



T.C.

**BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NMR ve MR İLE YAPILAN PROTON
RÖLAKSİVİTE ÇALIŞMALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mehmet YALINKILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fizik Anabilim Dalı

**Haziran - 2019
BATMAN**

TEZ KABUL VE ONAYI

Mehmet YALINKILIÇ tarafından hazırlanan “NMR ve MR ile Yapılan Proton Rölaksivite   alışmalarının Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması 27/06/2019 tarihinde aŗağıdaki jüri tarafından oy birliğı ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı’nda YÜKSEK L  SANS TEZ   olarak kabul edilmiŗtir.

Jüri   yeleri

Başkan

Prof. Dr. Sezai ASUBAY

Danışman

Prof. Dr. Ali YILMAZ

  ye

Doç. Dr. Osman PAKMA

  mza

.....
S. Asubay

.....
Ali Yılmaz

.....
Osman Pakma

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Sahnaz TIGREK
EBE Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Mehmet YALINKILIÇ

Tarih: 27 /06/2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NMR ve MR İLE YAPILAN PROTON RÖLAKSİVİTE ÇALIŞMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet YALINKILIÇ

Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ali YILMAZ

2019, 66 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ali YILMAZ

Prof. Dr. Sezai ASUBAY

Doç. Dr. Osman PAKMA

NMR çalışmalarının başlangıcından, 1980'li yılların ortalarına kadar iyon veya protein içeren ya da her ikisini birlikte içeren çözeltilerin T_1 ve T_2 röleksasyonları konsantrasyona bağlı olarak inceleniyordu. 80'lerin ortalarından itibaren iyon veya proteinin birim miktarı başına röleksasyon artışını ifade eden röleksivite kavramı kullanılmaya başlandı. Literatürde iyon ve protein konsantrasyonu ve röleksiviteye dair pek çok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmalar değişik frekanslarda çalışan NMR cihazları kullanılarak değişik konsantrasyon ve sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. Dolayısıyla sabit sıcaklıkta ve değişik NMR cihazlarıyla elde edilen frekans-konsantrasyon verilerini bütünleştiren bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı iyon ve proteinin her birini tek tek veya ikisini birlikte içeren çözeltilerin röleksivitelerinin frekansa bağlılığını tespit etmektir. Bu amaçla değişik frekanslarda pure iyon ve protein çözeltileri, iyon+protein çözeltileri, kan ve serum bileşenleri ile ilgili çalışmalar 1950'den itibaren taranmıştır. Bu çözeltiler için röleksasyon-konsantrasyon ilişkisini ortaya koyan tablolar tarafımızdan oluşturulmuş ve bu tablolardan alınan değerlerle röleksivite değerleri saptanmıştır. Tarafımızdan bulunan röleksivite değerlerinden yeni tablolar ve grafikler oluşturulmuştur. Buna göre, Mn(II) R_2 röleksivitesi hariç, bütün çözeltilerin röleksiviteleri düşük frekansta yüksek, yüksek frekanslarda ise giderek düşmektedir. Ancak Mn(II) iyonunun R_2 röleksivitesi artan frekansla artmaktadır. Yine bütün çözeltilerin R_2 röleksiviteleri R_1 röleksivitesinden büyüktür. Röleksiviteyi en etkili olarak değiştiren iyon Mn(II), en etkili değiştiren protein ise $(\alpha+\beta)$ globulin olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: NMR, T_1 ve T_2 röleksasyon süreleri, röleksivite, röleksivitenin frekansa bağlılığı, röleksasyonun konsantrasyona bağlılığı

ABSTRACT

MS THESIS

NMR and MR PROTON RELAXIVITY EVALUATION OF STUDIES

Mehmet YALINKILIÇ

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHYSICS**

Advisor: Prof. Dr. Ali YILMAZ

2019, 66 Pages

Jury

Prof. Dr. Ali YILMAZ

Prof. Dr. Sezai ASUBAY

Assoc. Prof. Dr. Osman PAKMA

From the beginning of the NMR studies to the mid-1980s, T_1 and T_2 relaxations of the solutions containing ion or protein, or both together, were examined depending on concentration. From the mid-80s onwards, the relaxivity concept, which implies an increase in the relaxivity per unit amount of ion or protein, was introduced. There are many studies on ion and protein concentration and relaxivity in the literature. However, these studies were carried out at different concentrations and temperatures using NMR devices operating at different frequencies. Thus, there is no study integrating frequency-concentration data obtained at constant temperature and with different NMR devices. The aim of this study was to determine the frequency-dependence of the individual and / or protein-containing solutions. For this purpose, studies on pure ion and protein solution, ion+protein solution, blood and serum components at different frequencies were screened from 1950. For these types of solutions, the tables showing the relationship between the concentration and concentration were formed by us and the relaxivity values with the values obtained from these tables were determined. New tables and graphs have been created from the relaxivity values found by us. According to this, the relaxivities of all solutions except Mn(II) R_2 relaxivity is high at low frequency and decreases at high frequencies. However, the R_2 relaxivity of the Mn(II) ion increases with increasing frequency. Also, the R_2 relaxivities of all solutions is greater than that of R_1 . The most effective alteration of the relaxivity is ion Mn (II) and the most effective modifying protein is (α + β)globulin.

Keywords: NMR, T_1 ve T_2 relaxation times, relaxivity, frequency dependence of relaxivity, concentration dependence of relaxation

ÖNSÖZ

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, atom çekirdeğinin belirli manyetik özelliklerini kullanan bir araştırma tekniği olup 1945'te ortaya çıkmıştır.

1960'ten itibaren iyon içeren/içermeyen çözelti ve iyon içeren/içermeyen protein çözeltileri için T_1 ve T_2 rölaksasyonlarının karşılaştırılması ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çözelti örneklerinin rölaksasyonları değişik frekanslarda ve konsantrasyona bağlı olarak incelenmiştir. Bu incelemeler elde mevcut olmakla beraber bu çözelti örneklerinin rölaksivitelerinin frekansa bağlılığının tutarlı ve sistematik verileri ya da grafikleri mevcut değildir.

Bu tezde T_1 ve T_2 rölaksasyon tablolarından ve grafiklerinden veriler alınarak; çözelti örnekleri için R_1 ve R_2 rölaksivitelerinin frekansa bağlılığı sistematik ve tutarlı olarak yeniden türetilmiştir. Elde edilen bu yeni veriler, ileride yapılacak çalışmalar için hazır rölaksivite verileri sağladığı için oldukça önem arz etmektedir.

Çalışmam boyunca bilgileriyle yolumu aydınlatan, hesaplama aşamasında güzel sonuçlar elde edebilmem için yanımda olup, destek ve tecrübesini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Ali YILMAZ'a ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet YALINKILIÇ
BATMAN-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Kaynak Araştırması	2
2. KISA NMR TEORİSİ	22
2.1. Rölaksasyon Olayı.....	22
2.2. Paramagnetik Rölaksasyon	26
2.3. Paramagnetik ve Diyamagnetik Rölaksivite	28
2.3.1. İyon içeren bir sulu çözeltideki rölaksasyon artışı ve rölaksivite	28
2.3.2. İyon içeren bir protein çözeltisindeki rölaksasyon artışı ve rölaksivite	29
2.3.3. Protein çözeltisinde proteinin sebep olduğu rölaksasyon artışı ve rölaksivite	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
3.1. Sulu İyon Çözeltilerinden Rölaksivite Değerlerinin Türetilmesi	31
3.1.1. Değişik frekanslarda konsantrasyona bağlı olarak ölçülen $1/T_1$ ve $1/T_2$ rölaksasyon değerlerinin tabloları	31
3.2. Değişken Frekansa Bağlı R_1 Rölaksivite Verilerinin türetilmesi	32
3.2.1. Gd(III) iyonlu çözelti için rölaksivite verilerinin türetilmesi	32
3.2.2. Gd(III) ve Mn(II) iyonlu çözeltiler için grafikten rölaksivite verilerinin türetilmesi.....	33
3.3. Sabit Frekansta İyon Tipine Göre R_1 ve R_2 Rölaksivite Tabloları	33
3.3.1. 128 MHz'de farklı iyonlar için rölaksivite verilerinin türetilmesi	33
3.3.2. 20 Mhz'de farklı iyonlar için rölaksivite verilerinin temini	33
3.3.3. 64 Mhz'de farklı iyonların rölaksivite değerlerinin temini	33
3.4. İyon+Protein ve Pure Protein Çözeltilerinin Frekansa Bağlı Rölaksivite Değerlerinin Temini	34
3.5. Çeşitli İyon İçeren Kan Ve Kan Bileşenlerinin Frekansa Bağlı Rölaksivite Değerleri	34
3.6. İyon İçermeyen Sulu Protein Çözeltileri Ve CSF'nin Frekansa Bağlı Rölaksivite Değerleri	35
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	36
4.1. Sulu İyon Çözeltilerinin $1/T_1$ Ve $1/T_2$ Rölaksasyon Değerlerinin Konsantrasyona Bağlılığından Rölaksivite Verilerinin Türetilmesi	36

4.2. İyon İçermeyen Protein Çözeltilerinin Rölaksivite Değerlerinin Frekansa Bağlılığı	40
4.3. Çözülmemiş Oksijen İçeren CSF'nin Rölaksivite Değerlerinin Frekansa Bağlılığı	42
4.4. İyon İçeren Protein Çözeltilerinin Rölaksivite Değerleri	43
4.5. İyon İçeren Kan ve Kan Bileşenlerinin Rölaksivite Değerleri.....	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
5.1 Sonuçlar	49
5.2 Öneriler	49
KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

$1/T_2$	: Spin-Spin Rölaksasyon Oranı
$1/T_1$	: Spin-Örgü Rölaksasyon Oranı
BSA	: Bovine Serum Albumin (Sığır Serum Albümin)
C	: Konsantrasyon
CSF	: Cerebrospinal Fluid (Serebrospinal Sıvı)
H	: Planck Sabiti
H_0	: Dış Manyetik Alan
H_{RF}	: Radyo Frekans
H_{XY}	: H Yerel Alanın Xy-Bileşeni
H_{yerel}	: H Yerel Alanı
I	: Proton Spinleri
I	: Proton Spinleri
I_{ϕ}	: Spin Çevresi
MHz	: Megahertz
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
R_1	: Spin-Örgü Rölaksivitesi
R_2	: Spin-Spin Rölaksivitesi
S	: Elektron Spinleri
S	: Elektron Spinleri
T_1	: Spin-Örgü Rölaksasyon Zamanı
T_2	: Spin-Spin Rölaksasyon Zamanı
TP	: Toplam Protein
Γ	: Jiromanyetik Oran
T	: Korelasyon Zamanı
ω_0	: Spinin Dönme Hızı (Larmor Frekansı)
ω	: Dönme Hızı
BPTI	: Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor (Sığır Pankreatik Tripsin Önleyicisi)

1. GİRİŞ

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, atom çekirdeğinin belirli manyetik özelliklerini kullanan bir araştırma tekniği olup 1945'te ortaya çıkmıştır. 1950'nin sonlarından itibaren biyolojik sıvılara uygulanmaya başlamıştır. 1970'li yıllardan itibaren kan ve bileşenlerine ve diğer biyolojik sıvılara uygulanmıştır. İlk deneyler çözelti deneyleri ve ardından hayvanlardan elde edilen kanların incelenmesi şeklindedir. İlk çalışmalarda su ile proteinin nasıl etkileştiği NMR üzerinden anlaşılmaya çalışılmıştır. Su protonlarının serbest su ile proteine bağlı su arasında hızlı değiş tokuş yaptığı ortaya koyulmuştur. (Daszkiewicz ve ark., 1963; Koeing ve ark., 1969; Grösch ve ark., 1976; Hallenga ve ark., 1976; Oakes ve ark., 1976; Edzes ve ark., 1977) Daha sonraki yıllarda bu teori üzerinde çalışılmaya devam edilmiştir. (Beall ve ark., 1977; Gallier ve ark., 1987; Olszewski ve ark., 1992; Yılmaz ve ark., 2004)

Normal ve hastalıklı kan ve kan bileşenlerinin T_1 ve T_2 rölaksasyonlarının mukayesesi ile ilgili pek çok çalışma 70'li ve 80'li yıllarda yapılmıştır. Bu ilk çalışmalarda tümör taşıyan insan veya hayvan serumundaki T_1 rölaksasyon değerlerinin, kontrol gruplarına hasta olmayanlara göre yükseldiği bulunmuştur. Bu olay sistematik etki olarak isimlendirilmiştir. (Hollis ve ark., 1974., Zipp ve ark., 1976; Beall ve ark., 1977; Ekstrand ve ark., 1977; Singer ve ark., 1978; McLachan, 1980; de Certaines ve ark., 1981; Koivula ve ark., 1982) Bu olay daha sonraları teşhis amaçlı olarak da kullanılmaya çalışılmıştır. (Fossel ve ark., 1986; Holmes ve ark., 1988; Schuhmacher ve ark., 1987,1990; Herring ve ark., 1990; Nakattani, 1994) Bu çalışmalar sırasında bazı durumlarda rölaksasyon zamanı normale göre yüksek çıkarken bazı durumlarda da tam tersi çıkmıştır. (de Certaines ve ark., 1981)

NMR 1970'lerden itibaren doku araştırmaları için de kullanılmıştır. Normal ve hastalıklı dokuların T_1 ve T_2 rölaksasyon değerleri mukayese edilmiş ve bu değerlerin birbirinden farklı olduğu ortaya koyulmuştur. (Damadian, 1971; Hazlewood ve ark., 1972; Saryan ve ark., 1974; Damadian ve ark., 1974; Medina ve ark., 1975; Hollis ve ark., 1975; Goldsmith ve ark., 1977) 1970'li yılların ortalarından itibaren MR görüntüleme olayı gündeme girmeye başlamış ve 1980'den itibaren de rutin olarak hastanelerde kullanılmaya başlamıştır. (Ross ve ark., 1982; Stark ve ark., 1983; Kamman ve ark., 1985; Hoehn-Berlage ve ark., 1994; Vymazal ve ark., 1999)

MR'ın gündeme girmesinden itibaren kontrast madde çalışmaları önemli hale gelmiştir. 60'lı yıllardan itibaren yapılan iyon çözeltilerindeki rölaksasyon incelemeleri

yeniden ele alınmış olup, pure iyon çözeltilerinin, iyon içeren protein çözeltilerinin ve pure protein çözeltilerinin T_1 ve T_2 röleksasyonları değişik frekanslarda ve konsantrasyona bağlı olarak incelenmiştir. (Hollis ve ark., 1974; Zipp ve ark., 1976; Beall ve ark., 1977; Ekstrand ve ark., 1977; Singer ve ark., 1978; McLachan ,1980; de Certaines ve ark., 1981; Koivula ve ark., 1982; Fossel ve ark., 1986; Schuhmacher ve ark., 1987; Holmes ve ark., 1988; Yilmaz ve ark., 1989; Schuhmacher ve ark.,1987, 1990; Herring ve ark., 1990; Yilmaz ve ark., 1990; Olszewski ve ark., 1993; Nakatani ve ark., 1994; Yilmaz ve ark., 2004, Yilmaz ve ark., 2008)

Bu incelemeler elde mevcut olmakla beraber çeşitli iyon içeren proteinlerin ve çeşitli pure protein çözeltilerinin röleksivitelerinin frekansa bağlılığının tutarlı ve sistematik verileri ya da grafikleri elde mevcut değildir.

Bu tez çalışmasının amacı değişik frekanslarda kontrasta bağlı olarak elde edilen T_1 ve T_2 tablolarından ve grafiklerinden veriler alarak; iyon çözeltisi, iyon-protein çözeltileri ve pure protein çözeltileri için R_1 ve R_2 röleksivitelerinin frekansa bağlılığını sistematik ve tutarlı olarak elde etmektir.

1.1. Kaynak Araştırması

Bu bölümde proton röleksivitesi ile ilgili önceki çalışmalara ve çeşitli bilgilere yer verilmiştir.

Paramanyetik iyonların sulu çözeltilerinde proton röleksasyon sürelerinin sıcaklığa bağımlılığı

Paramagnetik iyonların sulu çözeltilerindeki protonların nükleer manyetik röleksasyon süreleri, sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülmüştür. Mn^{++} iyonu için, proton T_1 ve T_2 röleksasyon süreleri sırasıyla 10, 20 ve 28 Mc/sn'de ve Co^{++} , Cu^{++} ve Gd^{+++} iyonları için de 20 Mc/sn olarak ölçülmüştür. Gözlenen sıcaklık etkileri, çeşitli Bloembergen-Solomon röleksasyon ifadelerine çeşitli korelasyon zamanlarının uygun sıcaklık bağımlılıklarının dahil edilmesiyle açıklanabilir.

Oda sıcaklığında ve 20 Mc / sn'de yaklaşık 5.5'lik bir T_1/T_2 oranına sahip Mn^{++} çözeltilerinde, kimyasalın yanı sıra elektron değişimi ve dipolar etkileşimlerin önemli olduğu bulunmuştur. Geliştirilen denklemler aracılığıyla verilerin analizi, çözücü protonların hidratlanmış Mn^{++} iyonundaki kimyasal değişimleri hakkında bilgi verir. Bu işlem için 8.4 kcal/mol aktivasyon enerjisi ve diğer parametreler değerlendirilmiştir.

Co^{++} , Cu^{++} ve Gd^{+++} çözeltilerindeki T_1 ve T_2 'nin sıcaklık bağımlılığı, dipolar etkileşimin tek başına sıcaklığa bağımlılığı ile açıklanabilir. Cu^{++} çözeltilerindeki anyonun değişiminin T_1 veya sıcaklık bağımlılığı üzerinde çok az etkisi oldu. Ayrıca, Cu^{++} çözeltileri için T_1 'in, çalışılan tüm sıcaklık aralığı boyunca konsantrasyon ile ters orantılı olarak değiştiği bulunmuştur. (Bernheim ve ark.,1959)

Sulu Mn^{++} çözeltilerindeki protonlar için T_1/T_2 rölaksasyon oranları

Mn^{++} içeren çözeltilerde su protonları için $T_1 \neq T_2$ anomalisi araştırılmıştır. Mn^{++} çözeltileri için 40 Mc (proton frekansı), $T_1 / T_2 = 9.5 (\pm 0.5)$. Mn^{++} , heksadentat ligand, etilendiamintetraasetat (MnY^{-2}) veya tetradentat ligand, nitrilotriasetat (MnX^{-1}) ile komplekslendiğinde, T_1 hafifçe artarken T_2 ise belirgin bir şekilde artar, böylece $T_1 = T_2$ ve anomali kaybolur. MnX^{-1} için muhtemelen Mn^{++} 'ya kompleks 2 H_2O molekülü vardır.

EPR çalışmaları, paramanyetik rölaksasyon süresinin karmaşıklaşarak azaldığını göstermektedir (MnX için 3×10^{-9} sn, MnX için de 3×10^{-10} sn). Bu nedenle sonuçlar, Bloembergen tarafından yapılan öneriyi, anormal T_2 genişlemesinin, koordine küresinde elektron spin, S, Mn^{++} ve proton spinleri I ile bir uzun paramanyetik rölaksasyon süresi arasında bir $\text{AI} \cdot \text{S}$ bağlantısından kaynaklandığını desteklemektedir. Sıklıkla T_1 ve T_2 varyasyonlarının tüm özellikleri, $\text{I} \cdot \text{S}$ etkileşimi ve dipol etkileşiminin kombine etkileri dikkate alınarak oldukça iyi açıklanmıştır. (King ve Davidson, 1958)

Fe^{3+} komplekslerinin sulu çözeltilerinde çözücü proton rölaksasyonunun manyetik alan bağımlılığı

Fe^{3+} iyonunun, nispeten büyük bir manyetik momente sahip olduğu ve insan vücudunda çeşitli şekillerde gerçekleştiği için NMR görüntülerinde kontrastı arttırmak için bir madde olarak özellikle yararlı olabileceği görülebilir. Ayrıca, Fe^{3+} konsantrasyonu, belirli hastalık durumlarında (örn., β -talasemi) ve travmada (methemoglobin oluşumu) lokal olarak değişir ve kolayca temin edilebilen besin takviyelerinin alınmasıyla gastrointestinal kanalda değiştirilebilir. Bununla birlikte, Fe^{3+} iyonu pH~4 'ün üzerinde çözünmez ve Fe^{3+} 'nın çözünür şelat ve protein kompleksleri, iyonları çözücünden ayırmaya eğilimlidir; bu nedenle, Fe^{3+} iyonlarının rölaksasyonun su protonları için etkinliği, tipik fizyolojik koşullar altında düşük olmalıdır. Bu sebeple NMR görüntüleme ile ilgili fenomenoloji göstermek için çeşitli Fe^{3+} komplekslerinin çözeltileri için çözücü protonların (NMRD profilleri) rölaksasyon oranının manyetik

alan bağımlılığını bildirilmektedir. Bu verilerden, Fe^{3+} komplekslerinin çözeltilerindeki çözücü protonlarının düşük rölaksasyon oranlarının düştüğünü, görüntü kontrastındaki bazı gözlenen değişikliklerin, niceliksel olarak, çözüm verisinden alınabilecek çıkarımlarla tutarlı olduğunu göstermek için bazı tahminler yapılmıştır. (Koenig ve ark., 1985)

Demir, gadolinyum ve disprosiyum bileşikleri varlığında kan örneklerinin proton nmr rölaksivitesi

Bazı demir, gadolinyum ve disprosiyum bileşiklerinin uzunlamasına ve enine rölaksasyon oranları, 1H 'de sulu çözeltilerde ve kanda molar konsantrasyonların bir fonksiyonu olarak ölçülmüştür. Farklı rölaksasyon özellikleri analiz edilip bu varyasyonların moleküler kaynakları ile ilgili bazı açıklamalar iletildi. Bu bileşiklerin kanıtlanmış özellikleri, tıptaki ilginç uygulamalar için umut verici olmuştur. (Coroiu ve Cristea, 2005)

NMR T_1 ölçümleri ile belirlenen Mn(II) 'ye serum proteinleri için su proton rölaksasyon oranı iyileştirmeleri ve denklik sabitleri

Sığır serum albümini (BSA) ile bağlanan Mn(II)'nin su proton rölaksasyon hızının artması ve mangan için BSA'ya ilişkin dernek sabiti önceden belirlenmiştir, fakat bu tespitler insan serum albümini (HSA), diğer proteinler ve insan serumu için yapılmamıştır. Bu çalışmada, serum proteinleri ve serum sulu çözeltilerindeki NMR T_1 değerleri, artan Mn(II) konsantrasyonuna karşı ölçülmüştür. Her bir çözelti için farklı mangan konsantrasyonlarının neden olduğu proton rölaksasyon hızı gelişmeleri (ϵ^*) belirlendi ve $1/\epsilon^*$ Mn(II) konsantrasyonlarına karşı incelenmiştir. Albümin, γ -globulin, ($\alpha+\beta$) globülin ve serumuna bağlı Mn(II) 'nin proton rölaksasyon hızı gelişmeleri (ϵ_b) sırasıyla 13.69, 3.09, 8.62 ve 10.87 olarak bulundu. Her bir Mn(II) ilavesinden elde edilen serbest ve bağlı mangan fraksiyonları, karşılık gelen (ϵ^*) ve ϵ_b değerleri kullanılarak belirlenmiştir. M (II) ile HSA ve γ -globulin için biraraya gelme sabitleri sırasıyla $1.84 \times 10^4 M^{-1}$ ve $2.35 \times 10^4 M^{-1}$ olarak hesaplandı. Mevcut veriler serumda Mn(II) 'nin proton rölaksasyon oranının artmasının çeşitli serum bileşenlerine bağlanan Mn(II) tarafından neden olduğunu göstermektedir. Veriler ayrıca Mn(II) ile γ -globulin arasındaki ilişki sabitlerinin HSA'yla neredeyse aynı olduğunu öne sürmektedir. (Budak, 2005)

