiz uygulanmıştır. Yapılan üç çalışma için organik madde giderimi Şekil 5.23'de, gravimetrik analiz sonuçları ise Çizelge 5.5'de verilmiştir.

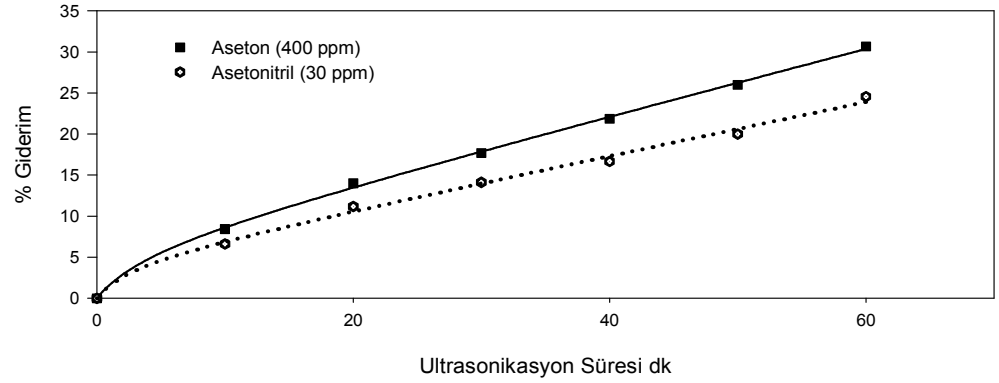
a)



b)



c)



Şekil 5.23 Üç farklı ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğinin ultrasonikasyon işlemi sonuçları a)1.örnek b) 2.örnek c) 3.örnek

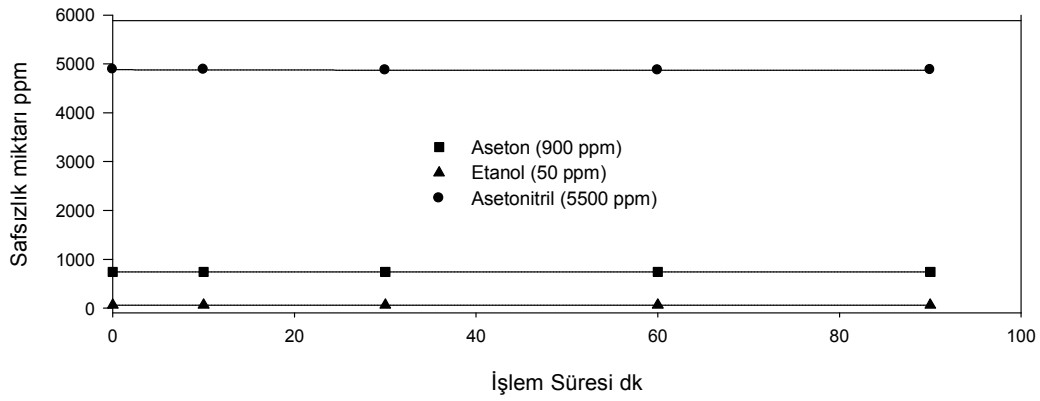
Çizelge 5.4 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin ultrasonikasyon işlemi öncesi ve sonrası gravimetrik analiz sonuçları

% O-18	Işınlanmış O-18	Ultrasonikasyon Süresi (dk)					
		10	20	30	40	50	60
1.Örnek	80,95	78,8	75,32	74,98	73,27	73,51	73,04
2.Örnek	92,11	88,86	88,92	90,69	89,99	89,63	89,52
3.Örnek	89,99	89,28	88,57	88,29	86,45	85,98	85,28

Çizelge 5.4 ve Şekil 5.23 incelendiğinde giderilen organik madde miktarı ne kadar fazla ise % O- 18 miktarı da o kadar azaldığı görülmektedir. Organik madde miktarı az olduğunda % O-18 miktarı büyük bir değişiklik olmadan bir saat ultrasonikasyon işlemi ile organik safsızlıklar giderilebilmektedir; ancak safsızlıkların tümü giderilemediği için ultrasonikasyon işlemine ek olarak başka yöntemler denenmelidir.

5.3.3 UV ışınlaması

Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik safsızlıkları gidermenin bir yolu da UV ışınlamasıdır (Moon vd. 2007). Bu çalışmada organik safsızlıkları gidermek için UV ışınlaması denenmiştir. Bu işlem için üç organik safsızlığı da içeren model çözelti hazırlanarak 90 dk boyunca UV ışınları etkisine bırakılmıştır. Sonuçlar Şekil 5.24'de verilmiştir.



Şekil 5.24 UV ışınlaması sonucu organik madde miktarlarındaki değişim

Sonuçlar incelendiğinde UV ışınlamasının organik madde gideriminde etkili olmadığı görülmüştür. Bunun nedeninin kullanılan UV lamba gücünün düşük olması olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda (Moon vd. 2007) her biri 500 W gücünde üç adet UV lambası kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda kullanılan UV lambası 400 W gücündedir.

5.3.4 Damıtma

Damıtma işlemi için kullanılmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlık miktarlarına benzer miktarda organik madde içeren model çözeltiler hazırlanmış ve damıtma işlemi uygulanmıştır. Model çözeltinin damıtılmasından elde edilen örneklerin gaz kromatografi analizi yapılarak işlemin ne zaman bitirileceğine karar verilmiştir. Damıtma işlemi için 150 mL lik örneklerle çalışılmıştır.

Birinci örnek ile yapılan damıtma işleminin mg/mL cinsinden sonuçları Çizelge 5.5'de, alınan örnek hacimlerine ve % organik madde giderimine göre sonuçları Çizelge 5.6'da verilmiştir. Çizelge 5.6'daki değerler, Çizelge 5.5'deki değerler yardımıyla belirlenmiştir. Örnek hesaplama EK 4'de verilmiştir.

Çizelge 5.5 Örnek 1 için damıtma işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	0,90	0,05	5,50
Birinci örnek (20 mL)	6,15	0,20	36,60
İkinci örnek (20 mL)	0,40	0,11	3,90
Balonda kalan örnek (110 mL)	0,004	0,007	0,11

Çizelge 5.6 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	135		7,5		825	
Birinci örnek (20 mL)	123	93,7	4	56	732	89
İkinci örnek (20 mL)	8	6	2,3	32	78	9,5
Balonda kalan örnek (110 mL)	0,44	0,3	0,8	12	12	1,5

İkinci örnek ile yapılan damıtma işleminin mg/mL cinsinden sonuçları Çizelge 5.7'de, alınan örnek hacimlerine ve % organik madde giderimine göre sonuçları Çizelge 5.8'de verilmiştir.

Çizelge 5.7 Örnek 2 için damıtma işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	0,00	1,00	0,03
Birinci örnek (20 mL)	0,00	5,5	0,2
Balonda kalan örnek (130 mL)	0,00	0,3	0

Çizelge 5.8 Örnek 2 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	0	-	150		4,5	
Birinci örnek (20 mL)	0	-	110	74	4,1	100
Balonda kalan örnek (130 mL)	0	-	39	26	0	

Üçüncü örnek ile yapılan damıtma işleminin mg/mL cinsinden sonuçları Çizelge 5.9'da alınan örnek hacimlerine ve % organik madde giderimine göre sonuçları Çizelge 5.10'da verilmiştir.

Çizelge 5.9 Örnek 3 için damıtma işlemi sonuçları

	Aseton mg/mL	**Etanol mg/mL**	**Asetonitril mg/mL**
Model çözelti (150 mL)	0,4	0	0,03
Birinci örnek (10 mL)	5,6	0	0,39
Balonda kalan örnek (140 mL)	0	0	0

Çizelge 5.10 Örnek 3 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	60		0		4,5	
Birinci örnek (10 mL)	56	100	0		3,9	100
Balonda kalan örnek (140 mL)	0		0		0	

Çizelge 5.5-5.6 incelendiğinde, üç safsızlığı da içeren 150 mL örneğin damıtılmasından elde edilen son örnek (110 mL) içindeki aseton miktarı 4 ppm, etanol miktarı 7 ppm ve asetonitril miktarı 110 ppm değerine düşürülmüştür. Bu durumda 150 mL örneğin % 73'ü (110 mL) tekrar kullanım için uygundur. Çizelge 5.7 - 5.8' de damıtma işlemi sonuçları verilen ikinci örnek etanol ve asetonitril safsızlıklarını içermektedir ve derişimleri oldukça düşüktür. Bu durumda örneğin % 87'si (130 mL) içindeki etanol miktarı 300 ppm değerine düşürülmüş, asetonitril ise tamamen giderilmiştir. Üçüncü örnek ise düşük derişimlerde aseton ve asetonitril içermektedir (Çizelge 5.9 - 5.10). Damıtma işlemi ile bu örneğin % 93'ü safsızlıklardan tamamen temizlenmiş şekilde elde edilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde beklenildiği gibi organik safsızlık miktarı azaldıkça geri dönüşüm % sinin arttığı görülmüştür. Aynı zamanda üç organik safsızlığı içeren çözeltilerin damıtılması işleminde, iki organik safsızlığı içeren model çözeltilere göre daha fazla madde kaybı olmaktadır. Bu da beklenen bir durumdur.

