

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NIRS SİSTEMİ ÜZERİNDE FARKLI İLAÇLARIN
SPEKTRUM ÖLÇÜMLERİ VE
SINIFLANDIRILMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Öğrencinin Adı SOYADI : Mervenur GEÇİCİ

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :

Enstitü Anabilim Dalı : MATEMATİK

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Mahir DEMİR

Ocak 2025
GİRESUN

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NIRS SİSTEMİ ÜZERİNDE FARKLI İLAÇLARIN
SPEKTRUM ÖLÇÜMLERİ VE
SINIFLANDIRILMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mervenur GEÇİCİ

Enstitü Anabilim Dalı : MATEMATİK

Bu tez 17/01/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Aytül GÖKÇE

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Hande GÜNAY
AKDEMİR

Üye

Dr. Öğretim Üyesi
Mahir DEMİR

Üye

Prof. Dr. Bahadır KOZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Mervenur GEÇİCİ

27/11/2024

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tezinin hazırlanmasında, emeği geçen ve bana her aşamada rehberlik eden değerli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mahir Demir'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, yalnızca akademik bilgi ve deneyimiyle değil, aynı zamanda tezin her aşamasında bana verdiği değerli yönlendirmelerle bu sürecin başarısına büyük katkı sağlamıştır.

KOSGEB destekli, “Yakın kızılötesi spektroskopisi tabanlı portatif sahte ilaç denetleme sistemi geliştirilmesi” (Proje Barkodu No: 531JM) projesinde tam zamanlı olarak 7 ay boyunca katkı sağlama fırsatı bulduğum için büyük bir mutluluk duyuyorum. Derya Cebeci'nin liderliğinde yürütölen bu değerli projeye dahil olmak, bana hem kişisel hem de profesyonel anlamda büyük bir deneyim kazandırdı. Sahte ilaçların tespiti konusunda geliştirilen bu teknolojinin, sağlık güvenliğini artırma adına çok önemli bir rol oynayacağına inanıyorum. Projenin hayata geçirilmesine olanak sağlayan Portmera araştırma limited şirketi'ne ve KOSGEB' e desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunuyorum. Gerçekleştirilen bu projede yer alarak, sektördeki yenilikçi özömler üretme sürecine katkı sağlamak beni son derece gururlandırdı. Bu süreçte bana sunduğunuz fırsatlar için teşekkür ederim.

Giresun Üniversitesi Matematik Bölümü'nde görevli tüm öğretim üyelerine, özellikle tez sürecimde bana destek olan hocalarıma ve bölüm arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Onların desteği ve fikirleri, bu çalışmanın daha anlamlı ve verimli hale gelmesine yardımcı olmuştur.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ	VI
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
BÖLÜM 1. GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM	10
3.1. NIR (Yakın-Kızılötesi) Spektroskopisi	10
3.2. HQI (Hiperspektral Kalite İndeksi) Metottu	11
BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI	14
4.1. Verilerin Elde Edilmesi ve İşlenmesi	14
4.2. HQI ile İlaçların Sınıflandırılması	18
BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ	23
5.1. HQI Modelinin Avantajları	23
5.2. HQI Modelinin Sınırlamaları ve Alternatif Yaklaşımlar.....	25
5.3. Sonuç ve Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler	26

KAYNAKLAR	29
ÖZGEÇMİŞ	33



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

HQI : Hiperspektral Kalite İndeksi

NIR : Yakın kızılötesi

NIRS : Yakın Kızılötesi Spektroskopisi

SNV : Standart Normal Varyant

SVM : Destek Vektör Makinesi

PCA : Temel Bileşenler Analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1 NIR spektroskopinin çalışma prensibi	11
Şekil 4.1 İlaçların NIR spektroskopi cihazındaki fotoğrafları. Sol taraftaki fotoğraf ilacının ön ve arka yüzünün spektral ölçümü. Sağdaki fotoğraf da ilaç kazandıktan sonra içeriğinin spektral ölçümü	16
Şekil 4.2“Acemetacin Rantudil Forte” ilacının 2 cihazda 4 farklı yüzünün ölçüldüğü değerlerin spektrumları.....	17
Şekil 4.3 Ham ve normal dağılım uygulandıktan sonra elde edilen spektral pencere.....	18
Şekil 4.4 Bilinmeyen bir ilacın kütüphanedeki bir ilaç ile eşleşme süreci.....	19
Şekil 4.5 HQI matrisi: kütüphanedeki ilaçların birbiri ile olan korelasyonları.....	21
Şekil 5.1 Sınıflandırma analizi için HQI prosedürünün genel adımlarını açıklayan grafiksel sunum.....	26

NIRS SİSTEMİ ÜZERİNDE FARKLI İLAÇLARIN SPEKTRUM ÖLÇÜMLERİ VE SINIFLANDIRILMALARI

ÖZET

Bu çalışma, sahte ilaç kaçakçılığını önlemek amacıyla geliştirilecek olan akıllı cihazlar ve uygulamaların gelişimine katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Bu amaç doğrultusunda, bu cihazlar ve uygulamalar için kullanılacak akıllı modellerin oluşturulması planlanmaktadır. Temel amaç, incelenen bir ilacın hangi ilaç grubuna ait olduğunu ve sahte olup olmadığını tespit etmektir.

Çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, ilaçların spektrum verilerinin NIR spektroskopi sistemleri kullanılarak oluşturulması, bu verilerin işlenmesi ve akıllı modellerin kullanımına uygun hale getirilmesi yer almaktadır. İkinci aşamada ise bulut sistemine aktarılması için bu spektrum verilerinin, akıllı istatistiksel modeller kullanılarak sınıflandırılması yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Yakın kızılötesi spektroskopi, hiperspektral kalite indeksi, sınıflandırma, istatistiksel modelleme.

SPECTRAL MEASUREMENTS AND CLASSIFICATIONS OF VARIOUS DRUG TYPES ON NIRS SYSTEMS

SUMMARY

This study aims to contribute to the development of intelligent devices and applications to prevent counterfeit drug trafficking. In order to achieve this goal, the creation of intelligent models for the use in these devices and applications is planned. The main objective is to determine the drug group and detect whether an examined drug is counterfeit or not.

The study consists of two stages. In the first stage, the spectrum data of drugs are generated using NIR spectroscopy systems, and the processing of this data is carried out to make it suitable for intelligent models. In the second stage, the classification of this spectrum data using intelligent statistical models is conducted in order to transfer it to a cloud system.

Keywords: Near-Infrared spectroscopy, hyperspectral quality index, classification, statistical modeling

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Yakın Kızılötesi (NIR) spektroskopisi, 1970'lerden itibaren ticarileşmeye başlayan ve günümüzde çeşitli endüstrilerde önemli bir yere sahip olan bir analitik tekniktir. NIR spektroskopisi, elektromanyetik spektrumun belirli dalga boyları arasındaki yakın kızılötesi bölgesini kullanarak örneklerin moleküler yapısını ve kimyasal bileşenlerini analiz etme imkânı sunar (Burns ve Ciurczak, 2007). Bu teknoloji, örneklerin ışık emilim veya yansıma özelliklerini ölçerek, moleküler bağlar, fonksiyonel gruplar ve kimyasal bileşim hakkında bilgi sağlar. Özellikle O-H, N-H ve C-H gibi bağlarla etkileşime giren NIR ışığı, bu bağların titreşim frekanslarına özgü dalga boylarında örnek tarafından kısmen emilir. Elde edilen spektrumlar, örneklerin kimyasal yapısını detaylandıran bir "kimyasal imza" olarak kullanılabilir ve bu sayede kalite kontrolü, saflık analizi ve ilaç sınıflandırması gibi birçok uygulama gerçekleştirilir (Pasquini, 2018).

NIR spektroskopisi, katı, sıvı ve bulamaç numunelerin analizinde oldukça kullanışlıdır (Workman ve Weyer, 2012). Özellikle O-H, N-H ve C-H bağlarının titreşimleri ile ilişkilendirilen bu dalga boyları, farklı kimyasal bağların enerji düzeyleriyle uyumlu olup, NIR ışığının kimyasal bileşiklerle etkileşiminden kaynaklanan özgül emilim özelliklerini ortaya çıkarır. Örneğin, bir numuneye NIR ışığı uygulandığında, O-H veya N-H bağları gibi spesifik bağlarla rezonans gösteren dalga boylarında enerji emilir. Bu durum, yansıyan veya geçen ışık spektrumunda karakteristik bir azalma yaratır ve kimyasal konsantrasyonlarla doğrudan ilişkilendirilebilir (Stark ve Luchter, 2002). Bu kalibrasyon süreci tamamlandıktan sonra, bilinmeyen örneklerin kimyasal konsantrasyonları, oluşturulan kalibrasyon modelleri ile güvenilir bir şekilde tahmin edilebilir (Berzaghi ve ark., 2011).

NIR spektroskopisi, çeşitli endüstriyel alanlarda kalite kontrol ve kalite güvence süreçlerinde tercih edilen bir yöntemdir. Analizlerin hızlı, güvenilir ve tahribatsız olması, bu yöntemi ilaç endüstrisinden tarıma kadar geniş bir yelpazede popüler hale getirmiştir (Blanco ve Villarroya, 2002). Örneğin, ilaç endüstrisinde ham maddelerin kalite kontrolü, bitmiş ürün analizleri ve sahte ilaç tespiti gibi çeşitli uygulamalarda NIR spektroskopisi kullanılır. Bunun yanı sıra, tarım sektöründe, NIR analizleri mahsulün kalitesini, nem oranını ve besin içeriklerini değerlendirmek amacıyla da yaygın şekilde uygulanır (Givens ve ark., 1997). Bu analiz yönteminin hızlı sonuç verme özelliği, üretim süreçlerinde verimliliği artırmakta ve kalite güvencesini desteklemektedir (Ozaki, 2012).