Gd³⁺ ve Mn²⁺ komplekslerinin neden olduğu solvent proton rölaksasyonunun manyetik alan bağımlılığı

Solute paramanyetik iyonların, çözücü su protonlarının boyuna manyetik rölaksasyon oranı $1/T_1$ üzerindeki etkisi, manyetik alan kuvvetine ve iyonların kimyasal ortamına bağlıdır. $1/T_1$ 'in alanla değişimi, Gd³⁺ ve Mn²⁺ iyonlarının fizyolojik pH'a yakın üç farklı ortamdaki çözeltileri için ölçülmüştür. Bunlar hidratlanmış sulu iyon; EDTA (etilen diamiric tetraasetik asit) ve DTPA (dietilene triamine pentaasetik asit) ile şelatlanmış ve protein konkanavalin A'ya bağlanmıştır. Halen NMR görüntülemesinin yapıldığı alan aralığında kimyasal ortamın, çözücü protonlarının $1/T_1$ 'in büyüklük sırasından daha fazla değişebileceği gösterilmiştir. Bu sonuçların, bu iyonların NMR görüntülerinde kontrastın artırılması için ajan olarak potansiyel faydası ile ilgisi tartışılmıştır. (Koenig ve ark., 1984)

DNA çözeltilerinde geçiş metali bağlanması

Sudaki paramanyetik iyonlar, su protonlarının spin-latis rölaksasyon zamanı T_1 'ini kısaltır. Rölaksasyonun gerçekleştiği etkinlik, sadece iyon konsantrasyonuna değil, aynı zamanda paramanyetik iyonun çevresine de bağlıdır. Paramanyetik iyonun DNA gibi büyük bir moleküle bağlandığı bazı durumlarda, proton rölaksasyon süresini çözelti içinde olduğundan daha büyük ölçüde kısaltır. T_1 'i nükleer manyetik rezonans puls yöntemi ile ölçerek, geçiş metali iyonlarının DNA'ya bağlanması incelenmiştir. Mevcut bağlanma konumlarının sayısı ve çeşitli iyonların bağlandığı konumların türü hakkında bilgi elde etmek için tahminler elde edilmiştir. (Eisinger ve ark., 1962)

Paramanyetik çözeltilerde proton rölaksasyon süreleri

Paramanyetik çözeltilerdeki su moleküllerinde bulunan elektron spini ve proton spini arasında bir değişim etkileşimi öngörülmektedir. Mn⁺⁺ ve Gd⁺⁺⁺ için uzun elektron rölaksasyon süreleri ile birlikte, protonlar için T_1 / T_2 'nin yüksek veya düşük manyetik alanlardaki bu özel iyonların çözeltilerindeki birleşimden çok daha büyük olduğu, diğer çözeltilerde ise T_1 'in T_2 'ye eşit olduğu açıklanmaktadır. (Bloembergen, 1956)

Sulu çözeltilerdeki su protonu T_1 'nin manyetik alan bağımlılığı: Manyetik görüntüleme kontrast ortamları için çıkarımlar

Hem serbest albümin hem de serum albümine kovalent olarak bağlı bir nitroksit radikali tarafından indüklenen su proton nükleer manyetik rölaksasyonunun manyetik

alan bağımlılığı 0.23 mT'den 0.7 T'ye kadar ölçülmüştür. Su protonu $1/T_1$ 'in alan bağımlılığı sadece küçük bir bağımlılığı göstermektedir. Radikal immobilizasyon derecesi, elektron spin rezonansı (ESR) spektrumu radikalın korelasyon süresine çok duyarlıdır. Sonuçlar ve teori başka yerlerde daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Gözlemlenen rölaksasyon davranışı, nitroksitin uzun elektron rölaksasyon süresinin, suyun proton rölaksasyonunu sağlayan manyetik etkileşim için korelasyon süresini, suyun ve nitroksidin göreceli translasyon hareketi için korelasyon süresi haline getirmesi nedeniyle ortaya çıkar. Nitroksit, vücut içerisinde manyetik görüntüleme için bir kontrast ayırıcı olarak kullanıldığında, su protonunun nitroksit immobilizasyonuna olan kısmi duyarsızlığı değişmemelidir. (Bryant ve ark., 1984)

Kan, beyin ve ferritinin T_2 rölaksasyonunun karşılaştırılması

T_2 , insan kanı ve maymun beynindeki numunelerde 0.02 - 1.5 Tesla aralığındaki değişken aralıklar ile ölçülüp ve ferritin çözeltileri (aynı aparatla alınan) ile ilgili önceki verilerle karşılaştırılmıştır. Oksijenlenmiş kandaki $1/T_2$, daha önce belirtildiği gibi, alan gücü ile kuadratik olarak artmıştır, ancak beyin gri maddede, ferritin çözeltisinde olduğu gibi, artış da doğrusal olmuştur. Hem oksijenli kanda hem de gri maddede, $1/T_2$ intereko zamanla artmıştı, fakat manyetik gradyanlardan difüzyon teorisinden beklendiği gibi, 50 msn civarında zaman zaman dengeleniyordu. Kimyasal değişim yaklaşımı kullanılarak tahmin edilen difüzyon süreleri, oksijensiz kan için 3.4 ms, globus pallidus için 5,7 msn idi. Kandaki kuadratik alan bağımlılığı aynı teori ile tutarlıdır, fakat beyin dokusunda ve ferritin çözeltilerindeki lineer bağımlılık açıklanamayabilir. (Brooks ve ark., 1995)

Enzimdeki su-proton rölaksasyonu ve paramanyetik-iyon komplekslerinin mekanizmaları

Nükleer manyetik rezonansın puls tekniği kullanarak su-proton rölaksasyon süreleri T_1 ve T_2 , serbest Gd(III) iyonlarının çözeltilerinde ve çok çeşitli sıcaklıklarda (0–40°C) ve nükleer frekanslarda (4–60MHz) ayrıca lizozim içeren Gd (III) çözeltilerindeki de ölçülmüştür. Lizozim ve Gd (III) arasındaki denge de sıcaklığın bir fonksiyonu olarak çalışılmıştır. Hem serbest hem de enzim bağlı metal sahalarında su rölaksasyon oranları belirlenmiş ve grafik ve hesaplama teknikleri kullanılarak tam aralıktaki mevcut teorilere yakın bir şekilde yerleştirilmiştir. Su koordinasyon sayısı (q) için değerler ve dipolar rölaksasyon işlemleri için korelasyon süresi (τ_c) elde edilmiş ve

τ_c 'ye katkı sağlayan hız süreçleri sıcaklık ve frekansın bir fonksiyonu olarak analiz edilmiştir. Enzim kompleksinde τ_c için elde edilen değerler, bazı önceki tahminlerden önemli ölçüde farklıdır. Suda relaxation iyon rölaksasyonu rotasyonel korelasyon süresi (τ_R) tarafından belirlenir, ancak enzim - metal kompleksinde elektron spin rölaksasyon zamanı (τ_s) düşük frekanslarda diğer işlemlerden daha önemlidir. Teorik tedavide elde edilen veriler ve varsayımlardaki olası hata kaynakları tartışılmaktadır. Manyetik rezonans teknikleri kullanılarak lizozim ve diğer makromoleküllerin haritalama çalışmalarının sonuçları vurgulanmıştır. (Jones ve Dwek, 1974)

Serum proteinlerinin T_1 ve T_2 proton rölaksivite

Bu çalışmada, değişen miktarlarda protein içeren serum setlerinin , belirli miktarda protein içeren serum örneklerinin, damıtılmış su ile seyreltilmiş serum ve demir ile işlenen serum setlerinin içerdiği hayali T_1 ve T_2 değerleri ölçülmüştür. Ek olarak, normal serum, seyreltilmiş serum ve albumin katkılı serumların içerdiği hayali T_1 ve T_2 de ölçülmüştür. Rölaksasyon oranları, protein konsantrasyonlarına göre çizilmiştir. Bağıntı eğimi rölaksivite gibi alınmıştır. Proteinlerin T_1 rölaksivite 0.035 ila $0.080 \text{ s}^{-1} (\text{g} / \text{dl})^{-1}$ arasında değişirken, T_2 rölaksivite oranı 0.24 ila $0.68 \text{ s}^{-1} (\text{g} / \text{dl})^{-1}$ arasındaydı. Transferindemirinin T_1 ve T_2 rölaksivitesi sırasıyla 2.40 ve $2.60 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ olarak ölçülmüştür. Seyreltilmiş, normal ve albumin katkılı serumların her biri için diamanyetik proteinlerin ve transferindemirin rölaksasyon oranına katkısı hesaplanmıştır. TP hesaplamaları için katkıları ve ortalama TP relaksivite oranları (Hesaplamalarda özgün rölaksivite oranları ve TP'deki protein fraksiyonlarının oranları kullanılmıştır) kullanıldı. Sonuç olarak özgün (bireysel) protein rölaksivite özelliklerinin, serum TP kompozisyonunun T_1 ve T_2 rölaksasyon sürelerine etki ettiğini öne sürmektedir. TP ve otoanalizör ile hesaplanan TP arasında uyumlar ve ayrıca ortalama TP rölaksivite oranları ve seyreltme deneylerinden elde edilen TP rölaksivite oranları arasındaki uyuma relaksivite verilerinin güvenilir olduğunu göstermektedir. (Yılmaz ve ark., 2004)

Serum protein solüsyonlarına eklenen Mn(II), Cu(II) ve Cr(III)'lerin proton rölaksivite

Relaksometrik çalışmalar, tıp ve biyolojide kullanımı nedeniyle hala bilimsel açıdan önemlidir. Bu çalışmada çeşitli proteinlerin varlığında ve yokluğunda Mn(II), Cu(II) ve Cr(III) 'ün sudaki proton T_1 ve T_2 rölaksasyonları belirlenmiştir(albümin, alfa-

globulin, gamma-globulin, lizozim, fibrinojen). Tüm çözeltilerin $1/T_1$ ve $1/T_2$ değerleri, paramanyetik iyonların konsantrasyonu ile doğrusal orantılıdır. Mn(II) tüm protein çözeltilerindeki rölaksasyonları değiştirmek için büyük etkiye sahiptir fakat Cu(II) ve Cr(III), rölaksasyon üzerinde zayıf bir etkiye sahiptir. Buna ek olarak, Mn(II) ve Cu (II) her proteine bağlıdır, ancak Cr (III) herhangi bir proteine bağlı değildir. (Köylü ve ark., 2009)

Mn (II) eklenmiş albümin solüsyonlarında proton NMR rölaksasyonu

Bu çalışmanın amacı, Mn (II) eklenmiş insan serum albumini kompleksindeki proton rölaksasyon kaynağı hakkında daha fazla bilgi edinmektir. Bu amaçla artan miktarlarda mangana karşı albümin çözeltileri $1/T_1$ ve $1/T_2$ 'de proton rölaksasyon oranları ölçülmüştür $[Mn_t]$. Albumindeki bağlı Mangan fraksiyonları $[Mn_b]$ ve serbest mangan fraksiyonları $[Mn_f]$ 'ye bağlandı, bunlar proton rölaksasyon hızı artırma verilerinden belirlendi. Bağlanan manganın gözlenen rölaksasyon oranlarına $(1/T_{1p}^*)_b$ ve $(1/T_{2p}^*)_b$ 'ye paramanyetik katkısı da tespit edildi. Son olarak, etkili bir korelasyon zamanı τ' 'yu tahmin etmek için türetilmiş bir denklemde $(1/T_{1p}^*)_b / (1/T_{2p}^*)_b$ oranı kullanılmıştır. Bağlanan manganın q hidrasyon sayısı yaklaşık olarak 4 olarak hesaplanırken, kompleksin ortalama τ değeri 3 ns olarak bulundu. Kompleks içinde $1/\tau$, rotasyonel korelasyon süresi $1/\tau_r$, kompleksin hidrasyon kürelerindeki ortalama su kalma süresi $1/\tau_m$ ve manganın $1/\tau_s$ 'lik boylamsal elektronik rölaksasyon süresi arasındaki ters değerlerin toplamı olarak bulundu. Sonuç olarak, Mn (II) içeren albümin solüsyonlarındaki rölaksasyon mekanizması, τ_r , τ_m ve τ_s ile modüle edilen dipolar ve skalar etkileşimler yoluyla yorumlanabilir. Bu analiz, albümin solüsyonunda Mn (II) 'nin τ_r ve q için mantıklı değerler elde etmeyi mümkün kılar. (Yılmaz ve ark., 2009)

Ferritin çözeltilerinin relaksometrisi ve Fe^{3+} çekirdek iyonlarının etkisi

$1/T_1$ 'in 0.01 ila 50 MHz proton Larmor frekansı (NMRD profili) üzerindeki manyetik alan bağımlılığı, at dalak apoferritin çözeltilerindeki su protonları ve hem düşük hem de yüksek demir seviyelerinde yeniden oluşturulan ferritin için rapor edilir. Apoferritin sonuçları, boyutlarına göre diamagnetik küresel proteinlerin tipik olarak her yolundadır. Protein molekülü başına 24'e kadar demirli iyonun titrasyonu, daha sonra ferrikse oksidasyon ile birlikte, NMRD profiline doğrusal olmayan doyurucu bir katkı gösterir; bu, her birinin dışına yakın olan az sayıda demir iyonu (altı ila sekiz) arasında ortaya çıktığı şeklinde yorumlanır. ferritin molekülü ve benzer iç mekan sayısı. İkincisi

çekirdek büyüdükçe işgal edilir ve bu durumda $1 / T_1$ 'e ölçülebilir bir şekilde katkıda bulunmaz. Eski siteler asla tek başına işgal edilmediğinden daha fazla değildir ve çözücü proton röleksasyon oranlarına katkısı çekirdeğin yüklenmesinden bağımsızdır. 20 MHz'de $1 / T_2$ ölçümleri, molekül başına 24 ferrik iyonla sahip olan apoferritin ve ferritin için teorik beklentilerle uyumludur. Ancak, yerel manyetik alandaki homojensizliklerden kaynaklanan etkiler dahil edildiğinde bile, dış küre röleksasyon teorisi çerçevesinde üstesinden gelemediğimiz yüksek demir yüklemelerinde $1 / T_2$ 'de belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bir insan dalak hemosiderin numunesinin, karşılaştırılabilir bir ferritin örneği ile aynı $1/T_1$ NMRD profiline sahip olduğu bulunmuştur. (Koenig ve Brown, 1986)

Paramanyetik iyonların protein komplekslerinde proton röleksasyon süreleri

Fe^{3+} , demir konalbümin ($FeCon$) ve ferrihemoglobinin (Hb^+) seyreltik çözeltilerinde proton boylamasına röleksasyon süreleri 40 ve 60 Mc'de ölçüldü. Statik manyetik moment, her üç tür için 5.9 Bohr magnetonudur; Fe^{3+} , $FeCon$ ve Hb^+ için $1 / NT_1$ oranı 1:0.72:0.026'dır. Proteinler için Solomon'un T_1 'e dipolar katkısı için ifadesindeki ilgili korelasyon süresi, $FeCon$ için 3×10^{-11} sn olan paramanyetik iyonun elektron spin relaksasyon süresi τ_S 'dir. τ_S , Fe^{3+} ve Cr^{3+} 'nin diğer komplekslerinde τ_c 'ye katkıda bulunabilir. A Hb^+ için basit bir model olursa, Fe 'nin protein yüzeyinden 4Å olduğunu gösterir. (Wishnia, 1960)

Malign akciğer hastalığı için tarama testi olarak 1H NMR röleksometrisi veya yüksek çözünürlüklü spektroskopinin kullanılması ile ilgili araştırmalar

Akciğer karsinomu, akciğer metastazları, enfeksiyöz veya enflamatuvar akciğer hastalıkları ve sağlıklı kontrollerden elde edilen 158 plazma örneğinde, NMR röleksasyon süreleri T_1 ve su protonları T_2 , pulslu NMR teknikleriyle 20 MHz'lik bir rezonans frekansında ölçüldü ve standartlaştırılmış toplam plazma protein konsantrasyonuna ayarlandı. Bu örneklerin - üçte biri için su - 500 - MHz 1H NMR spektroskopisi 37 ° C'de kullanılmıştır (a) kompozit lipit metil ve metilen sinyallerinin genişliklerini belirlemek için, ve (b) bireysel lipit metilen sinyal bileşenlerini kantifiye etmek için Çözünürlük - geliştirilmiş spektrumda tespit edilebilir. Ayrıca hematolojik parametreler ve çeşitli akut faz proteinleri ile apolipoprotein - A'nın plazma seviyeleri izlendi. Akciğer karsinomu hastaları ile malign olmayan akciğer hastalığı olan hastalar arasında tanısız olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır, herhangi bir plazma NMR

parametresi için herhangi bir bulgu bulunamamıştır, ya da T_1 ya da lipid çizgi genişliği verileri herhangi bir hasta grubu ve sağlıklı kontroller arasında ayırım yapamaz. Bununla birlikte, ortalama T_2 , sağlıklı kontrollere kıyasla, her türlü akciğer hastalığı için yaklaşık %15 oranında kısaldı. Apolipoprotein A düzeyleri için benzer ancak daha az anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Apolipoprotein A ve T_2 'den hesaplanan lineer bir diskriminant fonksiyonu, malign ve malign olmayan akciğer hastalığı arasındaki farklılaşmayı geliştirmemiştir, ancak tümör ve sağlıklı kontroller arasındaki ayrımcılığı %80 ve %96,5'e kadar duyarlılık ve özgüllüğe kadar artırmıştır. Plazma fibrinojen seviyeleri ve kan tortulaşma oranı ile ters orantılıdır ve bu nedenle, bir kanser hastasının varlığından ya da yokluğundan ziyade bir tümör hastasının genel bir inflamatuvar durumunu izliyor gibi görünmektedir. Sağlıklı gebe kadınlar dışındaki tüm gruplar için, lipid metilen kompozit sinyal hattı genişliği, çözünürlüğü arttırılmış spektrumlardan tahmin edilen mobil trigliserit fraksiyonu ile ters orantılıdır. (Schuhmacher ve ark. 1990)

Transferinin reseptör yolu kullanılarak ultra küçük süperparamanyetik demir oksit (USPIO) partiküllerinin vücuttaki tümör hücrelerine hedeflenmesi

İnsan transferrin ultra küçük süper paramanyetik demir oksit (USPIO) partiküllerine kovalent olarak bağlanmıştır ve elde edilen trans-ferrin USPIO, deneysel SMT / 2A tümör taşıyıcı farelerin vücutlarında (fare meme karsinoması) olarak araştırılmıştır. Fizikokimyasal karakterizasyon, 5 nm'lik (TEM) bir çekirdek boyutu olan 36 nm'lik (DLS) bir toplam boyutu göstermiştir. Rölaksiviteler $R_1 = 23,6$ ve $R_2 = 52.1$ litre /mmol.s idi (0.47 T). Bağlı transferrin 280 $\mu\text{g}/\text{mg}$ demir idi. Farmakokinetik incelemeler, normal sıçanlarda 17 dakikalık bir yarı ömre sahipti. Zamanla tümör sinyal yoğunluğunun MR değerlendirmesi, enjeksiyondan 150 dakika sonra, en az 8 saat boyunca devam eden azalma ile %40 (aralık %25–55) sinyal azalması gösterdi. Özel USPIO bileşiği veya nonspesifik bir insan serum albümini (HSA - USPIO) ile işaretlenmiş USPIO kullanılarak yapılan kontrol deneyleri, zaman içinde tümör sinyal yoğunluğunda sadece %10'luk (aralık %5–15) bir değişim gösterdi. Sonuçlar, USPIO rölaksasyon özelliklerinin, transferrin-mediatize endositozun özgüllüğü ile bir kombinasyonunun, MR görüntülemeyle tümörlerin vücut içinde tespitine imkan verdiğini göstermektedir. (Kresse ve ark.,1998)

NMR kontrast ajanlarının tasarımını etkileyen faktörlerin araştırılması: model bir sistem olarak kandaki mangan

Proton NMR görüntüleme için kontrast ajanlar olarak paramanyetik iyonların performansını etkileyen bazı faktörler incelenmiştir. İyonun sulu bir çözeltisinin röleksasyon değerinin manyetik moment ile güvenilir şekilde tahmin edilmediğinin, ancak iyon büyük moleküllerle kompleksleştirildiğinde önemli röleksasyon artışının ortaya çıkabileceği ve bunun da baskın korelasyon süresinin arttırdığını göstermiştir. Bu artış, pH ve bağlanma için rekabet gibi faktörler tarafından değiştirilebilir. Zehirliliği düşürmek için uygulanabilen paramanyetik iyonun şelasyonlanması, suya erişimini sınırlamakla kalmayıp aynı zamanda birleşmelerin ve makromoleküllerin oluşumunu önleyerek etkinliğini önemli ölçüde azaltabilir. Mangan için T_1 / T_2 oranı, metal bağlama derecesine duyarlı yararlı bir parametredir. Dokudaki paramanyetik röleksasyonu arttırmanın kan bileşenleri ve mangandan oluşan sistemlerdeki özellikleri yapılan bir dizi deneyde gösterilmiştir. (Kang ve ark., 1983)

Paramanyetik çözeltilerde proton röleksasyon süreleri

Mangan karboksipeptidaz A ve piruvat kinazın sulu çözeltilerinde proton röleksasyon sürelerinin frekansa bağıllığı ölçülmüş ve analiz edilmiştir. Elektronik spin longitudinal röleksasyon süresinin frekansa bağlı olduğu ve düşük frekanslarda proton röleksasyon sürelerini kontrol ettiği bulunmuştur. Bağlanmış manganın koordinasyon kabuğundaki değiştirilebilir su moleküllerinin sayısı, karboksipeptidaz A ve piruvat kinaz için iki tane olarak bulundu. (Navon; 1970)

Metanolde Co(II) ve Ni(II) iyonlarının seyreltik çözeltilerinde çözünme protonu ve solvasyon küresi metanol değişimi

