T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

# METOTREKSAT'IN HİBRİT ELEKTROTLAR KULLANILARAK ELEKTROOKSİDASYON PROSESİ İLE PARÇALANMASI VE YAN ÜRÜNLERİNİN TESPİTİ

EBRU ULUSOY
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

GEBZE
2017

**T.C.**
**GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

# METOTREKSAT'IN HİBRİT ELEKTROTLAR KULLANILARAK ELEKTROOKSİDASYON PROSESİ İLE PARÇALANMASI VE YAN ÜRÜNLERİNİN TESPİTİ

**EBRU ULUSOY**
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**
**ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

DANIŞMANI
PROF. DR. ANATOLİ DİMOGLO

**GEBZE**
**2017**

**T.R.**

**GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY**

**GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

# DEGRADATION OF METHOTREXATE BY ELECTROOXIDATION USING HYBRID ELECTRODES AND IDENTIFICATION OF TRANSFORMATION BY-PRODUCTS

**EBRU ULUSOY**

**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL ENGINEERING**

THESIS SUPERVISOR

PROF. DR. ANATOLI DIMOGLO

**GEBZE**

**2017**

| | |
|---|---|
| GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ | **YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU** |

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 18/01/2017 tarih ve 2017/04 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 08/02/2017 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Ebru ULUSOY 'un tez çalışması Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ**

ÜYE
(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Anatoli DİMOGLO

ÜYE : Prof. Dr. Sevil VELİ

ÜYE : Prof. Dr. Fatma YÜKSEL

**ONAY**

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

# ÖZET

Dünya'da ve Türkiye'de kanser vakalarının giderek yaygınlaşmasına bağlı olarak kanser tedavisi için kullanılan ilaç tüketimi de artış göstermektedir. Kanserin başlıca tedavi yöntemlerinden biri olan kemoterapide, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyen, yok eden, dayanıklı, düşük biyolojik bozunabilirliğe sahip sitotoksik ilaçlar kullanılır. Metotreksat (MTX) uzun yıllar boyunca kemoterapide kullanılan ve halen günümüzde sitotoksik ilaçlar arasında en çok tüketilen antimetabolitlerden biridir. Sitotoksik ilaçlar hem kanser hücresinde hem de sağlıklı hücrelerde, genotoksik, mutajenik, kanserojen, teratojenik ve endokrin bozucu etkileri ile insan sağlığına, zayıf biyolojik bozunabilirlikleri ve toksik etkileri ile de çevre sağlığı açısından oldukça riskli bileşikler olarak ele alınmaktadır. Bu sebeplerden dolayı sitotoksik farmasötiklerin elektrokimyasal prosesler gibi ileri arıtım teknikleriyle arıtılması gerekmektedir. Bu çalışma ile Bor Katkılı Elmas (BKE) ve Karışık Metal Oksit elektrotlar (KMO) Hibrit kullanılarak elektrokimyasal proseslerden biri olan elektrooksidasyon yöntemi ile sentetik olarak hazırlanmış Metotreksat etken maddesinin arıtılması gerçekleştirilmiştir. Metotreksat'ın oksidasyon sonucu etken madde konsantrasyonu ve oluşan parçalanma ürünleri sıvı kromotografi-kütle spektroskopi (LC-MS-MS) ile belirlenmiştir. Parçalanma ürünleri olarak molekül ağırlıkları 308.20 g/mol olan $C_{15}H_{14}N_7O$, 175.20 g/mol olan $C_8H_9N_6$, 134.10 g/mol olan $C_5H_5N_5$ ve 145 g/mol olan $C_5H_9NO$ olmak üzere dört farklı yan ürün tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler: Sitotoksik İlaçlar, Metotreksat, Elektrooksidasyon, Bor Katkılı Elmas, Karışık Metal Oksit.**

# SUMMARY

The consumption of drugs used in cancer treatment increases depending on increasing cancer cases in the World and Turkey. In chemothrapy which is the main treatment method, cytotoxic drugs are used and they provide cancer cells to be destroyed or not to spread. They known to be non-biodegredable. Methotreaxate (MTX) has been used in chemothrapy for many yeras and it is the most consumed anti-metabolite among the cytotoxic drugs. Cytotoxic drugs have genotoxic, mutagenic, carsinogenic and endocrin distruption effects for both cancereous and healthy cells. They affect human helath and aqueous environment. For this reason, cytotoxic pharmaceuticals need to be removed from receiving waters by advance oxidation processes such as electrochemical technologies. In this thesis, the degradation of synyhetic methoteraxe has been conducted by electrooxidation using boron doped diamond (BDD) and mixed metal oxides (MMO) hybid electrodes. The concentration of MTX and its transformation by-products have been identified via liquid chromatography-mass spectroscopy (LC-MS-MS). As transformation by-products, four different intermediates with molecular weight of 308.20 ($C_{15}H_{14}N_7O$), 175.20 ($C_8H_9N_6$), 134.10 ($C_5H_5N_5$) and 145 ($C_5H_9NO$) have been identified.

**Keywords: Cytotoxic Drugs, Methotrexate, Electrooxidation, Boron Doped Diamond, Mixed Metal Oxide.**

# TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimin her aşamasında bilgisini, tecrübesini ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Anatoli DİMOGLO'ya teşekkürlerimi sunarım. Tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen, her konuda bana destek olan Arş. Gör. Sibel Barışçı ve Arş. Gör. Özge Türkay'a, deney çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Funda Bahar Öztürk ve Hazal Öztürk'e içtenlikle teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamı 114Y606 proje nolu 1001 projesi kapsamında destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Bana her zaman güvenen, inanan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyip yanımda olan sevgili aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER


| | Sayfa |
|---|---|
| ÖZET | v |
| SUMMARY | vi |
| TEŞEKKÜR | vii |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | xi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xiii |
| TABLOLAR DİZİN | xv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği | 2 |
| 2. FARMASÖTİK ÜRETİM PROSESLERİ VE ATIK SULARININ GENEL ÖZELLİKLERİ | 4 |
| 2.1. Türkiye'de Farmasötik Endüstrisi | 4 |
| 2.2. Farmasötik Endüstrisi Üretim Prosesleri | 5 |
| 2.3. Farmasötik Atık suları | 9 |
| 2.4. Farmasötiklerin Sucul Ortama Transferi ve Etkileri | 10 |
| 2.5. Atık sulardaki Farmasötik Mikrokirleticilerin Arıtılabilirlik Çalışmaları | 11 |
| 3. ONKOLOJİ İLAÇLARI | 14 |
| 3.1. Onkoloji İlaçları ve Özellikleri | 14 |
| 3.1.1. Metotreksat | 15 |
| 3.1.2. Metotreksat'ın Literatürdeki Arıtma Çalışmaları | 16 |
| 4. FARMASÖTİK ATIK SULARIN ARITILMASINDA KULLANILAN ELEKTROKİMYASAL TEKNOLOJİLER | 18 |
| 4.1. Elektrooksidasyon | 18 |
| 4.1.1. Elektrooksidasyon Teorisi | 19 |
| 4.1.2. Elektrooksidasyon Prosesinde Oluşan Kimyasal Reaksiyonlar | 20 |
| 4.1.3. Elektrooksidasyon Prosesine Etki Eden Faktörler | 21 |
| 4.2. Elektrokoagülasyon | 22 |

4.2.1. Elektrokoagülasyon Prosesinde Oluşan Kimyasal Reaksiyonlar 23
4.3. Elektrofenton 24
4.3.1.Elektrofenton Prosesinde Oluşan Kimyasal Reaksiyonlar 25
5. MATERYAL VE METOT 27
5.1. Materyal 27
5.1.1. Kullanılan Kimyasallar 27
5.1.2. Çözeltilerin Hazırlanması 27
5.1.3. Kullanılan Cihaz, Araç ve Gereçler 27
5.2. Metot 28
5.2.1. Deneysel Çalışma Düzenekleri 28
5.2.1.1. Kesikli Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği 28
5.2.1.2. Sürekli Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği 35
5.2.2. Analitik Ölçüm Yöntemleri 36
5.2.2.1. pH, ORP ve İletkenlik Ölçümleri 36
5.2.2.2. Siklik Voltamogram Ölçümleri 36
5.2.2.3. Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopi Ölçümleri 36
6. DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA 37
6.1. Elektrotların Siklik Voltamogramları 37
6.2. Elektrooksidasyon Prosesine Etki Eden Faktörlerin Giderim Verimine Etkisi 38
6.2.1. Kesikli Sistemde Yapılan Elektrooksidasyon Deneyleri 38
6.2.1.1. Elektrot Materyalinin Giderim Verimine Etkisi 38
6.2.1.2. Akım Yoğunluğunun Giderim Verimine Etkisi 39
6.2.1.3. Başlangıç Ph Değerinin Giderim Verimine Etkisi 40
6.2.1.4. Elektrolit Konsantrasyonunun Giderim Verimine Etkisi 40
6.2.1.5. Başlangıç Etken Madde Konsantrasyonunun Giderim Verimine Etkisi 41
6.3. Sürekli Sistemde Yapılan Elektrooksidasyon Deneyleri 42
6.4. Metotreksat'ın Parçalanma Mekanizması ve Parçalanma Ürünlerinin Karakterizasyonu 44
7. SONUÇLAR ve YORUMLAR 54

KAYNAKLAR 56
ÖZGEÇMİŞ 60

# SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| **Simgeler ve Kısaltmalar** | | **Açıklamalar** |
|---|---|---|
| Koc | : | Organik karbon ayrıştırma katsayısı |
| L | : | Litre |
| log $K_{ow}$ | : | Oktanol-su ayrıştırma katsayısı |
| mg | : | Miligram |
| pKa | : | Asit ayrıştırma sabiti |
| sa | : | Saat |
| µm | : | Mikrogram |
| µS | : | Mikrosimens |
| AKM | : | Askıda Katı Madde |
| BCF | : | Biyokonsantrasyon Faktörü |
| BKE | : | Bor Katkılı Elmas |
| BOİ | : | Biyolojik Oksijen İhtiyacı |
| CV | : | Siklik Voltamogram |
| DFT | : | Yoğunluk Fonksiyonelleri Teorisi |
| DNA | : | Deoksiribo Nükleik Asit |
| HOMO | : | En yüksek enerjili dolu Moleküler Orbital |
| KMO | : | Karışık Metal Oksit |
| KOİ | : | Kimyasal Oksijen İhtiyacı |
| LC-MS-MS | : | Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopi |
| LUMO | : | En düşük enerjili boş Moleküler Orbital |
| MTX | : | Metotreksat |
| ORP | : | Oksidasyon Redüksiyon Potansiyeli |
| PTFE | : | Politetrafloroetilen |
| TAKM | : | Toplam Askıda Katı Madde |
| TÇK | : | Toplam Çözünmüş Katı madde |
| TKN | : | Toplam Kjeldahl Azotu |

| | | |
|---|---|---|
| TOC | : | Toplam Organik Karbon |
| TP | : | Dönüşüm Ürünü |
| ZSF | : | Zehirlilik Seyrelme Faktörü |