NIR teknolojisinin önemli avantajlarından biri, numunenin hazırlanma sürecine gerek olmadan doğrudan analiz edilebilmesi ve bu sayede zaman tasarrufu sağlanmasıdır. Ayrıca, numuneye zarar vermemesi, tekrar analiz yapma imkânı sunar ve büyük miktarlardaki numuneleri analiz edebilme kapasitesine sahiptir. Özellikle sahte ilaç tespiti gibi hassas alanlarda, hızlı ve güvenilir sonuçlar sunması, sağlık sektöründe kalite güvence birimlerinin NIR spektroskopisini tercih etmesinde büyük rol oynamaktadır (Vredenburg ve ark., 2002). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, sahte ilaçlar küresel bir sağlık tehdidi oluşturmakta olup, bu tür hızlı analiz tekniklerinin sahtecilik ile mücadelede önemi her geçen gün artmaktadır (WHO, 2022).

NIR spektroskopisi, ilaç endüstrisinde ve tarımda sağladığı faydalar sayesinde kalite kontrolünde standart bir araç haline gelmiştir. Bu tez çalışmasında, NIR spektroskopisinin sunduğu avantajlar ile birlikte, örneklerin kimyasal bileşimlerinin güvenilir bir şekilde belirlenmesi, sahte ilaçların tespit edilmesi ve numunelerin sınıflandırılması amaçlanmaktadır. Bu süreçte kullanılan HQI (Hiperspektral Kalite İndeksi) ve çok değişkenli analiz modelleri, özellikle sahtecilik ile mücadelede daha yüksek doğruluk oranları sağlamayı hedeflemektedir (Chen ve ark., 2011).

NIR spektroskopisi, özellikle ilaç endüstrisi ve tarım sektöründe kalite kontrol süreçlerinde sağladığı faydalarla dikkat çekmektedir. Bu tez çalışmasında, NIR spektroskopisinin sunduğu avantajlar çerçevesinde, örneklerin kimyasal bileşimlerinin güvenilir bir şekilde belirlenmesi, sahte ilaçların tespiti ve numunelerin sınıflandırılması hedeflenmiştir. Bu süreçte kullanılan HQI ve çok değişkenli analiz modelleri, özellikle sahtecilik ile mücadelede daha yüksek doğruluk oranları sağlamayı amaçlamaktadır (Chen ve ark., 2011).

BÖLÜM 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Yakın Kızılötesi spektroskopisi, 700 nm ile 2500 nm arasında değişen dalga boyları ile çalışan, kimyasal bileşimlerin analizinde sıklıkla tercih edilen bir teknolojidir. NIR spektroskopisi, moleküllerin vibrasyonlu ile geçişlerini inceler ve bu geçişler maddelerin özgün spektral özelliklerini yansıtır, böylece kompleks bileşenlerin tanımlanmasına olanak sağlar (Çelik ve ark., 2019). Özellikle hızlı, güvenilir ve tahribatsız bir analiz yöntemi olması, birçok alanda kullanımını yaygın hale getirmiştir (Yıldız ve Uysal, 2021). NIR sistemleri ile alınan spektral veriler, genellikle çok değişkenli analiz yöntemleriyle işlenerek sınıflandırılabilir veya kalitatif analizler yapılabilir (Arslan ve Öztürk, 2022).

NIR spektroskopisi, çeşitli endüstrilerde kalite kontrol, kimyasal analiz ve süreç optimizasyonu gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Tarım, gıda, petrokimya ve eczacılık gibi alanlarda bileşenlerin tespiti ve saflık analizi için uygulanmaktadır (Demir ve Koçak, 2020). Özellikle ilaç sektöründe, NIR spektroskopisi, hammadde kontrolü, bitmiş ürün analizleri ve sahte ilaç tespiti gibi süreçlerde önemli bir araç haline gelmiştir (Kara, 2023). Bu metodun hız ve güvenilirlik gibi avantajları, üretim süreçlerinde daha etkin kalite güvencesi sağlanmasına yardımcı olmaktadır (Aydın ve Yılmaz, 2018).

NIR spektroskopisi birçok alanda kullanılmaktadır. NIR spektroskopisi, gıda kalitesi ve güvenliği için önemli bir analiz aracı olarak kullanılmaktadır. Gıda Otentikliği ve Güvenliği ile ilgili Pasquini (2018) tarafından yapılan bir başka çalışmada, NIR spektroskopisi kullanılarak gıda ürünlerinin orijinallik testleri yapılmıştır. Örneğin, kahve, zeytinyağı ve süt gibi ürünlerde saflık, kalite ve menşei belirleme amaçlarıyla

NIR yöntemleri uygulanmıştır. Çalışma, sahte veya düşük kaliteli gıda ürünlerinin tespitinde NIR'nin hızlı ve güvenilir bir çözüm sunduğunu ortaya koymuştur.

Örneğin, Berzaghi ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında, NIR spektroskopisi kullanılarak yemlerin kimyasal bileşenleri hızlı ve güvenilir bir şekilde analiz edilmiştir. Bu çalışma, NIR teknolojisinin hayvan yemlerindeki protein, nem ve diğer besin maddelerinin miktarını ölçmede etkili olduğunu ve bu sayede çiftçilere ve yem üreticilerine kalite kontrolünde yardımcı olduğunu göstermiştir.

Shen ve arkadaşları (2016), NIR spektroskopisinin elma ve domates gibi meyve ve sebzelerde şeker içeriği, sertlik ve olgunluk seviyelerini ölçmek için kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Bu teknoloji, ürünlerin hasat zamanı ve depolama süreçlerinin optimize edilmesi için değerli bir araç sunmaktadır.

O'Donnell ve arkadaşlarının (2013) araştırması, NIR spektroskopisinin süt ve süt ürünlerindeki yağ, protein ve laktoz içeriğinin analizinde kullanıldığını göstermektedir. Bu yöntem, süt işleme tesislerinde kalite kontrolü ve ürün standardizasyonu süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır.

NIR spektroskopisi, çevresel analizlerde de kullanılmaktadır. Özellikle su kalitesinin izlenmesi gibi çalışmalarda, NIR yöntemlerinin hızlı ve güvenilir sonuçlar sağladığı belirtilmiştir. Özaki (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, NIR spektroskopisi ile su örneklerindeki organik bileşiklerin analizi gerçekleştirilmiştir. Çalışma, NIR'nin çevresel numunelerde kirlilik oranlarının ölçülmesinde ve su kalitesinin izlenmesinde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir.

NIR spektroskopisi hava kirliliğinin tespitinde de kullanılmaktadır. Özellikle, havada bulunan gazların ve kirleticilerin kimyasal bileşimlerinin belirlenmesinde etkili bir

yöntemdir. NIR spektroskopisiyle, karbon dioksit, metan, amonyak gibi yaygın hava kirleticilerinin konsantrasyonları hızlı bir şekilde tespit edilebilir. Bu yöntem, kirleticilerin emilim özelliklerini analiz ederek hava kalitesi izleme sistemlerinde kullanılmaktadır ve hava kirliliğinin ölçümü için düşük maliyetli, hızlı bir çözüm sunar.

Farmasötik Ürünlerin Kalite Kontrolü: Blanco ve Villarroya (2002), NIR spektroskopisinin farmasötik ürünlerin kalite kontrolünde kullanımını incelemişlerdir. Bu çalışmada, NIR kullanılarak tabletlerin içerdiği aktif maddelerin miktarı, homojenlik ve tablet kalitesi gibi parametreler analiz edilmiştir. Sonuçlar, NIR spektroskopisinin ilaçların kalite güvencesinde doğruluğu artırdığını ve hızlı bir çözüm sunduğunu göstermiştir.

Huang ve arkadaşları (2022), NIR spektroskopisi ile farmasötik tabletlerin çözünme profillerini tahmin etmek amacıyla bir yapay sinir ağı modeli geliştirmiştir. Çalışmada, NIR ve Raman spektroskopileri birlikte kullanılarak, tabletlerin çözünme hızları ve etkinlik düzeyleri tahmin edilmiştir. Sonuçlar, NIR verilerinin farmasötik ürünlerin çözünme davranışlarını doğru bir şekilde tahmin edebileceğini ve bu yöntemin kalite kontrol süreçlerini iyileştirebileceğini ortaya koymuştur.

Yue ve arkadaşları (2023), NIR spektroskopisi ve terahertz frekans alanı spektroskopisini birleştirerek, farmasötik tabletlerin aktif bileşen (API) konsantrasyonları ve yoğunluklarını ölçmeyi başarmıştır. Bu multivaryant analizler, ilaçların kalite kontrolünde doğruluğu artıran tahribatsız bir çözüm sunmaktadır. Araştırma, farklı spektroskopik tekniklerin entegrasyonu ile tabletlerin özelliklerinin hızlı ve doğru bir şekilde analiz edilebileceğini göstermektedir.

Liu ve arkadaşları (2021), NIR spektroskopisini farmasötik tabletlerin homojenlik analizi için kullanmıştır. Bu çalışmada, tabletlerin içerik homojenliği, aktif bileşenlerin dağılımı ve kalite güvencesi için NIR verileri kullanılarak doğrulama yapılmıştır. Sonuçlar, NIR spektroskopisinin ilaç üretiminde homojenlik analizlerinin hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılmasını sağladığını ortaya koymuştur.

NIR spektroskopisi, bor minerali içeren bileşiklerin analizinde de kullanılmaktadır. Bu teknoloji, sahada hızlı ve tahribatsız analiz yaparak maden bileşimlerini belirlemeye olanak tanır. NIR, özellikle borat ve kil gibi minerallerin varlığını tespit edebilmek için önemlidir. ASD TerraSpec gibi saha kullanımı için tasarlanmış cihazlar, madencilik alanında gerçek zamanlı mineral kimliği belirlemesini sağlayarak kaynakların verimli bir şekilde çıkarılmasına katkıda bulunur.