Model çözeltilerin damıtılması işleminde, ilk alınan organik safsızlıkların fazla olduğu örnekler tekrar damıtılarak madde kaybı azaltılabilir.

5.3.5 Ozonlama-damıtma ardışık işlemi

Ozonlama işlemi ile kullanılmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik maddeler tamamen giderilebilmektedir. Gerekli ozonlama süresi çözeltinin içerdiği organik madde miktarına bağlıdır, ancak ozonlama işlemi uzun süre uygulanıp organik maddelerin tamamı okside edildiğinde oluşan su, $[^{18}O]H_2O$ içindeki % O-18 miktarını azaltır. Bu nedenle en uygun ozonlama süresi 10 dakika olarak belirlenmiştir. 10 dakika ozonlama işlemi ile de organik maddelerin tamamı giderilemediği için ozonlama işleminden sonra damıtma işlemi uygulanmış ve organik madde giderimi incelenmiştir. Bu işlem için 150 mL model çözeltilerle çalışılmıştır. Birinci örnek ile yapılan ozonlama-damıtma ardışık işleminin mg/mL cinsinden sonuçları Çizelge 5.11'de alınan örnek hacimlerine ve % organik madde giderimine göre sonuçları Çizelge 5.12'de verilmiştir.

Çizelge 5.11 Örnek 1 için ozonlama- damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	0,90	0,05	5,5
10 dk ozon	0,77	0,05	4,9
Birinci örnek (20 mL)	6,2	0,3	39
Balonda kalan örnek (130 mL)	0,05	0,01	0,32

Çizelge 5.12 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	135		7,5		825	
10 dk ozon	116		7,5		735	
Birinci örnek (20 mL)	106	93,8	6	82	688	95
Balonda kalan örnek (130 mL)	7	6,2	1,3	18	41	5

İkinci örnek ile yapılan ozonlama-damıtma ardışık işleminin mg/mL cinsinden sonuçları Çizelge 5.13'de alınan örnek hacimlerine ve % organik madde giderimine göre sonuçları Çizelge 5.14'de verilmiştir.

Çizelge 5.13 Örnek 2 için ozonlama- damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	-	1	0,03
10 dk ozon	-	0,94	0,028
Birinci örnek (20 mL)	-	5,20	0,18
Balonda kalan örnek (130 mL)	-	0,26	0,004

Çizelge 5.14 Örnek 2 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	-	-	150		4,5	
10 dk ozon	-	-	141		4,2	
Birinci örnek (20 mL)	-	-	104	75	3,6	88
Balonda kalan örnek (130 mL)	-	-	34	25	0,5	12

Üçüncü örnek ile yapılan ozonlama-damıtma ardışık işleminin mg/mL cinsinden sonuçları Çizelge 5.15'de alınan örnek hacimlerine ve % organik madde giderimine göre sonuçları Çizelge 5.16'da verilmiştir.

Çizelge 5.15 Örnek 3 için ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	0,4	0	0,03
10 dk ozon	0,36	0	0,029
Birinci örnek (10 mL)	5,14	0	0,4
Balonda kalan örnek (140 mL)	0	0	0

Çizelge 5.16 Örnek 3 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ozonlama-damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	60		-	-	4,5	
10 dk ozon	54		-	-	4,4	100
Birinci örnek (10 mL)	52	100		-	4	
Balonda kalan örnek (140 mL)	0		-	-		

Yapılan ozonlama işlemi sonuçlarında organik madde gideriminin başlangıç derişimi ile doğrudan ilgili olmadığı belirlenmişti. Bu yüzden 10 dk ozonlama işlemi ile elde edilen % giderim değerleri üç örnekte de birbirine yakın bulunmuştur. 10 dk ozonlama

işleminden sonra yapılan damıtma işlemi ile de organik safsızlıkların tamamına yakını giderilmiştir.

Ozonlama-damıtma ardışık işlemi tek başına damıtma işlemi ile karşılaştırıldığında üç organik safsızlığı da içeren örnekte % geri dönüşüm oranı ozonlama-damıtma ardışık işleminde daha yüksek olmuştur. Çizelge 5.5 incelendiğinde üç safsızlığı da içeren 150 mL örneğin tek başına damıtma işlemi ile % 73'ü (110 mL) aseton miktarı 4 ppm, etanol miktarı 7 ppm ve asetonitril miktarı 110 ppm değerine düşürülmüş şekilde elde edilmiştir. Aynı miktarda safsızlık içeren örneğe 10 dk ozon ardından damıtma işlemi uygulandığında ise ile 150 mL örneğin % 87'si (130 mL) geri kazanılmıştır. Bu örnek içindeki aseton miktarı 50 ppm, etanol miktarı 10 ppm ve asetonitril miktarı 320 ppm dir (Çizelge 5.11). Etanol ve asetonitril ya da aseton ve asetonitril içeren örneklerin geri dönüşümleri incelendiğinde ise tek basına damıtma işlemi ve 10 dk ozonlama ardından damıtma işlemleri arasında bir fark olmadığı söylenebilir.

Etanol ve asetonitril içeren örneğe tek basına damıtma işlemi uygulandığında örneğin % 87'si (130 mL) etanol miktarı 300 ppm değerinde, asetonitril ise tamamen giderilmiş şekilde geri kazanılmıştır. Aynı örneğe 10 dk ozon ardından damıtma işlemi uygulandığında ise geri dönüşüm oranı damıtma işlemindeki gibi % 87 olarak belirlenmiştir. Bu örnek içindeki etanol miktarı 260 ppm, asetonitril miktarı ise 4 ppmdir.

Aseton ve asetonitril içeren örneğe uygulanan tek başına damıtma işlemi ile 10 dk ozonlama ardından damıtma işlemi sonuçları karşılaştırıldığında ise iki işlem sonucunda elde edilen saflaştırılmış örnek miktarları arasında fark olmadığı gözlenmiştir. İki uygulamada da % geri dönüşüm % 93'dür ve safsızlıklar tamamen giderilmiştir.

Bu sonuçlar incelendiğinde safsızlık miktarları yüksek olduğunda ozonlama işlemi ardından damıtma işlemi tek başına damıtma işlemine göre geri kazanım oranı açısından daha uygun olduğu belirlenmiştir. Safsızlık miktarları daha az olduğunda ise iki

uygulama arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir. Safsızlık miktarı az olduğunda tek başına damıtma işlemi uygulamak daha avantajlı olduğu düşünülmektedir.

5.3.6 Ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi

Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki organik maddeler 1 saat ultrasonikasyon işlemi ile büyük ölçüde giderilebilmektedir; ancak gerek işlemin uygulanması sırasında gerçekleşen sıcaklık artışının çok olması gerek oksidasyon ile oluşan suyun % O-18 miktarını azaltması ultrasonikasyon işleminin daha uzun sürelerde uygulanmasına engel olmaktadır. Bir saat ultrasonikasyon işlemi ile de organik maddelerin tamamı giderilemediği için ultrasonikasyon işleminden sonra damıtma işlemi uygulanmıştır. Bu uygulama için 50 mL lik çözeltilere bir saat ultrasonikasyon işlemi uygulandıktan sonra damıtma işlemi yapılmış, mg/mL cinsinde sonuçlar Çizelge 5.17'de, alınan örnek hacmi ve % organik madde giderimine göre damıtma işlemi sonuçları Çizelge 5.18'de verilmiştir.