# ŞEKİLLER DİZİNİ


| Şekil No: | | Sayfa |
|---|---|---|
| 3.1: | MTX'in Yapısı. | 15 |
| 4.1: | Elektrokimyasal dönüşüm ve Elektrokimyasal parçalanma yolu. | 20 |
| 4.2: | İki Elektrottan oluşan Kesikli Elektokoagülasyon hücresi. | 22 |
| 4.3: | EF prosesinde gerçekleşen ana reaksiyonların şematik gösterimi. | 26 |
| 5.1: | KMO Elektrotlar ile yapılan Kesikli Sistem Deney Düzeneği. | 29 |
| 5.2: | BKE Elektrot ile yapılan Kesikli Sistem Deney Düzeneği. | 30 |
| 5.3: | KMO Elektrotların kullanıldığı Kesikli Sistem Deney Düzeneği. | 30 |
| 5.4: | Deneylerde kullanılan Paslanmaz Çelik Katot Elektrot. | 31 |
| 5.5: | Kesikli Sistem Deneylerinde Kullanılan KMO Elektrotlar. | 32 |
| 5.6: | Deneylerde kullanılan BKE Elektrot. | 33 |
| 5.7: | Metotreksat'ın Kesiki Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği. | 34 |
| 5.8: | BKE Elektrotlar ile Sürekli Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği. | 35 |
| 5.9: | Sürekli Sistem Deney Düzeneği. | 35 |
| 6.1: | KMO ve BKE Elektrotların Siklik Voltamogramları. | 37 |
| 6.2: | KMO ve BKE Elektrotların MTX giderimine olan etkileri. | 38 |
| 6.3: | Akım yoğunluğunun MTX giderimine etkisi. | 39 |
| 6.4: | pH değerinin MTX giderimine olan etkisi. | 40 |
| 6.5: | Elektrolit konsantrasyonunun MTX giderimine olan etkisi. | 41 |
| 6.6: | Başlangıç Etken Madde Konsantrasyonunun etkisi. | 42 |
| 6.7: | Sürekli Sistemin MTX giderimine etkisi. | 43 |
| 6.8: | MTX dönüşüm ürünlerinden olan TP 1'in LC-MS/MS ile Spektrumu. | 44 |
| 6.9: | MTX dönüşüm ürünlerinden olan TP 2, TP 3 ve TP 4'ün LC-MS/MS ile Spektrumu. | 45 |
| 6.10: | MTX dönüşüm ürünlerinden olan TP 5, TP 6 ve TP 7'nin LC-MS/MS ile Spektrumu. | 46 |
| 6.11: | MTX'in Ferrat (VI) ile Yapılan deneylerinde önerilen Parçalanma Mekanizması. | 47 |

6.12: MTX'in Elektrooksidasyon sonucu oluşan Parçalanma Mekanizması ve oluşan Yan Ürünler. 49
6.13: M.A. 308 ve M.A. 146 olan Yan Ürünlerin HOMO/LUMO Orbitalleri üzerinde gösterimi. 50
6.14: M.A. 308 olan Yan Ürünün parçalanarak iki yeni ürün oluşturmasının HOMO/LUMO Orbitallerinde gösterimi. 51
6.15: MTX'in parçalanmasından dolayı oluşan Yan Ürünlerin Kütle Değerleri. 52
6.16: MTX'in Parçalanma Ürünlerinin LC-MS/MS Spektrumu. 53

# TABLOLAR DİZİNİ


| Tablo No: | | Sayfa |
|---|---|---|
| 2.1: | Fermantasyon prosesi atık sularının karakterizasyonu. | 7 |
| 2.2: | Kimyasal Sentez prosesi atık sularının karakterizasyonu. | 8 |
| 2.3: | Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeli Kimya Sanayi Deşarj Standartları. | 9 |
| 2.4: | Farmasötiklerin Arıtım Yöntemleri. | 12 |
| 3.1: | Metotreksat'ın fiziko-kimyasal karakteristiği. | 16 |
| 4.1: | Su ve Atık su için Kimyasal Reaktiflerin Oksidasyon- Redüksiyon potansiyelleri. | 19 |
| 5.1: | KMO elektrotların Alan Tipi ve Alan Hesabı. | 31 |
| 5.2: | BKE Elektrodun Özellikleri. | 33 |

# 1. GİRİŞ

Kanser dünyadaki ölümlerin ikinci büyük sebebidir. Dünya sağlık örgütü istatistiklerine göre 2012 yılında dünya çapında yaklaşık 14 milyon yeni kanser vakası ve 8,2 milyon insanın kansere bağlı ölümü gerçekleşmiştir [1].

Kanser vakalarının artmasıyla sitotoksik ilaçların tedavi amacıyla kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Kanser tedavisi için geliştirilen çeşitli ilaçlar, kemoterapi formülasyonları genellikle hastanelerde üretilmektedir. Sitotoksik ilaçlar kullanıldıktan sonra önemli bir miktarı idrarda elimine edildikten sonra atık su sistemlerine ulaşmaktadır [2]. Hastane atık suları sitotoksik ilaçların ana bileşiklerini, metabolitlerini ve dönüşüm ürünlerini içerebilmektedir [3]. İnsanlara ve çevreye potansiyel toksisitesi sebebiyle atık su örneklerinde sitotoksik ilaçlar ve bu ilaçların metabolitlerinin analizlerinin yapılıp, bu bileşiklere uygun arıtım yöntemlerinin geliştirilmesi gereklidir [2].

Atık sularda ve yüzeysel sularda bulunan sitotoksik bileşikler çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar ve düşük konsantrasyonlarda bile canlıların DNA'sına müdahale ederek hücrelerin çoğalmasını bozabilmekte veya engelleyebilmektedir [4].

Doğal sularda bulunabilecek farmasötiklerin çok düşük konsantrasyonlarının herhangi bir sağlık problemine neden olduğuna dair bir kanıt olmamasına rağmen, bu çok düşük konsantrasyonlarda dahi sucul mikroorganizmalar için toksik etki oluşturabilmektedirler [5].

Günümüzde birçok farmasötik mikrokirleticinin biyolojik olarak zor ayrışabilir ya da ayrışamaz olduğu ve bu yüzden geleneksel arıtım yöntemleri ile giderilemediği bilinmektedir. Kronik sağlık problemlerine neden olan sitotoksik bileşiklerin atık sulardan arıtılmasında klasik arıtma yöntemleri yetersiz olması sebebiyle ileri arıtma yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle elektrokimyasal prosesler bu tür mikro kirleticileri arıtmak için oldukça başarılı yöntemler olarak dikkat çekmektedir.

Elektrokimyasal proseslerin kullanılmasıyla toksik ve kalıcı özellikteki organik maddeler zararsız son ürünlere dönüşebilmektedir. Bu deneysel çalışmada sentetik olarak hazırlanmış Metotreksat ilaç etken maddesinin farklı elektrot materyalleri kullanılarak elektrooksidasyon yöntemi ile arıtılması çalışılmıştır.

Organik kirlilikleri parçalamak için kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip BKE, KMO hibrit elektrotlar kullanılarak uygulanan elektrokimyasal oksidasyon metodunun uygulanmasının kolay olması, yüksek akım verimi ve çevresel uyumu nedeniyle son yıllarda büyük ilgi çekmektedir.

Bu çalışmada yapılan ön deneyler ve elektrotların siklik voltamogramları (SV) karşılaştırılarak, elektrot materyallerinden en etkin olanı belirlenmiştir. Elektrooksidasyon deneylerine en verimli elektrot üzerinden devam edilmiştir. Deneyler kesikli ve sürekli olmak üzere iki şekilde yürütülmüştür. Elektrooksidasyon deneylerinde elektrot materyalinin, akım yoğunluğunun, başlangıç pH değerinin, elektrolit konsantrasyonu ve başlangıç etken madde konsantrasyonunun giderim verimine etkisi araştırılmıştır. Literatürden bilindiği üzere metabolitler esas etken maddeden daha aktif ve toksik olabilmektedir. Bu sebeple parçalanma ürünlerinin detaylı analizi son yıllarda önemli hale gelmiştir. Metotreksat'ın oksidasyon sonucu etken madde konsantrasyonu ve oluşan parçalanma ürünleri sıvı kromotografi-kütle spektroskopi (LC-MS-MS) ile belirlenmiştir. Bu deneysel çalışmanın sonucunda Metotreksat'ın parçalanma mekanizması ve parçalanma ürünlerinin karakterizasyonu belirlenmiştir.

## 1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Sitotoksik ilaç bileşikleri, sudaki organizmalar için düşük konsantrasyonlarda dahi tehdit oluşturmaktadırlar, ancak doğrudan ve dolaylı olarak DNA'ya müdahale ettikleri için kronik olarak toksik etkilere sebep olabilmektedirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar antikanser ilaçların çevredeki varlığı, akıbeti, metabolitleri ve su sistemlerindeki dönüşüm ürünleri üzerine yoğunlaşmıştır [3]. Günümüzde bir çok farmasötik mikrokirleticinin biyolojik olarak zor ayrışabilir ya da ayrışamaz olduğu ve bu yüzden geleneksel arıtım yöntemleri ile giderilemediği bilinmektedir. Bununla beraber, farmasötik maddeleri gidermek için spesifik bir arıtma birimi bulunmamaktadır. Bu perspektifle, suların kontaminasyonunu önlemek adına farmasötiklerin yol açacağı çevre ve sağlık problemlerini göz önüne alarak yeni arıtım yöntemlerinin geliştirilmesi ve deşarj standartlarının belirlenmesi gerekmektedir. Özellikle Metotreksat gibi sitotoksik bileşikleri içeren atık sular, biyolojik arıtma ünitesindeki aktif çamur bakterilerini inhibe edeceğinden kesinlikle biyolojik bir arıtma tesisine veya alıcı ortama deşarj edilmemesi gereklidir.

Sitotoksik bileşiklerin sucul ortamda tehlikeli birikimini önlemek adına ileri oksidasyon prosesleri gibi daha güçlü oksidasyon metotları üzerine yoğunlaşılması gerekmektedir.

Literatürde antibiyotik, anti-depresan ve analjezik içeren atık suların giderimini inceleyen çok sayıda çalışma bulunurken, kanser ilaçlarından biri olan MTX'i içeren atık suların BKE ve KMO elektrotlar ile elektoroksidasyonu ile giderilmesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile literatürdeki bu eksiğin giderilmesi amaçlanmıştır.

# 2. FARMASÖTİK ÜRETİM PROSESLERİ ve ATIK SULARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Ağrı kesiciler, antibiyotikler, anti-diyabetikler, lipit düzenleyiciler, anti-depresanlar ve sitotoksik ilaçlar dahil olmak üzere Avrupa'da yaklaşık üç bine yakın farklı farmasötik bileşikler kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin küresel olarak üretimi ve tüketimi yaklaşık 100.000 ton/yıl olarak kabul edilmektedir. Yoğun ilaç tüketimindeki artışa paralel olarak bu kimyasalların çevrede oluşturacakları sorunlar kaçınılmaz olacağı düşünülmektedir [6].

Farmasötik endüstrisinin faaliyetleri genel olarak insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaç etken maddelerinin ve sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddelerin farmasötik teknolojiye uygun olarak üretilerek tedaviye sunan bir endüstri dalıdır. Farmasötik endüstrisinde ilacın üretimi esnasında çeşitli hammaddelerin ve proseslerin kullanılması sonucunda değişik miktar ve karakterde atık sular oluşmaktadır. Farklı atık su tipinin ve miktarının oluşmasının sebepleri arasında ürün tipi ve miktarı, üretim prosesi, tesis içi geri kazanım uygulamaları yer almaktadır. Farmasötik endüstrsinin en önemli özelliklerinden biri de çok sayıda ve çeşitli hammaddelerin kullanılmasına rağmen çok az miktarda ürünün oluşmasıdır [7], [8].