Düşük konsantrasyonlarda Co^{++} ve Ni^{++} iyonları içeren metanol içindeki hidroksil ve metil protonların nükleer röleksasyonları $-80^{\circ}C$ ile $+80^{\circ}C$ arasında incelenmiştir. Bu çalışma, benzer çözeltilerde solvasyon komplekslerinin NMR spektrumları ile ilgili önceki çalışmaları tamamlamaktadır. İncelenen sıcaklık aralığında, çözünmüş paramanyetik iyonlara bağlı röleksasyon iki veya üç büyüklük derecesinde değişir. Bu bağımlılık, aynı zamanda metanol piklerinin kimyasal kaymasının karşılık gelen bir sıcaklık bağımlılığının yanı sıra, paramanyetik iyonların ve dökme metanolün koordinasyon küresi arasındaki metanol moleküllerinin kimyasal değişimi açısından niceliksel olarak yorumlanabilir. Baskın değişim işleminin bütün

metanol moleküllerini içerdiği, yani proton transferinin nispeten önemsiz olduğu bulunmuştur. Co^{++} iyonları için değişim oranları; $\Delta H^\ddagger = 13.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ve $\Delta S^\ddagger = +7.2$ eu ile Ni^{++} iyonları için $\Delta H^\ddagger = \text{mol başına } 15.8 \text{ kcal}$ ve $\Delta S^\ddagger = +8.0$ eu olarak karakterize edilir. Koordinasyon alanında paramanyetik iyon ve molekül arasındaki hiperfin etkileşimi, CH_3 protonları için Co^{++} : $+4.1 \times 10^5 \text{ cps}$ ve OH protonu için $+80 \times 10^5 \text{ cps}$ 'dir; Ni^{++} için karşılık gelen sayılar şunlardır: $+5.7 \times 10^5 \text{ cps}$ ve $+6.8 \times 10^5 \text{ cps}$. Koordinasyon küresinde metanolün proton rölaksasyon süreleri de elde edilir. (Luz ve ark.,1964)

Non-Gadolinium (III) MRG kontrast maddeleri olarak nanoglobüler makrosiklik Mn (II) şelat konjugatlarının sentezi ve değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Gd (III) tabanlı MRI kontrast maddelerinin zehirli yan etkilerinin gözlemlenmesi nedeniyle, MRI için alternatif kontrast madde geliştirmeye büyük ilgi vardır. Bu çalışmada makrosiklik Mn (II) şelatları, non-Gd (III) bazlı MRI kontrast maddelerini sentezlemek için silseskioksan çekirdekli lizin dendrimerlerle nanoglobüler taşıyıcılara konjuge edilmiştir. Mn (II) - 1,4,7-triyazasiklononan-1,4,7-triasetat-GA amid (G3-NOTA-Mn) nesil 3 nanoglobüler konjugatı da sentezlendi ve değerlendirildi. G2, G3, G4 nanoglobüler Mn (II) -DOTA monoamid konjugatlarının iyon başına T_1 ve T_2 rölaksiviteleri, taşıyıcıların artışı ile azaldı. G2, G3 ve G4 nanoglobüler Mn (II) -DOTA konjugatlarının T_1 rölaksivitesi sırasıyla 3T'de Mn (II) şelat başına 3.3, 2.8 ve 2.4 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ idi. G3-NOTA-Mn'nin T_1 rölaksivitesi, 3T'de Mn(II) şelat başına 3.80 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ idi. G3-NOTA-Mn'nin T_1 rölaksivitesi 3 T'de Mn(II) şelat başına 3.80 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ idi. Nanoglobüler makrosiklik Mn (II) şelat konjugatları vücutta iyi denge gösterdi ve böbrek filtrasyonu yoluyla kolaylıkla atıldı. Konjugatlar, MnCl_2 'ye kıyasla çok daha az spesifik olmayan karaciğer zenginleştirmesine neden olmuş ve 0.03 mmol Mn / kg'lık bir dozda MDA-MB-231 göğüs tümörü ksenograftları taşıyan yetişkin farelerde kontrastlı tümör görüntülemeye etkili olmuştur. Nanoglobüler makrosiklik Mn (II) şelat konjugatları, nongadolinium bazlı MRG kontrast maddeler vaat etmektedir. (Tan ve ark., 2011)

Gadolinium oksit nanopartikülleri için yüksek proton rölaksivitesi

Gadolinium oksitin nano tanımlı materyalleri, manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) yüksek kontrastlı artış sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, ultrasmall (5 ila 10 nm) Gd_2O_3 nanokristalleri tarafından proton rölaksivitesi artırımını araştırmaktır. Gd_2O_3 nanokristalleri kolloidal bir yöntemle sentezlendi ve dietilen glikol

(DEG) ile kapatıldı. Gd_2O_3 'ün oksidasyon durumu, X-ışını fotoelektron spektroskopisi ile doğrulandı. Proton rölaksasyon süreleri, bir 1.5-T MRI tarayıcı ile ölçüldü. Ölçümler sulu çözeltiler ve hücre kültür ortamı (RPMI) içinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Gd-DTPA'ya kıyasla Gd_2O_3 -DEG parçacıkları için hatırı sayılır bir rölaksivite artışı gösterdi. Gd_2O_3 -DEG parçacıklarının mevcudiyetinde hem T_1 hem de T_2 rölaksasyonları, sulu çözeltide Gd-DTPA için karşılık gelen değerlerin yaklaşık iki katı ve hatta RPMI'de daha büyüktür. Düşük konsantrasyonlarda daha yüksek sinyal yoğunluğu, bir T_1 -ağırlıklı spin eko dizisini simüle etmek için deneysel veriler kullanılarak nanopartikül çözümleri için tahmin edilmiştir. Çalışma Gd_2O_3 -DEG nanokristalleri kullanılarak Gd-DTPA'ya kıyasla kontrast madde olarak en az iki katına çıkarılan rölaksasyon elde etme olasılığını göstermektedir. Düşük Gd_2O_3 nanopartikül konsantrasyonlarında yüksek T_1 rölaksasyon oranı, gadolinyum içeren nanokristallere dayanan kontrast ajanlarının gelecekteki çalışmaları için çok ümit vericidir. (Engström ve ark., 2006)

Paramagnetik metal iyon sulu çözeltilerde proton manyetik rezonans kaymalar

Su protonunun nükleer manyetik rezonansı, paramanyetik metal iyonların sulu çözeltilerinde, metalin elektron spini ile izotropik hiperfın etkileşimi $AI \cdot S$ ile değiştirilir. Bu kaymalar, Cr^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} ve Cu^{2+} çözeltilerinin 0 °C ile 100 °C arasında ölçülmesi için ölçülmüştür. Co^{2+} , Cu^{2+} ve Mn^{2+} için oluşan solvasyon kabuğunun içinde ve dışında hızlı bir H_2O değişimi nedeniyle vardiyanın tamamının ortalaması. Bununla birlikte, Cr^{3+} , Fe^{3+} (ve muhtemelen Ni^{2+}) için vardiyaların ortalaması tam değildi ve A'nın değerlendirilmesi için değişim süreci için kinetik parametrelerin dikkate alınması gerekiyordu.

Cr^{3+} ve Fe^{3+} çözeltilerindeki proton kaymalarının sıcaklık bağımlılığından, sözde birinci derece oran sabitlerini k ve çözme kabuğu ile yığın arasındaki proton değişimi için aktivasyon enerjilerini ΔE belirledik. Bu değerler: Fe^{3+} için Cr^{3+} , $2.8 \times 10^6 \text{ sn}^{-1}$ ve $12.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ için $8.7 \times 10^4 \text{ sn}^{-1}$ ve $7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ şeklindedir. Proton değişim reaksiyonu, hidratlanmış iyonların asit ayrışması yoluyla ilerler.

A'nın ölçülen değerlerinden tüm pozitif olanı, etkileşimin dx_y , dx_z ve dy_z içindeki d elektronlarından kaynaklandığı ve bu da suyun sadece oksijeni ile bağ oluşturabildiği gösterilmiştir. π bağlama sudaki iki orbitalden, diğeri H_2O düzleminden ve ona dik olandan ilerleyebilir. Bu iki orbital, hidrojenin 1s orbitallerine benzer bir verimle dönmesine, aksine zıt işarete, baskın yol düzlemdeki orbitalden geçmektedir.

McDonald ve Phillips'i takiben, su proton kaymalarının, H₂O tarafından işgal edilen Co²⁺'nin ilk hidrasyon kabuğundaki alanların sayısını ölçmek için nasıl kullanılabileceği gösterilmektedir. İnorganik fosfatlara veya RNA'ya bağlanan Co²⁺ için bu sayı 5'tir ve bu komplekslerdeki Co²⁺ 'nın RNA'ya veya inorganik fosfatlara bir kerede sadece bir bağ oluşturduğunu gösterir. (Luz ve ark., 1965)

Paramanyetik katyonların sulu çözeltilerinde O₁₇'nin NMR rölaksasyon mekanizmaları ve birinci koordinasyon küresindeki su moleküllerinin yaşam süresi

Mn²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺ ve Cu²⁺ içeren sulu çözeltilerde O₂ için T₂'nin sıcaklık ve frekans bağımlılığı üzerine bir araştırma yapılmıştır. Bu, laboratuvarında daha önce yapılan çalışmaların bu iyonlar üzerinde bir uzantısını temsil etmiştir. İki türden oluşan bir sistem için modifiye Bloch denklemlerinin tahmin ettiği sıcaklık etkilerinin hemen hepsi deneysel olarak doğrulanmıştır. İncelenen tüm iyonlar için çözeltinin büyüklüğü ile paramanyetik katyonların birinci koordinasyon küresi arasındaki su moleküllerinin değişim oranları belirlendi. Değişim için aktivasyon enerjileri ölçüldü ve bazı durumlarda elektronik T₁ ve bağlanma sabitleri belirlendi. 100 °C civarındaki sulu çözeltilerde tetrahedral Co²⁺ (H₂O) 4 türü için kanıt bulundu. Kümrik iyon verisi, çarpık oktahedronun altı koordineli su molekülü cinsinden yorumlandı ve ekvatoryal sulara göre eksenel - su - değişim oranı için ~ 10⁵ oranı mevcuttu. Değişim oranları diğer fiziksel ölçümlerle karşılaştırılmış ve bağın yapısı da dikkate alınmıştır. (Swift ve ark., 1962)

Koordineli solvent moleküllerdeki metaloenzim ve proteinlerin NMRD' da kullanılarak incelenmesi

Sıvılardaki nükleer manyetik rezonansın ilk incelemelerinde, solvent protonlarının manyetik rölaksasyon oranlarını düzenlemek ve oluşan iyon-solvent komplekslerini incelemek için paramanyetik iyonlar eklenmiştir. Geliştirilen deneysel teknikler olarak geliştirilen rölaksasyon teorisi, gözlenen rölaksasyonu tanımlamak için çok başarılı olmuştur. Ancak, bu paramanyetik iyonların protein ile kompleksleştirildiği çözeltilerin benzer çalışmalarına uygulanan aynı teori, belirsiz sonuçlar vermiştir. NMRD verilerinin ortaya çıkışıyla (yani, manyetik alanın bir fonksiyonu olarak rölaksasyon oranı), sulu iyonlar için yeterli olan teorinin iyon-protein kompleksleri için yetersiz olduğu gittikçe daha belirgin hale gelmiştir. Bu geçmiş, kısmen gelişmiş

aletlerle kolayca elde edilebilen verileri kullanarak izleriz ve yetersizliğin ana nedeninin, çözücü-protein etkileşimleri için yeni modellere duyulan ihtiyaçla ilgili olduğunu gösteririz. Olaylar başlangıçta beklenenden çok daha zengin bulunmuştur. (Koenig ve ark.,1983)

Piruvat kinaz Mn(II) bağlanma sitelerinin manyetik rezonans çalışmaları suyun proton rölaksasyon oranlarının sıcaklık etkilerine ve frekansa bağımlılığı

Beynin insan vücudundaki glioblastomları, manyetik rezonans görüntüleme geniş bir proton rölaksasyon oranına ($1/T_1$ ve $1/T_2$) ve heterojen görünümle karakterize edilir. Daha önce $1/T_1$ değerlerinin, aynı su içeriğinde bile, görüntüleme alanlarının çok altında manyetik alan kuvvetlerinde geniş ölçüde değiştiği bulunmuştur. Bu çalışmada, $1/T_1$ 'i farklı manyetik alan kuvvetlerinde (NMRD profili), farelerde deri altından büyütülen, belirli bir transplantabl, insan glioblastoma (SF295) için, değişkenlik ile ilişkili olabilecek histolojik özellikleri araştırmak için ölçtük. Düşük alanlarda yani ($1/T_1L$)/ T_1 durumunda alan-dönngü relaksometresi kullanılarak, NMRD profilleri, kriyoprezervasyona tabi tutulmuş SF295 fragmanlarının implantasyonundan 7 ila 24 gün sonra, taze, histolojik olarak karakterize edilmiş 32 tümör numunesi için veriler elde edildi. Tümör hacmi, kuru ağırlık ve örneklerin pH'sı belirlendi, hemoraji ve nekroz derecesi ölçüldü ve tümör içindeki örnek yeri kaydedildi. Ortalama $1/T_1$ 'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış, 0.0024 T ve altındaki nekroz seviyesinin arttığında, muhtemelen% 40'a varan nekrozlu örneklerde progresif protein agregasyonunu yansıtmaktadır. Bu korelasyon görüntüleme alanlarında anlamlı değildi. Santral nekrozda pH yükselmiş olmasına rağmen, ne pH, kuru ağırlık, örnek lokasyonu ne de taze kanama $1/T_1$ 'deki değişiklikleri açıklayamamıştır. SF295 örnekleri arasında $1/T_1L$ değişkenliği, beynin yeni insan glioblastomlarının taze cerrahi örneklerine kıyasla çok daha düşüktür. MRG'deki glioblastomların heterojen görünümü, hücre ölümü ve nekrozun indüksiyonu ile ilgili moleküler değişiklikleri yansıtan bir histolojik korelasyona sahip olabilir. İleri tetkikler $1/T_1L$ 'yi (hipoksi, radyasyon, kemoterapi) etkilemekle sorumlu olan faktörleri belirleyebilir. (Rueben ve Cohn, 1971)

MRI relaksometrisi : yöntemler ve uygulamalar

İnsan dokularındaki manyetik rezonans rölaksasyon ölçümleri ele alınmaktadır. Puls dizilerinin ve parametrelerin etkisi, farklı dokular için karşılaştırılır ve analiz edilir. Edinim (kazanç) parametreleri ve veri ayarlamalarının rölaksasyon oranının kontrolü

birkaç klinik durumda yararlı olabilir. Sinyal alma dizilerinde öngörülen yineleme (tekrarlama) ve eko süresinin, enine rölaksasyon zamanının (T_2) ölçümü üzerindeki etkisi, simüle edilmiş MRI sinyali kullanılarak değerlendirildi. (Carneiro ve ark., 2006)

Nükleer manyetik rezonans (NMR) görüntüleme ile radyasyon dozu dağılımlarının ölçülmesi

Nükleer manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak dokuya eşdeğer bir hayatomda radyasyon dozunun uzamsal dağılımının belirlenmesi için bir yöntem tarif edilmiştir. Demirli iyonların iyonlaştırıcı radyasyon ile demirli hale dönüştürülmesi, metal iyonunun manyetik moment ve elektron spin rölaksasyon sürelerini değiştirir. Bir hidrojen tuzunun sulu bir çözeltisinde hidrojen çekirdeklerinin dönüş rölaksasyon süreleri (T_1 ve T_2), sonuç olarak büyük ölçüde azalır. T_1 ve T_2 'deki bu değişiklikler standart NMR teknikleri kullanılarak ölçülebilir. Aynı dönüşüm, tekniği kalibre etmek için kullanılabilen geleneksel Fricke dozimetride kullanılır. (Gore ve ark.,1984)

Kemik iliğindeki demiri manyetik rezonans görüntüleme ile ölçülmesi

Kemik iliğindeki demir, değişik derecelerde doku depolama demirine sahip 22 hastada çoklu eko ile spin eko dizileri kullanılarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile hesaplandı. Aynı zamanda biyopsi yapılan örneklerde kemik iliği demir konsantrasyonu (BMIC) düzeyleri kimyasal olarak belirlendi. Vücut demir durumunu değerlendirmek için serum demir, serum ferritin ve transferrin doygunluğu konsantrasyonları da ölçüldü. BMIC düzeyleri 400 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 'nin altında olan tüm hastalarda BMIC ve T_2 rölaksasyon oranı ($1 / T_2$) ($r = 0.77$; $p < 0.001$) arasında anlamlı bir korelasyon gözlenirken, BMIC son derece yüksek BMIC seviyeleri olan hastalarda BMIC ile T_2 arasında korelasyon saptanmadı. . Aşırı yüksek BMIC'si olan hastalarda, T_2 rölaksasyon süresinin aşırı kısalması nedeniyle MRG'nin $1/T_2$ 'nin kantitasyonu için uygun olmadığı düşünülmüştür. Bu gözlemler MRG'nin kemik iliği demirinin sistemik sayısal tayini için yararlı ve yaygın olmayan bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. (İsokawa ve ark., 1997)

Vücut içinde ve beyin dokusunda gadodiamit T_1 rölaksivitesi tuzlu çözelti ile karşılaştırılması

Yaralı ve normal fare beyinlerinde 4.7 T'de gadodiamidin (Gd-DTPA-BMA) T_1 rölaksivitesinin vücutta (canlı içinde) ölçümleri yapıldı. Beyin lezyonları dokuz farede

lokal dondurma yöntemi ile (uyarıldı) indüklendi. Lezyonların T₁ haritaları, Gd-DTPA-BMA (0.1-0.6 mmol/kg) enjeksiyonundan önceki ve sonraki durumlarına göre oluşturuldu. Normal ve nekrotik(ölen hasarlı) beyin numuneleri ölüm sonrası toplandı; ıslak ve kuru ağırlıklar belirlendi ve Gd içeriği indüktif çift plazma kütle spektroskopisi ile ölçüldü. Vücuttaki relaxivite, kontrast maddenin enjeksiyonundan sonra rölaksivite değerindeki değişikliğin Gd içeriğinin bir fonksiyonu olarak çizgisel formda belirlendi. Bu analiz 36 °C' deki 2.8 sn⁻¹ mmol⁻¹ kg doku suyunun hasar görmüş beyinde bir rölaksivite sağladı. Suyun ağırlık fraksiyonu hasarlı beyinde 0.90 ± SD 0.02 wt/wt ve normal beyinde 0.79 ± 0.02 idi. Rölaksivite ölçümleri oda ve fizyolojik sıcaklıklarda normal tuzlu çözelti (salin) içinde Gd-DTPA-BMA (0.0-0.6 mmol) ve albümin (% 0-30 ağırlık / ağırlık) solüsyonları üzerinde de gerçekleştirildi. Albumin / salin içindeki rölaksivite katı içeriği arttıkça 21 °C'de 4.0-4.9 sn⁻¹mmol⁻¹kg ve 37 °C'de 3.4-4.5 sn⁻¹mmol⁻¹kg değerleri ile artmıştır. Dokuların rölaksivite derecesi, benzer katı maddeler içerikli tuz çözeltilerinden farklıydı, bir dokunun katı içeriğinin vücuttaki rölaksiviteyi belirleyen tek faktör olmadığını öne sürmektedir. (Pickup ve ark., 2015)

Transferin reseptörü ve ferritinin koekspresyonu ile hücrel MRG kontrastı

Son zamanlarda, MRG ile hücrel görüntüleme için demir bazlı kontrast ajanlarının kullanım geliştirilmesinde ilgi artmaktadır. Bu çalışmada, trans-ferrin reseptörü ve ferritin genlerinin, abiolojik sistemde hücrel kontrastı indüklemek için birlikte ekspresyonunu araştırdık. Transgenik insan transferrinreseptör ve insan ferritin H alt biriminin ifadesi, stabil olarak transfekte edilmiş bir fare nöral kök hücre hattında indüklenmiştir. Demir bakımından zengin ortamda büyütüldüğünde, transgenik hücreler, reaktif oksijen türlerini artırmaya yönelik bir eğilim ile, ancak hücreviyeteyi olumsuz yönde etkilemeyen bir şekilde, kontrol hücrelerine göre önemli ölçüde daha fazla demir biriktirdi. Bu hücrel demir, 1.5 T ve 7T 'de R₂ ve R₂* rölaksivitelerini önemli ölçüde arttırmıştır. Aynı hücre numunelerindeki 1.5 T ve 7 T'deki ölçümleri karşılaştırarak, artan alan gücü ile beklenen rölaksasyonda beklenen artışı teyit ettik. Son olarak, fare beynine transplante edilen eklenmiş transgenik hücreler, kontrollere kombine edilmiş T₂* - ağırlıklı MR beyin görüntüleri üzerinde yuvarlanan nöral doku ile artan kontrast gösterdi. Bu sonuçlar, demir metabolizması yolu yolundaki farklı kritik noktalardaki ikili protein sentezlenmesinin, hücrevi kaliteyi tehlikeye atmadan hücrel kontrastı arttırabileceğini göstermektedir. (Deans ve ark., 2006)

Aşırı demir yükü karaciğer: sayısal MR görüntüleme

Demir katmanları karakteristik olarak kısaltılmış T_2 relaksasyon sürelerini göstermektedir. Daha önce yayınlanmış birkaç çalışma, orta alan manyetik rezonans (MR) birimleri ve demir yüklü aşırı yüklü hastaların hepatik demir içeriği ile yapılan in vivo hepatik $1/T_2$ ölçümleri arasında zayıf korelasyon olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada yazarlar, kısa eko süreleri (13.4 ve 30 msn) ve tek eko sekansları ile bilgisayarlı tomografi (BT) sönümlenmesi kullanılarak 0,5 T'de MR görüntüleme ile elde edilen vücut içindeki $1/T_2$ ölçümlerinin kullanımını değerlendirmişlerdir. Beta-talasemi majörlü, ağır derecede aşırı demir yüklü 10 hastada karaciğer demir konsantrasyonunun bir ölçüsü olarak. 3 ila 9 mg / g ıslak ağırlık (normal, 0,5 mg / g'den küçük veya eşit) arasında değişen karaciğer cerrahi kama biyopsi örneklerinde demir konsantrasyonları iyi korelasyon gösterdi ($r = .93$, P veya operasyon öncesi vücut içindeki $1/T_2$ ölçümleri ile .0001) eşittir. BT sönümlenmesi, karaciğer demir konsantrasyonu ile korelasyon göstermedi. Sayısal MR görüntüleme, aşırı yüklü hastalarda karaciğer demir konsantrasyonunun değerlendirilmesinde, karaciğerin iğne biyopsisi ihtiyacını azaltan, kolayca kullanılabilen, invazif olmayan bir yöntemdir. (Gomori ve ark. 1991)

Paramanyetik iyonlar ve solvent protonlarının rölaksasyonunun manyetik alan ve kimyasal ortama bağımlılığı: NMR görüntülemesi ve çıkarımlar

Proton rezonans sinyalinin ilk gözlemlerinden bu yana $1/T_1$ ve $1/T_2$ solvent su protonlarının manyetik rölaksasyon oranlarını değiştirmek için paramanyetik iyonlar kullanılmıştır. En eski rölaksasyon teorileri, çözünen paramanyetik iyonların, çözücü protonların rölaksasyon oranları üzerindeki etkisinin, hem çözünen iyonların kimyasal ortamına hem de manyetik alan kuvvetine bağlı olması gerektiğini göstermiştir. Hem deneysel hem de teorik olan birçok bilgi o zamandan beri hidratlanmış iyonların ve bu iyonların komplekslerinin makromoleküllerle, özellikle proteinlerin komplekslerindeki rölaksasyon etkileriyle ilgili olarak toplanmıştır. Bu noktada fenomen iyi anlaşılmıştır, ancak anlayış iyon-protein kompleksleri için öngöründen daha retrospektiftir. Bununla birlikte, şu anda homojen çözeltiler hakkında bilinenlerden ve paramanyetik iyonların dokuya NMR görüntülerinde kontrastı değiştirmek için rölaksasyon oranlarını etkileyerek sokulması hakkındaki güncel raporlardan, çözelti sonuçlarının özellikle almanya ve aktarılabilir olduğu açıktır. Araştırmalar manyetik alanın ve bu iyonların kimyasal ortamının çözücü proton rölaksasyon oranları üzerindeki etkisine vurgu

yapmıştır. Solvent protonlarının, hidratlanmış sulu iyonların ve çözünmüş paramanyetik iyonların varlığında rölaksasyonun ana özellikleri, vücut içindeki çalışmalarla en alakalı iyonlara dikkat edilerek ve manyetik alanın etkisine vurgu yapılarak sunulmuştur. (Koenig ve ark., 1984)