Bu araştırmalar, NIR spektroskopisinin tarım, ilaç, çevre ve gıda gibi çeşitli sektörlerde geniş bir kullanım alanına sahip olduğunu ve yüksek doğruluğa dayalı analizleriyle bu alanlarda önemli katkılar sunduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu yöntemin sahte ilaçların saptanması gibi kritik öneme sahip uygulamalarda da etkin bir şekilde kullanıldığı görülmektedir. Bu tezde ise, özellikle NIR spektroskopisinin sahte ilaçların tespiti ve bu bağlamdaki uygulamaları ele alınarak yöntemin güvenlik ve kalite kontrol süreçlerindeki rolü detaylı bir şekilde incelenmiştir.

Sahte ilaçların tespiti, halk sağlığı açısından küresel bir sorun olup, bu konuda yapılan araştırmalarda NIR teknolojisinin etkinliği gösterilmiştir. Vredenburg ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada, NIR spektroskopisi kullanılarak şüpheli ilaçların hızlı bir şekilde analiz edilip sahte olup olmadığı belirlenmiştir. Çalışma, NIR teknolojisinin yüksek doğrulukla sahte ilaçları tespit edebildiğini ve bu özelliği sayesinde ilaç güvenliğinde önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

İlaçların sınıflandırılmasında NIR spektroskopisinin kullanılması, ilaçların moleküler yapılarına göre ayırt edici özelliklerinin belirlenmesini mümkün kılmaktadır. Bu sayede, bilinen ve kayıtlı ilaçlar ile yeni analiz edilen bir ilacın spektral profili karşılaştırılabilir ve bu ilaçların sınıflandırılması yapılabilir (Sarı ve Eren, 2021). Veri işleme adımları, ilaçların spektral profillerini analiz ederek sınıflandırma algoritmaları geliştirilmesine ve bulut tabanlı bir veri tabanında bu bilgilerin saklanmasına olanak tanır. Bu yöntem sayesinde, dünya genelinde piyasaya sürülen ilaçların saflığı ve doğruluğu daha kolay kontrol edilebilir (Şahin ve Kılıç, 2019).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, sahte ilaçlar her yıl milyonlarca insanın yaşamını riske atmaktadır (WHO, 2022). Bu noktada, NIR spektroskopisi ile ilaçların sınıflandırılması ve bulut sistemleri üzerinde saklanması, sahte ilaçların hızlı bir şekilde tespit edilmesine yardımcı olabilir (Özdemir ve Kır, 2020). Özellikle hızlı ve güvenilir sonuçlar sunan bu yöntem, sahte ilaçlarla mücadelede güvenlik güçlerine ve sağlık otoritelerine önemli bir avantaj sağlamaktadır (Doğan, 2023).

NIR ölçüm parametreleri genellikle 700-2500 nm arasındaki difüz frekans aralığında gerçekleştirilir ve yüksek sinyal-gürültü oranı (S/N) elde edebilmek amacıyla birden fazla ölçüm yapılır ve bu ölçümlerin ortalaması alınarak kullanılır (Çelik ve ark., 2019). NIR ölçümleri tamamlandıktan sonra, ölçülen tüm ürünler normalize edilir ve sınıflandırma için en yaygın yöntemlerden biri olan HQI yöntemi kullanılır (Yıldız ve Uysal, 2021). HQI yöntemi, her bir ilaç ürününün kütüphanedeki diğer ilaçlarla olan spektral benzerliğini göreceli olarak ölçer ve bu korelasyonları kullanarak sınıflandırma yapar (Arslan ve Öztürk, 2022).

HQI ile gerçekleştirilen sınıflandırma sürecinde, spektral ölçümlerin yaklaşık %90'ı başarılı bir şekilde sınıflandırılmaktadır (Demir ve Koçak, 2020). Bu durum, HQI yönteminin sınıflandırılabilir ürünler için oldukça başarılı olduğunu göstermektedir.

Ancak, HQI yöntemiyle kolaylıkla sınıflandırılabilen ürünler belirlendikten sonra, geriye kalan örneklerin sınıflandırılabilmesi için daha gelişmiş modellere ihtiyaç duyulmaktadır (Kara, 2023). Bu tez çalışmasında HQI yöntemiyle ilaç ürünlerini %90 oranında sınıflandırmayı başardık. Ancak, geri kalan %10'luk kısım için daha sonraki çalışmalarda çok değişkenli (multivaryant) modeller kullanarak bu ürünlerin tamamını sınıflandırmayı hedeflemekteyiz.

Sonuç olarak, NIR spektroskopisinin ilaç sektöründe sınıflandırma ve sahtecilik tespiti gibi alanlarda kullanımı, toplum sağlığının korunması açısından büyük önem taşımaktadır (Ercan ve Türkmen, 2021). Tez çalışmamızda kullanılan bu yaklaşım, sahte ilaçların tespitinde güvenilir bir kaynak oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda ilaç endüstrisinde dijital dönüşüm süreçlerine de katkı sağlayacaktır. Bu yöntemin avantajları ve yüksek doğruluk oranları, ilaç güvenliğinin sağlanmasında gelecekte daha da yaygın bir kullanımı işaret etmektedir (Tekin, 2023).

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

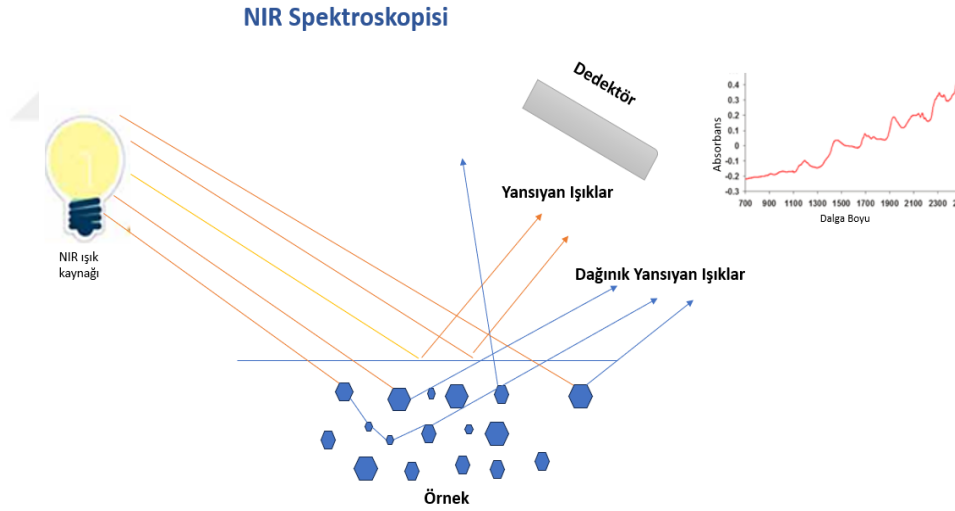
Bu çalışmada, ilaç ürünlerini sınıflandırmak ve spektral verileri elde etmek amacıyla NIR spektroskopisi kullanılmıştır. NIR spektroskopisi ile elde edilen spektral veriler, Python ortamında HQI yöntemi kullanılarak sınıflandırılmıştır. Bu nedenle, bu bölümde öncelikle NIR spektroskopisinin çalışma prensibi ve bu yöntemle üretilen verilerin işleme süreci, ardından ise HQI yönteminin detayları açıklanmıştır.

3.1. NIR Spektroskopisi

NIR spektroskopisi, birçok ilaç ürününün kimyasal parmak izi verilerini ölçmek için kullanılan bir tekniktir. Bu süreçte, sinyaller ön işleme teknikleri kullanılarak temizlenir ve standartlaştırılır. Ardından, sinyal işleme ve kemometri teknikleri kullanılarak akıllı analiz modelleri geliştirilir. Bu modellerin doğrulaması yapılır ve uygulanır. Tüm bu adımlarla, ölçülen ürünün sınıfı, üreticisi ve sahte olup olmadığı, bir spektrum kütüphanesi ile belirlenir.

NIR spektroskopisi, numuneye yönlendirilen yakın kızılötesi bir ışık demeti kullanır. Bu ışık demeti, farklı dalga boylarında (genellikle 700-2500 nanometre aralığında) bir dizi ışık içerir. Numuneden geçen ışık, nesnenin içerdiği moleküler bağlara ve bileşenlere göre farklı şekillerde soğurulur ve saçılır. Örneğin, yakın kızılötesi ışık, organik bileşiklerdeki C-H, N-H ve O-H bağları gibi belirli moleküler bağlara sahip bileşikler tarafından emilebilir. Bu emilimler, moleküllerin titreşim enerjisini yükseltir ve bu enerji, NIR spektrometresindeki dedektörler tarafından ölçülür.

Dedektörler, emilen ışığın yoğunluğunu ve dalga boylarını kaydeder ve ardından bir spektrum oluşturulur. Bu spektrum, numunenin moleküler bileşenlerinin varlığı ve konsantrasyonu hakkında bilgi sağlar. Veri analizi ve karşılaştırma yapılabilmesi için, genellikle bilinen referans örnekleri kullanılır. NIR spektroskopisi ile ölçümü yapılan veriler bulut sistemi aracılığı ile oluşturulan kütüphaneye aktarılır ve bu süreçte kullanılan NIR cihazı kaynaklı hata payını azaltmak için ilaçlar birden fazla cihaz tarafından işlenir ve oluşturulan spektrumların ortalaması alınır. Sonuç olarak, NIR spektroskopisi, numunelerin kimyasal bileşimini hızlı bir şekilde belirlemek için kullanılan bir analitik tekniktir.