Çizelge 5.17 Örnek 1 için ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	0,90	0,05	5,5
1 saat ultrasonikasyon	0,45	0,048	4,4
Birinci örnek (20 mL)	3,25	0,28	22
İkinci örnek (20 mL)	0,09	0,07	9
Balonda kalan örnek (110 mL)	0	0	0,3

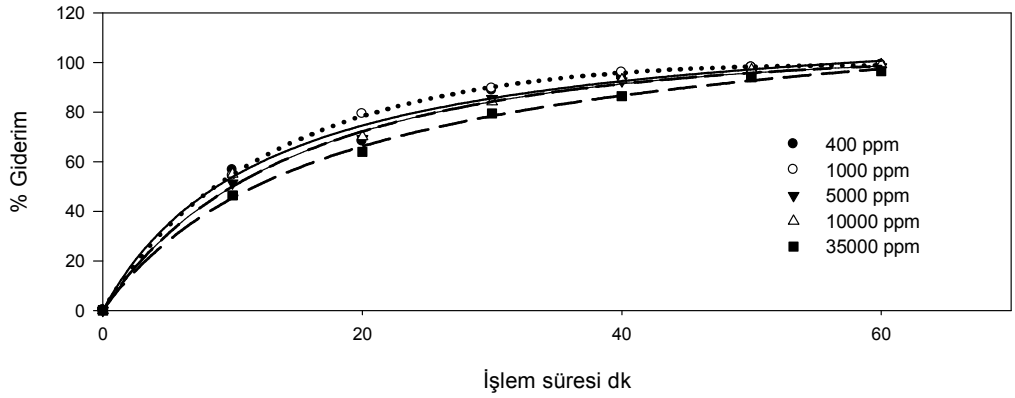
Çizelge 5.18 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	135		7,5		825	
1 saat ultrasonik	67,5		7,2		660	
Birinci örnek (20 mL)	65	97	5,5	80	440	67
İkinci örnek (20 mL)	1,9	3	1,4	20	180	27
Balonda kalan örnek (110 mL)	0		0		34	6

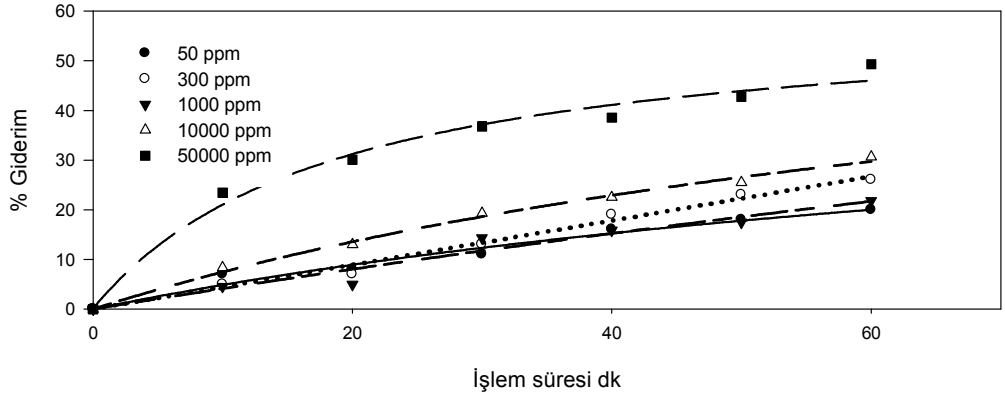
Çizelge 5.17 - 5.18 incelendiğinde bir saat ultrasonikasyon işlemi ardından damıtma işlemi uygulanmasıyla 150 mL örneğin % 73'ü (110 mL) aseton ve etanolden tamamen temizlenmiş, asetonitril miktarı ise 300 ppm değerine düşürülmüş olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlar tek basına damıtma uygulaması sonuçları ile karşılaştırıldığında % geri dönüşüm oranı aynıdır. Kalan safsızlık miktarlarına göre incelendiğinde ise tek basına damıtma işleminde saflaştırılan son örnekte 4 ppm aseton, 7 ppm etanol ve 110 ppm asetonitril bulunmaktadır (Çizelge 5.5). Bir saat ultrasonikasyon işleminin ardından uygulanan damıtma işlemi sonucunda ise aseton ve etanol tamamen giderilmiş asetonitril ise 300 ppm değerine düşürülmüştür. Bu sonuçlara bakılarak ultrasonikasyon işlemi ardından damıtma işlemi uygulamanın hem harcanan enerji açısından hem de zaman kaybından dolayı dezavantajı vardır.

5.3.7 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlem

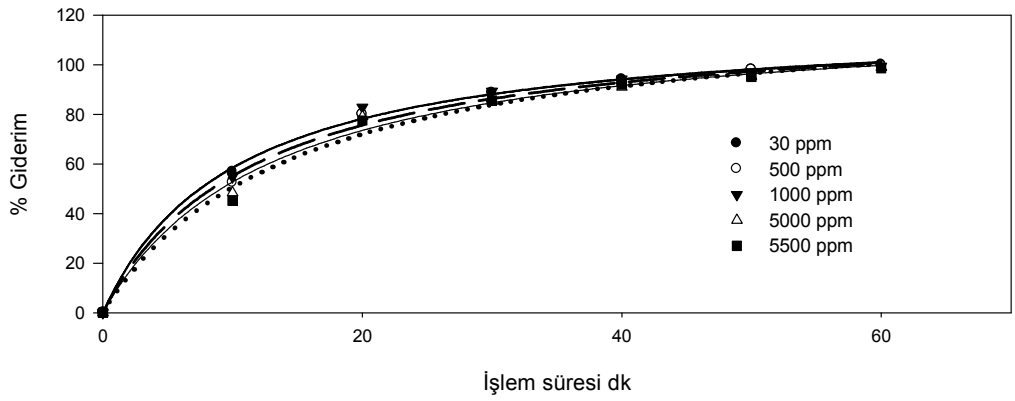
Yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi (Naffrechoux 2000) oksidasyon proseslerinin birlikte uygulanması organik madde giderimini hızlandırmaktadır. Kullanılmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik safsızlıkların giderilmesi için bu birleştirilmiş yöntemlerden ozonlama ve ultrasonikasyon yöntemleri birlikte denenmiştir. İlk olarak organik safsızlıkları tek tek içeren model çözeltiler hazırlanmış ve bir saat boyunca ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi uygulanmıştır, sonuçlar Şekil 5.25 – 5.27'de verilmiştir.



Şekil 5.25 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile aseton giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi

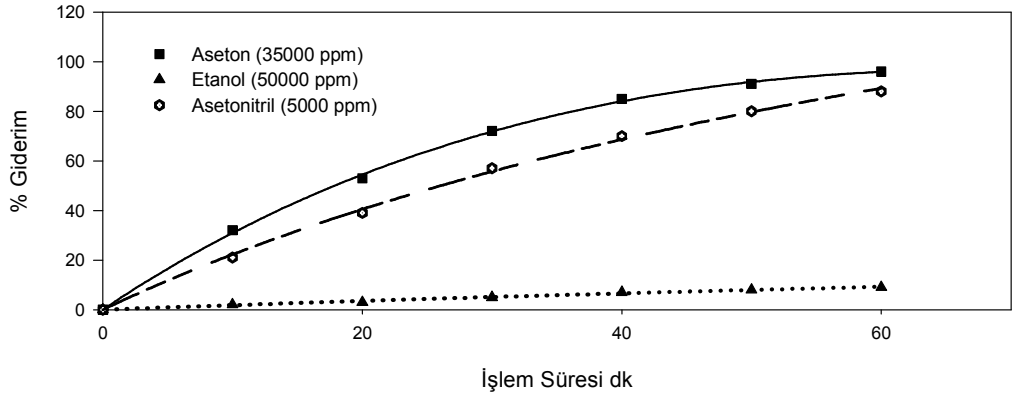


Şekil 5.26 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile etanol giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi

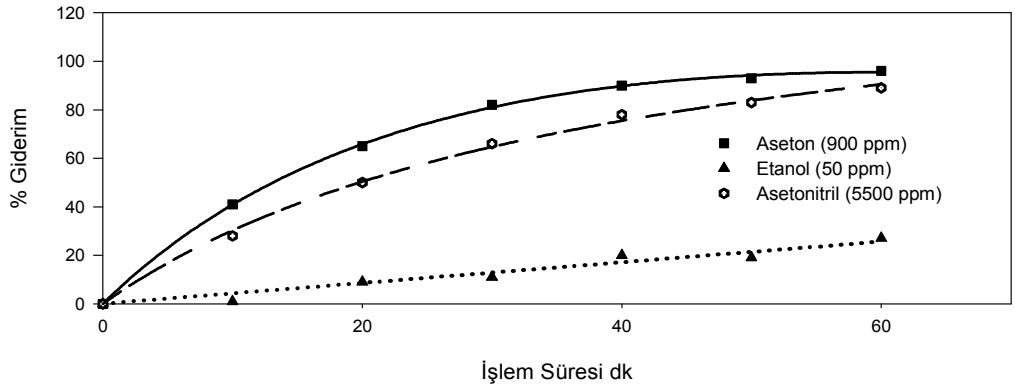


Şekil 5.27 Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile asetonitril giderimine süre ve başlangıç derişiminin etkisi