Serum proteinlerinin çözeltilerine eklenen Mn(II), Cu(II) ve Cr(III) 'ün proton rölaksivitelerinin belirlenmesi

Relaksometri çalışmaları tıp ve biyolojideki kullanımlarından dolayı hala bilimsel olarak ilgi çekmektedir. Bu çalışmada, sudaki Mn(II), Cu(II) ve Cr(III) 'ün proton T_1 ve T_2 rölaksasyonları, çeşitli proteinlerin (albumin, α -globulin, γ -globülin, lizozim, fibrinojen) varlığında ve yokluğunda belirlendi. Tüm çözeltilerdeki $1/T_1$ ve $1/T_2$, paramanyetik iyonların konsantrasyonuyla doğrusal olarak orantılıdır. Mn(II), tüm protein çözeltilerinde rölaksasyonları değiştirme konusunda büyük etkiye sahipken, Cu(II) ve Cr(III) rölaksasyonlar üzerinde zayıf bir etkiye sahiptir. Ek olarak, Mn(II) ve Cu(II) her bir proteine bağlanır, ancak Cr(III) herhangi bir proteine bağlı değildir. (Köylü ve ark., 2009)

Serum proteinlerinin proton T_1 ve T_2 rölaksiviteleri

Bu çalışmada, farklı miktarlarda protein içeren serum setleri içeren hayali T_1 ve T_2 , belirli miktarlarda protein içeren serum örnekleri, damıtılmış suyla seyreltilmiş serum ve demir ile muamele edilmiş serum ölçüldü. Ayrıca, normal serum, seyreltilmiş serum ve albümin katkılı serum içeren hayali T_1 ve T_2 değerleri de ölçüldü. Rölaksasyon oranları, protein konsantrasyonlarına karşı çizildi. İlişkinin eğimi rölaksivite olarak alınmıştır. Proteinlerin T_1 rölaksasyonları 0.035 ila 0.080 s 1 (g / dl) 1 arasında değişirken, T_2 rölaksasyonları 0.24 ila 0.68 s 1 (g / dl) 1 arasında değişmiştir. Transferrin demirin T_1 ve T_2 rölaksasyonları sırasıyla 2.40 ve 2.60 mM 1 s'dir. Diamagnetic proteinlerin ve transferrin demirin, serumun rölaksasyon oranına katkısı, seyreltilmiş serum, normal ve albümin katkılı serumların her biri için hesaplandı. TP hesaplamaları için katkılar ve ortalama TP rölaksasyonlamaları (bireysel rölaksasyonlar ve TP içindeki protein fraksiyonlarının oranları kullanılarak hesaplanmıştır) kullanılmıştır. Autoanalyzer tarafından hesaplanan TP ve TP arasındaki anlaşma ve ayrıca seyreltme deneylerinden belirlenen ortalama TP rölaksasyonları ve TP rölaksasyonları arasındaki anlaşma, rölaksasyon verilerinin güvenilir olduğunu göstermektedir. Sonuçlar, bireysel protein rölaksasyonlarının, serum TP bileşiminin T_1

ve T_2 rölaksasyon süreleri üzerindeki etkisini açıkladığını göstermektedir. (Yılmaz ve ark., 2004)

Sulu paramanyetik çözeltiler için 3T'de MRG fantomlarıyla rölaksiviteler hakkında detaylı bir çalışma

Kolayca erişilebilen paramanyetik ajanların çözeltileri kullanılarak hazırlanan bilinen T_1 ve T_2 değerlerine sahip hayaletler, özellikle sayısal görüntüleme protokollerinin doğruluğunu doğrulamak amacıyla MR görüntüleme merkezlerinde yaygın olarak kullanılır. Birkaç ajanın rölaksasyon parametreleri, düşük B_0 alan kuvvetlerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, ancak 3T'deki çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Bu çalışmanın temel amacı, üç ortak paramanyetik ajanın (CuSO_4 , MnCl_2 ve NiCl_2) oda sıcaklığında 3 T de R_1 ve R_2 rölaksivitelerini ölçmektir. Ayrı fantomlar, MnCl_2 ve 1- için 0.05-0.5 mM'lik çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. CuSO_4 ve NiCl_2 için 6 mM. T_1 rölaksasyon sürelerinin değerlendirilmesi için, inversiyon recovery spin eko görüntüleri, 24 ila 2500 ms arasında değişen 15 inversiyon zamanında elde edildi. T_2 rölaksasyon sürelerinin değerlendirilmesi için spin eko görüntüleri 8,5 ila 255 ms arasında değişen 15 eko zamanında elde edildi. Her konsantrasyonda Voksel bakımından T_1 ve T_2 rölaksasyon süreleri, ilgili sinyal geri kazanım eğrilerinden ayrı olarak belirlendi (T_1 için inversiyon geri kazanımı ve T_2 için spin eko bozunması). Bu rölaksasyon süresi ölçümlerinden türetilen her üç ajan için rölaksiviteler R_1 ve R_2 rapor edilmiştir: CuSO_4 için $R_1=0.602 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ve $R_2 = 0.730 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, MnCl_2 için; $R_1=6.397 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ve $R_2=108.266 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, NiCl_2 için; $R_1=0.620 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ve $R_2=0.848 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, 3T'de hedef T_1 ve T_2 değerlerinin fantomlarını, özellikle spesifik insan dokularına eşdeğer rölaksasyon süreleri olan fantomlar tasarlamak için pratik bir referans olacaktır. (Thangavel ve ark., 2017)

Kanser hastalarında ve periferik kanda proton NMR rölaksasyon süreleri

Kanser hastalarının ve hasta olmayan bireylerin serum ve lökositlerinin proton spin örgü rölaksasyon süresi T_1 pulslu NMR teknikleri kullanılarak ölçüldü. Kanser hastalarının serum T_1 rölaksasyon değerlerinde normale göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Aktif lösemili hastaların beyaz kan hücrelerindeki T_1 'de normal değerlere göre bir artış tespit edildi. Bu hastalarda T_1 rölaksasyonu, tedavinin başlamasından sonra normal seviyelere düştü. Lökosit T_1 rölaksasyonunun lösemili beş hasta için hastalığın seyrile değişimi sunulmuştur.(Ekstrand ve ark., 1977)

Normal ve lösemik kanın bazı manyetik çalışmaları

Donner Laboratory ve Alta Bates Hastanesi dış hastalarından kan örnekleri, NMR T_1 rölaksasyon sürelerinin ölçümleri ile incelenmiştir. Lösemik olmayan tam kan, $1 / T_1$ değerleri ve hemoglobin konsantrasyonları arasında neredeyse doğrusal bir ilişki göstermiştir. Lösemili hastalardan alınan kan örnekleri, lösemik olmayan T_1 rölaksasyon değerlerinden karşılık gelen hemoglobin konsantrasyonları ile belirgin bir ayrılma sergilemiştir. Kan plazması, kırmızı kan hücreleri ve tam kan üzerinde başka ölçümler açıklanmaktadır. NMR proton rölaksasyon süresi değişikliklerinin nedenlerinin tartışılması, kanın oksijenlenmesinin temel teorileri referans alınarak verilmektedir. Proton rölaksasyon süreleri de protein konsantrasyon seviyelerinden güçlü bir şekilde etkilenmektedir. (Singer ve ark., 1978)

İnsan plazma protonunda NMR rölaksasyon oranlarında kansere bağlı azalmalar

Kanser hastalarından elde edilen plazmadaki proton rölaksasyon oranları, sağlıklı insanlar için olanlardan daha düşük olma eğilimindeyken, kanser dışındaki hastalıklar, sağlıklı insanlar için ortalamadan daha yüksek rölaksasyon oranları üretmektedir. Bu farklılıklar tanısal amaçlar için yeterince büyük değildir, ancak belki de kanser tedavisindeki ilerlemenin izlenmesi için faydalı olabilir. Bu amaçla ihtiyaç duyulan deneysel doğruluk ve deneysel hataların nedenleri tartışılmaktadır. (McLachlan, 1980)

Sağlıklı deneklerin ve malign kan hastalığı olan hastaların kanındaki spin-örgü rölaksasyon süresi

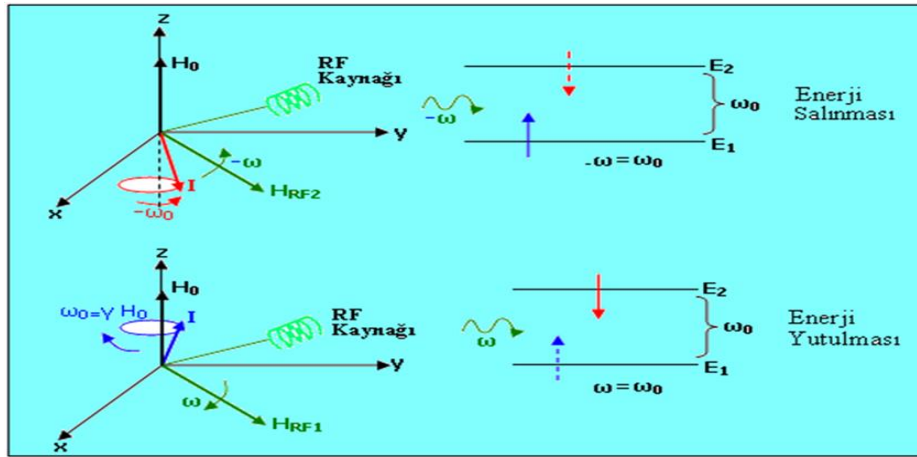
Malign kan hastalıklarında kanın hangi bileşenlerinin NMR rölaksasyon süresi T_1 'in su protonlarını etkilediğini saptamak için, 55 kan örneği çalışılmıştır (sağlıklı donörlerden 20 ve lösemili hastalardan 35, miyelofibroz ve çoklu miyelomdan 35). Rölaksasyon süresi ölçümleri 19.8 MHz rezonans frekansında ve 33 ± 1 °C sıcaklıkta yapılmıştır. Tam kanda, dolu hücrelerde ve kan hastalığı olan hastaların plazmasında normal seviye üzerinde T_1 'in önemli bir değerlendirmesi vardır. Rölaksasyon oranı R_1 ($= 1/T_1$), üç-durumlu hızlı-değişim rölaksasyon modeline uygun olarak kuru katı maddelerin suya oranına çok kuvvetli bir şekilde bağlıdır. (Koivula ve ark., 1982)

2. KISA NMR TEORİSİ

Bu kısımda ilgili konuların daha iyi anlaşılması adına (Yılmaz ve ark., 2011) tarafından hazırlanan ders notlarından yararlanılarak NMR ile ilgili çeşitli bilgilere yer verilmiştir .

2.1. Rölaksasyon Olayı

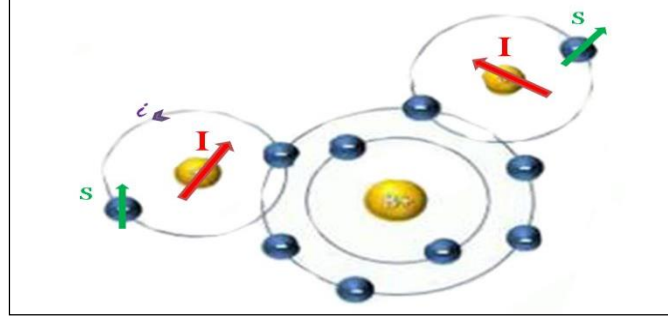
NMR’da z yönünde bir dış H_0 manyetik alanı uygulandığını bilmekteyiz. Bu alanın etkisine giren bir I proton spini H_0 etrafında ya saat yönünde ya da saatin tersi yönünde dönme hareketi yapar. Dönme frekansı ω , H_0 manyetik alanı ile orantılıdır. Böylece $\omega = \gamma H_0$ olmaktadır. Eğer radyo frekansı olan H_{RF} ’i $H_{RF} \ll H_0$ olacak şekilde ve xy-düzlemi içinde ω hızı ile dönecek şekilde örneğe uygularsak, $\omega = \omega_0$ olan duruma Rezonans denir. Bu esnada spin enerji yutar ve spin saat yönünde dönüyorsa, yön değiştirerek saatin tersi yönünde dönmeye başlar. Durum temsilen Şekil 2.1’deki gibi ifade edilebilir. (Yılmaz ve ark., 2011)



Şekil 2.1. H_{RF} uygulanan spinlerin davranışları ve enerji durumları

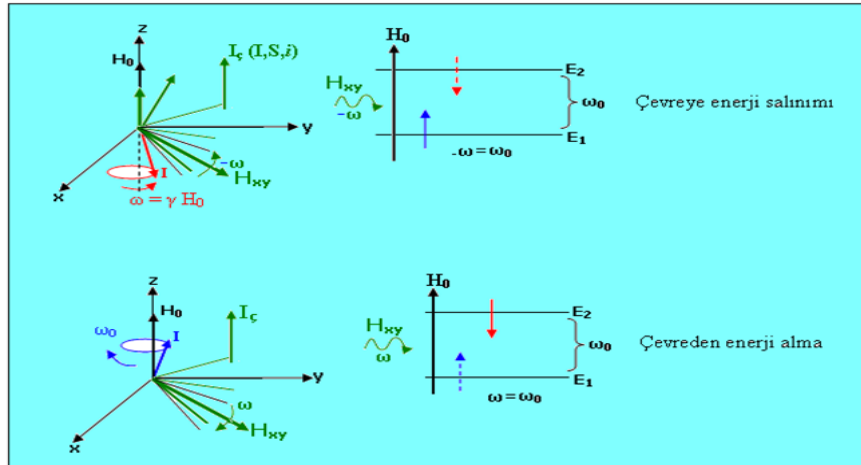
Şekil 2.1’de huni şekline benzeyen dönüş alt enerji seviyesine, ters huni şekline benzeyen dönüş ise üst enerji seviyesine tekabül eder. İki enerji seviyesinin aralığı enerji skalasıyla $\hbar\omega$ veya frekans skalasıyla da ω ’dır. Rezonans esnasında H_{RF} ’in $\hbar\omega$ enerjisi spin dönmesinin $\hbar\omega$ enerjisine eşittir. Spinin z-bileşeni yön değiştirir. Bu bilgiler kuantum mekaniğinden türetilmektedir.

Hiçbir spin tek başına değildir. Spinlerin birer çevresi vardır. Spinin çevresi benzer I proton spini, S elektron spini ve elektronun i akımı olmaktadır. Durum temsilen Şekil 2.2.'deki gibi ifade edilebilir.



Şekil 2.2. I protonunun çevreleri

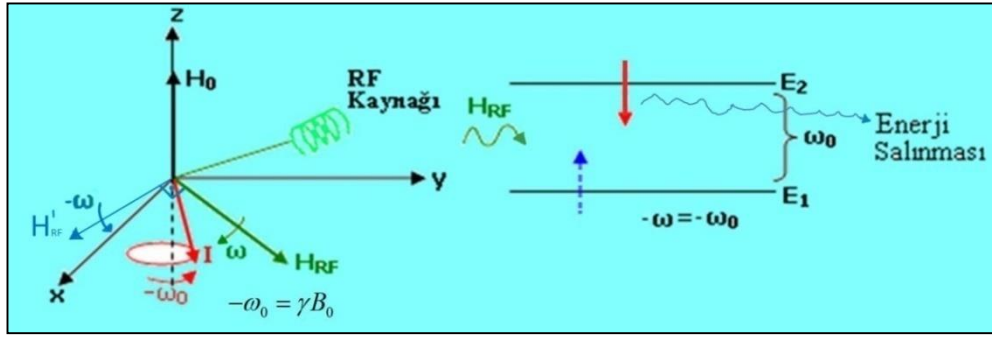
Bu çevreyi özet olarak I_ϕ ile göstereyim. I_ϕ (I , S veya i) olmaktadır. I_ϕ spinimizin bulunduğu yerde bir yerel alan kurar. Yerel alanın hem xy-düzleminde hem de z-yönünde bileşenleri vardır. xy-düzlemindeki bileşenler sonsuz frekanslara sahip alanlardır. y- yönündeki bileşenler de çeşitli alan bileşenleridir. Durum temsilen Şekil 2.3'deki gibi ifade edilebilir.



Şekil 2.3. I_ϕ 'nin I spini üzerinde oluşturduğu yerel H_{xy} alanları ve enerji geçişleri

H_{xy} bileşenleri arasında öyle bir ω vardır ki bu ω , $\omega = \omega_0$ 'dır. Böyle bir ω enerji seviyeleri arasında geçişler yapar.

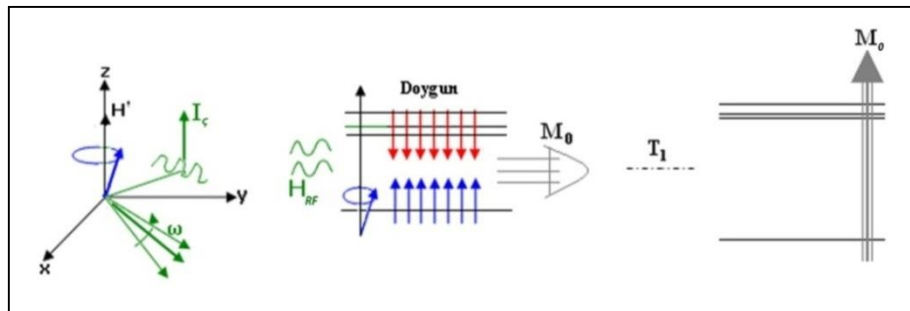
Şu ana kadar anlattıklarımız saat yönünde dönen bir H_{RF} veya H_{XY} içindi. Eğer spin H_{RF} etkisiyle huni dönüşünden ters huni dönüşüne geçerse enerji geçişleri Şekil 2.4.'teki gibi olur.



Şekil 2.4. Üst enerji seviyesinden enerjinin salınımı

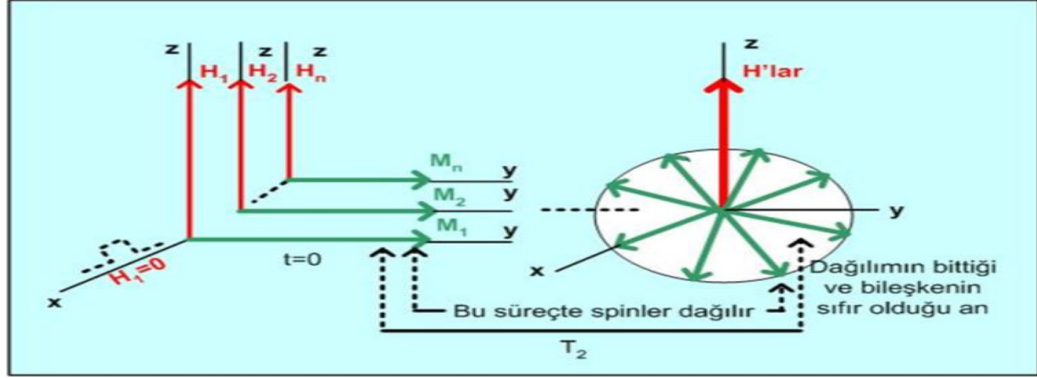
Ters huni geçişini yaptıran alan H_{RF} 'dür. H_{RF} ise H_{RF} 'e diktir ($H_{RF} \perp H_{RF}$). H_{RF} 'nin $-\omega$ frekansı $-\omega_0$ 'a eşit olunca enerji salınır. Diğer taraftan H_{XY} için de durum aynıdır. Yani H_{XY} 'ye dik bir H_{XY} vardır. Bu H_{XY} 'nin dönme frekansı olan $-\omega$, $-\omega = -\omega_0$ eşitliği sağlandığında enerji salınır. H_{RF} durumunda bir spinin yukarı çıkma olasılığı $\omega_{\uparrow}$, spinin aşağı inme olasılığı $\omega_{\downarrow}$ 'ya eşittir. Fakat H_{XY} durumunda ise $\omega_{\downarrow} > \omega_{\uparrow}$ olup, olasılıkları eşit değildir.

Şimdi de olayı spin toplulukları üzerinden inceleyelim. Bir spin topluluğuna H_{RF} uygulanırsa spin topluluklarında doyumluk meydana gelir. Doyumluk esnasında alt enerji seviyesindeki spin popülasyonu, üst enerji seviyesindeki spin popülasyonuna eşittir. H_{RF} pulsu kesilir kesilmez H_c devreye girer. H_c 'nin etkisi ile aşağıya inen spinlerin sayısı zamanla artar. En sonunda sistem en baştaki durumuna döner. Doygun haldeki durumdan, sistemin en baştaki durumuna dönmesine kadar geçen süreye T_1 spin-örgü röleksasyon (durulma) zamanı denir. Durum Şekil 2.5'deki gibi ifade edilebilir.



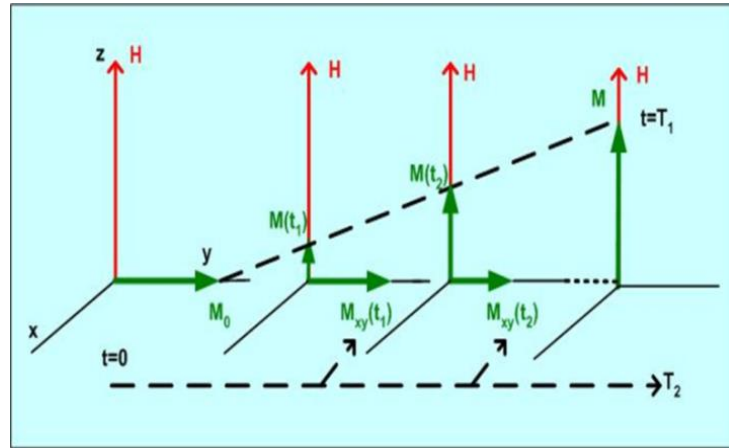
Şekil 2.5. T_1 spin-örgü röleksasyon zamanının temsili gösterimi

I_z 'nin etkisiyle z-yönünde değişik miktarlarda yerel alanlar kurulur. Bu alanlar H_0 alanına eklenerek $H_1, H_2, H_3, \dots, H_n$ alanları meydana gelir. Diğer taraftan M_0 manyetizasyonu içerisindeki M_1 kadar spin ω_1 hızıyla, M_2 kadar spin ω_2 hızıyla ve M_n kadar spin de ω_n hızıyla döner. Bu hızlar birbirinden farklı olduğu için spinler zamanla yelpaze gibi açılır ve bileşenleri sıfır olur. Bu duruma spinlerin defaze olması denir. Durum Şekil 2.6'da gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Başlangıçta aynı fazda olan spinlerin defaze oluşu ve T_2 süreci

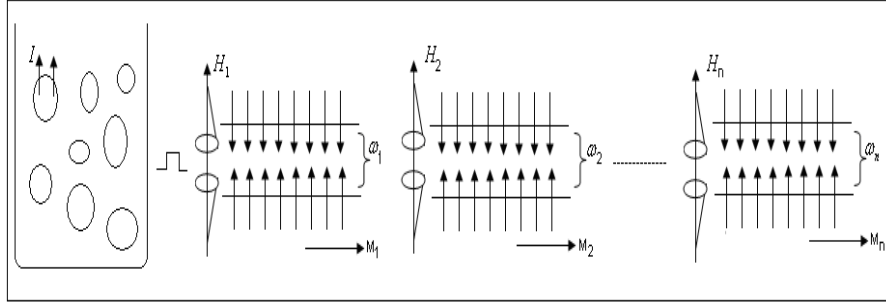
y- yönündeki M_0 manyetizasyonun zamanla küçüle küçüle sıfıra gitmesi süresine T_2 spin-spin röleksasyon zamanı denir. T_1 ve T_2 röleksasyonlarının bir arada gösterimi de Şekil 2.7'deki gibidir.