Şekil 3.1. NIR spektroskopinin çalışma prensibi (Conroy ve Wilson, 2015)

3.2. Hiperspektral Kalite İndeksi (Hyperspectral Quality Index, HQI) Metodu

Hiperspektral Kalite İndeksi metodu, hiperspektral görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle 2000'li yılların başında ortaya çıkmıştır. İlk olarak araştırmacılar tarafından, özellikle gıda ve tarım ürünlerinin kalite değerlendirmesinde kullanılmıştır. HQI metodu, hiperspektral verilerin kalitesini ve güvenilirliğini belirlemek amacıyla

geliştirilmiş ve ilk olarak bu tür verilerle çalışan görüntü işleme sistemlerinin doğruluğunu artırmak için kullanılmıştır (Bannon, 2009; Gowen ve ark., 2007; Pu ve Gong, 2011). HQI öncesinde, hiperspektral verilerin analizi genellikle temel istatistiksel yöntemlerle, örneğin ana bileşen analizi (PCA) veya doğrusal diskriminant analizi (LDA) ile yapılmaktaydı (Martinez ve Kak, 2001; Fukunaga, 1990; Duda ve ark., 2000). Ancak bu yöntemler, hiperspektral verilerin yüksek boyutluluğu ve karmaşıklığı karşısında sınırlı kalmaktaydı.

HQI, hiperspektral verilerin kalite kontrolünde önemli bir ilerleme sağlamış ve sınıflandırma doğruluğunda %90'a varan oranlarda iyileşme göstermiştir (Sun ve ark., 2019; Qin ve ark., 2013; Feng ve Zhang, 2018). Bu, özellikle gıda güvenliği, tarım ürünlerinin sınıflandırılması ve farmasötik ürünlerin değerlendirilmesi gibi kritik alanlarda önemli bir avantaj sunmaktadır.

Matematiksel olarak HQI, genellikle bilinmeyen örneğin spektrumu ile referans spektrumu arasındaki spektral benzerlik hesaplanarak elde edilir. HQI değerini hesaplamak için, bilinen bir korelasyon metriği veya benzerlik katsayısı kullanılır. En yaygın yöntemlerden biri, kosinüs benzerliğine dayalı bir benzerlik katsayısıdır.

$$HQI = \frac{(Kütüphane) \cdot (Bilinmeyen örnek)}{(Kütüphane \cdot Kütüphane)^2 (Bilinmeyen örnek \cdot Bilinmeyen örnek)^2} \quad (1)$$

Burada,

* *Bilinmeyen örnek*: bilinmeyen örneğin spektral verisini (her bir dalga boyundaki yansımalar dizisi olarak ifade edilen vektör) ifade eder.

* *Kütüphane* : bilinen örneğin referans spektral verisini temsil eder.

* \cdot vektör çarpımını, $(Kütüphane \cdot Kütüphane)^2$ ve $(Bilinmeyen örnek \cdot Bilinmeyen örnek)^2$ ise vektörlerin büyüklüğünü, normunu gösterir.

Bu formülde HQI değeri 0 ile 1 arasında bir sonuç verir. Eğer HQI değeri 1'e yakınsa, bu iki spektrumun yüksek düzeyde benzer olduğunu, yani bilinmeyen örneğin referans örneğe çok benzediğini gösterir. HQI değeri 0'a yaklaştıkça, spektral benzerlik azalır.

HQI'nin uygulamada kullanımında şu adımlar izlenir:

1. Spektral Ölçüm: Her örnek için spektral veri alınır. Genellikle, bu veri, NIR veya diğer hiperspektral yöntemler kullanılarak çeşitli dalga boylarında toplanan yansıma veya absorpsiyon bilgilerini içerir.

2. Veri Normalizasyonu (Standart Normal Variate, SNV): Ölçüm verileri işleme öncesi normalize edilerek ölçüm koşullarından kaynaklanabilecek varyasyonların etkisi en aza indirilir. Spektrumlar normalize edildikten sonra ortalaması 0 ve standart sapması 1 olan spektrumlar elde edilir.

3. Korelasyon Analizi: HQI değeri, bilinmeyen örneğin spektrumu ile veri tabanındaki her bir referans örneğin spektrumu arasındaki korelasyona göre hesaplanır.

4. Sınıflandırma: HQI değeri kullanılarak örneğin en yakın referans sınıfa atanması sağlanır. HQI değeri eşik değerinin üstünde olan örnekler ilgili sınıfa dahil edilir.

Bu metot, spektral analizlerin güvenilirliğini artırmakta ve örneklerin doğru sınıflandırılmasını sağlamaktadır. Biz bu çalışmada incelediğimiz bir ilaç türünün hangi marka ve ilaç türüne ait olduğunu saptayabilmek için daha önce oluşturduğumuz ilaç kütüphanesi ile arasındaki benzerlik ilişkisine bakacağız.

KOSGEB projesi kapsamında üzerinde çalışılan sahte ilaç tespit cihazı, HQI yöntemini kullanmaktadır. Bu sebeple, biz de çalışmamızda HQI yöntemini tercih ettik. Projedeki genel rolümüz, piyasada bulunan ilaçların spektrum verilerini elde

etmek ve bu verileri bir bulut sistemi üzerinden oluşturulan kütüphaneye aktarmaktır. Bu veriler, sahte ilaç tespit cihazı tarafından HQI yöntemi aracılığıyla yeni bir örneğin hangi ilaç grubuna ait olduğunu ve sahte olup olmadığını belirlemek için kullanılmaktadır.

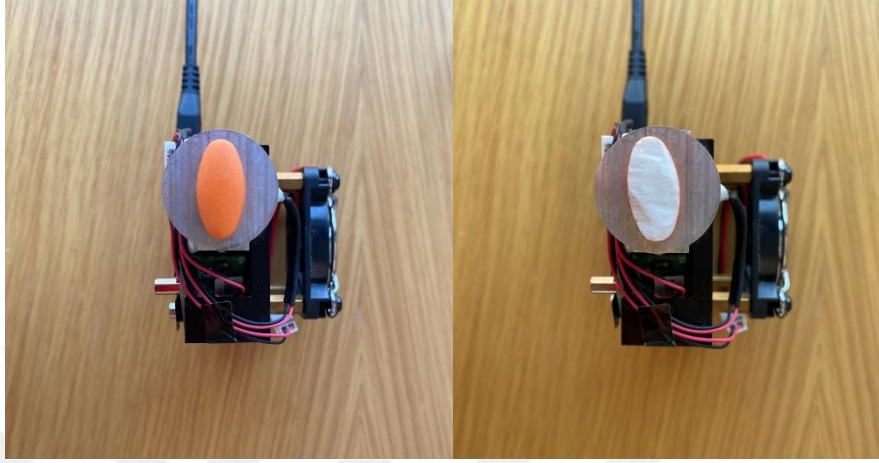


BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Verilerin Elde Edilmesi ve İşlenmesi

Elimizde var olan 259 ilaç örneğinin spektral verileri oluşturmadan önce, bu ilaç örneklerinin isimlerini, etken maddelerini, formlarını, numaralarını bir Excel dosyasına kaydedilmiştir. Daha sonra ölçüm yapmaya dosyanın sırasına göre başlıyoruz. Yakın Kızılötesi ışınları Sistemlerini kullanarak elde edilen spektral veriler bu Excel dosyasına kaydedilmektedir. Bu sayede, örneklerin moleküler yapısını ve bileşenlerini temsil eden spektral ölçümleri tek bir dosyada bir araya getiriyoruz.

Bu spektral ölçümleri yaparken iki farklı ve bazen üç farklı cihaz kullanıldı. Bu sayede cihaz kaynaklı hataları minimize edilmesi sağlanmaktadır. Tablet ve kapsül şeklinde olan ilaçları 2 cihazda ölçümlerini oluşturulmuştur. İlaçların ölçümleri yapılırken her ilacın ön yüzü ve arka yüzünün spektral ölçümleri elde edilmiştir. Buna ek olarak, ilaçların dış yüzeylerini kazıdıktan sonra ilaçların iç kısmındaki içeriğinin de ölçümlerini yapılmıştır. Bu ölçümler 2 veya 3 cihazda yapılmıştır. (Şekil 4.1). Ölçüm yapılırken ilaçların yüzlerine isimler verilmiştir: 1. cihazda ölçüm yapılırken ön yüzüne A arka yüzüne B ve iç kısmın C ismi verilmiştir, aynı sırayla 2. cihazda da ölçümler yapılmıştır. Bu şekilde toplam 6 adet ölçüm yapılmış olundu. Kapsül şeklinde ölçüm yapılırken ise ön yüzüne A arka yüzüne B, kapsülün orta kısmına C ve kapsülün içindeki toz kısmına ise D ismi verilerek sırasıyla ölçüm yapılmıştır. Kapsüllü ilaçlar dış kısım da sert bir yüzey içerir ve sert kısmın içerisinde ilacın toz hali vardır, bu nedenle kapsülün tablettan farklı olma sebebi dış kısmının sert bir yapıya sahip olmasıdır. Bu sert yapısı nedeniyle kapsül ilaçlarında 4 farklı ölçüm yapılmıştır. Bu sebeple kapsül formunda olan ilaçlarda toplam 8 adet ölçüm yapılmıştır. (Şekil 4.1).