## 2.1. Türkiye'de Farmasötik Endüstrisi

Ülkemizde bulunan farmasötik endüstrisi sağlık ve tedavi hizmetlerinin yanı sıra büyük oranda araştırma – geliştirme potansiyeline sahip, katma değer ve ileri teknolojiye dayanan yapısı ile stratejik öneme sahip bir sektördür. Ülkemizin üretim yapan güçlü bir ilaç endüstrisine sahip olması; istihdam, yatırım, ihracat ile ekonomik açıdan; muhtemel bir savaş, ambargo, epidemik ve pandemik hastalıklar gibi olağan dışı haller karşısında ülkenin ilaç ihtiyacını karşılayacak yapıda olması nedeniyle de stratejik açıdan bir avantajdır. İnsanların sağlıklı yaşam isteği ve kaliteli bir yaşam sürdürebilmesi artan ölümcül hastalıklarla mücadeleden geçmektedir. Bu yüzden günümüzde yaygın bir hastalık olan kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde yeni ilaçların keşfi ile farmasötik endüstrisinin önemi ülkemizde giderek artmaktadır. Ülkemizdeki ilaç sanayi sağlıkta dönüşüm planı çerçevesinde ve global dünyadaki

gelişmelere ek olarak değişmektedir. Ülkemizdeki farmasötik endüstrisi uluslararası standartlara uygun olarak üretim yapan 67 tesisi, yaklaşık 300 kuruluş ve 31 bin çalışanı ile 11 binden fazla ürünü halkın hizmetine sunmaktadır. Bu 300 kuruluşun 42'sinin üretim tesisi mevcuttur. 56 adet yabancı sermayeli firmanın 14'ü üretimini kendi tesislerinde yapmaktadır. Türkiye farmasötik endüstrisi biyoteknoloji gibi çok özel üretim teknolojisi gerektiren ürünler dışında her türlü ürünü üretebilecek teknolojik düzeye ulaşmıştır. Ayrıca ülkemiz 2023 yılında dünyanın en büyük 10 uncu ilaç tüketim pazarı olması öngörülen ülkelerdendir [9], [10].

## 2.2. Farmasötik Endüstrisi Üretim Prosesleri

Farmasötik terimi, yapıların, işlevlerin, davranışların ve aktivitenin değişkenliği olan geniş kapsamlı bir bileşik sınıfını kapsar. Biyolojik bir etki ortaya çıkarmak için geliştirilen farmasötikler, insan ve hayvanlarda hastalıkları tedavi etmek, enfeksiyonla mücadele etmek ve/veya semptomları azaltmak için kullanılır [6].

Farmasötik endüstrisi, insan ve hayvanların tedavisi amacıyla kullanılmak üzere ilaç imalatı iki büyük aşamaya ayrılmıştır. Birincil süreç, ilacın ya da aktif maddenin üretimini kapsar. İkincil süreç ise aktif ilaçların uygulama için uygun ürünlere dönüşümünü kapsamaktadır [11].

Farmasötik endüstrisinde genel olarak uygulanan süreçler, formülasyona dayalı beşeri ve hayvansal ilaç üretimi, ilaç hammaddeleri üretimi, diyagnostik ve diğer farmasötik ürünler üretimi şeklindedir. Katı, yarı katı ve likit formu olmak üzere beşeri ilaç üretimi genellikle fiziksel karışmaya dayalı ve çeşitli formlarda üretilmektedir. Katı formdaki ilaçlar günümüzde ağız yoluyla en çok kullanılan ilaç şeklidir. Katı formdaki ilaç türleri; tablet, toz, granül, pastil, draje ve kapsülleridir. Yarı katı formdaki ilaç türleri ise merhem, pomad, krem, suppozituvar, ovul ve jel olup likit formdaki ilaçlar şekilleri ise steril (ampul, damla ve serumlar) ve nonsteril (şurup veya diğer solüsyonlar) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır [12].

Farmasötik endüstrsinde temel üretim aşamaları;

i) Proses ara ürünlerinin hazırlanması
ii) Fonksiyonel grupların girişi

iii) Esterifikasyon

iv) Yıkama ve sıyırma gibi ayırma işlemleri

i) Son ürünlerin saflaştırılması.

İlave ürün hazırlama aşamaları granülasyon, kurutma, tablet presleme baskı ve kaplama, dolgu ve ambalajlamadır [11].

Farmasötik endüstrisi temel üretim prosesleri, fermantasyon, organik kimyasal sentez, biyolojik ve doğal ekstraksiyon olmak üzere üç ana gruba ayrılmıştır. Bu üretim işlemleri kesikli, sürekli veya bu işlemlerin bir kombinasyonu olabilmektedir. Farmasötik endüstrisinde üretimin çoğu kesikli prosesler halinde yürütülmektedir. Antibiyotikler, steroidler ve vitaminler fermantasyonla üretilirken birçok yeni ilaç maddesi organik sentezle üretilir. Tarihsel olarak, çoğu ilaç maddesi, bitkiler, hayvanlar, mantarlar ve diğer organizmalar gibi doğal kaynaklardan türetilmiştir. Doğal ilaçların, karmaşık kimyaları ve sınırlı potansiyelleri nedeniyle ticari ve farmakolojik olarak üretilmesi zordur [13].

- Fermantasyon:

Fermantasyon, seçilmiş mikroorganizmaları ve mikrobiyolojik teknolojileri kullanarak kimyasal ürün üreten bir biyokimyasal prosestir. Kesikli fermantasyon prosesleri aşı maddesi ve tohum hazırlama, fermantasyon, ürün geri kazanımı ya da izolasyon olmak üzere üç temel aşamayı içermektedir [13].

Fermantasyon prosesi ile antibiyotikler, antinoplastik ajanlar, terapötik nütrientler, vitaminler ve steroitler üretilmektedir. Farmasötik endüstrisinin fermentasyon üretim sürecinden kaynaklanabilecek çevresel sorunlar bulunmaktadır.

Bu sorunlara örnek olarak, atık akışı, yüksek Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ), Biyolojik Oksijen İhtiyacı (BOİ), Toplam Askıda Katı Madde (TAKM), 4 ve 8 arasında değişen pH değerine sahip metal tuzları, nişasta, nitratlar ve fosfatlar gibi büyük miktarda tüketilmemiş hammaddeye sahip atık sular verilebilmektedir. Sanayi kimyasallarının (fenoller, deterjanlar, dezenfektanlar) küçük miktarı ve buhar fermentasyon prosesi sürecinde sterilliğini sürdürür ve bu kimyasallar su akışına eklenebilmektedir [14]. Fermantasyon prosesinde ayrıca, misel ve tüketilmiş filtre kekleri içeren büyük miktarda katı atık üretilmektedir. Bu katı atıklar tipik olarak tehlikeli değildir, ancak fermantasyon işleminin spesifik kimyasına bağlı olarak

çözücüler ve az miktarda kalıntı kimyasallar içerebilmektedir [13]. Fermantasyon prosesi atık sularının karakterizasyonu Tablo 2.1'de gösterilmiştir [14].

Tablo 2.1: Fermantasyon prosesi atık sularının karakterizasyonu.

| **Parametre** | **Minimum ve Maksimum Değer** | **Ortalama** |
|---|---|---|
| KOİ (mg/L) | 180-12380 | 4670 |
| $BOİ_5$ (mg/L) | 25-6000 | 2150 |
| $BOİ_5$ /KOİ | 0,2-0,6 | 0.4 |
| TKN (mg/L) | 190-760 | 440 |
| $NH_4^+$-N (mg/L) | 65,5-190 | 128 |
| pH | 3.3-11 | 7 |
| TÇK (mg/L) | 1300-28000 | 12950 |
| TAKM (mg/L) | 57-7130 | 1200 |
| İletkenlik (µS/cm) | 1600-44850 | 17800 |
| $Cl^-$ (mg/L) | 182-2800 | 1500 |
| $SO_4^{-2}$ (mg/L) | 160-9000 | 2100 |

- Kimyasal Sentez:

Kimyasal sentez işlemlerinden kaynaklanan atık sular reaktörde ve farklı kademelerde gerçekleşen birçok işlem ve reaksiyon nedeniyle çok çeşitlidir. Neredeyse her aşamada organik solvent bazında tepkimeye girmeyen reaktanlar, ürünler, yan ürünler ve kalıntı ürünler içeren ana çözelti üretilir. Asitler, bazlar, halojenürler, nitratlar, sülfatlar, siyanürler ve metaller de üretilebilir. Atık su, çözücüler, bitmiş ürünler, temizleme suyu ve döküntüleri kapsayan saflaştırma adımlarında üretilir. Bu atık suyun toksisite seviyesi yüksektir. Bu nedenle atık su arıtma tesisine gönderilmeden önce acil arıtım uygulanması gerekir. Sentez proseslerinden kaynaklanan atık sular tipik olarak yüksek BOİ, KOİ ve TAKM

seviyelerine sahiptir. Bu atık suların pH değerleri 1'den 11'e kadar değişir. Kimyasal sentez atık sularının karakterizasyonu Tablo 2.2'deki gibidir [14].

Tablo 2.2: Kimyasal Sentez prosesi atık sularının karakterizasyonu.

| **Parametre** | **Minimum ve Maksimum Değer** | **Ortalama** |
|---|---|---|
| KOİ (mg/L) | 375−32500 | 8854 |
| $BOİ_5$ (mg/L) | 200−6000 | 2344 |
| $BOİ_5$ /KOİ | 0.1−0.6 | 0.32 |
| TKN (mg/L) | 165−770 | 383 |
| $NH_3$ -N (mg/L) | 148−363 | 244 |
| pH | 3.9−9.2 | 6.9 |
| TÇK (mg/L) | 675−9320 | - |
| TOC (mg/L) | 860−4940 | 2467 |
| $CI^-$ (mg/L) | 760−4200 | 2820 |
| $SO_4^{-2}$ (mg/L) | 890−1500 | 1260 |

- Biyolojik ve Doğal Ekstraksiyon:

Bu proseste, aktif farmasötik katkı maddelerini elde etmek için bitki ve hayvan gibi büyük miktarda doğal malzemeler, kaynaktan ekstrakte edilerek işlenir. Bu prosesin her adımında büyük miktarda su girişi gerekmektedir. Solventler, lipofilik maddenin uzaklaştırılması ve istenilen ürünün ekstrakte etmek için büyük ölçekte kullanılır. Genellikle hekzan, doğal ürün veya bitki özütlemesi için çözücü olarak kullanılır. Bu proseste kullanılan hammadde ve çözücüler, yıkama suyu ve döküntüler birincil atık su kaynakları olarak nitelendirilirler. Organik ve inorganik kimyasallar bu atık akımlarında kalıntı olarak bulunabilir. Genellikle biyolojik ve doğal ekstraksiyon atık suları düşük BOİ, KOİ ve TAKM'ye sahip olup pH değerleri 6 ila 8 arasındadır [14].

## 2.3. Farmasötik Atık suları

Üretim, malzeme işleme ve soğutma dahil olmak üzere bir dizi operasyon için tutarlı ve kaliteli su temini gerekli olduğu için su, farmasötik ve kimya üretim işlemlerinde kritik bir hammaddedir.

Farmasötik üretim birimlerinden, reaktörlerden ve ayırıcılardan farklı ürünler üretildiği ve hacimleri küçük olduğu için çıkan atık su içeriği ve konsantrasyonu çok çeşitlidir ve bu yüzden bu birimlerden çıkan atık sulara tek bir arıtım uygulanamaz [14]. Farmasötik atık suları, ekipman yıkamaları, toksik organik kalıntılar içeren ve kesikli işlemlerden sonra kaynaklanan atık sulardır. Bu atık suların kompozisyonu proseste kullanılan ürün materyaline, üretilen ürüne ve diğer proses detaylarına bağlı olarak değişmektedir. Soğutma suları genelde devri daim yapmaktadır. Bazı atık sular 0,1- 4 mg/L arasında civa, 10- 600 mg/L arasında kadmiyum, hekzaklorasiklohekzan izomeri, 1,2- dikloraetan ve çözücüler içerebilmektedir. İlaç atık sularında tipik atık su ile salınan miktarlar, metrik ton ürün başına 25 kg BOİ (25 kg/ton ya da 2000 mg/L), (50 kg/ton ya da 4000 mg/L) KOİ, 3 kg/ton Askıda Katı Madde (AKM) ve 0,8 kg/ton fenoldür. Başlıca katı atıklar arasında ise, harcanan katalizörler ve konteynır atıkları, proses ve atık arıtma çamurları bulunmaktadır. Ton ürün başına 200 kg atık üretilmektedir. Bazı katı atıklar önemli konsantrasyonlarda harcanmış solvent ve diğer toksik organikleri içermektedir [11].