Şekil 2.7. T_1 ve T_2 süreçlerinin bir arada gösterimi

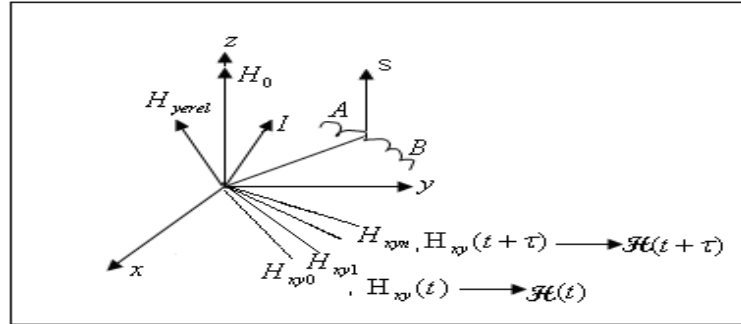
2.2. Paramagnetik Rölaksasyon

Bir spin sistemi RF vasıtası ile doyum durumuna getirilmiş olsun. Bu demektir ki n farklı çevreye ait enerji seviyeleri doygun vaziyettedir ve bu seviyelere ait mıknatıslar da y -eksenine yatmıştır. Bu durum Şekil 2.8’ de görülmektedir. (Yılmaz ve ark., 2011)



Şekil 2.8. Sature edilmiş spin sistemi ve y -eksenine yatmış mıknatıslanmalar

Gözlem altındaki spinin (yerel alandan etkilenen spin) çevresi özdeş bir spin olmayabilir. Bu kez çevre, hemen yakınındaki bir elektron spinini olsun. Bu durum Şekil 2.9.’ da görülmektedir (Yılmaz ve Korunur, 2012).



Şekil 2.9. Proton spininin komşusu olan elektron spinini ve rölatif hareketi

Gözlem altındaki proton spinini ile komşu elektron spinini arasındaki etkileşme hamiltonyeni aşağıdaki gibidir.

$$\mathcal{H}(t) = -\mu_I \cdot H_{yere} \quad (2.1)$$

$$\mathcal{H}(t) = (\gamma_I \gamma_S) \hbar \left[\frac{\mathbf{I} \cdot \mathbf{S}}{r^3} - 3 \frac{(\mathbf{I} \cdot \mathbf{r})(\mathbf{S} \cdot \mathbf{r})}{r^5} \right] \quad (2.2)$$

Gerek I-I çiftinin etkileşmesinde gerekse I-S çiftinin etkileşmesinde yazılan hamiltonyen, dipolar hamiltonyendir. İki spin arasında r mesafesi varken olan etkileşmeyi anlatmaktadır. Yani çevre olan spinin kurduğu yerel alan ile gözlem altındaki spinin etkileşimini $(-\vec{\mu}_I \cdot \vec{H}_{yere})$ anlatmaktadır. Bu etkileşme türünde de S spini I spinine göre rölatif hareket yapmakta, bu hareket xy dış alanlarını zamana bağlı kılmakta ve alanın bir t anındaki değeri ile $t+\tau$ anındaki değeri arasında bir ilişki varsa, bu ilişki;

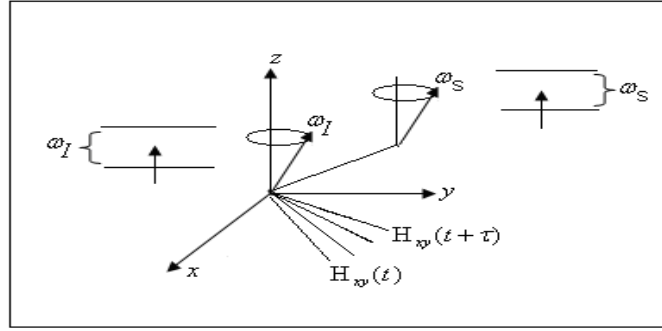
$$G(\tau) = H_{xy}(\tau) H_{xy}(t+\tau) \quad (2.3)$$

aracılığıyla anlatılmaktadır. Her ne kadar biz bir I-S çiftini kullanarak olayı anlattıksa da örneğin içerisinde Avogadro sayısı kadar çift vardır. Tüm çiftlerin etkisini dikkate aldığımızda ortalama almamız gerekmektedir. Bu ortalama üst çizgi şeklinde gösterilmiştir. $G(\tau)$ üzerinden işlemler yapılırsa $J(\omega)$ lar cinsinden röleksasyon formülleri elde edilir. Burada $J(\omega)$;

$$J(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} G(\tau) e^{-i\omega\tau} d\tau \quad (2.4)$$

şeklinde olup $G(\tau)$ 'nun Fourier dönüşümüdür.

S elektron spininin bağıl hareketlerinin ne olduğunu bir düşünelim. Bu hareket çarpışmalar yoluyla meydana gelen Brown hareketi olabilir ve Şekil 2.8' deki gibi gösterilebilir. S spininin varlığında bu hareketin çok etkili olmadığı deneylerden bilinmektedir. Gerek S spini ve gerekse I spini bir dış alan içerisinde. Bu spinler dış alan etrafında alanla aynı yönde dönme ve alana ters yönde dönme olmak üzere iki türlü dönme hareketi yapmaktadır. Bu nedenle her iki spin de 2 ayrı enerji seviyesinde bulunmaktadır. Bu durum Şekil 2.10' de gösterilmiştir. (Yılmaz ve Korunur, 2012).



Şekil 2.10. Elektron spininin enerji seviyesindeki bağlı hareketi

Çevresiyle olan etkileşme yüzünden elektron spini de, bir enerji seviyesinden diğerine geçiş yapabilir. Elektron spininin z bileşeninin yön değiştirmesi, I spininin bulunduğu yerde kurulan alanı zamana bağlı kılar. Bu durumda ilgi zamanı, elektronun röleksasyon zamanına eşit olmaktadır. Yani proton spininin bulunduğu yerdeki manyetik alanı, elektron spinin yön değiştirmesi zamana bağlı kılmakta ve röleksasyona yol açmaktadır. I-S etkileşimi yoluyla meydana gelen proton röleksasyonu;

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{10} \left(\frac{\mu_b}{4\pi} \right)^2 \frac{\gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2}{r^6} \left(\frac{\tau}{1 + (\omega - \omega_S)^2 \tau^2} + \frac{3\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} + \frac{6\tau}{1 + (\omega + \omega_S)^2 \tau^2} \right) \quad (2.5)$$

$$\frac{1}{T_2} = \left(\frac{\mu_b}{4\pi} \right)^2 \frac{\gamma_I^2 \gamma_S^2 \hbar^2}{20r^6} \left(4\tau + \frac{\tau}{1 + (\omega - \omega_S)^2 \tau^2} + \frac{3\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} + \frac{3\tau}{1 + \omega_S^2 \tau^2} + \frac{6\tau}{1 + (\omega + \omega_S)^2 \tau^2} \right) \quad (2.6)$$

bağıntılarıyla verilir.

2.3. Paramagnetik ve Diyamagnetik Röleksivite

2.3.1. İyon içeren bir sulu çözeltideki röleksasyon artışı ve röleksivite

İyon içeren sulu çözeltide iyonun sebep olduğu paramagnetik artışı, iyon varlığındaki $1/T_i$ röleksasyonu ile iyon yokluğundaki $1/T_i$ röleksasyonunun farkına eşittir. (Yılmaz ve ark., 1988; Yılmaz ve ark., 1989; Yılmaz ve ark., 1990; Yılmaz ve ark., 1992; Yılmaz ve ark., 1998; Yılmaz ve ark., 1999; Yılmaz ve ark., 2002)

$$\Delta(1/T_i)_{iyon} = (1/T_i)_{iyon} - (1/T_i)_{su} \quad i:1,2 \quad (2.7)$$

Sulu çözeltideki bir iyonun röleksivitesi, çözeltiye eklenen iyon konsantrasyonu başına röleksasyon oranındaki $1/T_i$ artış olarak tanımlanabilir ve aşağıdaki şekilde formüle edilebilir.

$$\frac{\Delta(1/T_i)}{C} = R_i \quad i:1,2 \quad (2.8)$$

Burada C iyon konsantrasyonunu, R_i ise röleksiviteyi ifade etmektedir.

2.3.2. İyon içeren bir protein çözeltisindeki röleksasyon artışı ve röleksivite

İyon içeren protein çözeltisinde iyonun sebep olduğu diyamagnetik artış, iyon varlığındaki $1/T_i$ röleksasyonu ile iyon yokluğundaki $1/T_i$ röleksasyonunun farkına eşittir. (Yılmaz ve ark., 1988; Yılmaz ve ark., 1989; Yılmaz ve ark., 1990; Yılmaz ve ark., 1992; Yılmaz ve ark., 1998; Yılmaz ve ark., 1999; Yılmaz ve ark., 2002)

$$\Delta(1/T_i)_{iyon} = 1/T_{i \text{ iyonlu solüsyon}} - 1/T_{i \text{ iyonlu solüsyon}} \quad i:1,2 \quad (2.9)$$

Protein çözeltisindeki bir iyonun röleksivitesi, çözeltiye eklenen iyon konsantrasyonu başına röleksasyon oranındaki $1/T_i$ artış olarak tanımlanabilir ve aşağıdaki şekilde formüle edilebilir.

$$\frac{\Delta(1/T_i)_{iyon}}{C} = R_i \quad i:1,2 \quad (2.10)$$

Burada C iyon konsantrasyonunu, R_i ise röleksiviteyi ifade etmektedir.

2.3.3. Protein çözeltisinde proteinin sebep olduğu röleksasyon artışı ve röleksivite

Bir protein çözeltisindeki proteinin sebep olduğu röleksasyon artışı protein ihtiva eden çözeltinin röleksasyon oranıyla, protein ihtiva etmeyen çözeltinin röleksasyon oranı arasındaki fark olarak tanımlanır ve aşağıdaki şekilde formülize edilebilir.

$$\Delta(1/T_i)_{protein} = 1/T_{i\text{protein}} - 1/T_{i\text{su}} \quad i:1,2 \quad (2.11)$$

Bu farkın çözeltideki protein konsantrasyona bölümü ise proteinin röleksivitesi olarak verilir.

$$\frac{\Delta(1/T_i)_{protein}}{C_{yon}} = R_i \quad i:1,2 \quad (2.12)$$

Burada C protein konsantrasyonunu, R_i ise röleksiviteyi ifade etmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyali konsantrasyona bağlı olarak yapılan ve önceden yayınlanan değişik frekanslarda ölçülmüş pure su ve protein çözeltileri kullanılarak saptanmış T_1 ve T_2 rölaksasyon değerleri ve rölaksiviteler olmaktadır. Çalışmanın metodu ise rölaksiviteleri saptanmamış T_1 ve T_2 rölaksasyon değerlerinden rölaksiviteler türetmek ve bu rölaksiviteleri frekansa karşı grafiğe geçirmektir.

3.1. Sulu İyon Çözeltilerinden Rölaksivite Değerlerinin Türetilmesi

Bu kapsamda Cu(II), Fe(II), Mn(II), Gd(III), Ni(II), Cr(III) ve Co(II) iyonu içeren çözeltiler için veriler toplanmıştır. (King ve ark. 1958, Koenig ve Epstein 1975, Runge ve ark. 1983, Kang ve ark. 1984, Koenig ve ark. 1984, Bucciolini ve ark. 1986, Budak 2005, Köylü ve ark. 2008, Thangavel ve Sarıtaş 2017.)

3.1.1. Değişik frekanslarda konsantrasyona bağlı olarak ölçülen $1/T_1$ ve $1/T_2$ rölaksasyon değerlerinin tabloları

3.1.1.1. Cu(II) iyonlu çözeltilerin tablolarından veri türetilmesi

Çizelge 3.1. : Oda sıcaklığında 21 MHz sabit frekansta, farklı konsantrasyonlara göre rölaksasyon süreleri (Bucciolini, ve ark.,1986)

İyon Tipi	Sıcaklık (°C)	Frekans (MHz)	C (mM)	$1/T_1$ (sn ⁻¹)	$1/T_2$ (sn ⁻¹)
Cu(II)	Oda	21	1	1,162	1,6
			2	2,15	2,63
			3	3,076	3,63
			4	4,01	4,58
			5	5,025	5,57
			7,5	8,19	8,43
			10	10	10,79
			15	15,38	16,8
			20	20	21,36
			25	25	26,52

3.1.1.2. Mn(II) iyonlu çözeltilerin tablolarından veri temini

Çizelge 3.2. 20°C sıcaklıkta 40 MHz sabit frekansta, farklı konsantrasyonlara göre rölaksasyon süreleri (King ve ark.,1958)

İyon Tipi	Frekans (MHz)	Sıcaklık (°C)	C (mM)	1/T ₁ (sn ⁻¹)	İyon Tipi	Frekans (MHz)	Sıcaklık (°C)	C (mM)	1/T ₂ (sn ⁻¹)
Mn(II)	40	20	0,025	0,164	Mn(II)	40	20	0,1	6,07
			0,05	0,318				1	58,8
			0,1	0,69				2	126,5

Çizelge 3.3. Oda sıcaklığında 60 MHz sabit frekansta, farklı konsantrasyonlara göre T₁ rölaksasyon süreleri (Budak,Z.,2005)

İyon Tipi	Frekans (MHz)	Sıcaklık (°C)	C (mM)	1/T ₁ (sn ⁻¹)
Mn (II)	60	20	0	0,36
			0,036	0,68
			0,073	0,9
			0,109	1,25
			0,146	1,5
			0,182	1,79

3.1.1.3.Cu (II) ve Fe(III) iyonlu çözeltilerin grafiklerinden veri türetilmesi

Çizelge 3.4. Oda sıcaklığında 90 MHz sabit frekansta, farklı iyon konsantrasyonlara göre T₁ rölaksasyon süreleri (Runge, ve ark.,1983)

Fe (III)			Cu (II)		
Frekans ve Sıcaklık	C (mM)	1/T ₁ (sn ⁻¹)	Frekans ve Sıcaklık	C (mM)	1/T ₁ (sn ⁻¹)
90 MHz Oda	0,04721	0,3184	90 MHz Oda	0,07514	0,028
	0,00451	0,0125		0,00075	0,0028
	0,0034	0,0003		0,00073	0,00052

3.2. Değişken Frekansa Bağlı R₁ Rölaksivite Verilerinin türetilmesi

3.2.1. Gd(III) iyonlu çözelti için rölaksivite verilerinin türetilmesi

Çizelge 3.5. 20 °C ' de ve değişken frekansta, R₁ rölaksivite değerleri (Koenig ve ark., 1975)

İyon Tipi	C (mM)	Sıcaklık (°C)	w (MHz)	1/T ₁ (sn ⁻¹)	R ₁ (mM ⁻¹ s ⁻¹)
Gd (III)	0,3	20	0,01	8,67	30
			0,1	8,87	30,66
			0,5	8,57	29,66
			1	8,47	24
			5	6,87	18,33
			7	5,17	18,33
			10	4,47	16
			60	3,77	13,66

3.2.2. Gd(III) ve Mn(II) iyonlu çözeltiler için grafikten rölaksivite verilerinin türetilmesi

Çizelge 3.6. Değişik frekansta, farklı iyonların R_1 rölaksivite değerleri (Koenig ve ark, 1984)

Frekans (MHz)	Gd(III)	Mn(II)
	R_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	R_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)
60	9,5	6
10	14	11
5,5	22	17
1	25	19,5
0,1	25,5	36
0,01	26	48

3.3. Sabit Frekansta İyon Tipine Göre R_1 ve R_2 Rölaksivite Tabloları

3.3.1. 128 MHz'de farklı iyonlar için rölaksivite verilerinin türetilmesi

Çizelge 3.7. 128 MHz frekansta, farklı iyon tiplerinin R_1 rölaksivite değerleri (Thangavel ve ark., 2017)

İyon Tipi	R_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	R_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)
Cu (II)	0,602	0,73
Mn (II)	6,397	108,266
Ni (II)	0,62	0,848

3.3.2. 20 Mhz'de farklı iyonlar için rölaksivite verilerinin temini

Çizelge 3.8. 20 MHz frekansta, farklı iyon tiplerinin R_1 ve R_2 rölaksivite değerleri (Kang ve ark., 1984)

İyon Tipi	R_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	R_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)
Cu (II)	0,83	0,98
Ni (II)	0,69	0,76
Cr (III)	4,36	10,1
Co (II)	0,15	0,15
Mn (II)	7,52	41,6
Fe (III)	8,37	12,8
Gd (III)	12,1	15

3.3.3. 64 Mhz'de farklı iyonların rölaksivite değerlerinin temini

Çizelge 3.9. 64 MHz frekansta, farklı iyon tiplerinin R_1 ve R_2 rölaksivite değerleri (Köylü ve ark, 2008)

İyon Tipi	R_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	R_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)
Mn(II)	8,14	9,28
Gd(III)	4,61	1,86
Cu(II)	0,9	2,05
Cr(III)	5,81	6,08

3.4. İyon+Protein ve Pure Protein Çözeltilerinin Frekansa Bağlı Rölaksivite Değerlerinin Temini

Bu kapsamda Mn (II), Cu (II) ve Cr (III) iyonu içeren ve herhangi bir iyon içermeyen albümin, lizozim, fibrinojen, α -glbs, γ -glbs, $(\alpha+\beta)$ -glbs $(\alpha+\beta)$ -glbs ve transferrin gibi serum proteinlerinin 43 MHz ve 64 MHz deki rölaksivite değerleri toplanmıştır. (Yılmaz ve ark., 2004, Köylü ve ark., 2009) Bu rölaksivite değerleri Çizelge 3.10’da görülmektedir.

Çizelge 3.10. Çeşitli frekanslarda iyon içeren ve içermeyen protein çözeltilerinin rölaksivite verileri

Frekans (MHz)	İyon	albumin		fibrinojen		lizozim		α -glbs		γ -glbs		$(\alpha+\beta)$ -glbs		$(\alpha+\beta)$ -glbs		transferrin		Birim
		R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	
43	yok	0,035	0,24	0,03	0,5	0,039	0,4	0,06	0,6	0,045	0,68	0,052	0,46	0,08	0,3	2,4	2,6	1 /g/dls
64	Mn	67,91	91,56	7,66	50,07	13,73	68,4	29,4	57,05	15,61	63,31							mM ⁻¹ s ⁻¹
	Cu	1,68	2,84	2,24	1,45	1,76	1,75	1,84	4,68	2,18	3,39							
	Cr	2,27	3,58	0,61	1,24	0,93	0,95	0,68	1,51	1,38	1,92							

3.5. Çeşitli İyon İçeren Kan Ve Kan Bileşenlerinin Frekansa Bağlı Rölaksivite Değerleri

Bu kapsamda Cu (II), Fe (II), Mn (II), Ni (II), Cr (III) ve Co (II) iyonlarını içeren serum, kan, plazma, kan hücresi, su ve seyreltilmiş serumun değişik frekanslardaki rölaksivite değerleri toplanmıştır. (Yılmaz ve ark., 1999; Budak , 2005; Köylü ve ark., 2008) Bu rölaksivite değerleri Çizelge 3.11’de görülmektedir.

Çizelge 3.11. Çeşitli frekanslarda iyon içeren kan,su, serum ve plazmadaki rölaksivite verileri

Frekans (Mhz)	İyon Tipi	Serum		Kan		Plazma		Hücre		Su	
		R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
20	Mn(II)			40	39	56	72			20	40
	Fe(III)	0,439									
64	Mn(II)									8,14	9,28
	Cu(II)									0,9	2,05
	Cr(III)									5,81	6,08
60	Mn(II)	62,70		3,5				1,52		7,1	
	Cr(III)	3,1		2,13				0,47		4,8	
	Fe(III)	0,28		1,59						0,01	
	Cu(II)	0,32		0,22						0,64	
	Co(II)	0,11		0,06						0,14	
	Ni(II)	0,4		0,15						0,65	

3.6. İyon İçermeyen Sulu Protein Çözeltileri Ve CSF'nin Frekansa Bağlı Rölaksivite Değerleri

Bu kapsamda BPTI (Bovine Pancreatic Trypsin İnhibitor), wildtype-BPTI, apotransferin, CSF (Cerebro Spinal Fluid) ve BSA (Bovine Serum Albumin)'nın değişik frekanslarda rölaksivite verileri toplanmıştır. (Venu ve ark., 1997, Hopkins ve ark., 1986, Lauffer, 1987) Frekansa bağlı bu rölaksivite değerleri Çizelge 3.12.'de görülmektedir. CSF durumunda (Lauffer, 1987) yayınında verilen T_1 ve T_2 rölaksasyon değerlerinin tersi alınıp, sıvının içeriğinde 0.015 mM olarak verilen paramagnetik oksijenin konsantrasyonuna bölünerek, R_1 ve R_2 rölaksivite değerleri elde edilmiştir.

Çizelge 3.12. Sulu protein çözeltileri ve CSF'nin frekansa bağlı rölaksivite değerleri

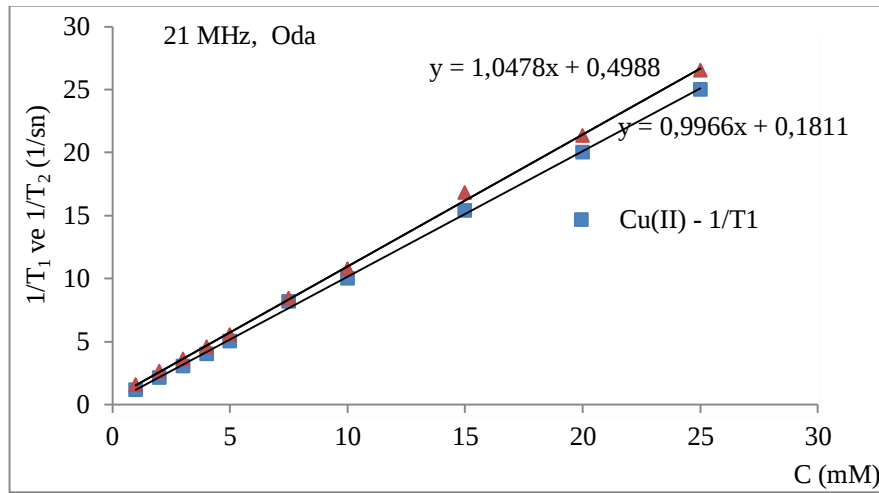
Frekans (Mhz)	Wildtype-BPTI	BPTI	Apotransferrin	CSF Mean	
	R_1 (mM ⁻¹ s ⁻¹)	R_1 (mM ⁻¹ s ⁻¹)	R_1 (cl/gr.1/sn)	R_1 (mM ⁻¹ s ⁻¹)	R_2 (mM ⁻¹ s ⁻¹)
0,02			1,635		
0,1			1,59		
0,5			1,17		
1			0,705		
3	0,0567	0,0582	0,3075		
5	0,0537	0,0555	0,285		
6,25				15,26	37,87
8	0,0507	0,0461	0,255		
10	0,0429	0,0433	0,24		
25,4				15,79	30,44
30	0,0358	0,0359	0,18		
50	0,031	0,0306	0,1425		
60	0,0268	0,0259		15,46	
80	0,025	0,0248			
90	0,024	0,0243			

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

1980'lerin başlarına kadar rölaksivite tanımı literatürde kullanılmıyordu. Bu nedenle geçmişte yapılan çalışmalardaki verilerden sağladığımız rölaksasyon değişimlerinin konsantrasyona bağlı olarak grafiğe geçirilmesi suretiyle rölaksivite değerleri elde edildi. Bunlar aşağıda verilmiştir.