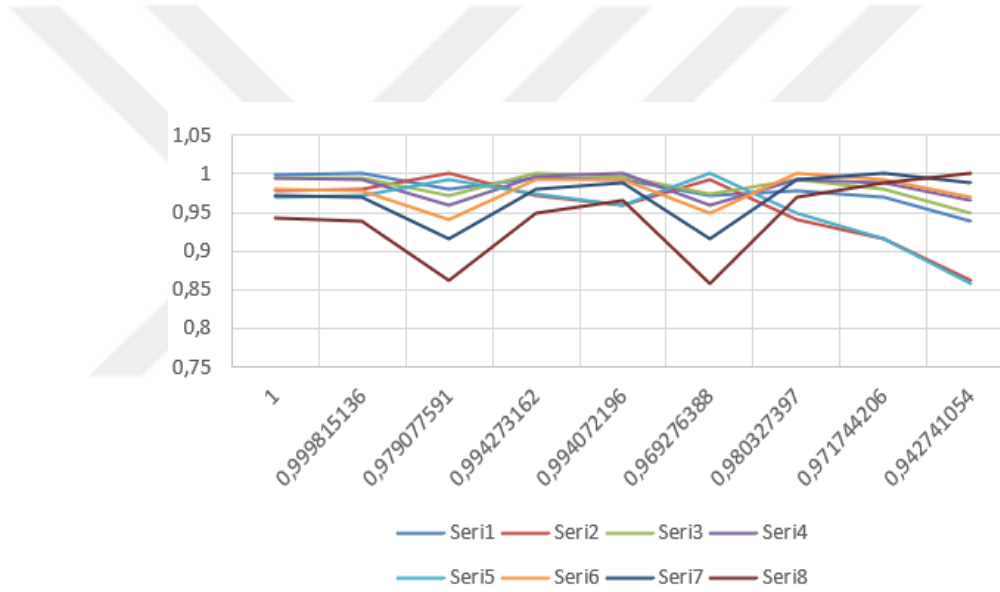


Şekil 4.1. İlaçların NIR spektroskopi cihazındaki fotoğrafları. Sol taraftaki fotoğraf ilacın ön ve arka yüzünün spektral ölçümü. Sağdaki fotoğraf da ilaç kazandıktan sonra içeriğinin spektral ölçümü.

Ölçüm yapılırken gerekli önlemler alınarak işlemler gerçekleştirildi. İlaçlar, eldiven ve cımbız yardımıyla kutusundan çıkartıldıktan hemen sonra, referans ölçümleri yeni yapılmış sistemlerin üzerine konulup aynı anda ilaçların birinci yüzleri ölçülüyor. İlk ölçümden sonra ilaçların diğer (arka) yüzlerinin ölçümleri de yapılıyor. Ardından, ilaçların üzerindeki ince film (coating), maket bıçağı yardımıyla kazınarak ilaçların iç kısmı ölçülüyor. (Şekil 4.1). Bu ölçümler, ilacın hava ile teması esnasında nem oluşmaması için ilaçlar kutularından çıkardıktan sonra 1 veya 2 dakika içinde ölçümlerini yapmış olması gerekmektedir. Sonuç olarak, 1350-2150 dalga boylarında 2 adet cihazla ölçüm yapıldı ve her bir ölçümün spektrumu elde edildi. Her bir cihazın her bir ölçümünden elde edilen spektrum ölçümleri bir Excel dosyasında toplandı. Özetle, her bir cihaz için 3 adet spektrum (ölçüm) olmak üzere toplam 6 adet spektrum elde edilmiştir.

İlaçları ölçmeye önce tablet formundakilerle başlanmış, ardından kapsül formatındaki ilaçların ölçümü gerçekleştirilmiştir. Kapsül formattaki ilaçlar için de yine iki cihazda aynı anda ölçüm yapılmış, ancak tablettten farklı olarak önce kapsülün sağ tarafı, sonra

sol tarafı, ardından ilacın orta kısmı ölçülmüş; daha sonra kapsülün içindeki toz, eldiven yardımıyla çıkartılıp cihazın üzerine yerleştirilen ince cam üzerine dökülerek kapsül ilacının içi de ölçülmüştür. Tabletten farklı olarak kapsüllerde bir cihazdan 4 ölçüm yapıldığı için toplamda 8 adet spektrum elde edilmiştir. Örneğin, “Acemetacin Rantudil Forte” ilacının 2 cihazda 4 farklı yüzünün ölçüldüğü değerlerin spektrumları Şekil 4.2 de verilmektedir.



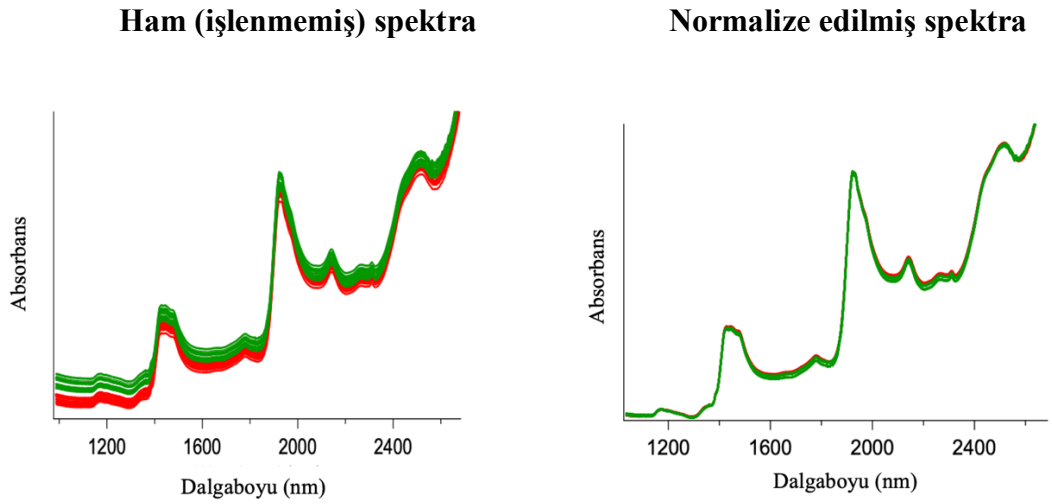
Şekil 4.2. “Acemetacin Rantudil Forte” ilacının 2 cihazda 4 farklı yüzünün ölçüldüğü değerlerin spektrumları.

İlaçları farklı cihazlardan ölçüm yapma sebebimiz bu süreçte kullanılan NIR cihazı kaynaklı hata payını azaltmaktır. Hata payını azaltmak için farklı cihazlardan elde edilen spektrumların aritmetik ortalaması alınır. Daha sonra, NIR spektroskopi ile ölçümü yapılan ilaçların spektral verileri bulut sistemi aracılığı ile oluşturulan kütüphaneye aktarılır. Bu sayede herhangi bir ilaç örneğini, geliştirilen NIR tabanlı analiz modelleri ile değerlendirerek ürünün orjinal ürünle eşleşip eşleşmediğini tespit edilir. Bu sayede ilacın gerçek ürüne ne kadar yakın olduğu ve sahte olup olmadığı analiz edilir. Bu projede amaç ilaçları etken maddelerine göre sınıflandırmak ve benzerliklerini görmektir. Toplanan tüm spektrumların etken maddelerine göre

kütüphane oluşturduktan sonra, etken maddesi bilinmeyen bir ilacın sistemde ölçüldüğünde (bu ölçüm yaklaşık 30 sn. sürmektedir) ölçülen ilacın etken maddesinin ne olduğu öğrenilmektedir.

4.2. HQI ile İlaçların Sınıflandırılması

Elde edilen spektral ölçümler sınıflandırılmadan önce toplanan spektrumlar normalize edilir. Spektrumlar normalize edildikten sonra ortalaması 0 ve standart sapması 1 olan spektrumlar elde edilmiş olunur (Şekil 4.3). Normalize etmek, bir veri kümesinin belirli bir ölçek veya referans değere dönüştürmek anlamına gelir. Bu işlem, verileri belirli bir aralığa sığdırmak veya karşılaştırılabilir hale getirmek için kullanılır.

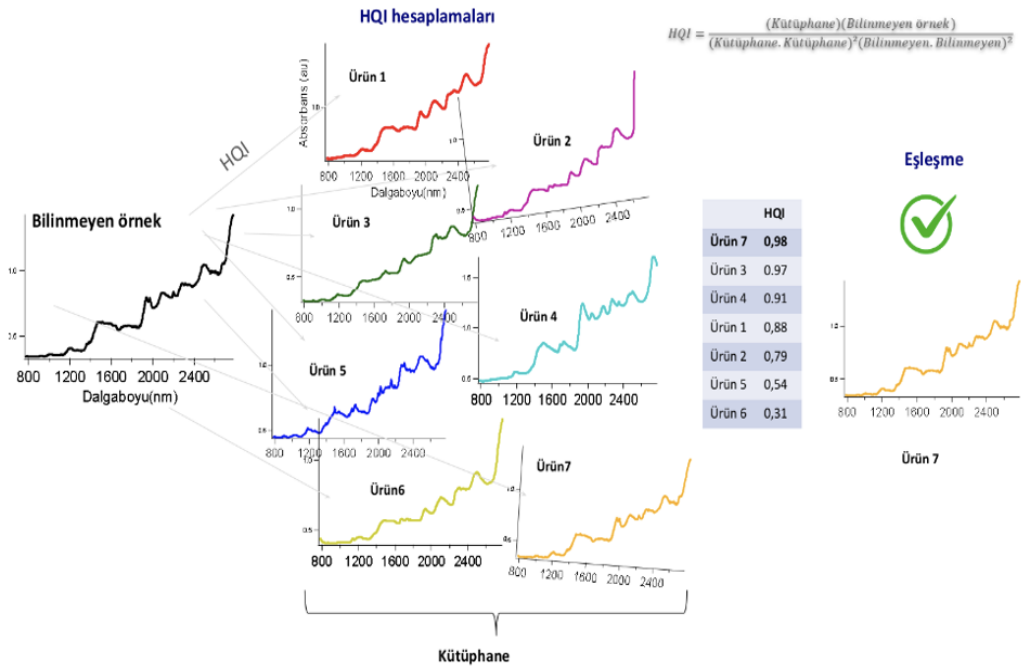


Şekil 4.3. Ham ve normal dağılım uygulandıktan sonra elde edilen spektral pencere.