Farmasötik atık suları için ülkemizdeki Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği'nce olması gereken değerler Tablo 2.3'de gösterilmektedir [15].

Tablo 2.3: Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği İlaç üretim ve benzerleri Kimya Sanayi Deşarj Standartları.

| PARAMETRE | BİRİM | KOMPOZİT NUMUNE 2 SAATLİK | KOMPOZİT NUMUNE 24SAATLİK |
|---|---|---|---|
| KOİ | mg/L | 150 | _ |
| BALIK BİYODENEYİ (ZSF) | _ | 6 | _ |
| pH | _ | 6-9 | 6-9 |

## 2.4. Farmasötiklerin Sucul Ortama Transferi ve Etkileri

Farmasötikler sürekli olarak yüzeysel sularda, yeraltı sularında ve içme suları dahil sucul çevrede tespit edilebilmektedir [16]. Farmasötik aktif maddeleri, insan kullanımı sonrası, ilaç üretim tesislerinden, hastane atık suları ve hastane atıklarının depolandığı depo yerlerinden, araştırma faaliyetleri, süresi dolan ilaçların uzaklaştırılmasıyla atık sulara ulaşabilmektedirler. Ayrıca kümes hayvancılığı, meralardaki çiftlik hayvanlarının tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlar hayvanın dışkısıyla toprağa oradan da yeraltı sularına karışabilmektedir. Farmasötikler, organizmalardaki hücre membranlarından geçebilecek kadar lipofiliktir ve midenin asidik pH'ında hidrolize olabilmektedirler. Dayanıklıdırlar ve sıvı fazda hareketlilikleri yüksektir. Bu özelliklerinden dolayı ilaç aktif maddeleri ve dönüşüm ürünleri biyoakümülasyona ve ekosistemde olumsuz etkilere neden olabilmektedirler [17].

Birçok araştırma, çeşitli farmasötiklerin sucul çevredeki varlığını göstermiştir. Yapılan bir çalışmada antikanser ilaçlardan olan tamoksifen ve siprofloksasin'nin nehirdeki konsantrasyonlarının sırasıyla 25-38 ve 7-103 ng/L arasında olduğu saptanmıştır. Hastane atık suları farmasötiklerin sucul çevredeki ana kaynaklarıdır. Hastaneden çıkan atık su patojen, ilaç kalıntıları ve bunların metabolitlerini, radyoaktif elementler ve diğer kimyasalları içermektedir. Hastane atık sularının şehir kanalizasyonuna seyreltilmiş konsantrasyonlarda olsa bile verilmesi atık su arıtma tesisindeki organik kirleticilerin biyolojik parçalanma verimini azaltmaktadır. Bu farmasötiklerin alıcı ortamdaki varlığı insan sağlığı ve sucul flora ve faunada risklere neden olmaktadır. Birçok kısa süreli toksikoloji çalışmalarında ilaçların sucul ortamda düşük konsantrasyonda bulunmalarından dolayı suda yaşayan organizmalar üzerinde akut toksik etkisi olmadığı ancak ilaçların sürekli salınımı ve organizmaların sürekli olarak ilaçlara maruz kalması kronik etkilere sebep olduğu raporlanmıştır [18].

## 2.5. Atık Sulardaki Farmasötik Mikrokirleticilerin Arıtılabilirlik Çalışmaları

Literatürde çalışılan farmasötikler ve arıtım yöntemleri ile elde edilen sonuçlar Tablo 2.4'de verilmiştir. Görüldüğü gibi, en çok çalışılan ilaç grupları analjezikler ve antibiyotiklerden oluşmaktadır. Bunların yanında bazı hormonlar, lipit düşürücüler ve anti-epileptik ilaçlarla ilgili çalışmalar da literatürde yer almaktadır.

Ancak bu tez çalışmasında, çalışılan onkolojik ilaç giderimi üzerine oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Başta ozonlama olmak üzere, fotokataliz, fenton, foto-fenton, sonikasyon gibi yöntemler bu farmasötiklerin giderimi için uygulanmış ve literatürde yer bulmuştur (Tablo 2.4). Genellikle, uygulanan ileri oksidasyon yöntemleri ile basit yapıdaki farmasötik maddelerin gideriminde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Daha kompleks yapıdaki maddelerde ise düşük mineralizasyon yüzdeleri görülmektedir.

Tablo 2.4: Farmasötiklerin Arıtım Yöntemleri.

| Referans | Hedef ilaç/Başlangıç Konsantrasyon | Matris | Proses | Arıtılabilirlik ölçüsü | Sonuçlar |
|---|---|---|---|---|---|
| [19] | Diklofenak/ $10^{-3}$ M | Distile su | Fotokataliz (pH=5, 6) | Spesifik ilaç, TOK | 90 dakika sonunda %95 ilaç giderimi ve %40 mineralizasyon |
| [20] | Parasetamol/ $10^{-5}$ M | Distile su | Fotokataliz (pH=5) | Spesifik ilaç, TOK | 1 dakika sonunda tam ilaç giderimi ve 4. dakikada %40 mineralizasyon |
| [21] | Penisilin/ KOİ=840 mg/L | Formülasyon atık suyu | 2.5 g/(L.sa) ozon ya da $O_3/H_2O_2$(pH =2.5-12) | KOİ, $BOİ_5$, absorbans (274 ve 344 nm) | Parçalanma artan pH ile artmıştır. $BOİ_5$/KOİ oranı 20 dakikada sırasıyla, ozonlama ve per-ozonlama için 6 ve 23 kat artmıştır. |
| [22] | Amoksisilin/ 5 $10^{-4}$ M | Deiyonize su | 1.6 $10^{-4}$ M $O_3$ (pH =2-7) | Spesifik ilaç, TOK | 4 dakika sonunda %90 ilaç giderimi ve 20 dakika sonunda %18 mineralizasyon |
| [23] | Karbamazepin/ 0.3-3.8 ng/L Kafein/2.3-24 ng/L Kotinin/0.1-1.6 | Nehir ham suyu | koagülasyon/ flokülasyon/ sedimentasyon/filtrasyon sonrası 1.5-2 mg/L $O_3$ (pH=7.5) | Spesifik ilaç | 20 dakika ozonlama sonrası %66-100 parçalanma. |

Tablo 2.4 Devam: Farmasötiklerin Arıtım Yöntemleri.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| [24] | Diklofenak/ 50 mg/L | Distile su | $Fe^{+2}/H_2O_2$/güneş ışığı (pH=6.5) | Spesifik ilaç, ÇOK | Yavaş mineralizasyonla beraber, hızlı ilaç giderimi. 18 yan ürünün belirlenmesi |
| [25] | 17 $_{\beta}$-Estradiol/ 0.05-3 µM | Asetonitril/su | Immobilize $TiO_2$/UV (300-400 nm) (pH=1-12) | Spesifik substrat, TOK | 210 dakika sonunda %98 giderim |
| [26] | Ibuprofen/ 10 µM | Distile su | 0.4 mg/(L dak) O3 (pH=5-7) | Spesifik ilaç, ÇOK | pH=7'de 15 dakika sonunda tam parçalanma fakat pH=5'te %20 daha az verim. Mineralizasyon önemsiz. |
| [27] | Diklofenak/ 50-100 mg/L | Distile su | Sonikasyon (216, 617 ve 850 kHz), 90 W, $TiO_2$, $SiO_2$, $SnO_2$ $TiO_2/SiO_2$ | Spesifik ilaç, TOK | 216 ve 617 kHz' te 60 dakika sonunda % 90 parçalanma ve 850 kHz'te %20 parçalanma Partiküller giderim verimini arttırmaktadır. |
| [28] | 17 $_{\beta}$-Estradiol/ 250-750 µg/L | Distile su | BKE, Pt, Grafit elektrotlar ile elektro-oksidasyon (pH=2-10) | Spesifik substrat, TOK | En yüksek verim BKE ile elde edildi. Parçalanma artan akım ve pH ile arttı. |

# 3. ONKOLOJİ İLAÇLARI

## 3.1. Onkoloji İlaçları ve Özellikleri

Kanser bir veya daha fazla hücrenin büyüme kontrolünü kaybettiği, tümor olarak bilinen bir hastalıktır. Kanserin başlıca tedavi yöntemleri, cerrahi müdahale, kemoterapi ya da radyoterapidir. Kemoterapi, tümör hücrelerinin yayılmalarını sınırlamak ve seçici bir şekilde yok etmek için düşük molekül ağırlıklı ilaçların kullanımını içermektedir. Sitotoksik ajanlar hem tümör hücrelerinde hem de sağlıklı hücrelerde, genotoksik, mutajenik, kanserojen, endokrin bozucu ve çeşitli organizmalarda teratojenik etkileri ile birlikte, DNA sentezine müdahale ederek hücresel çoğalmayı bozmak gibi yan etkiler meydana getirebilmektedir. Ayrıca sitotoksik ajanlar, kemik iliği süpresyonu, mide bağırsak yolu lezyonları, saç kaybı, klinik direnç gelişimi gibi birçok olumsuz sonuçlara neden olmaktadır [2], [28]. Bu yüzden, antikanser ilaçlarının atık sulardan arıtılması önem arz etmektedir.

Sitotoksik bileşikler, düşük biyolojik bozunabilirliğe sahiptirler ve dayanıklı bileşikler olarak kabul edilirler bu yüzden de konvansiyonel atık su arıtma tesislerinde giderilememektedir. [4]. Antikanser ilaçları, atık su arıtma tesisine hastane ve kentsel atık sulardan ulaşmaktadır [3].

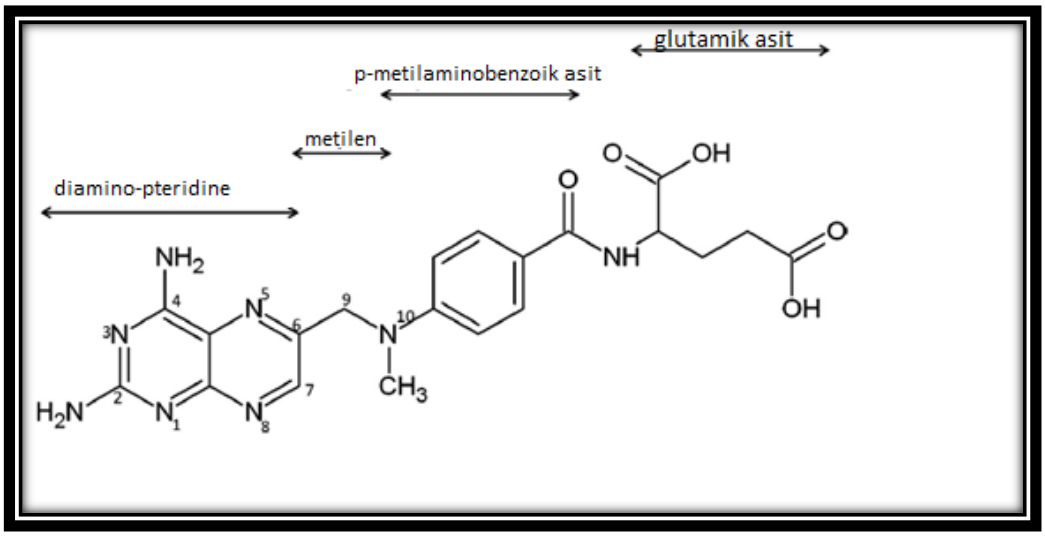
Sitotoksik ilaçlar uygulandıktan sonra, idrar veya dışkı ile vücuttan atılırlar. İlaçların bir kısmı metabolize olurken geri kalan kısmı orijinal bileşik olarak kalır. Birçok durumda hastane atık suları hiçbir ön arıtmaya tabi tutulmadan direk olarak kanalizasyon sistemine bağlanır. Bu nedenle atık su arıtma tesislerinden çıkan atık su, bu bileşiklerin ve metabolitlerinin su ortamına girmesinin başlıca kaynağı olarak düşünülmektedir. Bu bileşiklerin atık su arıtma tesisine giriş ve çıkış konsantrasyonları genel olarak ng/L aralığında olmakla birlikte çevredeki düşük konsantrasyonda bile varlığı önemli bir risk oluşturmaktadır [4].