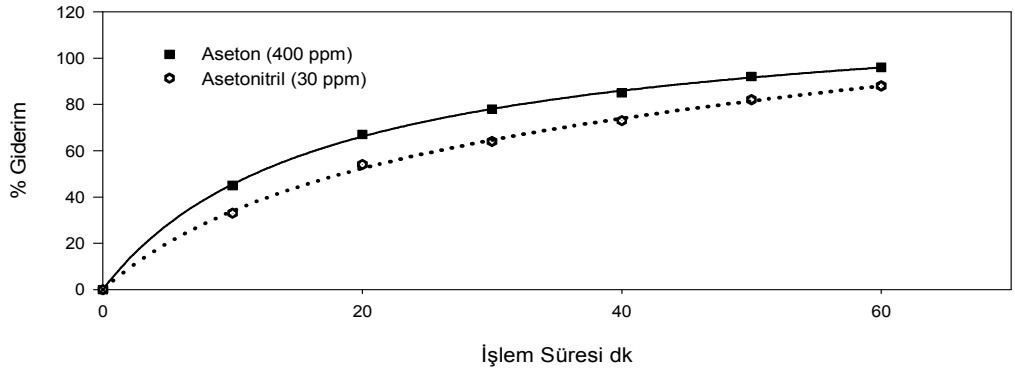
Organik maddelerin giderimi tek tek incelendikten sonra üç safsızlığı da içeren model çözeltiler hazırlanmış ve bir saat boyunca ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi uygulanmıştır, sonuçlar Şekil 5.28 - 5.31'de verilmiştir.



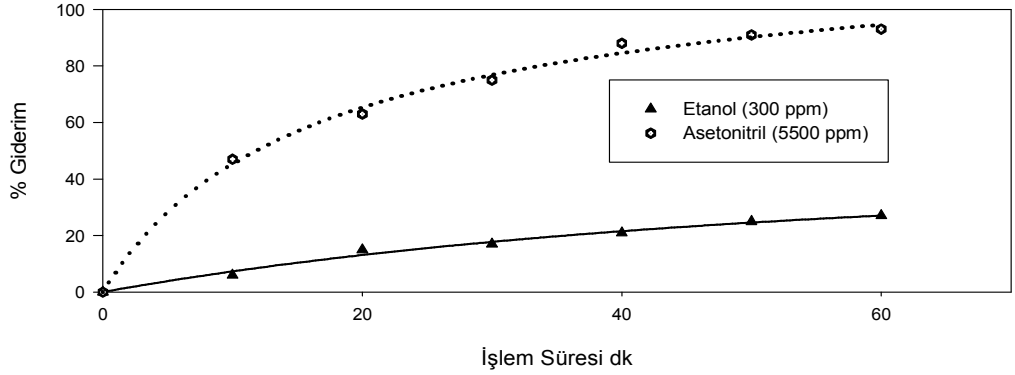
Şekil 5.28 Örnek 1 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.29 Örnek 2 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi



Şekil 5.30 Örnek 3 ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi

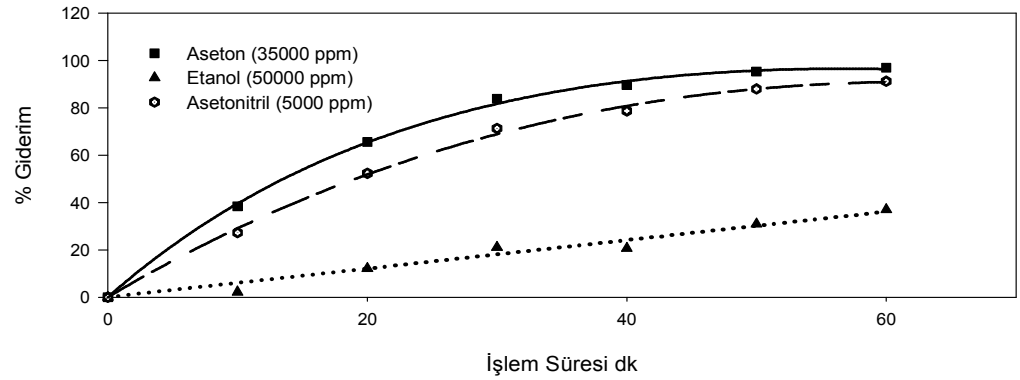


Şekil 5.31 Örnek 4 için ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işleminin organik madde giderimine etkisi

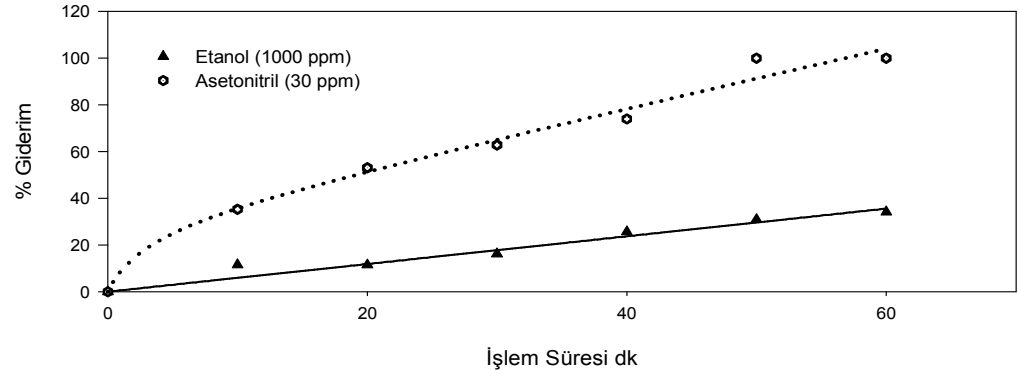
Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile organik madde giderimi oldukça yüksektir. Şekil 5.25 incelendiğinde 1000 ppm derişimindeki çözeltiye 20 dk ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile asetonun % 80'i giderildiği görülmüştür. Aynı derişimde aseton içeren çözeltiye ozonlama işlemi (Şekil 5.2) uygulandığında elde edilen derişim % 40, ultrasonikasyon işlemi uygulandığında (Şekil 5.15) ise giderim % 30 civarlarındadır. Bir saat ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile de başlangıç derişimleri yüksek de olsa asetonun tamamının giderildiği belirlenmiştir. Etanol giderimi ise asetona oranla daha yavaştır; ancak işlem süresi arttıkça etanol giderimi de artmaktadır. Ayrıca tek başına ozon ve tek başına ultrasonikasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile daha yüksek oranlarda etanol giderimi sağlanmıştır. Tek başına ozonlama işlemi ile 60 dakikada (Şekil 5.3) etanolun % 13'ü, sadece ultrasonikasyon işlemi (Şekil 5.16) ile % 11'i giderilirken, ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile bu değer % 25 civarındadır. Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi aseton da olduğu gibi asetonitril için de yüksek oranlarda giderim sağlamıştır. 500 ppm asetonitril içeren çözeltiye 20 dakika işlem uygulandığında asetonitrilin %80'e yakını giderilmiştir. Aynı derişimde asetonitril içeren çözeltiye tek başına ozonlama işlemi 20 dakika uygulandığında (Şekil 5.4) giderim % 25, tek başına ultrasonikasyon uygulandığında (Şekil 5.17) ise % 12 değerlerinde kalmıştır.

Üç safsızlığı da içeren model çözeltilerdeki giderimler (Şekil 5.28-5.31) incelendiğinde de aseton ve asetonitrilin gideriminin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir. Etanol gideriminin ise aseton ve asetonitril ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu belirlenmiştir; ancak ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlem süresi arttıkça etanol giderimi de artmaktadır. Bu uygulama sonucu oluşan su, % O-18 miktarını azaltacağı için uygulamadan önce ve sonra kullanılmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerine gravimetrik analiz yöntemi uygulanmış ve % O-18 miktarı belirlenmiştir. Organik safsızlıkların giderimi Şekil 5.32'de, gravimetrik analiz sonuçları ise Çizelge 5.19'da verilmiştir.