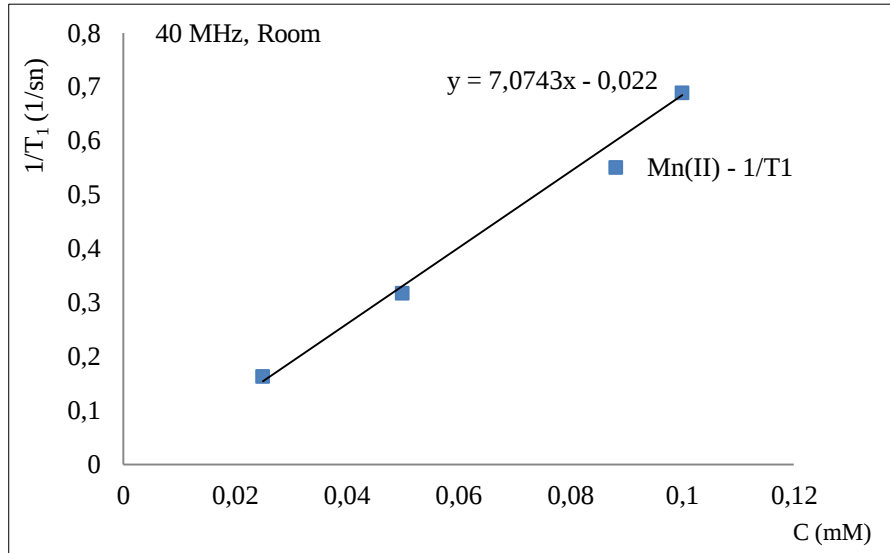
4.1. Sulu İyon Çözeltilerinin $1/T_1$ Ve $1/T_2$ Rölaksasyon Değerlerinin Konsantrasyona Bağlılığından Rölaksivite Verilerinin Türetilmesi

Cu(II) iyonu içeren sulu çözeltiler için Çizelge 3.1'den alınan $1/T_1$ ve $1/T_2$ rölaksasyon değerlerinin konsantrasyona karşı grafiğe geçirilmesinden elde edilen lineer eğriler Şekil 4.1'de görülmektedir. Bu ilişkilerin eğimi Cu(II) iyonlu çözeltinin rölaksivite değerlerini temsil etmektedir.



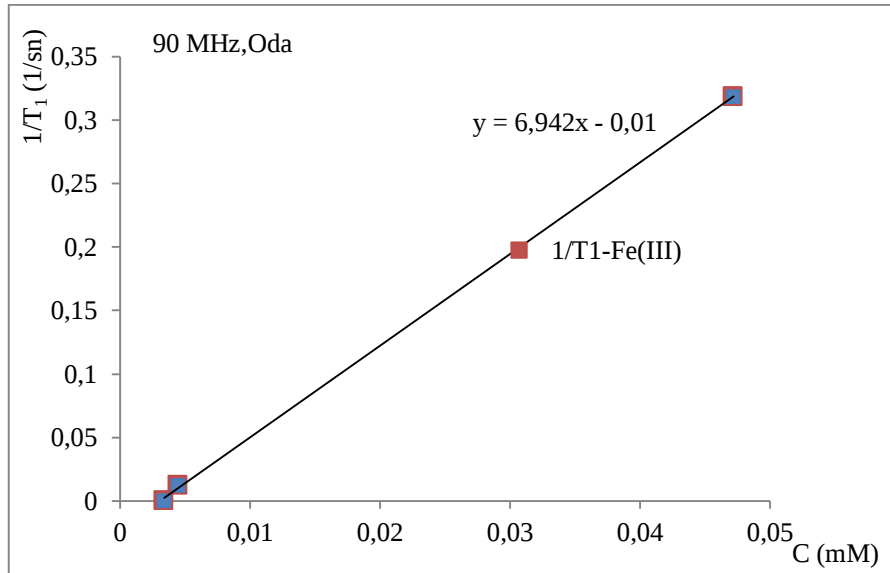
Şekil 4. 1. Cu (II) iyonu içeren sulu çözeltilerin $1/T_1$ Ve $1/T_2$ rölaksasyon değerlerinin konsantrasyona bağlılığından rölaksivite değerinin türetilmesi

Mn(II) iyonu içeren sulu çözeltiler için Çizelge 3.2'den alınan $1/T_1$ rölaksasyon değerlerinin konsantrasyona karşı grafiğe geçirilmesinden elde edilen lineer eğriler Şekil 4.2'de görülmektedir. Bu ilişkilerin eğimi Mn(II) iyonlu çözeltinin rölaksivite değerlerini temsil etmektedir.

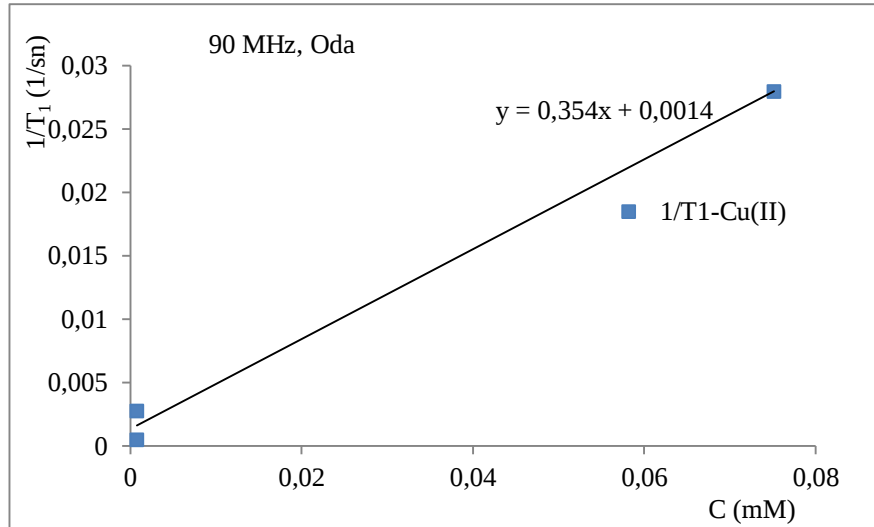


Şekil 4.2. : Mn(II) iyonu içeren sulu çözeltiler için $1/T_1$ röleksasyon oranlarının konsantrasyon bağılılığından röleksivite verilerinin türetilmesi

Cu(II) ve Fe(III) iyonu içeren sulu çözeltiler için Çizelge 3.3'den alınan $1/T_1$ röleksasyon değerlerinin konsantrasyona karşı grafiğe geçirilmesinden elde edilen lineer eğriler Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te görülmektedir. Bu ilişkilerin eğimi Cu(II) ve Fe(III) iyonlu çözeltilerin röleksivite değerlerini temsil etmektedir.



Şekil 4. 3. Fe(III) iyonu içeren sulu çözeltiler için $1/T_1$ röleksasyon oranlarının konsantrasyon bağılılığından röleksivite verilerinin türetilmesi



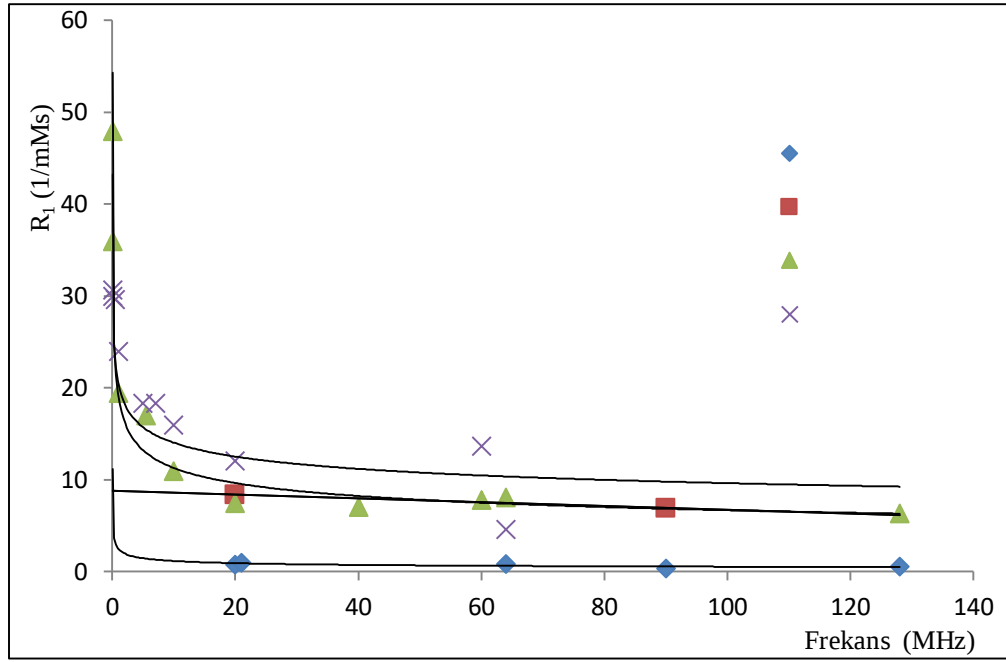
Şekil 4.4. Cu(II) iyonu içeren sulu çözeltiler için $1/T_1$ rölaksasyon oranlarının konsantrasyon bağlılığından rölaksivite verilerinin türetilmesi

Cu(II), Fe(III), Mn(II) ve Gd(III) gibi iyonları içeren sulu çözeltileri için elde edilen ve eski kaynaklardan sağlanan rölaksivite değerlerinin frekansa karşı değişimi aşağıdaki Çizelge 4.1’de görülmektedir.

Frekans (MHz)	Cu (II)		Fe (III)		Mn (II)		Gd (III)	
	R_1 mM ⁻¹ s ⁻¹	R_2 mM ⁻¹ s ⁻¹	R_1 mM ⁻¹ s ⁻¹	R_2 mM ⁻¹ s ⁻¹	R_1	R_2 mM ⁻¹ s ⁻¹	R_1 mM ⁻¹ s ⁻¹	R_2 mM ⁻¹ s ⁻¹
0,01					48		30	
0,1					36		30,66	
0,5							29,66	
1					19,5		24	
5							18,33	
5,5					17			
7							18,33	
10					11		16	
20	0,83	0,98	8,38	12,8	7,52	41,6	12,1	15
21	0,996	1,047						
40					7,074	63,46		
60					7,804		13,66	
64	0,9	2,05			8,14	77,33	4,61	1,86
90	0,354		6,942					
128	0,602	0,73			6,397	108,266		

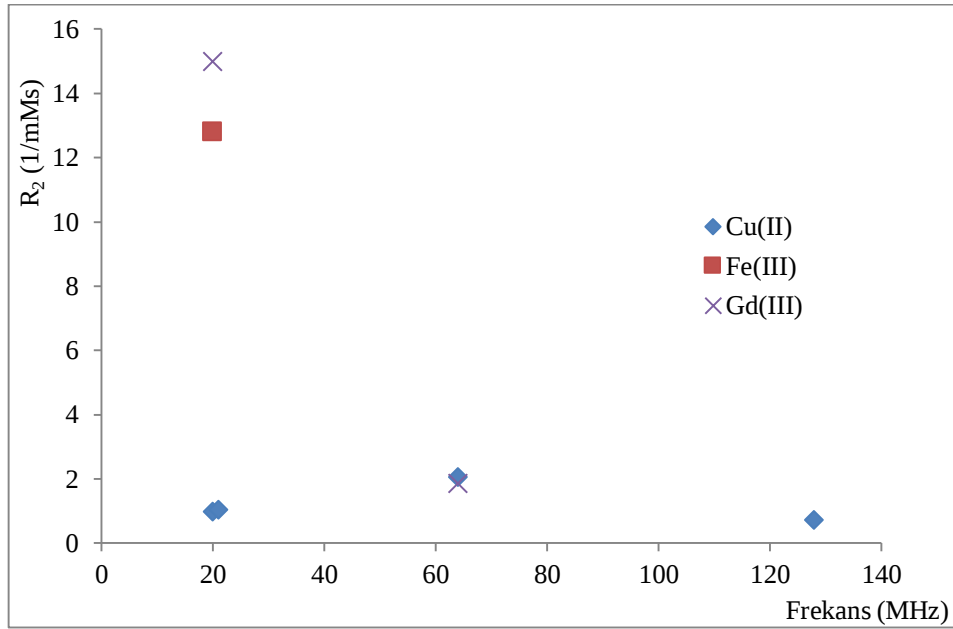
Çizelge 4.1. Çeşitli iyonlar içeren sulu çözeltilerin R_1 ve R_2 rölaksivitelerinin frekansa göre değişimi

Çizelge 4.1. ‘deki R_1 rölaksivitelerinin frekansa karşı değişimini gösteren eğriler Şekil 4.5.’te görülmektedir.

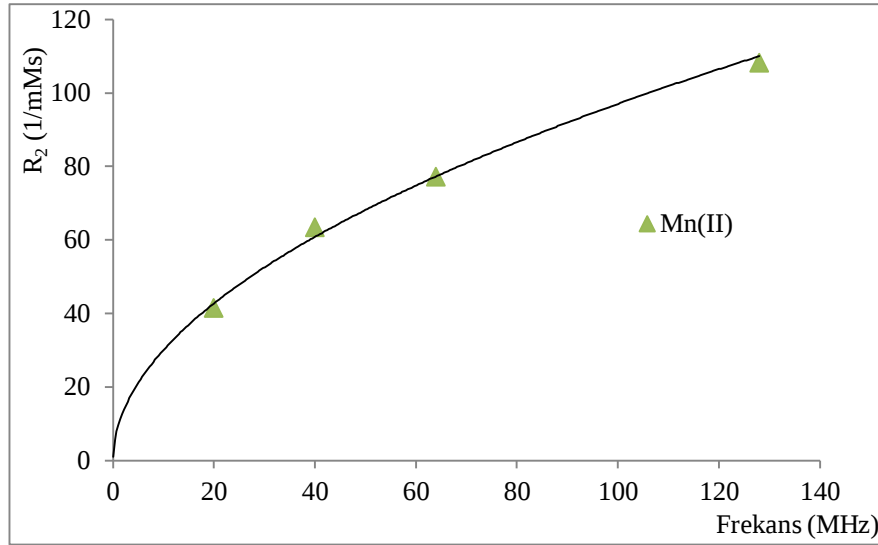


Şekil 4.5. Türetilen R_1 Rölaksivitelerinin Frekansa Bağlılığı

Çizelge 4.1. 'deki R_2 rölaksivitelerinin frekansa karşı değişimini gösteren eğriler Şekil 4.6. ve Şekil 4.7'de görülmektedir.



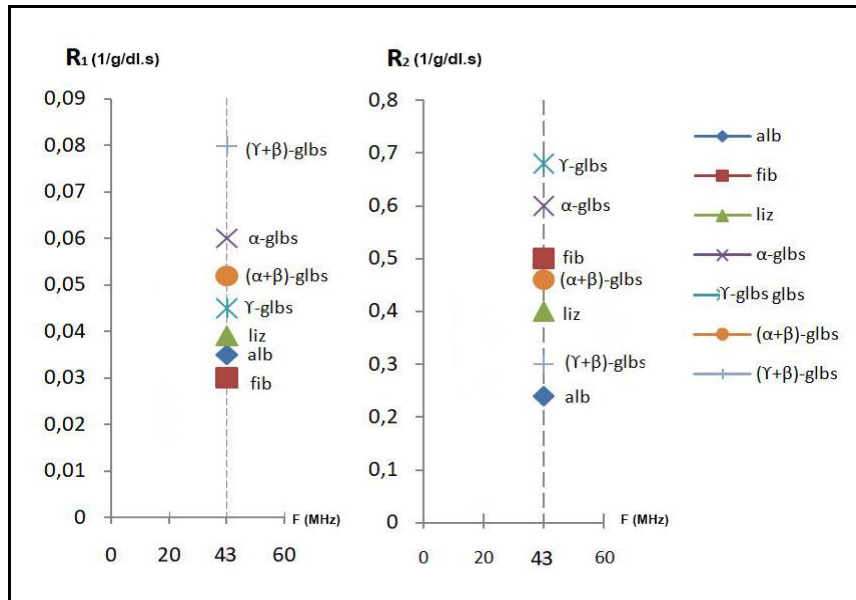
Şekil 4.6. Türetilen R_2 Rölaksivitelerinin Frekansa Bağlılığı



Şekil 4.7. Türetilen Mn(II) R_2 Rölaksivitelerinin Frekansa Bağlılığı

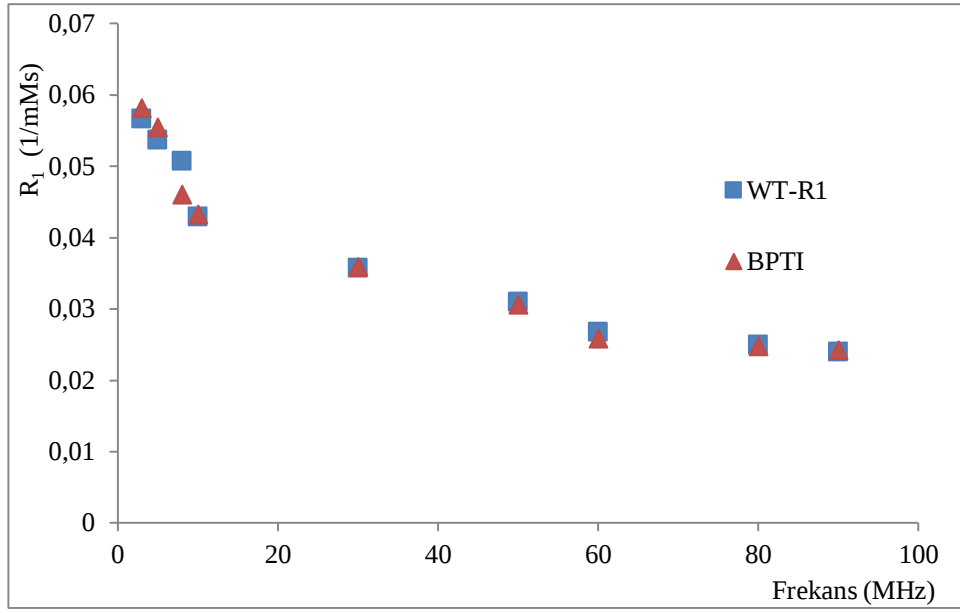
4.2. İyon İçermeyen Protein Çözeltilerinin Rölaksivite Değerlerinin Frekansa Bağlılığı

Çizelge 3.10'daki iyon içermeyen serum proteinleri için 43 MHz frekansta verilen R_1 ve R_2 rölaksivite değerlerinin grafiğe geçirilmesi Şekil 4.8'de görülmektedir.



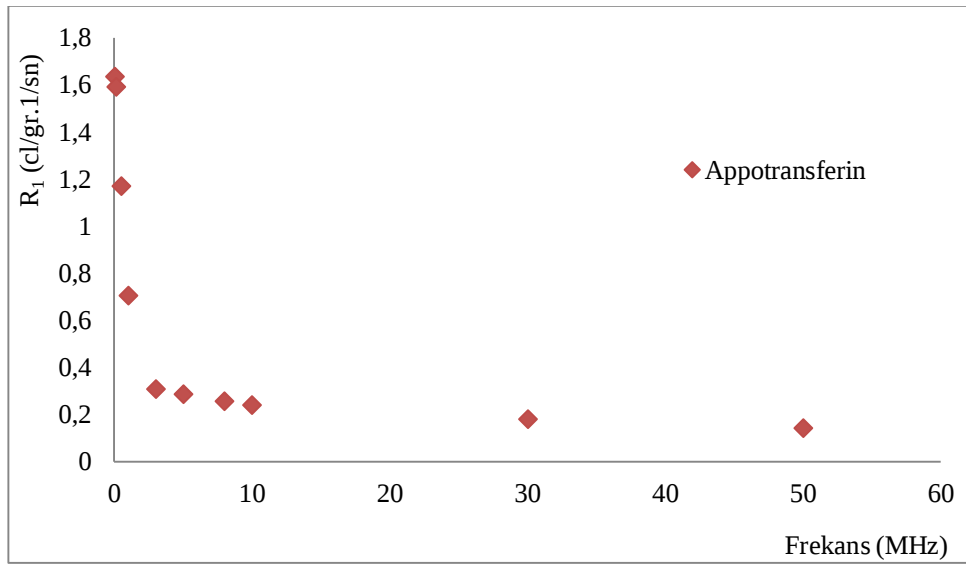
Şekil 4.8. 43MHz frekansta iyon içermeyen protein çözeltilerinin rölaksivite değerleri

Çizelge 3.12'deki wildtype-BPTI ve BPTI'nın R_1 rölaksivitelerinin frekansa karşı değişimini gösteren eğriler Şekil 4.9.'da görülmektedir.



Şekil 4.9. Wildtype-BPTI ve BPTI R_1 rölaksivite değerlerinin frekansa bağlılığı

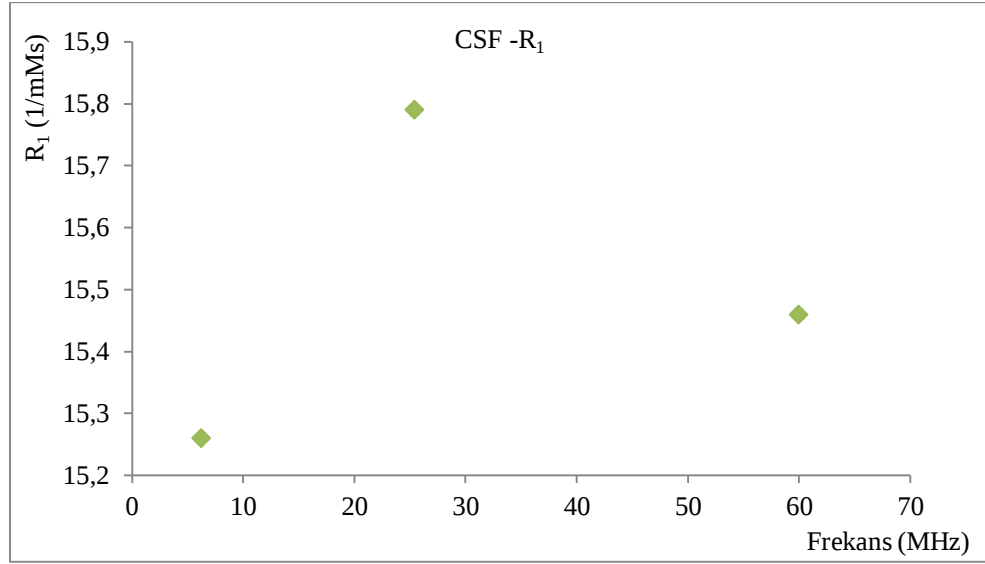
Çizelge 3.12'deki Apotransferinin R_1 rölaksivitelerinin frekansa karşı değişimini gösteren eğriler Şekil 4.10 'da görülmektedir.