### 3.1.1. Metotreksat

Anti-kanser ilaçları, insan sağlığı açısından yüksek riskli maddeler olarak ele alınmakta ve zayıf biyolojik bozunabilirlikleri ve toksikolojik özellikleri nedeni ile çevre için problem olarak değerlendirilmektedir. 1940'lı yıllarda farmasötik piyasasında olan ve halen dünyadaki sitotoksik bileşikler arasından en çok tüketilen ilaç olan Metotreksat bir antimetabolittir [29].

MTX uzun yıllardır kemoterapide kullanılan en eski sitotoksik ilaçlardan biridir. MTX, neoplastik bozuklukların (Çocukluk çağı lösemisi, baş ve boyun kanseri, osteosarkoma lenfoma) tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlardandır. MTX ayrıca, kemik iliği baskılanması, mide bağırsak lezyonları, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, hipoalbuminemi, pansitopeni gibi yan etkilere sahiptir [30].

MTX kimyasal yapısı Şekil 3.1'de görüldüğü üzere, *N-[4-[[(2,4-diamino-6-piteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutamik asit* olarak tanımlanır. Glutamik aside bağlı amin zincirinin eklenmesi ile para-metilaminobenzoik asitle metilen köprüsü zinciriyle oluşan diamino-pteridine halkası, MTX'in büyük bir bölümünü oluşturmaktadır.




Şekil 3.1: Metotreksat'ın Yapısı.

MTX'in organizmadan kısa zamanda elimine edildiği bilinmektedir. Yüksek terapatik dozlarda uygulandığında organizmada yan etkilere ve toksisiteye sebep olur [31].

MTX hastane atık sularında 1 µg/L ve 17 ng/L konsantrasyonlarında bulunduğu tespit edilmiştir. Atık su arıtma tesisi çıkışında 12,6 ng/L ve 2,1-20 ng/L konsantrasyonlarında bulunurken, yüzey, yer altı ve içilebilir sularda tespit limiti sınırların altındadır [32].

Sitotoksiklerin çevredeki akıbeti ve dağılımları, kimyasal yapılarından ve fiziko-kimyasal özelliklerinden tahmin edilebilmektedir. Metotreksat'ın kimyasal formül/monoisotopik mol kütlesi, $C_{20}H_{22}N_8O_5$/454.171'dir. Metotreksat'ın fiziko-kimyasal karakteristiği Tablo 3.1'deki gibidir [33].

Tablo 3.1: Metotreksat'ın fiziko-kimyasal karakteristiği.

| Parametre | Değer |
|---|---|
| pKa | 4,70 |
| BCF (Biyokonsantrasyon Faktörü) | 3,2 |
| log $K_{ow}$ (Oktanol-su ayrıştırma katsayısı) | -1,85 |
| Koc (Organik karbon ayrıştırma katsayısı) | 1 |
| Çözünürlük (mg/L) | $0,26\times 10^4$ |
| Henry Sabiti (atm × $m^3$/mole) | $1,54\times10^{-31}$ |
| Buhar Basıncı (mm Hg) | $2,09\times10^{-19}$ |

## 3.1.2. Metotreksat'ın Literatürdeki Arıtma Çalışmaları

Barışcı ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, elektrokimyasal olarak sentezlenmiş Ferrat (VI) iyonu ile Metotreksat'ın giderilmesi araştırılmıştır. pH ve Fe (VI) dozu gibi proses parametrelerinin MTX'in parçalanması üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Yüksek oksidasyon kapasitesine sahip Ferret (VI)'ın MTX bozunması üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür. pH 7'de, MTX'in %99'dan daha fazla giderim verimine ulaşılmıştır. Aynı zamanda 9 ve 13.2 gibi artan pH değerlerinde, pH 7'de elde edildiği gibi yüksek giderim verimi elde edilmiştir. Ancak, pH 4 gibi asidik pH değerlerinde MTX'in parçalanması üzerinde daha az verim elde edilmiştir.

Ferrat (VI) dozunun artması ile verim artmıştır ancak MTX giderimi için 3/1 ve 1/1 (v/v) ferrat dozu arasında büyük bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca gerçek atık su örneklerinde neredeyse % 80 KOİ giderim verimi bulunmuştur [31].

Garcia ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise Cyclophosphamide ve Metotreksat'ın ozon ile giderimi amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular ozonun hedef maddeler üzerindeki reaktivitesinin maddelerin kimyasal yapısına bağlı olduğunu göstermiştir. Ozon Metotreksat karşısında oldukça etkili olmuş fakat Cyclophosphamide'in tamamen giderilmesi için yüksek oksidant konsantrasyonu ve temas süresine ihtiyaç olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca aynı çalışmada ozonloma sonucu oluşacak yan ürünlerin belirlenmesi ve ozonun parçalanma ve toksisite üzerindeki etkisinin araştırılması gerekliliği de ortaya konmuştur [34].

Carlos ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, MTX gideriminde 3 farklı ileri oksidasyon prosesi aynı işletme şartları altında uygulanarak test edilmiştir. Çalışmada MTX, kapalı şişe testinde kısmen biyolojik olarak parçalanmıştır. MTX bütün reaksiyonlardan kolayca elimine edilebilsede kalıcı dönüşüm ürünlerinin oluşmasıyla sonuçlanan deneylerin hiçbirinde tamamen mineralizasyon elde edilememiştir. Çalışmada $UV/H_2O_2$, $UV/Fe^{2+}/H_2O_2$ ve $UV/TiO_2$ olmak üzere üç farklı ileri oksidasyon prosesleri uygulanmıştır. Işınlama, civalı orta basınçlı lamba ile 256 dakika boyunca gerçekleştirilirken, analitik izleme LC-UV-MS / MS ve Çözünmüş organik karbon analizi ile gerçekleştirilmiştir. $UV/Fe^{2+}/H_2O_2$ arıtımı uygulanmasıyla MTX'in en yüksek mineralizasyon değerlerine ulaşılmıştır ve kolayca arıtılmıştır. En düşük sonuç $UV/H_2O_2$ reaksiyonlarından kaynaklanmıştır. $UV/H_2O_2$ arıtımının uygulanmasıyla az sayıda biyolojik olarak parçalanabilir dönüşüm ürünleri oluşmuştur. Bununla birlikte aynı arıtım sonuçları daha az toksik dönüşüm ürünleri oluşturarak MTX'in toksisitesinde azalmaya neden olmuştur.

Fotokatalitik arıtmada sadece belirli bir zaman noktasından sonra (64 dk'da) mineralizasyon derecesinde az bir artışa ulaşılmıştır. Fotokatalitik karışımlar ana bileşikten daha fazla dayanıklı olduğu için $UV/H_2O_2$ prosesinin iyi bir ön arıtma seçeneği olmadığı gösterilmiştir. Ancak aynı proses MTX'in toksisitesini 256 dk'dan sonra önemli ölçüde azaltmıştır. Bu azalma avantaj olarak görülürken oluşan ara ürünlerin kalıcılığı ise açıkça dezavantaj olarak görülmüştür. Bu çalışma sonucunda gerçek uygulamalarda yüksek debili atık suların geleceği göz önüne alınarak uzun arıtma sürelerinin verimli olmadığı tespit edilmiştir [29].

# 4. FARMASÖTİK ATIK SULARIN ARITILMASINDA KULLANILAN ELEKTROKİMYASAL TEKNOLOJİLER

## 4.1. Elektrooksidasyon

İleri oksidasyon prosesleri toksik ve kalıcı organik kirleticileri sudan uzaklaştırmak için etkili arıtma prosesleri olarak bilinmektedir. Organik kirlilikleri gidermek için yüksek oksidasyon /mineralizasyon verimi nedeniyle çeşitli ileri oksidasyon prosesleri geliştirilmiştir. Elektroksidasyon prosesinde temel ilke çözünmeyen ve kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip elektrotlar kullanılarak organik maddeleri $CO_2$, su ve inorganik iyonlara kadar mineralize edebilen hidroksil radikallerinin elektrokimyasal olarak yerinde üretilmesi esasına dayanmaktadır [35].

Kimyasal koagülasyon, biyolojik arıtma ya da UV ile oksidasyon gibi geleneksel arıtma teknikleri bazı toksik organik kirleticiler karşısında etkili olamamaktadır. Elektrooksidasyon gibi elektrokimyasal yöntemler bu tip kirleticilerin giderimi açısından son derece etkili olmaktadırlar. Elektrokimyasal oksidasyon, anot olarak grafit, Pt, $TiO_2$, $IrO_2$, $PbO_2$, bir çok titanyum esaslı alaşım, yakın zamanda, bor katkılı elmas gibi elektrotların aracılığıyla uygun elektrolit ortamında (tipik olarak NaCl) atık sulardan bir çok organik kirleticinin gideriminde ve içme suyu dezenfeksiyonunda uygulanmaktadır [36], [37].

Elektrooksidasyon proseslerinde, Pt, $PbO_2$, katıkılı $PbO_2$, katkılı $SnO_2$, ve $IrO_2$ gibi geleneksel elektrotlar anodik oksidasyon için kullanılmıştır, fakat bu elektrotların zayıf hidroksil radikallerini daha fazla üretmesinde dolayı organiklerin mineralizasyon verimi düşük olmuştur. Bundan dolayı araştırmacılar daha kararlı olan anotlar kullanılarak elektrooksidasyon prosesi ile kalıcı organik bileşiklerin giderilme çalışmaları üzerinde yoğunlaşmaktadırlar. [27].

### 4.1.1. Elektrooksidasyon Teorisi

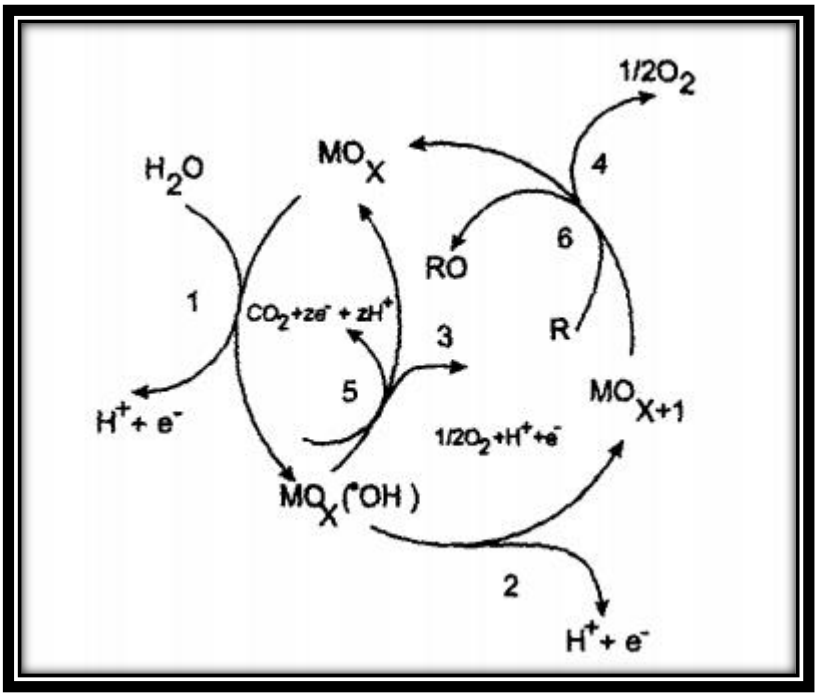
Hidroksil radikallerinin egemen olduğu elektrooksidasyon reaksiyonu için reaksiyon hızı belirlenirken eğer reaksiyon yüksek serbest enerji ya da yüksek elektrik potansiyeline sahipse reaksiyonun oluşma ihtimali çok yüksektir ve termodinamik olarak elverişli olduğu düşünülmektedir. Çevresel uygulamalarda uygun olan yaygın oksidanlar için oksidasyon potansiyelleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Tablo 4.1'de görülebileceği üzere, hidroksil radikalinin ($OH^{\cdot}$) oksitlenme potansiyeli 2.33 Volt'tur. Hidroksil radikalleri kısa ömürlü, son derece güçlü bir oksitleyici maddelerdir. Güçlü oksitleyici maddeler oldukları için, hidroksil radikalleri organik bileşiklerle üç mekanizma ile reaksiyona girerler. Bu mekanizmalar; hidrojenin ayrılması, elektron transferi ve hidroksil bağlanması (hidroksilasyon) dur. Termodinamik açıdan bakıldığında, oksidasyon potansiyeli ne kadar yüksek olursa oksidan türleri o kadar yüksek olacaktır [38].