Spektrumları normalize etmek veya etmemek arasında yukarıdaki Şekil 4.3 de görüldüğü gibi birkaç fark vardır. Normalize edilmemiş bir spektrum, orijinal yoğunluk değerlerini yansıtır ve genellikle daha büyük değerlere sahiptir. Bu spektrumu görselleştirmek veya grafiksel olarak temsil etmek zor olabilir.

Spektrumların normalize edilmesi, farklı spektral profillerin karşılaştırılmasını kolaylaştırır. Normalize edilmiş spektrumlar, arka plan gürültüsünü düşürür ve farklı spektral özelliklerin daha belirgin hale gelmesine yardımcı olur. Bu, özellikle spektral analiz veya spektrum tabanlı sınıflandırma gibi uygulamalarda farklı numunelerin karşılaştırılmasını sağlar.

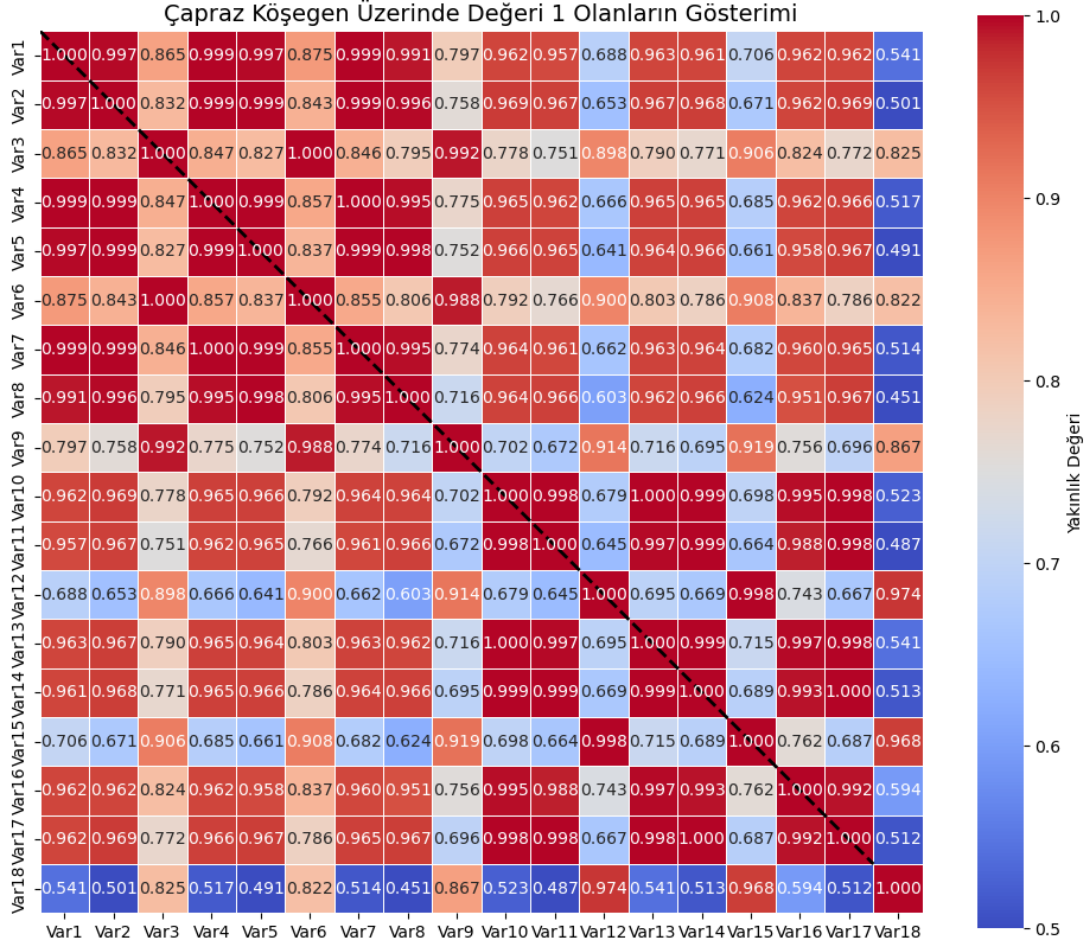
Örneğin, sınıflandırma veya regresyon modelleri gibi veri işleme teknikleri, normalize edilmiş spektrumları daha verimli bir şekilde kullanabilir. Bu farklar göz önüne alındığında, normalize edilmiş spektrumlar genellikle daha yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte, bazı durumlarda, orijinal yoğunluk değerlerini korumak veya belirli bir analiz veya uygulama için daha spesifik bir bakış açısı sağlamak amacıyla normalize edilmemiş spektrumlar da kullanılabilir.



Şekil 4.4. Bilinmeyen bir ilacın kütüphanedeki bir ilaç ile eşleşme süreci (Cebeci, 2019).

HQI, bilindiği gibi iki spektrum arasındaki spektral eşleşme derecesini gösterir. Bu yöntemde, başlangıçta bilinmeyen bir örnek için en yüksek HQI değerini veren bir kütüphane örneği aranır ve bu örneği içeren bir grup, bilinmeyen örnek için grup olarak seçilir (Şekil 4.4). Bu şekilde bilinmeyen bir ilacın hangi ilaç grubuna ait olduğu saptanır. Tüm ilaçları kapsayan bir kütüphanede eğer bir eşleşme gerçekleşmezse bu ilacın sahte olabileceği anlamına gelmektedir.

Bu çalışmada, 259 ilaç için elde ettiğimiz kütüphanedeki ilaçların birbiri ile olan korelasyon benzerliğini HQI korelasyon matrisi ile gösterebiliriz (1). HQI korelasyon matrisi her ilaç ürününün kütüphanedeki diğer bütün ilaçlar ile spektral benzerliğinin göreceli bir ölçümünü verir. Kısacası, HQI, referans spektrum ile test edilen spektrum arasındaki benzerliği ölçmek için korelasyon temelli bir metrik sağlar. Bu, iki spektrumun ne kadar benzer olduğunu anlamak için korelasyon katsayısına dayanan bir matristir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 HQI matrisi: kütüphanedeki iki ilacın birbiri ile olan korelasyonları

Yukarıdaki Şekil 4.5 de, örnek olması açısından, üç farklı NIR spektroskopisi cihazı kullanarak, iki farklı ilacın ön, arka ve iç olmak üzere üç farklı kısmından alınan toplam 18 ölçüm değerlendirilmiştir. Ölçüm sonuçları, ilaçlara ait kimyasal bileşimlerin ve yapısal özelliklerin korelasyonunu değerlendirmek amacıyla HQI yöntemi ile analiz edilmiştir (1).

HQI analizi, ilaç kısımları arasındaki benzerliklerin veya farklılıkların kantitatif bir şekilde belirlenmesini sağlamıştır. Korelasyon matrisinde çapraz köşegen üzerinde 1

değerine ulaşan örneklerin aynı ilaca ait olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, HQI değerlerinin birbiriyle ne kadar yakın olduğu, ilaçların birbirine ne kadar benzediğini göstermiştir. Bu yöntem, aynı ilaca ait kısımların tutarlılığını değerlendirmenin yanı sıra, farklı ilaçların özellikleri arasındaki benzerliklerin incelenmesi için de etkili bir araç olarak kullanılmıştır.

Sonuç olarak, NIR spektroskopisi ve HQI yöntemi birlikte kullanılarak ilaçların farklı kısımları arasındaki benzerlik ve farklılıkların güvenilir bir şekilde sınıflandırılabileceği gösterilmiştir. Bu analiz yaklaşımı, ilaç üretim süreçlerinde kalite kontrol ve sahte ilaçların tespitinde önemli bir katkı sağlamaktadır.

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. HQI Modelinin Avantajları

Bu çalışmada, ilaçların farklı kısımlarından elde edilen NIR spektroskopisi verilerinin analizinde HQI yöntemi tercih edilmiştir. HQI, referans spektrumlarla örnek spektrumlar arasındaki benzerlik düzeyini ölçerek, ilaçların kimyasal bileşimlerinin ve yapısal özelliklerinin karşılaştırılmasını sağlar. Bu yöntemin sağladığı temel avantajlar aşağıda sıralanabilir.

5.1.1.Hızlı ve Güvenilir Karşılaştırma

HQI, bir referans spektrum ile analiz edilen örnek spektrum arasındaki benzerliği hızlı bir şekilde değerlendirir. Özellikle, çapraz köşegen üzerinde 1 değerinin elde edilmesi, örneklerin birbirleriyle tamamen eşleştiğini gösterirken, bu durum ilaçların kimyasal profillerinin doğrulanmasında büyük bir kolaylık sağlar.

5.1.2. Kantitatif Karar Alma İmkânı

Yöntem, numuneler arasındaki korelasyonu sayısal değerlerle ifade ettiği için, örnekler arasındaki benzerliklerin ve farklılıkların objektif bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. HQI değerlerinin birbirine yakın olması, ilaçların özellikleri açısından benzerliğini ortaya koyarken, farklı değerler sahtecilik veya üretim hatası gibi durumların tespit edilmesine yardımcı olur.

5.1.3. Farklı Kısımların Tutarlılık Analizi

Bir ilacın ön, arka ve iç gibi farklı kısımlarından alınan verilerin analizinde, HQI yöntemi kısımlar arasındaki kimyasal tutarlılığı değerlendirmek için etkili bir araçtır. Aynı ilaca ait kısımlar arasında yüksek HQI değerlerinin elde edilmesi, üretim süreçlerindeki homojenliği ve kalite standartlarına uygunluğu göstermektedir.

5.1.4. Sahtecilik Tespiti

HQI, farklı ilaçlar arasındaki kimyasal profil farklılıklarını belirleme konusunda hız ve yüksek doğruluk oranı sunar. Bu özellik, sahte ilaçların tespitinde önemli bir avantaj sağlar. Örneğin, HQI değerlerindeki belirgin bir düşüş, farklı bir üretim veya sahte bir ürünün varlığını hızlı bir şekilde işaret edebilir.