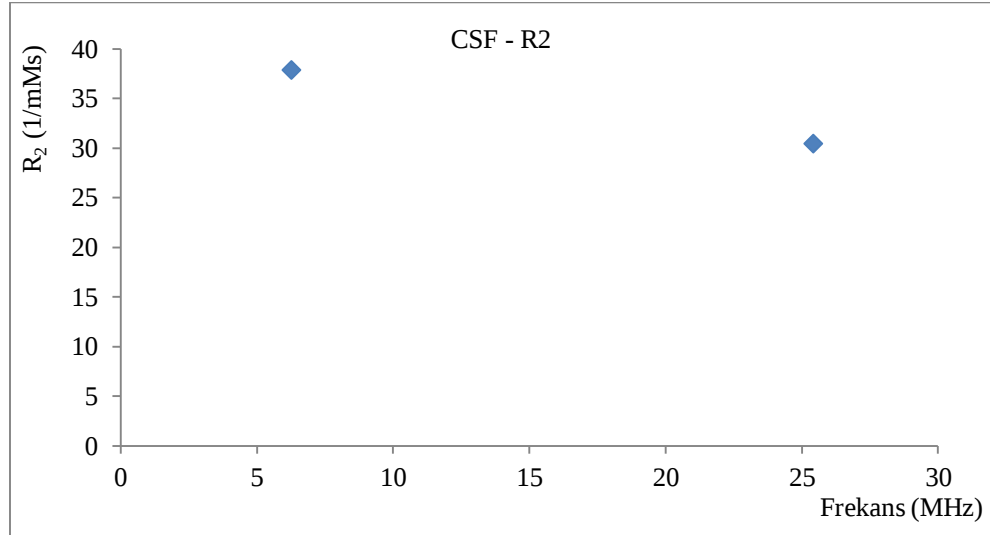
Şekil 4.10 . Apotransferinin R_1 rölaksivite değerlerinin frekansa bağlılığı

4.3. Çözülmemiş Oksijen İçeren CSF' nin Rölaksivite Değerlerinin Frekansa Bağlılığı

CSF'nin Çizelge 3.12'den alınan R_1 ve R_2 rölaksivite değerlerinin grafiğe geçirilmesi Şekil 4.11. ve Şekil 4.12'de görülmektedir.



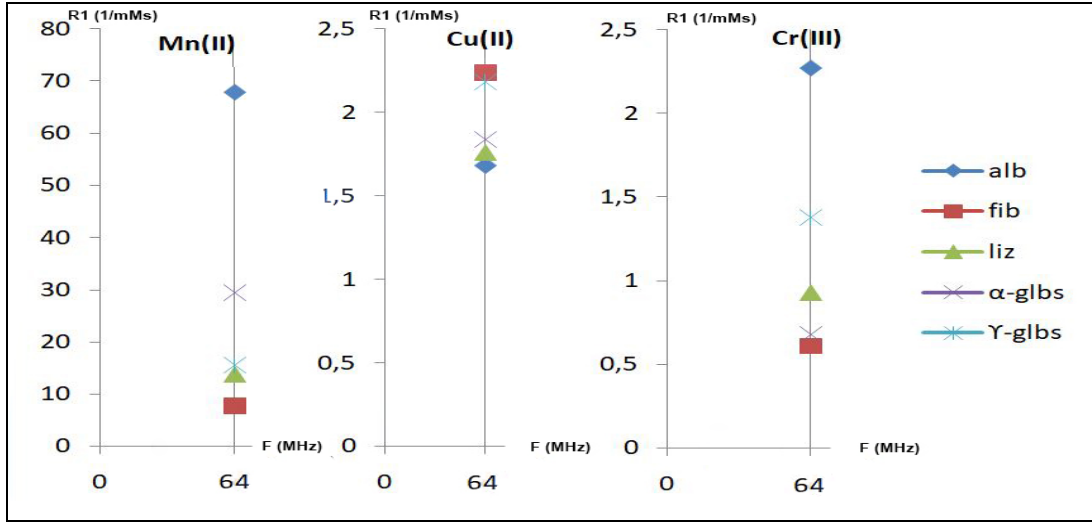
Şekil 4.11. CSF'nin R_1 rölaksivite değerlerinin frekansa bağlılığı



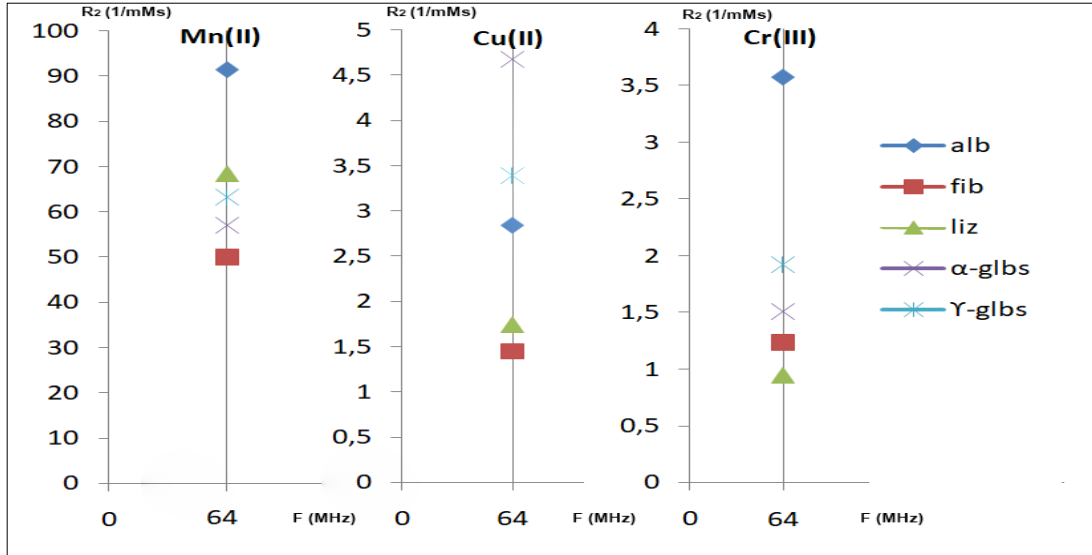
Şekil 4.12. CSF'nin R_2 rölaksivite değerlerinin frekansa bağlılığı

4.4. İyon İçeren Protein Çözeltilerinin Rölaksivite Değerleri

Çizelge 3.10.'deki Mn(II), Cu (II) ve Cr(III) iyonlarını içeren serum proteinleri için 64 MHz frekansta verilen R_1 rölaksivite değerlerinin grafiğe geçirilmesi Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de görülmektedir.



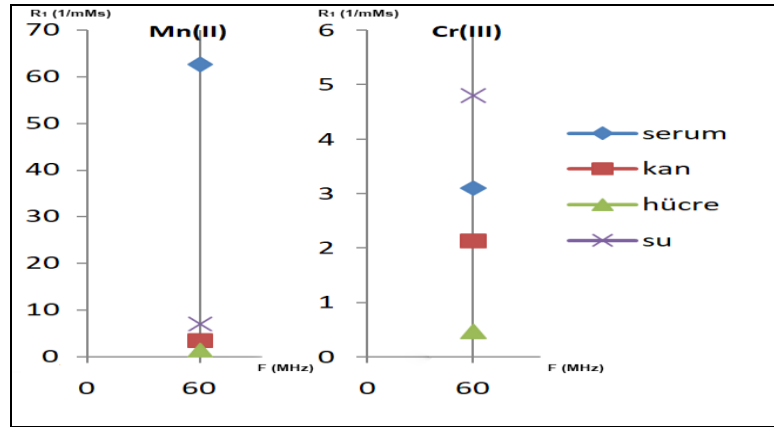
Şekil 4.13. 64 MHz frekansta iyon içeren protein çözeltilerinin R_1 rölaksivite değerleri



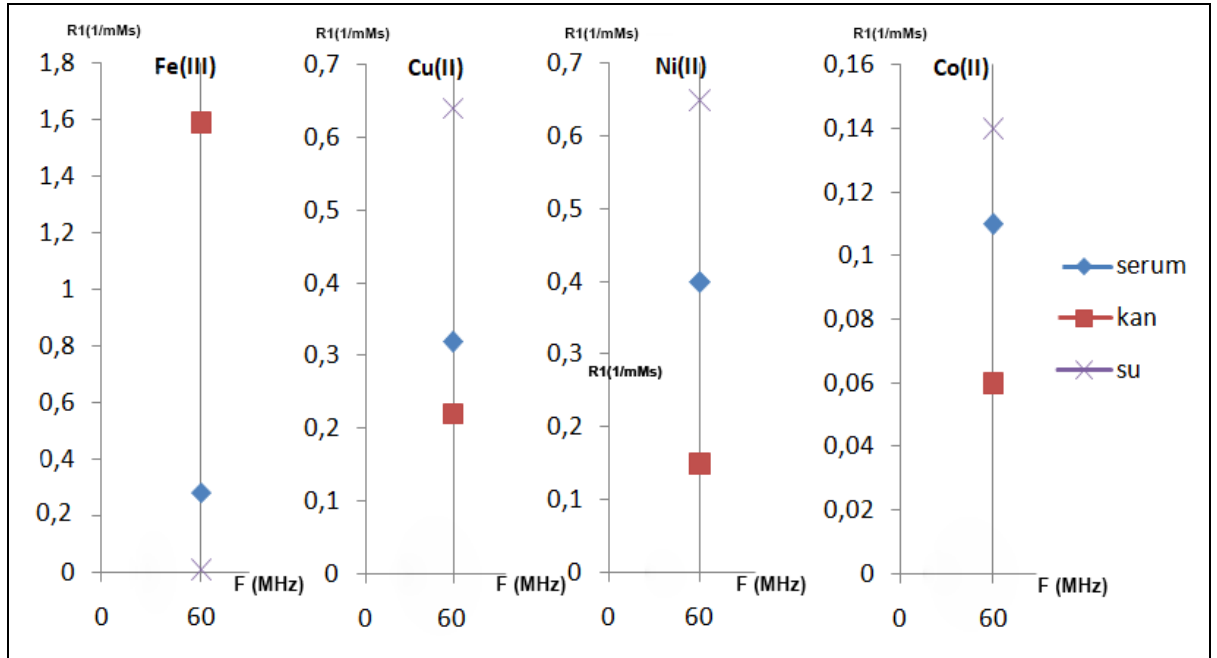
Şekil 4.14. 64 MHz frekansta iyon içeren protein çözeltilerinin R_2 rölaksivite değerleri

4.5. İyon İçeren Kan ve Kan Bileşenlerinin Rölaksivite Değerleri

Çizelge 3.11'deki Mn(II), Cu (II), Cr(III), Fe(III), Co(II) ve Ni(II) iyonlarını içeren serum proteinleri için 60 MHz de verilen R_1 rölaksivite değerlerinin grafiğe geçirilmesi Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'de görülmektedir.



Şekil 4.15. 60 MHz frekansta Mn(II) ve Cr(III) iyonlarını içeren kan ve bileşenlerinin R_1 rölaksivite değerleri



Şekil 4.16. 60 MHz frekansta Fe(III), Cu (II), Cr(III), Ni(II) ve Co(II) iyonlarını içeren kan ve bileşenlerinin R_1 rölaksivite değerleri

TARTIŞMA

Şekil 4.1'deki Cu(II) , Şekil 4.2'deki Mn(II), Şekil 4.3'deki Fe(II) ve Şekil 4.4 'deki Cu(II) iyonlarının $1/T_1$ ve $1/T_2$ rölaksasyon değerlerinin konsantrasyona bağlılıklarının lineer olduğu gözükmemektedir. Söz konusu lineer ilişki daha önceki konsantrasyon bağlılığını inceleyen verilerle tutarlıdır. (Morgan ve ark., 1959; Koenig ve ark. 1975; Kang ve ark., 1984; Köylü ve ark., 2008; Yılmaz ve ark., 2009; Yılmaz ve ark., 1989; Yılmaz ve ark., 2004) Üstelik bu lineer ilişki değişik frekanslarda da tekrarlanmaktadır. Rölaksasyon verilerinin frekansa karşı grafiğe geçirilmesini gösteren Şekil 4.5'e göre bütün iyonların R_1 rölaksivite değerleri 20 MHz'e kadar olan frekanslarda çok yüksek, 20 MHz'den daha yüksek değerlerde ise gitgide düşmektedir. (Koenig ve ark., 1984,1985) İyonlar arasında Mn(II) rölaksivitesi düşük frekansta en yüksektir. Bu grafik de önceki değerlerle tutarlıdır. (Koenig ve ark., 1984) Mn(II) verileri magnevizit olarak geliştirilen Mn(II) temelli kontrast madde gelişimine yol açmıştır. (Koenig ve ark., 1984; Loving ve ark.,2013) Şekil 4.6'da görüldüğü üzere Cu(II), Fe(II) ve Gd(III) rölaksiviteleri 20MHz 'de en yüksektir. Yüksek frekanslarda ise düşmektedir. Bunlar arasında Gd(III) en yüksek rölaksiviteye sahiptir. Bu da daha sonraki yıllarda Gd(III) temelli kontrast madde gelişimine yol açmıştır. (Koenig ve ark., 1984; Hifumi ve ark., 2006) Şekil 4.7'de Mn(II) için verilen R_2 rölaksivitelerinin frekansa bağlılığının arttığı görülmektedir. Bu durum diğer iyonların rölaksivite davranışlarına göre farklı bir durumdur. Bu olay ancak Denklem 2.4'deki ifadenin sağ kısmındaki parantez içindeki ifadenin 1. ve 3. Terimlerinin muhafazası ve diğerlerinin ihmal halinde meydana gelebilir. Böyle bir durumda 1. terim frekansla doğru orantılı, 3. terim ise frekansa ters orantılı olur. Frekansa bağlılık büyükse, ters orantılılık küçülür ve ihmal edilir. Yani Denklem 2.4. şu hale getirilebilir;

$$\frac{1}{T_2} = k \left(4\tau + \frac{3\tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \right) \quad (4. 1.)$$

$\omega^2 \tau^2 \gg 1$ ise denklemin yeni hali şöyle gösterilebilir.

$$\frac{1}{T_2} = k \left(4\tau + \frac{3\tau}{\omega^2 \tau^2} \right) = k \left(4\omega^2 \tau^2 + \frac{3}{\omega^2 \tau} \right) \quad (4. 2.)$$

$\omega^2\tau^2$ terimi dominant olursa frekansa bağıllık Şekil 4.7'deki gibi olur.

Şekil 4.5.'de ve Şekil 4.6'da verilen röleksivite değerlerinin frekansa bağlı olarak artması röleksasyon mekanizmaları ile ilgilidir. Sulu iyon çözeltilerinde iyonun etrafında bir koordinasyon küresi oluşmaktadır. Oluşan bu küreye iyonun cinsine bağlı olarak değişik sayılarda su molekülü girmektedir. Su molekülleri serbest fazdaki suyla koordinasyon küresi arasında hızlı değiş tokuş yapmaktadır. Bu değiş tokuş;

$$1/T_i = P_f 1/T_{if} + P_b 1/T_{ib} \quad i:1,2 \quad (4.3.)$$

formülüyle verilir. (Swift ve ark., 1962; Luz ve ark., 1965; Koenig ve ark., 1983,1985,1986; Bernheim, ve ark., 1959; King ve ark., 1958; Bloombergen ve ark.,1957; Bryant ve ark., 1984) Burada P_f serbest fazdaki, P_b ise koordinasyon küresindeki su molekülünün bulunma olasılığını ifade etmektedir. $1/T_{if}$ ve $1/T_{ib}$ ise serbest fazdaki ve koordinasyon küresindeki röleksasyon oranlarıdır. Serbest fazdaki röleksasyon suyun H-H' ları arasındaki etkileşimle oluşurken, bağlı fazdaki röleksasyon ise iyonun S-H etkileşimi ile olmaktadır.

İyon içermeyen protein çözeltilerinin frekansa bağıllığını gösteren Şekil 4.8'e göre serum proteinlerinin R_1 röleksivitelerinin küçükten büyüğe göre sıralanışı şöyledir ($R_{fib} < R_{alb} < R_{liz} < R_{\gamma-glbs} < R_{(\alpha+\beta)-glbs} < R_{\gamma-glbs} < R_{\alpha-glbs} < R_{(\gamma+\beta)-glbs}$) şeklindedir. Aynı şekilde serum proteinlerinin R_2 röleksivitelerinin röleksivitelerinin küçükten büyüğe göre sıralanışı da ($R_{alb} < R_{(\gamma+\beta)glbs} < R_{liz} < R_{(\alpha+\beta)-glbs} < R_{fib} < R_{\alpha-glbs} < R_{\gamma-glbs}$) şeklindedir. Şekil 4.8'den görüldüğü üzere R_2 röleksivite R_1 röleksivitelerinden 10 kat daha büyüktür. Buradaki büyüklük röleksivite mekanizmalarıyla ilgilidir ve MR'da T_2 nin daha etkili bir parametre olarak kullanılmasının da nedenidir. Şekil 4.9'da BPTI ve Şekil 4.10'daki apotransferin değerlerinin frekansa göre değişiminden anlaşıldığı üzere düşük frekanslarda R_1 röleksiviteleri yüksek, yüksek frekanslarda ise daha düşüktür. Bunun nedeni düşük frekanslarda rotasyonel korelasyon zamanının röleksasyon için etkin olması, yüksek frekanslarda ise yüzey suyu röleksasyonunun etkili olmasıdır. (Daskiewicz ve ark. 1963; Raymacker ve ark. 1988, Koenig ve ark., 1969; Grösch ve ark., 1976, Hallenga ve ark., 1976; Yilmaz ve ark., 2004) Rotasyonel korelasyon zamanı yüzey suyu ile ilgili olmayıp molekülün derinliklerindeki su ve molekülün takla hareketi ile ilgilidir. (Halle, 2004; Kiihne ve ark., 2000, Denisov ve ark., 2002)

İyon içeren protein çözeltilerinin R_1 rölaksivite değerlerinin frekansa bağlılığı üzerine yorum yaparsak, Şekil 4.10'da görüldüğü üzere apotransferinin R_1 rölaksivite değerlerinin düşük frekanslarda çok yüksek, yüksek frekanslarda ise düşmektedir. Bu da literatürle tutarlıdır. (Koenig ve ark., 1969,1985)

Şekil 4.11. ve Şekil 4.12'de verilen paramagnetik oksijen içeren CSF için verilen verilere göre R_1 rölaksivitesi frekansa bağlı değildir. Ancak R_2 rölaksivitesinin frekansa bağlı azaldığı görülmektedir. Buradaki rölaksivite değerleri CSF'nin içinde bulunan paramagnetik oksijenin konsantrasyonu kullanılarak hesaplanmıştır. Bu nedenle de yüksek rölaksivite değerleri elde edilmiştir. CSF'deki protein konsantrasyonu düşük olduğundan protein katkısı ihmal edilmiştir. (Laufer, 1987)

İyon içeren protein çözeltilerinin Şekil 4.13 ve Şekil 4.14.'deki verilere göre Mn(II) R_1 rölaksivitesi Cu(II) ve Cr(III) rölaksivitesinden kıyaslanmayacak kadar yüksektir. Mn(II) R_1 rölaksivitesi protein tipine bağlı olarak 10 mMs^{-1} 'den 70 mMs^{-1} 'e kadar yükselirken Cu(II) ve Cr(III) rölaksivite değerleri 1.5 mMs^{-1} 'den 2.5 mMs^{-1} 'e kadar yükselmektedir. Bu sonuç mangan temelli kontrast maddenin geliştirilmesine yol açmıştır. Şekil 4.14'de görüldüğü üzere R_2 rölaksiviteleri tüm iyonlar için R_1 rölaksivitelerinden yüksektir. Cu(II) ve Cr(III) için R_2 rölaksiviteleri 4 mMs^{-1} civarına yükselirken Mn(II) R_2 rölaksivitesi 90 mMs^{-1} 'i geçmektedir. Mn(II) için rölaksivite değerlerini sıralarsak, R_1 rölaksivitesi için ($R_{\text{fib}} < R_{\text{liz}} < R_{\gamma\text{-glbs}} < R_{\alpha\text{-glbs}} < R_{\text{alb}}$) ve R_2 rölaksivitesi de ($R_{\text{fib}} < R_{\alpha\text{-glbs}} < R_{\gamma\text{-glbs}} < R_{\text{liz}} < R_{\text{alb}}$) olarak küçükten büyüğe göre sıralanabilir. (Barnhart ve ark., 1986; Navon ve ark., 1970; Kang ve ark., 1984; Koenig ve ark., 1983; Rueben ve ark., 1970)

İyon içeren kan ve kan bileşenlerinin rölaksivite değerlerini veren Şekil 4.15'e göre Mn(II) iyonu serum için en etkili paramagnetik iyon olmaktadır. Cr(III) ve Mn(II) iyonlarının kan ve hücrelerdeki R_1 rölaksivite değeri 10 mMs^{-1} 'den aşağı olmaktadır. Şekil 4.16'ya göre Fe(III), Ni(II), Cu(II) ve Co(II) gibi iyonların kan ve serum içindeki R_1 rölaksiviteleri özellikle düşük değerlerde olup, Ni(II), Cu(II) ve Co(II) rölaksivite değerleri de 1 mMs^{-1} 'in altındadır. Görüldüğü üzere Mn(II) ve Cr(III)'ün kan ve bileşenlerindeki R_1 rölaksivite değerleri diğer iyonlarınkinden oldukça yüksektir. (Jones ve ark., 1974; Barnhart ve ark., 1986; Coroiua ve ark., 2005, Yilmaz ve ark., 1988, 1989, 1990, 1998, 1999,2002, 2009; Köylü ve ark., 2009)

Bu çalışmanın verileri daha önceki çalışmalardan temin edilmiştir. 70'li yıllarda yapılan çalışmalarda kullanılan cihaz ve yöntemlerin yetersizliği nedeniyle, bazı deney

hataları olabilir. Bu da bizim grafiklerimizin bazı noktalarına hata olarak yansıyabilir. Ancak bu frekansa veya kontrasta bağılı genel rölaksasyon davranışını etkilemez.

Araştırmalarımızda çok değişik çalışmalardan veriler toplandı. Değişik araştırmacılar değişik birimler kullanmışlardır. Bazen bu birimleri uyuşturmak oldukça zordur. Böyle durumlar da özellikle protein çözeltilerinde söz konusudur. Bu durumda proteinlerin davranışlarının mukayesesi zayıf kalmış ancak her bir proteinin kontrast ve frekansa bağıllığı incelenebilmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Sulu iyon çözeltilerinin $1/T_1$ ve $1/T_2$ rölaksasyon değerlerinin konsantrasyona bağlılığı; 21MHz, 40 Mhz ve 90 MHz in herbirinde; lineer olarak artmaktadır. Tüm frekanslarda rölaksivitesi en yüksek olan iyon Mn(II) iyonu olmaktadır. İyonlu çözeltilerdeki iyonların R_1 ve R_2 rölaksivite değerlerinin, düşük frekanslarda yüksek olduğu görülmekte; frekans arttıkça rölaksivitenin azaldığı görülmektedir. Mn(II)'nin R_2 rölaksivitesi diğer iyonların aksine frekansla artmaktadır.