Tablo 4.1: Su ve Atık su için Kimyasal Reaktiflerin Oksidasyon- Redüksiyon potansiyelleri.

| **Reaksiyon** | **Potansiyel (Volt)** $E^0$ **(25 $^0$C 'de)** |
|---|---|
| $F_2 + 2e = 2F^-$ | 2.87 |
| $OH^{\bullet} + H^+ + e^- = H_2O$ | 2.33 |
| $O_3 + 2H^+ + 2e = O_2 + H_2O$ | 2.07 |
| $H_2O_2 + 2H^+ + 2e = 2H_2O_2$ (acid) | 1.76 |
| $MnO_4^- + 4H^+ + 3e = MnO_2 + 2H_2O$ | 1.68 |
| $HClO_2 + 3H^+ + 4e = Cl^- + 2H_2O$ | 1.57 |
| $MnO_4^- + 8H^+ + 5e = Mn^{2+} + 4H_2O$ | 1.49 |
| $HOCl + H^+ + 2e = Cl^- + H_2O$ | 1.49 |
| $Cl_2 + 2e = 2\ Cl^-$ | 1.36 |
| $HOBr + H^+ + 2e = Br^- + H_2O$ | 1.33 |
| $O_3 + H_2O + 2e = O_2 + 2\ OH^-$ | 1.24 |
| $ClO_2$ (gas) $+ e = ClO_2^-$ | 1.15 |
| $Br_2 + 2e = 2Br^-$ | 1.07 |
| $HOI + H^+ + 2e = I^- + H_2O$ | 0.99 |
| $ClO_2$ (aq.) $+ e = ClO_2^-$ | 0.95 |
| $ClO^- + 2H_2O + 2e = Cl^- + 2OH^-$ | 0.9 |
| $H_2O_2 + 2H_3O + 2e = 4H_2O$ (basic) | 0.87 |
| $ClO_2^- + 2H_2O + 4e = Cl^- + 4OH^-$ | 0.78 |
| $OBr^- + H_2O + 2e = Br^- + 4OH^-$ | 0.70 |
| $I_2 + 2e = 2\ I^-$ | 0.54 |
| $I_3 + 2e = 3\ I^-$ | 0.53 |
| $OI^- + H_2O + 2e = I^- + 2OH^-$ | 0.49 |
| $O_2 + 2H_2O + 4e = 4OH^-$ | 0.40 |

### 4.1.2. Elektrooksidasyon Prosesinde Oluşan Kimyasal Reaksiyonlar

Organik maddenin elektrokimyasal olarak indirgenmesi iki mekanizma ile sağlanmaktadır: (a) kirleticilerin anot yüzeyine adsorplandığı ve anodik elektron transfer reaksiyonları ile parçalandığı doğrudan anodik oksidasyon ve (b) elektrokimyasal olarak oluşan oksidanlarla, bulk solüsyon içerisinde dolaylı oksidasyon; bu tarz oksidanlar klor, hipoklorit, hidroksil radikalleri, ozon ve hidrojen peroksit gibi oksidanları içermektedir. Organik kirleticilerin doğrudan oksidasyon hızı, anotta gerçekleşen, organik bileşiklerin difüzyon hızına ve anodun katalitik aktivitesine bağlıdır. Doğrudan anodik oksidasyon elektrokimyasal dönüşüm ve elektrokimyasal parçalanma olarak iki farklı yolla gerçekleştirilir [39].




Şekil 4.1: Elektrokimyasal dönüşüm ve Elektrokimyasal parçalanma yolu.

Elektrooksidasyon prosesinde, aktif oksijenin iki oksit türü elektroliz süresince anot yüzeyinde elektrokimyasal olarak üretilebilir ($MO_x$). Birisi kimyasal adsorplanmış aktif oksijendir ($MO_{x+1}$) ve elektrokimyasal dönüşümden sorumludur. Diğeri elektrokimyasal parçalanmadan sorumlu olan fiziksel olarak adsorplanmış oksijendir (·OH).

$$R + MO_{x+1} \rightarrow RO + MO_X \quad (4.1)$$

$$R + MO_x(\cdot OH)_Z \rightarrow CO_2 + zH^+ + ze + MO_x \quad (4.2)$$

Burada; R, organik bileşikler; n, anot yüzeyinde adsorbe edilmiş olan ·OH'ın sayısıdır [40]. Dolaylı yoldan oksidasyonda serbest radikallerin oluşumu söz konusudur. Radikal zincir reaksiyonu hidrojen atomunun ayrılması ile başlar [41]. Bu radikal zincir reaksiyonları aşağıdaki gibidir.

$$RH + \cdot OH \rightarrow H_2O + R\cdot \quad (4.3)$$

$$2\cdot OH \rightarrow H_2O_2 \quad (4.4)$$

$$\cdot R + H_2O_2 \rightarrow ROH + \cdot OH \quad (4.5)$$

$$\cdot R + O_2 \rightarrow ROO\cdot \quad (4.6)$$

$$ROO\cdot + RH \rightarrow ROOH + R\cdot \quad (4.7)$$

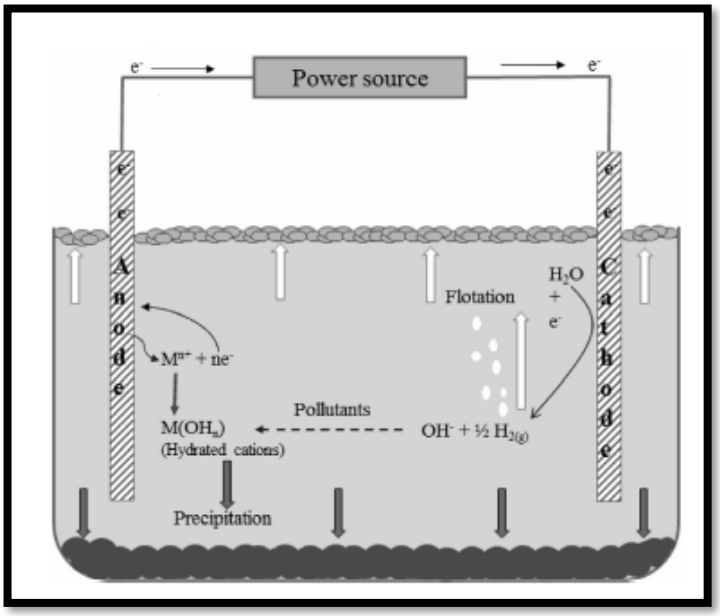
### 4.1.3. Elektrooksidasyon Prosesine Etki Eden Faktörler

Elektrooksidasyon prosesi, düşük miktarlardaki kirleticileri gidermek için uygun bir ileri oksidasyon prosesidir. Elektrooksidasyon prosesi, çevreye uyumluluk, çok yönlülük, enerji verimliliği, güvenlik, seçicilik, otomasyona uygunluk ve maliyet etkinliği gibi bazı avantajlar sunmaktadır. Bununla birlikte elektrooksidasyon prosesinin etkinliği, elektrot malzemelerine, destekleyici elektrolit tipine, akım yoğunluğu, atık su kompozisyonuna da bağlıdır. Yüksek performanslı anot materyalleri kullanılarak proseste yüksek verimlilik sağlayabilmekte ve işletme maliyetini düşürebilmektedir [42].

## 4.2. Elektrokoagülasyon

Elektrokoagülasyon (EK), çözeltiye iyon sağlamak için tüketilen elektrotları kullanan ve süspanse edilmiş, emülsiyon haline getirilmiş veya çözünmüş kirleticilerin bir araya getirilmesine izin veren bir sistemdir. Koagülasyon ürünleri yerinde ve üç farklı aşamada üretilebilir. Bunlar; a) Çözünen elektrotun elektrolitik oksidasyonu ile koagülantların oluşumu, b) kirleticilerin ve parçacık süspansiyonunun destabilizasyonu ve emülsiyonların kırılması, c) flokları oluşturmak için destabilize olmuş fazların bir araya toplanmasıdır. Çözeltide bulunan kirleticiler ya kimyasal reaksiyonlar ve çökeltme ile veya elektrot korozyonu vasıtasıyla üretilen kolloidal malzemelere fiziksel ve kimyasal olarak tutunarak arıtılırlar. Koagülant partikülleri katotta gelişen $H_2$ kabarcıklarına bağlandığında sıvı fazdan çökelme veya elektroflotasyonla ayrılabilmektedir. Şekil 4.2'de temel elektrokoagülasyon prosesi verilmiştir [43].

Kimyasal koagülasyondan farklı olarak, EK prosesinde koagülant uygun anot materyali kullanılarak elektrolitik oksidasyonu sonucunda oluşur. EK'de oluşan floklar, koagülasyonda oluşan floklara göre daha az su içeriğine ve düşük dirence sahiptirler [44].




Şekil 4.2: İki Elektrottan oluşan Kesikli Elektokoagülasyon hücresi.

Demir ve alüminyum ucuz, kolayca uygulanabilir ve etkili olmasından dolayı elektrokoagülasyon prosesinde en çok kullanılan elektrot malzemeleridir. Demir elektrot, EK prosesinde anot olarak kullanıldığında $Fe^{+2}$, anottaki demir oksidasyonundan dolayı çözülerek çözeltiye geçer ve $Fe(OH)_2$, $Fe(OH)_3$ gibi demir hidroksit flokları oluşur. Oluşan $Fe(OH)_2$, $Fe(OH)_3$ flokları, kolloidler, iyonik türler, dağınık partiküller için güçlü çekim kuvvetine sahiptir ve daha büyük partiküller üreten flokülasyona neden olurlar. Çözeltide pH'a bağlı olarak $Fe^{+3}$ iyonları da mevcut olabilir ve çözünmeyen farklı hidroksit kompleksleri oluşturabilir. EK'de kullanılan elektrotlardan bir diğeri olan Alüminyum anodun elektrolitik çözünmesiyle düşük pH'da $Al^{+3}$ve $Al(OH)_2^+$ oluşmaktadır. Bunlar uygun pH değerlerinde önce $Al(OH)_3$'e ve sonuçta $Al(OH)_3$'e polimerleşmektedir. Çözeltinin pH'ına bağlı olarak $Al(OH)^{2+}$, $Al_2(OH)_2^{4+}$ ve $Al(OH)_4^-$ gibi diğer iyonik türler ortamda bulunabilir [43].

Elektrokoagülasyon, klasik arıtma yöntemleriyle karşılaştırıldığında yüksek giderim verimi, uygulanmasının kolay olması, maliyet verimliliği, prosesin tamamen otomasyona uygunluğu gibi özelliklere sahiptir [45].

### 4.2.1. Elektrokoagülasyon Prosesinde Oluşan Kimyasal Reaksiyonlar

Metal hidroksitlerin üretimi için, çözeltinin pH'ına bağlı olarak iki farklı mekanizma tanımlanmıştır. Demir ve alüminyum elektrotlarda gerçekleşen reaksiyonlar aşağıdaki gibidir [43].