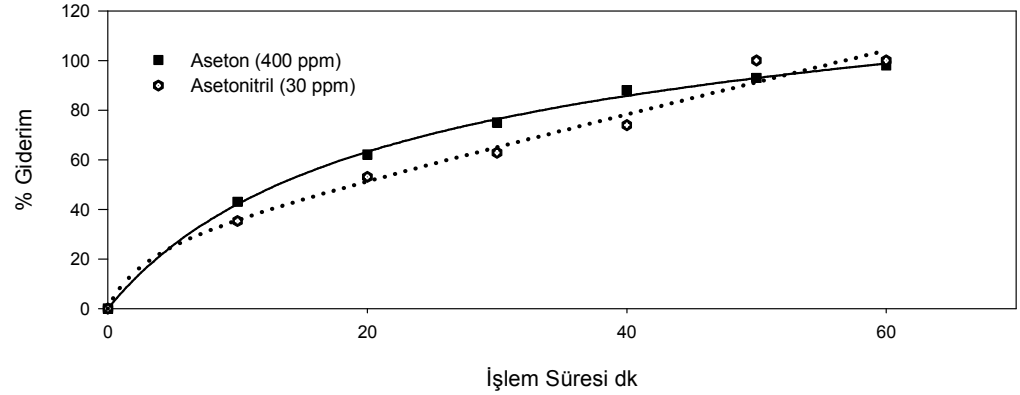
a)



b)



c)



Şekil 5.32 Üç farklı ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğinin ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi sonuçları a)1.örnek b) 2.örnek c) 3.örnek

Çizelge 5.19 Işınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerinin ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi öncesi ve sonrası gravimetrik analiz sonuçları

% O-18	Işınlanmış O-18	Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi süresi (dk)					
		10	20	30	40	50	60
1.Örnek	81,48	80,95	80,42	78,11	77,06	76,53	76,00
2.Örnek	91,38	90,68	90,15	89,97	89,61	89,08	87,31
3.Örnek	90,25	90,09	89,87	89,13	88,65	88,11	87,97

Şekil 5.32 incelendiğinde, ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemin organik safsızlıkları oldukça etkili bir şekilde giderdiği saptanmıştır. Tek başına ozon ya da tek başına ultrasonikasyon yöntemiyle karşılaştırıldığında ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemiyle organik madde giderimi oldukça hızlıdır. Işınlanmış [^{18}O]H_2O numunesi içindeki 400 ppm asetonun bir saat ozonlama işlemi ile (Şekil 5.10.c) % 60'ı, bir saat ultrasonikasyon işlemi ile (Şekil 5.23.c) % 30' u giderilirken, bir saat ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile (Şekil 5.32.c) çözelti içindeki asetonun tamamı giderilmiştir. 30 ppm asetonitrilin ise bir saat ozonlama işlemi ile (Şekil 5.10.c) % 40'ı, bir saat ultrasonikasyon işlemi ile (Şekil 5.23.c) % 25'i giderilirken bir saat ozon+ultrasonik işlemi (Şekil 5.32.c) ile tamamı giderilmiştir. Gravimetrik analiz sonuçları incelendiğinde ise % O-18 miktarındaki düşüş, dört saat ozonlama ve bir saat ultrasonikasyon işlemi sonucunda gerçekleşen düşüşten daha azdır.

Işınlanmış [^{18}O]H_2O'in saflaştırılması için yedi yöntem denenmiştir. Bu yöntemlerin sonuçları ve uygulanması sırasında yaşanılan sorunlar göz önünde bulundurularak Çizelge 5.20'de yöntemlerin avantajları ve dezavantajları verilmiştir.

Çizelge 5.20 Uygulanan yöntemlerin avantajları ve dezavantajları

Yöntem	Avantaj	Dezavantaj
Ozonlama	Safsızlık miktarı ne kadar yüksek olursa olsun 240 dk ozonlama ile organik maddelerin tamamı giderilebilmektedir.	Ozonlama ile organik maddelerin oksidasyonu sonucu oluşan su, % O-18 miktarını azaltmaktadır.
Ultrasonikasyon		Uygulama sırasında sıcaklık artışı çok olmaktadır. Ozonlama işlemine kıyasla organik madde giderimi daha azdır.
UV ışınlaması	Süreli yayınlarda oksidasyon yöntemi olarak en çok kullanılan yöntemdir.	Yüksek güçte UV lambası gerekmektedir. Harcanan enerji miktarı fazladır. Sıcaklık artışı çok olmaktadır.
Damıtma	Az enerjiyle organik safsızlıklar giderilebilir.	Madde kaybı çoktur. Tekrar tekrar damıtma gerekebilir.
Ozonlama-damıtma ardışık işlemi	Yüksek miktarda safsızlık içeren örnekler için madde kaybı açısından, tek başına damıtma işleminden daha uygun olduğu düşünülmektedir.	Az miktarda safsızlık içeren örneklere uygulandığında madde kaybı, tek başına damıtma işlemi ile gerçekleşen madde kaybı ile aynıdır.
Ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi		Tek başına damıtma ile karşılaştırıldığında madde kaybı aynıdır.
Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi	Kısa sürede organik maddelerin tamamı giderilir.	Enerji tüketiminin fazla olduğu düşünülmektedir.

5.4 [^{18}F]Flor ve [^{18}F]FDG Üretimi

Yapılan çalışmalar sonunda en iyi ve en hızlı organik madde gideriminin ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile sağlandığı belirlenmiştir. Bu işlem bir saat süreyle ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneğine uygulanmış ve organik safsızlıklar giderildikten sonra [^{18}F]flor ve [^{18}F]FDG üretilmiştir. Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O içindeki % O-18 miktarı % 87 etanol miktarı ise 110 ppm dir. Işınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar sentez veriminin düşmesine ve siklotronda basınç yükselmesine neden olabilir (Asti *vd.* 2007, Huang *vd.* 2003). Çalışmamızda saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile yapılan üretim sırasında herhangi bir sorun yaşanmamıştır. Saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile elde edilen [^{18}F]FDG verimleri, taze [^{18}O]H_2O ile yapılan üretim verimleri ile karşılaştırılarak Çizelge 5.21'de verilmiştir.

Çizelge 5.21 Taze ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile yapılan üretim verimleri

%	**[^{18}F]FDG**
Taze [^{18}O]H_2O	% 72
Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O	% 69

Sonuçlardan görüldüğü gibi taze ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile yapılan üretim verimleri birbirine oldukça yakındır.

Sentezlenen [^{18}F]FDG için kalite kontrol testleri de yapılmış ve sonuçlar Çizelge 5.22'de verilmiştir.

Çizelge 5.22 Taze [^{18}O]H_2O ve saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile yapılan [^{18}F]FDG kalite kontrol sonuçları

Test	**Taze [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG**	**Saflaştırılmış [^{18}O]H_2O İle üretilen [^{18}F]FDG**	**Spesifikasyon**
pH	5,5	5,3	4,5-8,5
Radyonüklidik Saflık	% 0,00	% 0,00	Değişkenlik ≤ % 3
Radyokimyasal Saflık	98,84	98,97	FDG ≥ % 95
Kimyasal Safsızlıklar	Etanol:42mg/beç	Etanol:36 mg/beç	Etanol+Aseton:50mg/beç Asetonitril : 4,1 mg/ mL
Bakteriel Endotoksin	< 175 EU/beç	< 175 EU/beç	< 175 EU/beç

Çizelge 5.22 incelendiğinde saflaştırılmış [^{18}O]H_2O ile üretilen [^{18}F]FDG'nin spesifikasyon değerlerine uygun olduğu belirlenmiştir

6. SONUÇLAR

Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A.Ş'den elde edilen ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik, iyonik ve radyonüklidik safsızlıkların giderilerek yeniden kullanımının sağlanması için yapılan işlemler ve sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1) İyonik safsızlıklar : Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki iyonik safsızlıkların analizi için iyon kromatografi ve atomik absorbsiyon spektroskopisi kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucu iyonik safsızlık miktarlarının spesifikasyon değerleri içinde olduğu belirlenmiştir.

2) Radyonüklidik safsızlıklar : Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki radyonüklidik safsızlık analizi çok kanallı analizör kullanılarak yapılmıştır. Analizler sonucunda ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içinde radyonüklidik safsızlık belirlenmemiştir.