İyon içermeyen protein çözeltilerinin rölaksivite değerlerinin frekansa bağlılığı da düşük frekanslarda yüksek, yüksek frekanslarda düşük rölaksivite profilini çizmektedir. İyon içermeyen protein çözeltilerinde de R_2 rölaksivite R_1 den 10 kat büyüktür. En yüksek rölaksivite değeri γ -globulin tarafından sergilenmektedir.

İyon içeren protein çözeltilerindeki rölaksiviteler de iyon cinsine ve frekansa bağlı olarak değişmektedir. Bu durumda da en yüksek rölaksivite proteine bağlı Mn(II) iyonu tarafından sergilenmektedir. R_2 rölaksiviteleri R_1 rölaksivitelerinden daima yüksektir. İyon içeren kan ve bileşenlerinin 60 MHz'deki rölaksivite değerleri için serumdaki Mn(II)'ın R_1 rölaksivitesi en yüksektir. Bunu Fe kandaki rölaksivite değeri izlemektedir.

5.2 Öneriler

1- Bu çalışmanın veri toplama aralığı 0.01 Mhz ile 124 MHz arasında değişmektedir. Bu aralık daha genel bir sonuç için güncel frekans olan 1000 Mhz e kadar genişletilmelidir.

2- Bu çalışmanın verileri oda sıcaklığı için derlenmiştir. Rölaksivitelerin sıcaklığa bağlılığı da çeşitli frekanslar sabit tutularak incelenmelidir.

3- Proteinlere bağlı iyon rölaksiviteleri esas alınarak süper paramagnetik maddeler geliştirilmiştir. Kontrast madde olarak da kullanılan süperparamagnetiklerin frekans ve sıcaklığa bağlılığı da ele alınıp incelenirse çok daha genel bir resim elde edilmiş olunacaktır.

KAYNAKLAR

- Barnhart, J.M., Berk, R.N., 1986, Influence of paramagnetic ions and pH on proton NMR relaxation of biological fluids, *Invest. Radiol.*, 21, 132–136.
- Beall, P.T., Medina, D., Chang, D.C., Seitz, P.K., Hazlewood, C.F., 1977, Systemic effect of benign and malignant mammary tumors on the spin-lattice relaxation time of water protons in mouse serum, *J. Natl.Cancer Inst.*, 59, 1431.
- Bernheim, R. A., Thomas H. Brown, H. S. Gutowsky, and D. E. Woessner, 1959 Temperature dependence of proton relaxation times in aqueous solutions of paramagnetic ions, *The Journal Of Chemical Physics*, 30, 950-956.
- Bloembergen, N., 1957, Proton relaxation times in paramagnetic solutions, *The Journal of Chemical Physics* 27, 572-572.
- Brooks, R.A., Vymazal, J., Bulte, J. W.M., Baumgarner, C.D., and Tran, V., 1995, Comparison of T_2 relaxation in blood, brain, and ferritin, *J. Magn. Reson. Imaging*, 4, 446-450.
- Bryant, R. G., Polnaszek, C., Kennedy, S., Hetzler, J., and Hickerson, D., 1984, The magnetic field dependence of water proton T_1 in aqueous solutions: Implications for magnetic imaging contrast media, *Medical Physics*, 11, 712-713.
- Bucciolini, M., Ciralo, L. And Renzi, R., 1986, Relaxation rates of paramagnetic solutions: Evaluation by nuclear magnetic resonance imaging, *Medical Physics*, 13, (3), 298-303.
- Budak H., 2005, Water proton relaxation rate enhancements and association constants for Mn(II) to serum proteins determined by NMR T_1 measurements, *Z. Naturforsch*, 60c, 807-812.
- Carneiro, A.A.O., Vilela, G. R., de Araujo, D. B. and Baffa, O., 2005, MRI Relaxometry: Methods and applications, *Brazilian Journal of Physics*, 36, (1) ,9-15.
- Coroiua, I., Victor Cristea V., 2005, Proton NMR relaxivity of blood samples in the presence of iron, gadolinium and dysprosium compounds, *Journal of Magnetism and Magnetic Material*, 293 ,520–525.
- Damadian, R., 1971, Tumor detection by nuclear magnetic resonance, *Science*, 171, (3976), 1151-1153.
- Damadian, R., Zaner, K., Hor, D. and DiMaio, T., 1974, Human tumors detected by nuclear magnetic resonance, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, (4), 1471-1473.
- Daszkiewicz, O.K., Hennel, J.W., Lubas, B. and Szczepkowski, T.W., 1963, Proton magnetic relaxation and protein hydration, *Nature*, 200, 1006–1007.
- De Certaines, J., Bernard, A.M., Benoist, L., Rivet, P., Gallier, J., Morin, P., 1981, NMR study of cancer: Systemic effect on the proton relaxation times T_1 and T_2 of human serum, *Cancer Detec. Prevent.*, 4, 267.

- Deans, A. E., Wadghiri, Y.Z., Lisa M. Bernas, Xin Yu,¹ Brian K. Rutt, and Turnbull, D.H., 2006, Cellular MRI contrast via coexpression of transferrin receptor and ferritin, *Magnetic Resonance in Medicine*, 56, 51–59.
- Edzes H.T. and Samulski E.T., 1977, Cross relaxation and spin diffusion in the proton NMR of hydrated collagen, *Nature*, 265, 521–523.
- Eisinger, J., R. G. Shulman, and B. M. Szymanski, 1961, Transition metal binding in DNA solutions, *The Journal Of Chemical Physics*, 36, (7), 1721-1729.
- Ekstrand, K.E., Dixon, R.L., Raben, M. and Ferree, C.R., 1977, Proton NMR relaxation times in the peripheral blood of cancer patients, *Phys. Med. Biol.*, 22, 925-931.
- Engström, M., Klasson, A., Pedersen, H., Vahlberg, C., Käll, P.O. and Uvdal, K., 2006, High proton relaxivity for gadolinium oxide nanoparticles, *Magn. Reson. Mater Phy.*, 19, (4), 180-186.
- Fossel, E.T., Carr, J.M., McDonagh, J., 1986, Detection of malignant tumors: Water-suppressed proton NMR Spectroscopy of plasma, *N. Eng. J. Med.*, 315,(22), 1369-1376.
- Gallier, J., Rivet, P., de Certaines, J., 1987, ¹H- and ²H-NMR study of bovine serum albumin solutions, *Biochim. Biophys. Acta.*, 915, 1–18.
- Goldsmith, M., Koutcher, J.A. and Damadian, R., 1977, Nuclear magnetic resonance in cancer, XII: application of NMR malignancy index to human lung tumours, *British Journal of Cancer*, 36, 235–242.
- Gomori, J.M., Horev, G., Tamary, H., Zandback, J., Kornreich, L., Zaizov, R., Freud, E., Krief, O., Ben-Meir, J. and Rotem, H., 1991, Hepatic iron overload: quantitative MR imaging, *Radiology.*, 179, (2), 367-369.
- Gore, J.C. and Kang, Y.S., 1984, Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance NMR imaging, *Phys. Med. Biol.*, 29, 1189-1197.
- Grösch, L. and Noack, F., 1976, NMR relaxation investigation of water mobility in aqueous bovine serum albumin solutions, *Biochim. Biophys. Acta.*, 453, 218–232.
- Halle, B., 2004, Protein Hydration Dynamics in Solution: A Critical Survey, *Phil. Trans. R. Soc. London*, 359, 1207–1224 .
- Hallenga, K. and Koenig, S.H., 1976, Protein rotational relaxation as studied by solvent ¹H and ²H magnetic relaxation, *Biochemistry*, 15, 4255–4264.
- Hazlewood, C.F., Chang, D.C., Medina, D., Cleveland, G. and Nichols, B.L., 1972, Distinction between the preneoplastic and neoplastic state of murine mammary glands, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, (6), 1478-1480.
- Herring, F.G., Phillips, P.S., Pritchard, H., Silver, H. and Whittall, K.P., 1990, The proton NMR of blood plasma and the test for cancer, *Magnetic Resonance in Medicine* 16, 35-48.

- Hifumi, H., Yamaoka, S., Tanimoto, A., Citterio, D., and Suzuki, K., 2006, Gadolinium-Based Hybrid Nanoparticles as a Positive MR Contrast Agent, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, (47), 15090–15091.
- Hollis D.P., Saryan L, Economou et al.,1974, NMR studies of cancer: appearance and development of a tumor systemic effect in serum and tissues, *Journal of the National Cancer Institute*, 53, 807-815.
- Hollis, D.P., Saryan, L.A., Eggleston, J.C. and Morris, H.P., 1975, Nuclear magnetic resonance studies of cancer. VI. relationship among spin-lattice relaxation times, growth rate, and water content of morris hepatomas, *Journal of the National Cancer Institute*, 54,(6), 1469-1472.
- Holmes, K.T., Mackinnon, W.B., May, G.L.,Wright, L.C., Dyne, M., Tattersall, M.H.N., Mountford, H.C. and Sullivan, D., 1988, Hyperlipidemia as a biochemical basis of magnetic resonance plasma test for cancer, *NMR In Biomedicine*, 1, (1), 44-49.
- Hopkins, A. L., Yeung, H. N. And Bratton, C. B., 1986, Multiple field strength in vivo T_1 and T_2 for cerebrospinal fluid protons, *Magnetic Resonance In Medicine*, 3, 303-311.
- Isokawa, M., Kimura,F., Matsuki, T., Omoto, E., Otsuka, K., Kurokawa, H., Togami, I., Hiraki, Y., Kimura, I. and Harada, M., 1997, Evaluation of bone marrow iron by magnetic resonance imaging, *Ann Hematol* , 74, 269–274.
- Jones, R., and Dwek, R. A., 1974, The mechanism of water-proton relaxation in enzyme paramagnetic-ion complexes, *Eur. J. Biochem.*, 47, 271 -283.
- Kamman, R.L., Go, K.G., Stomp, G.P., Hulstaert, C.E. and Berendsen, H.J.C., 1985, Changes of relaxation times T_1 and T_2 in rat tissues after biopsy and fixation, *Magnetic Resonance Imaging*, 3, 245-250.
- Kang, Y.S., Gore, J. C., and Armitage, I. M., 1984, Studies of factors affecting the design of NMR contrast agents: Manganese in blood as a model system, *Magnetic Resonance In Medicine*, 1, 396-409.
- Kiihne, S., and Bryant, R. G., 2000, Protein-bound water molecule counting by resolution of 1 H spin-lattice relaxation mechanisms, *Biophys. J.*, 78, 2163–2169.
- King, J. And Davidson, N., 1958, On The T_1/T_2 Ratio For protons in aqueous Mn^{++} solutions, *The Journal Of Chemical Physics*, Volume 29, Number 4 ,787-791.
- Koenig, S.H. and Schillinger, W.E., 1969, Nuclear magnetic relaxation dispersion in protein solutions. I. Apotransferrin, *J. Biol. Chem.*, 244, 3283–3289.
- Koenig, S.H. and Schillinger, W. E., 1969, Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion in Protein Solutions: II. Transferrin, *J. Biol. Chem.*, 244 (23), 6520- 6526.
- Koenig, S.H. and Epstein, M. 1975, Ambiguities in the interpretation of proton magnetic relaxation data in water solutions of Gd^{3+} ions, *J. Chem. Phys.*, 63, 2279-2284.

- Koenig, S. H. and Brown, R.D., 1983, Coordinated solvent molecules in metalloenzymes and proteins studied using NMRD, *The coordination chemistry of metalloenzymes*, 19-33.
- Koenig, S.H., Coral M. Baglın, And Rodney D. Brown, 1984, Magnetic field dependence of solvent proton relaxation induced by Gd^{3+} and Mn^{2+} complexes, *Magnetic Resonance in Medicine*, 1, 496-501.
- Koenig, S.H., Coral M. Baglın, And Rodney D. Brown, 1985, Magnetic field dependence of solvent proton relaxation in aqueous solutions of Fe^{3+} complexes, *Magnetic Resonance in Medicine*, 2, 283-288.
- Koenig, S.H., , and Brown, R. D., 1986, Relaxometry of ferritin solutions and the influence of the Fe^{3+} core ions, *Magnetic Resonance in Medicine*, 3, 755-767.
- Koivula, A., Suominen, K., Timonen, T. and Kiviniitty, K., 1982, The spin-lattice relaxation time in the blood of healthy subjects and patients with malignant blood disease, *Phys. Med. Biol.*, 27,(7), 937-947.
- Köylü, M. Z., Asubay, S., and Yilmaz, A., 2009, Determination of proton relaxivities of Mn(II), Cu(II) and Cr(III) added to solutions of serum proteins, *Molecules*, 14, 1537-1545.
- Köylü, M.Z., Asubay, S. and Yilmaz, A., 2008, Proton T_1 and T_2 relaxivities of paramagnetic ions added to protein solutions, *Molecules*, 13, 1-11.
- Kresse, M., Wagner, S., Pfefferer, D., Lawaczeck, R., Elste, V., and Semmler, W., 1998, Targeting of ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) particles to tumor cells in Vivo by using transferrin receptor pathways, *Magnetic Resonance in Medicine*, 40, 2 ,236-242.
- Lauffer, R.B., 1987, Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design, *Chem. Rev.*, 87, (5), 901–927.
- Loving, G. S., Mukherjee, S., and Caravan, P., 2013, Redox-Activated Manganese-Based MR Contrast Agent, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, (12), 4620–4623.
- Luz, Z. and Meiboom, S., 1964, Proton relaxation in dilute solutions of Co(II) and Ni(II) ions in methanol and the rate of methanol exchange of the solvation sphere, *The Journal of Chemical Physics*, 40, (9), 2686-2892.
- Luz, Z. and Shulman, R. G., 1965, Proton magnetic resonance shifts in aqueous solutions of paramagnetic metal ions, *J. Chem. Phys.*, 43, 3750-3756.
- M., Hoehn-Berlage and Bockhorst, K., 1994, Quantitative magnetic resonance imaging of rat brain tumors: In vivo NMR relaxometry for the discrimination of normal and pathological tissues, *Technology and Health Care*, 2, 247-254.
- McLachlan L.A., 1980, Cancer-induced decreases in human plasma proton NMR relaxation rates, *Phys. Med. Biol.*, 25,(2), 309-315.

- Medina, D., Hazlewood, C.F., Cleveland, G.G., Chang, D.C., Spjut, H.J. and Moyers, R., 1975, Nuclear magnetic resonance studies on human breast dysplasias and neoplasms, *Journal of the National Cancer Institute*, 54, (4), 813–818.
- Morgan, L. O. and Nolle, A.W., 1959, Proton Spin Relaxation in Aqueous of Paramagnetic Ions. II. Cr^{+++} , Mn^{++} , Ni^{++} , Cu^{++} , Gd^{+++} , *J. Chem. Phys.*, 31 (2), 365-368
- Nakatani N., 1994, Quantitative study of serum protein loss into the alimentary tract in patients with gastric cancer, *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 91,1391-1398.
- Navon, G., 1970, Proton relaxation times and hydration numbers of manganese ions bound to enzymes, *Chemical Physics Letters*,1,3, 390-394.
- Oakes, J., 1976, Thermally denatured proteins. Nuclear magnetic resonance, binding isotherm and chemical modification studies of thermally denatured bovine serum albumin, *J. Chem. Soc.*, 72, 228-237.
- Olszewski K.J., Baranowska H.M., 1993, Nuclear relaxation in serum protein mixtures and serum samples, *Physiol Chem Phys Med NMR*, 25, 83-87.
- Pickup, S., Wood, A. K.W. and Kundel, H. L., 2005, Gadodiamide T_1 relaxivity in brain tissue in vivo is lower than in saline, *Magnetic Resonance in Medicine*, 53, 35–40.
- Raeymaekers, H.H, Borghys, D., Eisendrath, H., 1988, Determinants of water proton T_1 in blood serum, *Magn. Reson. Med.*, 6, 212-216.
- Reuben, J., and Cohn, M., 1970, Magnetic resonance studies of Manganese(II) binding sites of pyruvate kinase: Temperature effects and frequency dependence of proton relaxation rates of water, *Journal of Biological Chemistry*, 245,(24), 6539-6546.
- Ross, R.J., Thompson, J. S., Kim, K. and Bailey, R.A., 1982, Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials, *Radiology*, 143, (1),195-205.
- Runge, V.M., Jeffrey A. Clanton Francis W. Smith James Hutchison John Mallard C. Leon Partain A. Everette James, 1983, Nuclear magnetic resonance of iron and copper disease states, November 141, (5), 943-948.
- Saryan, L.A., Hollis, D.P., Economou, J. S. and Eggleston, J.C., 1974, Brief Communication: Nuclear magnetic resonance studies of cancer. IV. correlation of water content with tissue relaxation times, *Journal of the National Cancer Institute*, 52,(2), 599–602.
- Schuhmacher, J. H. , Clorius, J.H., Semmler, W., Hauser, H., Matys, E.R., Maier-Borst, W., Hull,W.E., 1987, NMR relaxation times T_1 and T_2 of water in plasma from patients with lung carcinoma: Correlation of T_2 with blood sedimentation rate, *Magn. Reson. Med.*, 5, (6), 537-547.
- Schuhmacher, J.H., Conrad, D., Manke, H.G., Clorius, J.H., Matys, E.R., Hauser, H., Zuna, I., R., Maier-Borst, W. and Hull, W.E., 1990, Investigations concerning the potential for using ^1H NMR relaxometry or high-resolution spectroscopy of

- plasma as a screening test for malignant lung disease, *Mag. Res. Med.*, 13,103-132.
- Singer, J.R., Crooks L.E., 1978, Some magnetic studies of normal and leukemic blood, *J. Clin. Eng.*, 3, 237-241.
- Stark, D. D., Bass, N. M., Moss, A.A., Bacon, B. R., McKerrow, J.H., Cann, C.E., Brito, A. and Goldberg, H. I.,1983,Nuclear magnetic resonance imaging of experimentally induced liver disease, *Radiology*, 148 (3), 743-751.
- Swift, T.J. and Connick, R.E., 1962, NMR Relaxation mechanisms of O_{17} in aqueous solutions of paramagnetic cations and the lifetime of water molecules in the first coordination sphere, *The Journal of Chemical Physics*, 37, 307-320.
- Tan, M, Ye, Z., Jeong, E.K., Wu, X., Parker, D.L. and Lu, Z.R., 2011, Synthesis and evaluation of nanoglobular macrocyclic Mn(II) chelate conjugates as non-gadolinium(III) MRI contrast agents, *Bioconjug. Chem.*, 22, 931-937.
- Thangavel, K. and Saritas, E. Ü., 2017, Aqueous paramagnetic solutions for MRI phantoms at 3 T: A detailed study on relaxivities, *Turk J. Elec. Eng. & Comp. Sci.*, 25, 2108-2121.
- Venu, K., Denisov, V.P. and Halle, B., 1997, Water 1H magnetic relaxation dispersion in protein solutions. a quantitative assessment of internal hydration, proton exchange, and cross-relaxation, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, (13) 3122-3134.
- Vymazal, J., Righini, A., Brooks, R.A., Canesi, M., Mariani, C., Leonardi, M. and Pezzoli, G., 1999, T_1 and T_2 in the brain of healthy subjects, patients with parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: Relation to iron content, *Radiology*, 211 (2),489-495.
- Wishnia, A., 1960, Proton relaxation times in protein complexes of paramagnetic ions, *The Journal of Chemical Physics*, 32, 871-875.
- Yilmaz, A., S.Chu and Ş.Osmanoğlu, 1988, Dependence of the solvent proton $1/T_1$ on the iron in normal human serum content, *Magn. Reson. Med.* 7, 337-339.
- Yilmaz, A., L.Ciraolo, R.Renzi, G.Longo, F.Franciolini and M.A.Bianchi, 1989, Spin-lattice relaxation rates in Fe(III) - doped human serum measured by magnetic resonance imaging, *Clin. Physics. Physiol. Mesurements*, 10(4), 361-364
- Yilmaz, A., and Hamamcı, C., 1990, NMR water proton T_1 mechanism in blood diluted by its own plasma, *Spectroscopy Letters*, 23 (3), 349-357.
- Yilmaz, A., M. Bucciolini, G.Longo, F.Franciolini, L.Ciraolo and R.Renzi, 1990, Determination of dependence of spin-lattice relaxation rate in serum upon concentration of added iron by magnetic resonance imaging, *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, 11(4), 343-349.
- Yilmaz, A., Birol Otludil, M.Sabri Batun, Yavuz Ensari, Renata Longo and L.Dalla Palma, 1992 ,Determination of iron and ironbinding capacity by NMR, *Physics in Medicine and Biology*, 37. 1589-1596.

- Yilmaz, A., H. Budak and R. Longo, 1998, Paramagnetic contribution of serum iron to the spin-lattice relaxation rate($1/T_1$) determined by MRI, *Applied Magnetic Reson.*, 14 (1), 51-58.
- Yilmaz, A., M.Yurdakoç, and B. Işık, 1999, Influence of transition metal ions on NMR proton T_1 relaxation times of serum, blood and red cells, *Biol. Trace Elements Res.*, 67 (2), 187-193.
- Yilmaz, A., Bernarding, J., Vieth, H.M., Braun, J. and Yurt, A., 2002, Paramagnetic contribution of serum iron to spin-spin relaxation rate ($1/T_2$) determined by MRI, *Applied Magnetic Resonance*, 22(1), 11-22.
- Yilmaz, A., Ulak F.S., Batun, M.S., 2004, Proton T_1 and T_2 relaxivities of serum proteins, *Magnetic Resonance Imaging*, 22, 683–688.
- Yilmaz, A., Budak, H., and Ulak, F.S., 2008, Determination of the effective correlation time modulating ^1H NMR relaxation processes of bound water in protein solutions, *Magnetic Resonance Imaging*, 26, 254-260.
- Yilmaz, A., Köylü, M. Z., and Uysal, E., 2009, Proton NMR relaxation in albumin solutions doped with Mn(II), *Appl. Magn. Reson.*, 35, 601-612.
- Yilmaz, A., Zengin, B., and Ulak, F. S., 2014 ,NMR Proton Spin-Lattice Relaxation Mechanism in D_2O Solutions of Albumin Determined at 400 MHz, *Journal of Applied Spectroscopy*, 81,(3),365-370.
- Zipp, A., James, T.L., Kuntz, I.D. and Shohet, S.B., 1976, Water proton magnetic resonance studies of normal and sickle erythrocytes, *Biochem. Biophys. Acta*, 428, 291.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mehmet YALINKILIÇ
Uyruğu : Türkiye
Doğum Yeri ve Tarihi : Diyarbakır – 06.12.1987
Telefon : (0533) 317 29 17
e-mail : meyalinkilic@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Yunus Emre Lisesi, Kayapınar, Diyarbakır	2004
Üniversite	: Dicle Üniversitesi, Fizik Bölümü, Diyarbakır	2009
Yüksek Lisans	: Batman Üniversitesi/ Fen Bilimleri Enstitüsü	Halen
Doktora	: -	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2010-2014	Batı Optik- Diyarbakır	İşletme Sahibi
2016-2017	Atasun Optik- Batman	Mesul Müdür
2017- 2018	Ak-Art Optik- Diyarbakır	Mesul Müdür
2018- Halen	Yeni Dünya Optik- Diyarbakır	Mesul Müdür

YABANCI DİLLER İngilizce