- Mekanizma 1 (asidik ortam)

Anot:

$$Fe(s) \rightarrow Fe^{2+}(aq) + 2e^- \quad (4.8)$$

$$Al(s) \rightarrow Al^{3+}(aq) + 3e^- \quad (4.9)$$

- Çözeltide:

$$4Fe^{2+}(aq) + 10H_2O(l) + O_2(g) \rightarrow 4Fe(OH)_3(s) + 8H^+(aq) \quad (4.10)$$

$$Al^{3+}(aq) + 3H_2O(l) \rightarrow Al(OH)_3(s) + 3H^+(aq) \quad (4.11)$$

Katot:

$$2H^{+}(aq)+2e^{-}\rightarrow H_2(g) \quad (4.12)$$

- Mekanizma 2 (alkali ortam)

Anot: Eşitlik (4.8) ve (4.9)

- Çözeltide:

$$Fe^{2+}(aq) + 2OH^{-}(aq) \rightarrow Fe(OH)_2(s) \quad (4.13)$$

$$Al^{3+}(aq) + 3OH^{-}(aq) \rightarrow Al(OH)_3(s) \quad (4.14)$$

Katot:

$$2H_2O(l) + 2e^{-} \rightarrow 2OH^{-}(aq) + H_2(g) \quad (4.15)$$

## 4.3. Elektrofenton

Fenton reaksiyonu, $H_2O_2$ ve $Fe^{+2}$ arasında elektron transferine dayanmaktadır. $H_2O_2$ ve $Fe^{+2}$'nın karışımı oldukça güçlü oksitleyici türlerden olan hidroksil radikallerini üretir. Organik bileşiklerin yokluğunda fenton serbest radikal mekanizması esas olarak aşağıdaki reaksiyon dizisini içerir.

$$Fe^{2+}(aq) + H_2O_2(l) \rightarrow Fe^{3+}(aq) + HO\bullet(aq) + OH^{-}(aq) \quad (4.16)$$

$$Fe^{3+}(aq) + H_2O_2\ (l) \rightarrow Fe^{2+}(aq) + HO\bullet_2(aq) + H^{+}(aq) \quad (4.17)$$

$$HO\bullet(aq) + H_2O_2\ (l) \rightarrow HO\bullet_2(aq) + H_2O(l) \quad (4.18)$$

$$HO\bullet(aq) + Fe^{2+}\ (aq) \rightarrow Fe^{3+}(aq) + OH^{-}(aq) \quad (4.19)$$

$$Fe^{3+}(aq) + HO\bullet_2(aq) \rightarrow Fe^{2+}\ (aq) + O_2H^{+}(aq) \quad (4.20)$$

$$Fe^{2+}\ (aq) + HO\bullet_2(aq) + H^{+}(aq) \rightarrow Fe^{3+}(aq) + H_2O_2(l) \quad (4.21)$$

$$2HO\bullet_2(aq) \rightarrow H_2O_2\ (l) + O_2(g) \quad (4.22)$$

Atıksu arıtımı için kullanılan fenton prosesi, $H_2O_2$ ve Fe (II) tuzu gibi fenton reaktiflerinin atık suya ilave edilmesini içerir.

Fenton prosesi sırasında $Fe^{3+}$, demir oksihidroksit formunda özellikle yüksek pH'da çökeldiğinden demir çamurunun üretilmesine neden olmaktadır. Ortaya çıkan çamurun uygun bir şekilde bertaraf edilmesi gerekmektedir. Çamur gibi dezavantajların üstesinden gelmek için elektrokimyasal fenton reaksiyonuna dayanan ve Elektro-fenton (EF) olarak bilinen bir oksidasyon yöntemi ortaya çıkmıştır. EF prosesinde organik bileşiklerin oksidasyonu, fenton reaksiyonu ile üretilen hidroksil radikali vasıtasıyla dolaylı elektrokimyasal oksidasyon ile gerçekleşir. Prosesteki $H_2O_2$ ve $Fe^{2+}$'nin her ikisi de yerinde ve elektokimyasal olarak üretilir. EF prosesinde farklı konfigürasyonlar uygulanabilir. Bu konfigürasyonlardan bazıları, demir iyonu dışarıdan eklenir ve $H_2O_2$ ve $Fe^{2+}$ katotta eş zamanlı olarak üretilir ya da $H_2O_2$ dışarıdan eklenir ve demir kaynağı olarak zamanla çözünen demir anot kullanılır. EF prosesi sırasında hidroksil radikalleri yüksek oksijenli aşırı gerilim anotun yüzeyinde üretilir. Katottaki $Fe^{2+}$'nin sürekli olarak tekrardan üretilmesi nedeniyle hidroksil radikallerinin üretimi artar ve demir çamurunun üretimi önemli ölçüde azalacaktır [43].

### 4.3.1. Elektrofenton Prosesinde Oluşan Kimyasal Reaksiyonlar

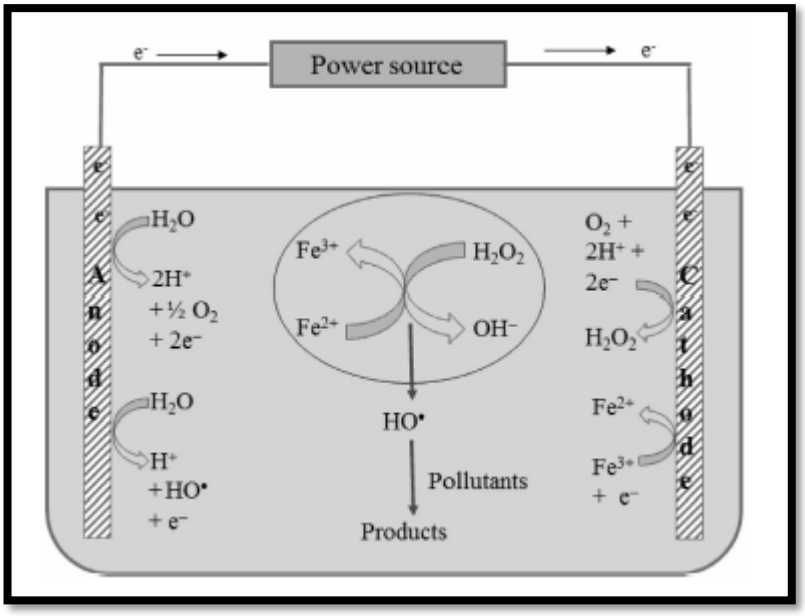
Elektrofenton prosesi asidik ortamda (pH= 3) katotta $O_2$ indirgenmesi ile fenton reaktifi $Fe^{2+}$/ $H_2O_2$ üreten elektrokimyasal bir prosestir. Elektrokimyasal olarak üretilen $H_2O_2$ türleri eklenen $Fe^{2+}$ iyonlarıyla reaksiyona girerek hidroksil radikalleri (HO•) üretir. Bununla birlikte $Fe^{2+}$ iyonları esas olarak $Fe^{3+}$ iyonlarının katodik indirgenmesi ile yeniden üretilir [46].

$$O_2(g) + 2H^+(aq) + 2e^- \rightarrow H_2O_2(l) \quad (4.23)$$

$$H_2O(l) \rightarrow HO\bullet(aq) + H^+(aq) + e^- \quad (4.24)$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + HO\bullet \quad (4.25)$$

$$Fe^{3+}(aq) + e^- \rightarrow Fe^{2+}(aq) \quad (4.26)$$




Şekil 4.3: EF prosesinde gerçekleşen ana reaksiyonların şematik gösterimi.

Çözeltinin pH'ına bağlı olarak elektrokoagülasyon ile elektrofenton $Fe^{2+}$ ve $Fe^{3+}$ 'ün $Fe(OH)_n$ türlerine dönüştürüldüğü mekanizma ile aynı anda oluşabilir ve kirleticiler elektrostatik çekim veya kompleksleşme reaksiyonları ile giderilebilir. Literatüre göre EK prosesinin EF ile eş zamanlı oluşması için pH 4 ile 6 arasında ayarlanmalıdır. Anot ve katot seçimi EF prosesinde önemli adımlardan biridir. EF prosesinde Pt iyi iletkenliği, yüksek potansiyellerde ve oldukça korozif ortamlarda bile kimyasal stabilitesi nedeniyle en çok kullanılan anot materyalinden biridir. Katot olarak karbon, karbon PTFE, paslanmaz çelik gibi malzemeler kullanılır [43].

# 5. MATERYAL VE METOT

## 5.1. Materyal

### 5.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Bu çalışma boyunca elektrooksidasyon deneyleri, European pharmacopoeia firmasından temin edilen Metotreksat (≥99% (HPLC)) etken maddesinin sentetik olarak hazırlanan çözeltileri ile gerçekleştirilmiştir. Elektrooksidasyon deneyleri boyunca destekleyici elektrolit olarak $Na_2SO_4$ kullanılmıştır. Bunun nedeni ise NaCl kullanımıyla toksik organoklorlu maddelerin yan ürün olarak oluşabileceği sorunudur [47]. Bu yüzden bu çalışmada destekleyici elektrolit olarak $Na_2SO_4$ kullanılmıştır. pH'ın giderim verimine etkisinin incelenmesi için yapılan deneylerde seyreltik (%20'lik) $H_2SO_4$ ve (%20'lik) NaOH kullanılmıştır.

### 5.1.2. Çözeltilerin Hazırlanması

Deneylerde 500µg/L ve 10 mg/L olmak üzere Metotreksat'ın 2 farklı konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlanmıştır. Deneyler boyunca gerekli olan iletkenliği sağlamak amacıyla yardımcı elektrolit olan $Na_2SO_4$ 100, 200 ve 300 mg/L olmak üzere üç farklı konsantrasyonda hazırlanmıştır. Deneysel çalışmalarda kullanılan bütün çözeltiler ultra saf su ile hazırlanmıştır.

### 5.1.3. Kullanılan Cihaz, Araç ve Gereçler

Metotreksat etken maddesinin ve $Na_2SO_4$ yardımcı elektrolitinin tartımında OHAUS marka Hassas Terazi kullanılmıştır.

Çözeltilerin hazırlanmasında deiyonize su temin edebilmek için ELGA marka Ultra Saf Su Cihazı kullanılmıştır.

Hazırlanan çözeltilerin pH, iletkenlik ve ORP gibi parametrelerin ölçümünde Hach-Lange marka Multimetre Cihazı kullanılmıştır.

Çözeltilerin karıştırılmasında Heidolph marka Manyetik Karıştırıcı kullanılmıştır.

Elektrooksidasyon deneylerinin gerçekleştirilmesi için DC POWER SUPPLY RXN 305 ve TT T-ECHI-C RXN-3010D marka güç kaynakları kullanılmıştır.

Siklik voltamogram analizleri CH Insturements Electrochemical Analyzer potansiyostat ile gerçekleştirilmiştir.

Elektrooksidasyon deneyleri, anot olarak Fransa'dan temin edilen 8 farklı KMO ve BKE elektrot, katot olarak ise Paslanmaz Çelik elektrot kullanılarak yürütülmüştür. KMO elektrot materyalleri olarak Ti/$IrO_2$-Ru, Ti/$IrO_2$-$Ta_2O_5$, Pt/Ti, Ti/$Ta_2O_5$-$SnO_2$-$IrO_2$, Ti/Ru, Ti/$IrO_2$-Ru (EC 300), Ti/$RuO_2$, Ti-$SnO_2$/Pt kullanılmıştır.

Etken madde konsantrasyonları Thermo Scientific TSQ Access Max Ultimate 3000 HPLC markalı (Triple Quadrupole) LC/MS-MS (Likit kromatografi-tandem kütle spektrometre) ile tespit edilmiştir.