3) Organik safsızlıklar : Işınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki organik safsızlıkların analizi için gaz kromatografi yöntemi kullanılmıştır. Analiz sonucunda ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ içindeki safsızlıkların aseton, etanol ve asetonitril olduğu belirlenmiştir. Bu safsızlıkları gidermek için ozonlama, ultrasonikasyon, UV ışınlaması, damıtma, ozonlama-damıtma ardışık işlemi, ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi ve ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi denenmiştir;

- Ozonlama : Ozonlama işlemi 4 saat süreyle model çözeltilere uygulanmış ve asetonun tamamı, etanolun % 35'i ve asetonitrilin % 90'ının giderildiği belirlenmiştir. Ozonlama işlemi ile organik maddelerin oksidasyonu sonucu oluşan H_2O, O-18 derişimini azaltacağı için ozonlama yöntemi ışınlanmış $[^{18}O]H_2O$ örneklerine de uygulanarak ozonlama süresince gravimetrik analiz yöntemiyle O-18 derişimi belirlenmiştir. % O-18 değerinin değişmemesi için en uygun ozonlama süresinin 10 dk olduğuna karar verilmiştir.

- Ultrasonikasyon : Utrasonikasyon yöntemi uygulama sırasında sıcaklık artışının fazla olması nedeniyle bir saat süreyle model çözeltilere uygulanmıştır. Bir saat sonunda asetonun % 60'ı, etanolun % 10'u ve asetonitrilin % 40'ı giderilmiştir.

Yöntem ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerine de uygulanmış ve gravimetrik analiz yöntemiyle O-18 derişimi belirlenmiştir. Bir saat ultrasonikasyon işlemi sonucunda O-18 derişiminin büyük ölçüde değişmediği gözlenmiştir.

- UV Işınlaması: UV ışınlaması 90 dk süreyle model çözeltilere uygulanmıştır; ancak yöntemin organik madde gideriminde etkili olmadığı görülmüştür. Bu durumun, çalışmamızda kullanılan UV lamba gücünün düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

- Damıtma: Damıtma işlemi ile organik maddelerin tamamına yakını giderilebilmektedir. Safsızlık miktarı çok olan örneklerde örneğin % 73'ü geri kazanılırken, safsızlık miktarı daha az olan örneklerde % 93 oranında geri dönüşüm elde edilmiştir. Bu işlemle gerçekleşen madde kayıplarını azaltmak için yöntem, ozonlama ve ultrasonikasyon işlemlerinden sonra da uygulanmıştır.

- Ozonlama-damıtma ardışık işlemi: Model çözeltilere 10 dk ozonlamanın ardından damıtma işlemi uygulanarak organik safsızlıkların tamamına yakını giderilmiştir. Az miktarda organik safsızlık içeren örnekler için elde edilen geri kazanım oranı tek başına damıtma işlemi ile elde edilen % 93 ile aynıdır. Yüksek miktarda safsızlık içeren çözeltilerde ise ozonlama işlemi ardından damıtma işlemi uygulanması ile örneğin % 87'si geri kazanılarak yöntemin, tek başına damıtma işlemine göre daha avantajlı olduğu görülmüştür.

- Ultrasonikasyon-damıtma ardışık işlemi: Model çözeltilere 1 saat ultrasonikasyonun ardından damıtma işlemi uygulanarak organik safsızlıkların tamamına yakını giderilmiştir. Gerçekleşen madde kaybı tek başına damıtma işlemi uygulandığında elde edilen madde kaybı ile aynıdır.

- Ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi: Model çözeltilere uygulanan 1 saat ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi ile aseton ve asetonitrilin tamamı,

etanolun ise % 30'u giderilmiştir. İşlem, ışınlanmış [^{18}O]H_2O örneklerine de uygulanmıştır. İşlem süresince gravimetrik analiz yöntemiyle O-18 derişimi belirlenmiş ve O-18 derişiminde az bir düşüş meydana geldiği saptanmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde % giderimler ve madde kayıpları karşılaştırıldığında en uygun yöntemin ozonlama-ultrasonikasyon eşanlı işlemi olduğuna karar verilmiştir. Bu yöntemle saflaştırılan [^{18}O]H_2O ile yapılan [^{18}F]FDG verimi % 69 olarak gerçekleşirken taze [^{18}O]H_2O ile yapılan üretimde [^{18}F]FDG verimi % 72 olmuştur. Bu sonuçlar ile, ışınlanmış [^{18}O]H_2O içindeki safsızlıklar giderilerek tekrar kullanılabileceği belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

Adewuyi, Y.G. 2001. Sonochemistry : Environmental science and engineering applications. Ind. Eng. Chem. Res., 40, 4681-4715.

Anonymus. 1999. Alternative disinfectants and oxidants guidance manual. EPA 815-R 99-014.

Anonymus. Guide to solid phase extraction.

Anonymus. 2007 http://www.rotemi.co.il/hyox18

Anonymus. 2007 www.monrol.com

Anonymus. 2008 http://www.durko.com.tr/dezenfeksiyon/ozon.html

Anonymus. 2008 www. O3globe.com.

Anonymus. 2009 http://pubs.acs.org | doi: 10.1021/cr60088a001

Anonymus. 2009 http://www.tn-sanso.co.jp

Asti, M., Grassi, E., Sghedoni, R. and De Pietri, G. 2007. Purification by ozonolysis of ^{18}O enriched water after cyclotron ırradiation and the utilization of the purified water for the purification [^{18}F]FDG. Applied Radiation and Isotopes, 65, 831-835.

Aydın, K. 2009. Ultraviyole ışınları ile suların dezenfeksiyonu. IX. Ulusal Tesisat Mühendisliği Kongresi, s. 989-1004, İzmir.

Beckett, M.A. and Hua, I. 2001. Impact of Ultrasonic Frequency on Aqueous Sonoluminescence and Sonochemistry. J. Phys. Chem. A., 105 (15), 3796-3802.

Berridge, M.S. and Kjellström, R. 1999. Design and use of silver targets for [^{18}F]flouride production Applied Radiation and Isotopes, 50, 699-705

Buxton, G.V., Greenstock C.L., Helman W.P. and Ross, A.B. 1988. Critical Review of Data Constants for Reactions of Hydrated Electrons, Hydrogen Atoms and Hydroxyl Radicals in Aqueous Solutions", J. Phys. Chem. 17, 513-586.

Camel, V. 2003. Solid phase extraction of trace elements. Spectrochimica Acta Part B, 58, 1177–1233.

Chaly, T., Bandyopadhyay, D., Matacchieri, R. and Margouleff, D. 1992. An update on the recovery [^{18}O] water during the synthesis of [^{18}F]FDG by a simple modification in the procedure

Erdik, E., Obalı M., Yüksekısık, N., Öktemer, A., Pekel, T. ve Ihsanoğlu, E. 2001. "Damıtma", Denel Organik Kimya, 4. baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 68.

Esplugas S., Yue P.L. and Pervez M.I. 1994. Degradation of 4-chlorophenol by PhotolyticOxidation. Wat. Res., 28-6, 1323-1328.

Fawdry, R. M. 2004 A simple effective method for estimating the [^{18}O] enrichment of water mixtures. Applied Radiation and Isotopes 60, 23-26

Gillies, J.M., Najim, N. and Zweit, J. 2005. Analysis of metal radioisotope impurities generated in [^{18}O]H_2O during the cyclotron production of fluorine-18. Applied Radiation and Isotopes 64, 431-434

Goel, M., Hongqiang, H., Mujumdar, A.S. and Ray M.B. 2004. Sonochemical decomposition of volatile and non-volatile organic compounds—a comparative study. Water Research, 38, 4247–4261.

Gogate, P. R. and Pandit, A. B. 2004. A review of imperative technologies for wastewater treatment I: oxidation technologies at ambient conditions. Advances in Environmental Research, 8, 501–551.

Gong,J., Liu, Y. and Sun, X. 2008. O3 and UV/O3 oxidation of organic constituents of biotreated municipal wastewater. Water research, 42, 1238 – 1244.

Griffth, W. P. 2001. Ozonolysis in coordination chemistry and catalysis: recent advances. Coordination Chemistry Reviews, 259–281.

Gunten, U. 2003. Ozonation of drinking water: Part II. Disinfection and by-product formation in presence of bromide, iodide or chlorine. Water Research, 37, 1469–1487.