5.1.5. Kolay Entegrasyon

NIR spektroskopisi ile elde edilen verilerin işlenmesine doğrudan entegre edilebilmesi, HQI yöntemini kullanıcı dostu bir analiz aracı haline getirir. Karmaşık çok değişkenli analiz modellerine kıyasla daha basit bir hesaplama süreci gerektirir, bu da zaman ve kaynak tasarrufu sağlar.

Sonuç olarak, HQI yöntemi, ilaç üretiminde kalite kontrol, tutarlılık analizi ve sahtecilik tespiti gibi kritik süreçlerde güvenilir bir araç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, HQI'nin sağladığı avantajlar sayesinde, ilaçların farklı kısımlarının ve farklı ilaçların kimyasal profilleri arasındaki benzerlik ve farklılıklar başarıyla değerlendirilmiştir.

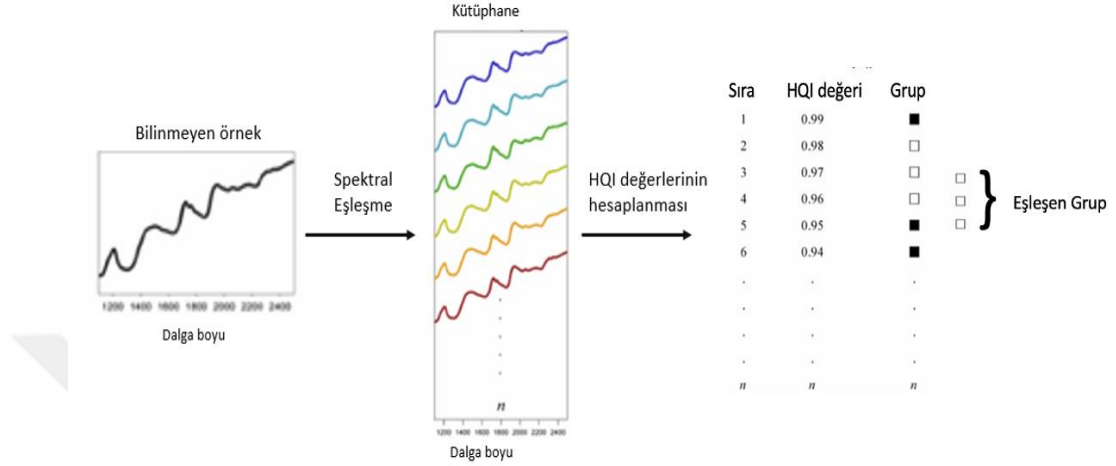
5.2. HQI Modelinin Sınırlamaları ve Alternatif Yaklaşımlar

HQI modelinin başarısına rağmen, %10'luk bir kısmın doğru bir şekilde sınıflandırılmadığı gözlemlenmiştir. Bu sınıflandırılmayan kısmın en önemli sorunlarından biri, bir ilaç türünün kütüphanedeki birden fazla ilaç grubu ile yüksek korelasyon değerleri göstermesidir. Bu durum, özellikle spektral özellikleri birbirine oldukça yakın olan ilaç grupları için belirgin bir zorluk yaratmaktadır.

Bu tür sorunların üstesinden gelmek için daha güncel yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Örneğin, literatüre yeni girmiş olan HQI-voting (HQI-oylama) modeli bu noktada öne çıkan bir alternatiftir (Lee ve arkadaşları, 2023). HQI-oylama, spektral özellikleri birbirine yakın olan gruplar arasında karar vermek için toplam korelasyon değerlerini dikkate alır ve bu değerlere dayanarak bir seçim yapar. Böylelikle sınıflandırma performansı önemli ölçüde artırılabilir.

5.2.1. HQI-Oylama Modelinin Özellikleri ve Uygulama Alanları

HQI-oylama modelinde, bilinmeyen bir numune için kütüphanedeki birçok ilaç grubunun benzer HQI değerleri göstermesi durumunda oylama mekanizması devreye girer. Bu mekanizma, iki ilaç grubu arasındaki toplam korelasyon değerini inceleyerek en uygun sınıflandırmayı belirler. Örneğin, iki numune grubundan oluşan üç farklı yakın kızılötesi (NIR) spektroskopik veri seti üzerinde yapılan değerlendirmeler, HQI-oylama modelinin sınıflandırma performansını artırdığını göstermiştir (Şekil 5.1). Bu yöntemle HQI modelinin sınıflandırma oranı %90'ların üzerine çıkarılabilir.



Şekil 5.1. Sınıflandırma analizi için HQI prosedürünün genel adımlarını açıklayan grafiksel sunum (Lee ve arkadaşları, 2023).

5.2.2 Multivarite Modellerinin Kullanımı

HQI ve HQI-oylama modellerinin yanı sıra, sınıflandırma oranını artırmak amacıyla multivarite (çok değişkenli) modeller de değerlendirilebilir. Özellikle Destekçi Vektör Makineleri (Support Vector Machine, SVM) ve Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis, PCA) gibi modeller, %10'luk sınıflandırılmayan kısmın daha iyi ayrıştırılmasını sağlayabilir.

Bu modeller, çoklu değişkenler arasındaki ilişkileri daha karmaşık bir şekilde analiz edebildiğinden, spektral verilerin daha ayrıntılı bir şekilde işlenmesine olanak tanır. Böylece, ilaçların sınıflandırılması daha hassas hale gelir ve sahte ilaç tespiti gibi kritik uygulamalarda daha yüksek doğruluk elde edilir.

5.3. Sonuç ve Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler

Bu çalışmada kullanılan HQI istatistiksel modeli ile ilaç örneklerinin %90'lık bir kısmı başarılı bir şekilde sınıflandırılmıştır. Toplamda 259 farklı ilaç türünden elde edilen

spektrum ölçümleri incelenmiş ve 233 tanesi doğru bir şekilde tahmin edilip sınıflandırılmıştır. HQI modeli, ilaçların sınıflandırılmasında hem basit bir yapıya sahip olması hem de hızlı sonuçlar üretmesi nedeniyle diğer modellere kıyasla daha avantajlı bir konumdadır.

Bu çalışma, sahte ilaç kaçakçılığını önlemek amacıyla yürütülen çalışmalara katkı sağlamayı hedeflemiştir. Bu kapsamda, elde edilen bulgular ve deneyimler ışığında, sahte ilaç saptama cihazlarında öncelikli olarak daha hızlı ve basit modellerin tercih edilmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır. HQI ve HQI-oylama modelleri, kullanım kolaylığı ve işlem süresindeki avantajları sayesinde bu tür cihazlarda başlangıç noktası olarak öne çıkmaktadır.

Ancak, bu modellerin sınıflandırmada yetersiz kaldığı durumlarda daha karmaşık ve çok değişkenli yaklaşımlara yönelmek gereklidir. Örneğin, Destekçi Vektör Makineleri (SVM) veya Temel Bileşen Analizi (PCA) gibi modeller, HQI ile saptanamayan ilaç türlerini daha hassas bir şekilde sınıflandırabilir. Spektral verilerin analizinde Destek Vektör Makineleri (SVM) ve Ana Bileşen Analizi (PCA) sıkça kullanılmaktadır. PCA, veri boyutunu azaltarak temel özellikleri belirlerken, SVM sınıflandırmada yüksek doğruluk sağlar (Vapnik, 1998; Duda ve ark., 2000; Jolliffe, 2002). Gualtieri ve Cromp (1998), hiperspektral görüntülerin sınıflandırılmasında SVM' nin etkili olduğunu gösterirken, Li ve arkadaşları (2012) PCA ve SVM kombinasyonunun tarımsal ürünlerin sınıflandırmasında başarılı sonuçlar verdiğini rapor etmiştir. Ayrıca, ilaçların spektral verilerinin analizinde de bu yöntemler kullanılmış, özellikle ilaç saflığının ve sahteciliğinin tespitinde etkili sonuçlar elde edilmiştir (Shao ve ark., 2011; Rinnan ve ark., 2009; Lee ve ark., 2013).

Gelecekte, bu çalışma doğrultusunda birçok modelin aynı anda kullanılabileceği daha karmaşık ve entegre bir modelleme tekniği geliştirilmesi, sınıflandırma performansını

%100'e yaklaştırma potansiyeli taşımaktadır. Böyle bir yaklaşım, ilaç tespiti ve sınıflandırma süreçlerini daha güvenilir hale getirecek ve sahte ilaç kaçakçılığı ile mücadelede önemli bir adım olacaktır. İleriki çalışmalarda, farklı spektral veri setlerinin ve daha gelişmiş istatistiksel tekniklerin bir arada değerlendirildiği, hibrit bir modelleme sisteminin geliştirilmesi hedeflenmelidir. Bu sonuçlar, sahte ilaç tespiti alanında daha etkili çözümler sunulması ve sektördeki güvenilirliğin artırılması için bir yol haritası oluşturabilir.

KAYNAKLAR

- Arslan, M., and Öztürk, H. (2022). Spektroskopik verilerin işlenmesi: Multivaryant analizler. *Chemometr. Intell. Lab. Syst.*, 65(3), 202-211.
- Aydın, E., and Yılmaz, S. (2018). Kalite kontrol ve güvence yöntemleri. *Qual. Assur. Ind.*, 12(2), 94-101.
- Bannon, D. (2009) *Hyperspectral Imaging: Principles ve Applications*. Bellingham, WA: SPIE Press. Duda, R.O., Hart, P.E. ve Stork, D.G. (2000) *Pattern Classification*. 2nd edn. New York: Wiley.
- Berzaghi, P., Riovanto, R., Brighenti, M., and Chignoli, P. (2011). Near infrared spectroscopy as a tool to predict chemical composition of forages and by-products. *J. Dairy Sci.*, 94(12), 6197-6207.
- Blanco, M., and Villarroya, I. (2002). NIR spectroscopy: A rapid-response analytical tool. *Trends Anal. Chem.*, 21(4), 240-250.
- Burns, D. A., and Ciurczak, E. W. (2007). *Handbook of Near-Infrared Analysis* (3rd ed.). CRC Press.
- Cebeci, D., (2019). Yakın Kızılötesi (NIR) Spektroskopi tabanlı Akıllı Kimyasal Modellerin Geliştirilmesi, 16. Ulus. Spektroskopi Kongr., Hacettepe Üniversitesi, ANKARA, 7-8 Kasım 2019. Erişim Tarihi: 07.12.2024 <https://fs.hacettepe.edu.tr/analitik/program%2004.11.19.pdf>
- Concas, F., Mineraud, J., Lagerspetz, E., Varjonen, S., Liu, X., Puolamäki, K., . . . Tarkoma, S. (2021). Düşük Maliyetli Dış Hava Kalitesi İzleme ve Sensör Kalibrasyonu: Bir Araştırma ve Kritik Analiz. *ACM Transactions on Sensor Networks (TOSN)*, 17(2), 1-44.
- Conroy, T.T.B. and Wilson, D. (2015). NIR spectroscopy: a paradigm shift in pulp properties measurements. Şu tarihten itibaren mevcut: <https://www.pulpandpapercanada.com/nir-spectroscopy-a-paradigm-shift-in-pulp-properties-measurements-1100000084/b>, Erişim Tarihi :15.10.2024
- Chen, X., Zhao, X., and Jiang, L. (2011). Application of multivariate statistical techniques in near-infrared spectroscopic analysis. *Anal. Chim. Acta*, 689(1), 26-32.
- Çelik, A., Yıldırım, B., and Demir, S. (2019). Yakın kızılötesi spektroskopisinin temelleri ve uygulamaları. *Anal. Chem. J.*, 47(2), 115-124.

- Demir, K., and Koçak, T. (2020). NIR teknolojisinin çeşitli endüstriyel kullanım alanları. *Ind. Chem. Eng*30(4), 78-87.
- Doğan, F. (2023). Sağlık güvencesi ve ilaç güvenliği. *J. Health Policy Manag.*, 32(2), 115-123.
- Duda, R.O., Hart, P.E., Stork, D.G. (2000) Pattern Classification. 2nd edn. New York: Wiley.
- Ercan, A., and Türkmen, B. (2021). Dijital sağlık uygulamaları. *J. Digit. Health*, 14(3), 101-109.
- Feng, Y.Z., Zhang, X. (2018). Applications of hyperspectral imaging in agriculture and food: A review, *Biosyst. Eng.*, 179, pp. 24-45.
- Fukunaga, K. (1990) Introduction to Statistical Pattern Recognition. 2nd edn. San Diego: Academic Press.
- Givens, D. I., Deaville, E. R., and Everington, J. M. (1997). Near infrared spectroscopy for the rapid analysis of animal feeds *Anim. Feed Sci. Technol.*, 68(1), 91-98.
- Gowen, A.A., O'Donnell, C.P., Cullen, P.J., Downey, G., Frias, J.M. (2007). Hyperspectral imaging – an emerging process analytical tool for food quality and safety control, *Trends Food Sci. Technol.*, 18(12), pp. 590-598.
- Gualtieri, J.A., Crompton, R.F. (1998). Support vector machines for hyperspectral remote sensing classification, *Proc. 27th AIPR Workshop: Adv. Comput. Assist. Recognit.*
- Huang, X., et al. (2022). *State-of-the-Art Review of Artificial Neural Networks to Predict, Characterize, and Optimize Pharmaceutical Formulation*. Pharmaceutics.
- Jolliffe, I.T. (2002) Principal Component Analysis. 2nd edn. New York: Springer.
- Kara, S. (2023). Eczacılık sektöründe spektroskopik analiz yöntemleri. *Pharm. Sci. J.*, 25(5), 145-153.
- Lee, S., Lee, H., and Chung, H. (2010). New discrimination method combining hit quality index based spectral matching and voting, *Anal. Sci.* (2010), doi:10.1016/j.aca.2012.10.058
- Lee, J., Yoo, S., Kim, D. (2013). Application of near-infrared spectroscopy for the detection of counterfeit drugs, *Forensic Sci. Int.*, 229(1-3), pp. 70-76.
- Li, J., Cheng, J., Yang, Y. (2012). A novel spectral-spatial method for hyperspectral image classification based on SVM and PCA, *Remote Sens. Lett.*, 3(5), pp. 399-408.
- Liu, Y., et al. (2021). Analysis of tablets to assess powder blend homogeneity using near-infrared spectroscopic imaging. *J. Pharm. Sci.*

- Lu, R., Ariana, D. (2000). Determination of firmness and sugar content of apples using near-infrared diffuse reflectance. *Postharvest Biol. Technol.*, 18(3), 241-252.
- Martinez, A.M. and Kak, A.C. (2001). PCA versus LDA, *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 23(2), pp. 228-233.
- Mead, M., Popoola, O., Stewart, G., Landshoff, P., Calleja, M., Hayes, M., Jones, R. (2013). Düşük Maliyetli, Yüksek Yoğunluklu Ağlarda Kentsel Hava Kalitesini İzlemek İçin Elektrokimyasal Sensörlerin Kullanımı. *Atmos. Environ.*, 70, 186-203.
- Ozaki, Y. (2012). Near-infrared spectroscopy—its versatility in analytical chemistry. *Anal. Sci.*, 28(6), 545-563.
- Özdemir, H., and Kır, N. (2020). Sahte ilaç kaçakçılığına karşı dijital çözümler. *Glob. Health Saf. Rev.*, 18(4), 289-298.
- Pasquini, C. (2018). Near infrared spectroscopy: A mature analytical technique with new perspectives—A review. *Analytica Chimica Acta*, 1026, 8-36.
- PCA (Principal Component Analysis) Temel Bileşenler Analizi. Şu tarihten itibaren mevcut: <https://medium.com/@gulcanogundur/pca-principal-component-analysis-temel-bileşenler-analizi-bf9098751c62> Erişim Tarihi : 14.9.2024
- Pu, R., Gong, P. (2011) *Hyperspectral Remote Sensing: Fundamentals and Practices*. Boca Raton: CRC Press.
- Qin, J., Chao, K. and Kim, M.S. (2013). Hyperspectral and multispectral imaging for evaluating food safety and quality, *J. Food Eng.*, 118(2), pp. 157-171.
- Rinnan, A., van den Berg, F., Engelsen, S.B. (2009). Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 28(10), pp. 1201-1222.
- Sarı, Z., and Eren, L. (2021). İlaçların sınıflandırılması için spektral profillemeye. *J. Pharm. Res. Technol.*, 45(1), 60-68.
- Shao, Y., He, Y., Hu, Y. (2011). Classification of edible oil species using laser-induced breakdown spectroscopy and support vector machines, *Spectrochim. Acta Part B*, 66(9), pp. 754-759.
- Stark, E., and Luchter, K. (2002). Theory and Instrumentation of Near-Infrared Spectroscopy. In Burns, D. A., and Ciurczak, E. W. (Eds.), *Handbook of Near-Infrared Analysis* (pp. 23-58). CRC Press.
- Sun, D., et al. (2019). Hyperspectral imaging for quality analysis and control in food and agriculture, *J. Food Eng.*, 240, pp. 130-140.
- Support Vector Machine, Introduction to Machine learning. Available from: <https://towardsdatascience.com/support-vector-machine-introduction-to-machine-learning-algorithms-934a444fca47> Erişim Tarihi: 6.9.2024

- Şahin, M., and Kılıç, Ö. (2019). Bulut tabanlı veri tabanları ve güvenilirlik. *Cloud Comput. Data Secur. J*, 7(3), 221-229.
- Tekin, R. (2023). Spektroskopi tabanlı sahtecilik tespit yöntemleri. *Forensic Sci. Int.*, 58(2), 342-351.
- Tsenkova, R., Atanassova, S., Toyoda, K., Ozaki, Y., Itoh, K., Fearn, T. (1999). Near-infrared spectroscopy for dairy management: measurement of unhomogenized milk composition. *J. Dairy Sci.*, 82(11), 2344-2351.
- Vredendregt, M. J., Blok-Tip, L., Hoogerwerf, W. A., de Kaste, D., and Barends, D. M. (2002). Screening suspected counterfeit medicines using near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 29(4), 731-737.
- Yıldız, B., and Uysal, C. (2021). Kimyasal analizlerde NIR kullanımını ve avantajları. *J. Appl. Spectrosc.*, 53(1), 33-41.
- Yue, J., et al. (2023). Terahertz frequency-domain sensing combined with quantitative analysis for pharmaceutical tablets. *Int. J. Pharm.*,
- Vapnik, V. (1998). *Statistical Learning Theory*. New York: Wiley.
- Workman, J., and Weyer, L. (2012). *Practical Guide to Interpretive Near-Infrared Spectroscopy*. CRC Press.
- World Health Organization. (2022). Falsified medical products: Impact on public health. *WHO Reports on Global Health*, 38(1), 23-29.

ÖZGEÇMİŞ

Mervenur Geçici ilk, orta ve lise eğitimini Giresun'da tamamladı. 2017 yılında Bahçelievler Anadolu Lisesi'nden mezun olan Mervenur, 2018 yılında başladığı Giresun Üniversitesi Matematik Bölümünü 2022 yılında bitirdi. 2022 yılında Giresun Üniversitesi Matematik Anabilim Dalında tezli yüksek lisans eğitimine başladı ve halen yüksek lisans öğrencisi olarak eğitimine devam etmektedir.