Gümüşdere T. 2007. Zararlı organik bilesiklerin bozundurulmasına ses ötesi dalgaların (ultrasound) etkisi. Yüksek lisans tezi. Ankara Üniversitesi, 168 s., Ankara.

Hernandez, R., Zappi, M., Colucci J. and Jones, R. 2002. Comparing the performance of various advanced oxidation processes for treatment of acetone contaminated water. Journal of Hazardous Materials, 92, 33–50.

Hoigne, J.and Bader, H. 1976. Role of hydroxyl radical reactions in ozonation processes in aqueous solutions. Water Research, 10, 377.

Huang, B., Channing, M., Plascjak, P. and Kiesewetter, D. 2003 Routine quality control of recycled target [^{18}O]water by capillary electrophoresis and gas chromatography. Nuclear Medicine and Biology 30, 785-790

Ito, S., Sakane, H., Deji, S. and Saze, T. 2006 Radioactive byproducts in [^{18}O]H_2O used to produce ^{18}F for [^{18}F]FDG synthesis. Applied Radiation and Isotopes 64, 298-305

Kitano, H., Magata, Y., Tanaka, A. and Mukaı, T. 2001 Performance assessment of O-18 water purifier. Annals of Nuclear Medicine Vol.15, No.1, 75-78

Kim, T., Kim, J., B, S., Chol, Y. and Kim, S. 2007. Removal of organic impurities in an aqueous solution using UV irradiation produced from high and low pressure Hg lamps. Ind. Chem. Eng. Res., 46, 4799-4810

Legrini O., Oliveros E. and Braun A. M. 1993. Photochemical processes for water treatment. Chem. Rew., 93, 671-698.

Manojlovic, D., Ostojic, D. R., Obradovic, B. M., Kuraica, M. M., Krsmanovic, V. D. and Puric, J. 2007. Removal of phenol and chlorophenols from water by new ozone generator. Desalination, 213, 116–122.

Masten, S.J. and Davies, H.R. 1994. The use of ozonization to degrade organic contaminants in wastewaters. Environmental Science and Technology, 28 (4), 180-185.

Moon, W., Oh, S., Cheon, J. And Chae, W. 2007 Simple purification of recovered [^{18}O]H_2O by UV, ozone and solid-phase extraction methods. Applied Radiation and Isotopes 65(6):635-40

Naffrechoux, E., Chanoux, S., Petrier, C. and Suptil, J. 2000. Sonochemical and photochemical oxidation of organic matter. Ultrasonics Sonochemistry, 7, 255–259

Nishijima, K., Kugea, Y., Tsukamotob, E. and Sekic, K. 2002 Increased [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-d-glucose ([^{18}F]FDG) yield with recycled target [^{18}O]water: factors affecting the [^{18}F]FDG yield. Applied Radiation and Isotopes 57, 43-39

Sarrie Munoz, V-M., 2003, Coupled advanced oxıdatıon and bıologıcal processes for wastewater treatment. Institut des sciences et technologies de l'environnement, Ph.D, Thesis, Lausanne.

Schubiger, P. A., Lehmann, L. and Friebe, M. 2006. PET Chemistry The Driving Force in Molecular Imaging, 23, 231

Staehelin, J. and Hoigne, J. 1985. Decomposition of ozone in water in the presence of organic solutes acting as promoters and inhibitors of radical chain reactions. Environmental Science and Technology, 19 (12), 1206-1213.

Thompson, L. H. and Doraiswamy, L.K. 1999. Sonochemistry: Science and Engineering. Ind. Eng. Chem. Res.**,** 38, 1215-1249.

Uğur, Ö. 2004. Pozitron Emisyon Tomografi (PET). XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Non-Hodking Lenfoma.

Vaaramaa, K. and Lehto, J. 2003. Removal of metals and anions from drinking water by ion exchange. Desalination, (155), 157-170.

Welch, M. J. and Reduanly, C. S. 2003. Handbook of Radiopharmaceuticals Radiochemistry and Applications, 1, 230, 316., John Wiley & Sons

Weavers, L. K., Ling, F. H. and Hoffmann, M.R. 1998. Aromatic compound degradation in water using a combination of sonolysis and ozonolysis. Environmental Science and Technology, 32 (18), 2727-2733.

Xi,Y., Reed, C., Lee, Y.K. and Oyama, S. T. 2005. Acetone oxidation usinh manganese oxide catalysts. J. Phys.Chem. B, 109, 17587-17596

Yavuz, O. ve Aksoy, A. 2006. Örnek hazırlamada katı faz ekstraksiyonu metodu. F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi, 20(3), 259-269.

EKLER

EK 1 Gaz Kromatografi Analizleri için Standart Hazırlama ve Cihazın Kalibrasyonu

EK 2 Gaz Kromatografi Analizi Sonuçlarına Göre % Giderim Değerlerinin Hesaplanması

EK 3 Gravimetrik Analiz Hesaplamaları

EK 4 Damıtma İşlemi Hesaplamaları

EK 1 Gaz Kromatografi Analizleri için Standart Hazırlama ve Cihazın Kalibrasyonu

Gaz kromatografi analizlerinde kullanılacak çözeltiler, belirlenen miktarlarda aseton, etanol ve asetonitrilin su içine ilave edilmesiyle hazırlanır. Cihazın kalibrasyonu için derişimleri arasında iki kat fark olan iki ayrı standart çözelti hazırlanır. Standart çözeltilerin hazırlanışı aşağıda verilmiştir.

Cihaz, aseton ve etanol için derişim 4,93 mg/15 mL, asetonitril için ise 1,70 mg/15 mL olacak şekilde kalibre edilmiştir. Bu derişimlerdeki çözeltileri hazırlamak için asetonun, etanolun ve asetonitrilin yoğunluk değerlerinden yararlanılmıştır.

Yoğunluk değerleri:

ρ_{Aseton} : 0,790 g/mL

ρ_{Etanol} : 0,790 g/mL

$\rho_{Asetonitril}$: 0,786 mg/mL

15 mL' de 4,93 mg aseton içeren çözelti hazırlamak için 15 mL su içine

v = m/d = 4,93/(0,790*1000) = 0,0062 mL = 6,2 µL aseton

15 mL' de 4,93 mg etanol içeren çözelti hazırlamak için 15 mL su içine

v = m/d = 4,93/(0,790*1000) = 0,0062 mL = 6,2 µL etanol

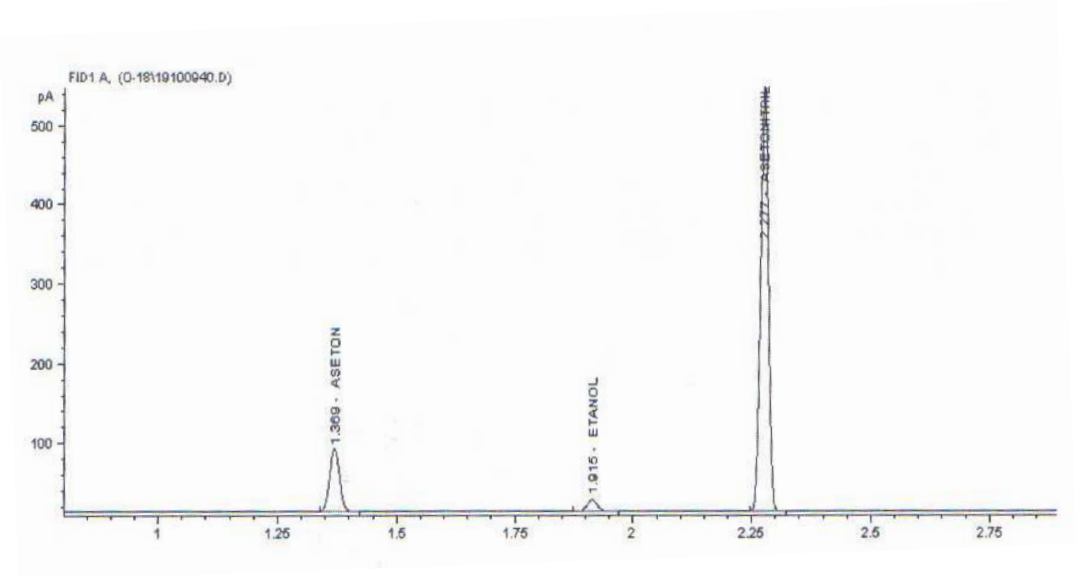
15 mL' de 1,70 mg asetonitril içeren çözelti hazırlamak için 15 mL su içine

v = m/d = 1,70/(0,786*1000) = 0,0021 mL = 2,1 µL asetonitril eklenmelidir.

Standart- 1 çözeltisi 15 mL su içine 6,2 µL aseton, 6,2 µL etanol ve 2,1 µL asetonitril eklenerek hazırlanmıştır. Standart-2 çözeltisi ise bu derişimler iki katı olacak şekilde 15 mL su içine 12,4 µL aseton, 12,4 µL etanol ve 4,2 µL asetonitril eklenerek hazırlanmış ve kalibre edilmiştir.

EK 2 Gaz Kromatografi Analizi Sonuçlarına Göre % Giderim Değerlerinin Hesaplanması

Şekil 1'de örnek olarak model çözelti için alınan GC spektrumu verilmiştir.



Şekil 1 Model çözeltinin GC spektrumu

Gaz kromatografi cihazından alınan çıktılarda safsızlık değerleri mg/beç olarak verilmektedir. Beç değeri standart çözeltilerin hacmi olan 15 mL'dir. Safsızlık değerlerini mg/mL olarak hesaplayabilmek için gaz kromatografi cihazından alınan çıktılarda verilen değerler 15'e bölünmüştür. Cihazdan alınan çıktılarda verilen derişim değerleri Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1 Model çözelti için gaz kromatografi cihazından alınan derişim değerleri

RetTime [min]	Type	Area [pA*s]	Amt/Area	Amount [mg/batch]	Grp	Name
1.370	BB	135.83508	1.15993e-1	15.75587		ASETON
1.915	BB	22.17745	1.27423e-1	2.82591		ETANOL
2.277	BB	664.87543	1.22561e-1	81.48794		ASETONITRIL
Totals :				100.06972		

Çizelge 2'de ise model çözeltiye 10 dk ozonlama işlemi uygulanması sonucunda elde edilen derişim değerleri verilmiştir.

Çizelge 2 Model çözeltinin 10 dk ozonlanması sonucu gaz kromatografi cihazından alınan derişim değerleri

RetTime [min]	Type	Area [pA*s]	Amt/Area	Amount [mg/batch]	Grp	Name
1.369	BB	114.17062	1.16055e-1	13.25009		ASETON
1.915	BB	22.11390	1.27435e-1	2.81808		ETANOL
2.277	BB	597.83063	1.22567e-1	73.27418		ASETONITRIL
Totals :				89.34236		

Çizelge 1-2'de işaretlenen değerlerin 15'e bölünmesiyle elde edilen sonuçlar Çizelge 3'de verilmiştir.

Çizelge 3 Model çözelti için hesaplanan derişim değerleri

	Model çözelti			**10 dk ozonlanan model çözelti**		
	Aseton	**Etanol**	**Asetontril**	**Aseton**	**Etanol**	**Asetonitril**
mg/15mL	15,7559	2,8259	81,4879	13,2500	2,8181	73,2742
mg/mL	1,0504	0,1884	5,4325	0,8833	0,1879	4,8849

Organik safsızlıklar için 10 dk ozonlama işlemi ile gerçekleşen % giderim;

Aseton → [(1,0504-0,8833)/1,0504] *100 = % 15,91

Etanol → [(0,1884-0,1879)/0,1884]*100 = % 0,3

Asetonitril → [(5,4325-4,8849)/5,4325]*100 = % 10

EK 3 Gravimetrik Analiz Hesaplamaları

500 µL Hamilton enjektör ile $[^{16}O]H_2O$ ve $[^{18}O]H_2O$ örnekleri ölçülmüş ve hassas terazide tartılmıştır. Bu işlem 10 kez tekrarlanmış ve hesaplama için ortalama değerler alınmıştır. Ölçülen $[^{16}O]H_2O$ ve taze $[^{18}O]H_2O$ değerleri Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1 $[^{16}O]H_2O$ ve taze $[^{18}O]H_2O$ tartım sonuçları

Tartım sayısı	**$[^{16}O]H_2O$**	**Taze $[^{18}O]H_2O$**
1)	0,5153	0,5673
2)	0,5147	0,5688
3)	0,5144	0,5664
4)	0,5132	0,5681
5)	0,5112	0,5676
6)	0,5110	0,5690
7)	0,5112	0,5698
8)	0,5120	0,5687
9)	0,5126	0,5695
10)	0,5138	0,5673
Ortalama	0,5129	0,5683

Elde edilen ortalama değerler aşağıda verilen formülde yerine konarak taze $[^{18}O]H_2O$ % O-18 zenginliği hesaplanmıştır.

$$[^{18}O]\ \text{zenginliği}\ (^{0}/_{0}) = \left(\frac{\left(\frac{[^{18}O]H_2O}{[^{16}O]H_2O} \right) - 1}{1.111282-1} \right) \frac{100}{1}$$

$$[^{18}O]\ \text{zenginliği}\ (\%) = \left(\frac{\left(\frac{0,5683}{0,5129} \right) - 1}{1,111282-1} \right) \frac{100}{1} = \%\ 97,06$$

Elde edilen % 97,06 değeri taze $[^{18}O]H_2O$ spesifikasyon limitlerinde verilen > % 95 değeri ile uyum sağlamıştır.

EK 4 Damıtma İşlemi Hesaplamaları

Örnek 1 için yapılan damıtma işleminde sonuçları mg/mL cinsinden Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1 Örnek 1 için damıtma işlemi sonuçları

	Aseton (mg/mL)	**Etanol (mg/mL)**	**Asetonitril (mg/mL)**
Model çözelti (150 mL)	0,90	0,05	5,50
Birinci örnek (20 mL)	6,15	0,20	36,60
İkinci örnek (20 mL)	0,40	0,11	3,90
Balonda kalan örnek (110 mL)	0,004	0,007	0,11

Çizelge 1 incelendiğinde 150 mL içinde
0,90 mg/mL* 150 mL = 135 mg aseton
0,05 mg/mL*150 mL = 7,5 mg etanol
5,50 mg/mL*150 mL = 825 mg asetonitril bulunmaktadır.

Alınan örnek hacimlerinde bulunan organik maddelerin toplam derişimleri, alınan örnek hacimleri ile organik madde derişimleri çarpılarak hesaplanır. Çizelge 2'deki değerler için örnek bir hesaplama aşağıda verilmiştir.
Damıtma işleminde alınan ilk örnek 20 mL'dir ve mLsinde 6,15 mg aseton, 0,20 mg etanol ve 36,60 mg asetonitril bulunmaktadır.

20 mL örnek içinde;

6,15 mg/mL*20 mL = 123 mg aseton

0,20 mg/mL*20 mL = 4 mg etanol

36,60 mg/mL*20 mL = 732 mg asetonitril bulunmaktadır.

Damıtma işleminden alınan diğer örnekler için de aynı hesaplamalar yapılarak elde edilen sonuçlar Çizelge 2'de verilmiştir.

Çizelge 2 Örnek 1 için alınan örnek hacimlerine ve % giderime göre damıtma işlemi sonuçları

	Aseton		**Etanol**		**Asetonitril**	
	mg/hacim	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**	**mg/hacim**	**% giderim**
Model çözelti (150 mL)	135		7,5		825	
Birinci örnek (20 mL)	123	93,7	4	56	732	89
İkinci örnek (20 mL)	8	6	2,3	32	78	9,5
Balonda kalan örnek (110 mL)	0,44	0,3	0,8	12	12	1,5

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Deniz KIVRAKDAL
Doğum yeri : Ankara
Doğum Tarihi : 24.03.1984
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve yıl)

Lise : Çağrıbey Anadolu Lisesi (2002)
Lisans : Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü (2006)
Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı (Eylül 2006 – Kasım 2009)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl :

Eczacıbaşı-Monrol Nükleer Ürünler A.Ş., 2006-

Yayınları:

- **KIVRAKDAL, D**., SOYLU A. Siklotronda F-18 Elde Edilmesinde Kullanılan O-18'ce zenginleştirilmiş Suyun Geri Kazanılması ve Analizi. 2008. 8. Uluslar arası Nükleer Onkoloji – 20. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, Poster Bildirisi
- **KIVRAKDAL, D**., SOYLU A. Siklotronda Işınlanmış O-18 Suyun Geri Kazanılmasında Ozonlama, Ultrasonikasyon ve Distilasyon Yöntemleri. 2009. 21. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, Poster Çalışması.