Sürekli Sistem Deneylerinde WaterDiam (Fransa) marka BKE modülü kullanılmıştır.

Elektrooksidasyon deneyleri çalışmalarında numune alınmasında 20 ve 100 ml'lik plastik steril enjektörler kullanılmıştır.

Deney sırasında alınan numunelerde 0,45 µm gözenek çaplı Chromafil Cellulose Acetat 45/25 marka filtreler kullanılarak filtreden geçirilmiştir.

Sürekli sistem elektrooksidasyon deneylerinde Metotreksat numunesini pompalamak için Heidolph Pumpdrive 5001 marka peristaltik pompa kullanılmıştır.

## 5.2. Metot

### 5.2.1. Deneysel Çalışma Düzenekleri

#### 5.2.1.1. Kesikli Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği

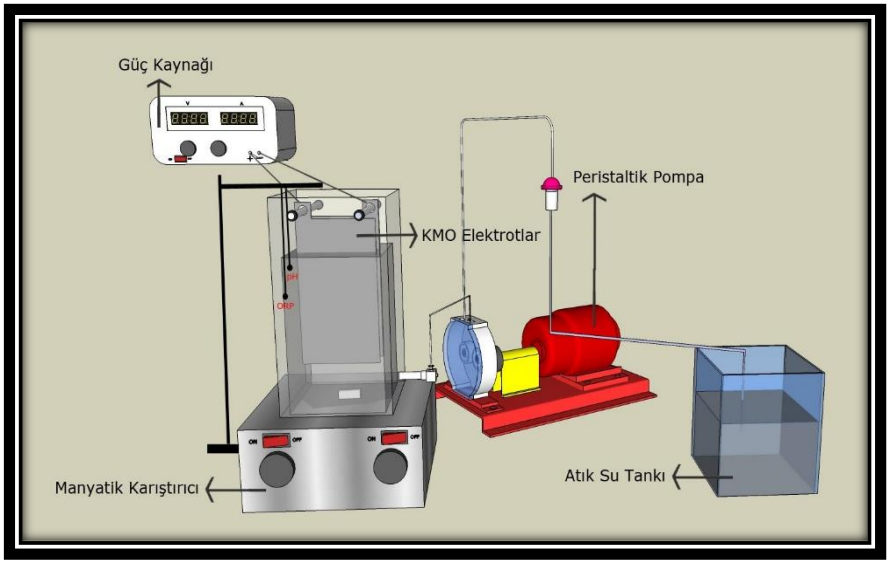
Organik kirlilikleri parçalamak için kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip BKE ve KMO elektrotları kullanılarak uygulanan elektrokimyasal oksidasyon metodu, uygulanmasının kolay olması, yüksek akım verimi ve çevresel uyumu nedeniyle oldukça etkili bir prosestir.

Kesikli sistem elektrooksidasyon deneyleri, Metotreksat etken maddesinin 2 farklı konsantrasyonunda (500µg/L ve 10 mg/L) hazırlanan çözeltiler ile yürütülmüştür. İlk olarak ön deneylerde, düşük olan konsantrasyonda (500µg/L) sentetik olarak hazırlanmış etken madde içeren solüsyon reaktöre doldurulduktan sonra elektrotlar, aradaki mesafe 0.5 cm olacak şekilde (2 anot 2 katot) reaktöre yerleştirilmiş ve güç kaynağına bağlanmıştır.

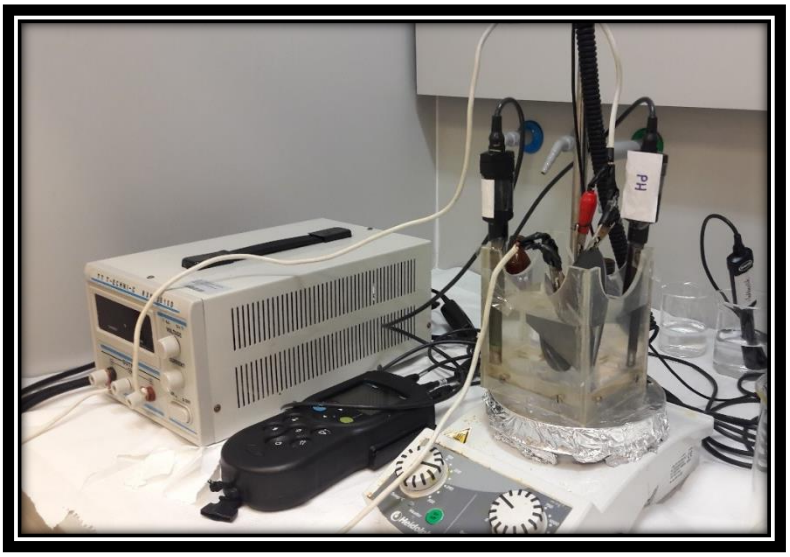
Elektrooksidasyon deneylerinin gerçekleştiği kesikli sistem deney düzeneği Şekil 5.1'deki gibidir. KMO elektrotlar ile yapılan elektrooksidasyon deneylerinde 7,5 cm uzunluğunda, 6,5 cm genişliğinde ve 11 cm yüksekliğinde pleksiglastan yapılmış 350 mL'lik bir reaktör kullanılmıştır. Bu reaktörde 2 adet anot, 2 adet paslanmaz çelik katot olmak üzere 4 adet monopolar paralel bağlı elektrot kullanılmıştır.

BKE elektrot ile yapılan elektrooksidasyon deneylerinde 9,5 cm uzunluğunda, 8,5 cm genişliğinde ve 10 cm yüksekliğinde pleksiglastan yapılmış 400 mL'lik bir reaktör kullanılmıştır. Bu reaktörde ise 2 adet elektrot kullanılmıştır.

Her iki reaktörde katot olarak paslanmaz çelik kullanılmıştır. Reaktördeki sentetik atık su manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Kesikli sistem elektrooksidasyon deneyleri için reaktördeki karıştırma hızı 120 rpm olarak belirlenmiştir. Deneylere başlamadan önce iletkenlik ölçülmüştür.




Şekil 5.1: KMO Elektrotlar ile yapılan Kesikli Sistem Deney Düzeneği.




Şekil 5.2: BKE Elektrot ile yapılan Kesikli Sistem Deney Düzeneği.

Şekil 5.3: KMO Elektrotların kullanıldığı Kesikli Sistem Deney Düzeneği.

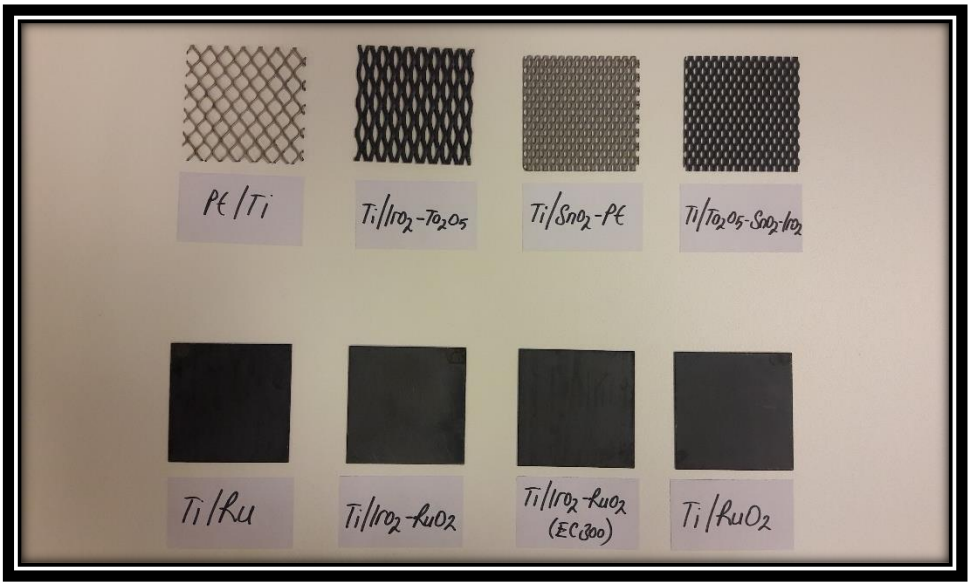
Şekil 5.4: Deneylerde kullanılan Paslanmaz Çelik Katot Elektrot.

Elektrooksidasyon deneylerinde kullanılan KMO'lar tel, plaka ve delikli olmak üzere üç tiptedir. KMO Elektrotların tipi ve alanları aşağıdaki Tablo 5.1'deki gibidir.

Tablo 5.1: KMO elektrotların Alan Tipi ve Alan Hesabı.

| Elektrot | Tipi | Alanı ($cm^2$) |
|---|---|---|
| Pt/Ti | Tel | 34,94 |
| $Ti/RuO_2$ | Plaka | 77,18 |
| Ti/Ru | Plaka | 77,18 |
| $Ti/IrO_2$-$Ta_2O_5$ | Delikli | 38,6 |
| $Ti/IrO_2$-$RuO_2$ | Plaka | 77,18 |
| $Ti/IrO_2$-Ru (EC-300) | Plaka | 77,18 |
| Ti-$SnO_2$/Pt | Delikli | 38,6 |
| $Ti/Ta_2O_5$-$SnO_2$-$IrO_2$ | Delikli | 38,6 |
| BKE | Plaka | 49,06 |

Bu çalışma kapsamında, $Ti/IrO_2$-Ru, $Ti/IrO_2$-$Ta_2O_5$, Pt/Ti, $Ti/Ta_2O_5$-$SnO_2$-$IrO_2$, Ti/Ru, $Ti/IrO_2$-Ru (EC-300), $Ti/RuO_2$, $SnO_2$/Pt gibi 8 adet KMO ve BKE elektrotları kullanılarak Metotreksat etken maddesinin elektoroksidasyon prosesi ile arıtılma deneyleri yürütülmüştür. Yapılan bu ön deneyler ile, her bir elektrot materyali için sabit işletme şartlarında (pH, akım yoğunluğu, akış hızı vs.) en verimli KMO elektrot materyali belirlenmeye çalışılmıştır. Daha sonra belirlenen en verimli elektrot materyali ile deneyler yürütülmüştür. Aşağıdaki Şekil 5.5'de deneylerde kullanılan KMO elektrotlar gösterilmiştir.




Şekil 5.5: Kesikli Sistem Deneylerinde Kullanılan KMO Elektrotlar.

BKE elektrotlar, yüksek sıcaklıkta kimyasal buhar biriktirme yöntemi ile oluşturulmuş polikristal elmastan yapılmıştır. BKE elektrotlar, önemli kimyasal, elektrokimyasal ve mekanik stabiliteye sahip olması, iletkenliklerinin iyi olması, çok yüksek akım verimleriyle yüksek mineralizasyon oranlarına ulaşması, hem anot hem de katot olarak başarılı bir şekilde kullanılması ve uzun ömürlü olması gibi sebeplerden dolayı elektrot materyali olarak kullanılması önem kazanmıştır. BKE elektrotların en önemli özelliği diğer elektrot materyalleri ile karşılaştırıldığında geniş çalışma penceresine sahip olmasıdır. Katodik polarizasyonda, -1.5 V'tan başlayabilmekte ve anodik polarizasyonda 3 V'a ulaşabilmektedir [48].

BKE elektrotlar, elektro-oksidasyon prosesinde kullanılan diğer elektrot materyallerine göre çok daha yüksek aşırı gerilim (overpotential) göstermektedirler. Bunun anlamı adsorblanan $OH^{\cdot}$ konsantrasyonunun çok daha fazla olması ve kirleticilerin daha çabuk bir şekilde oksidiyonunun sağlanmasıdır [36]. Şekil 5.6'da deneylerde kullanılan BKE elektrodu, Tablo 5.2'de ise BKE elektrodunun özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 5.2: BKE Elektrodun Özellikleri.

| Substrat | | Elmas kaplama | |
|---|---|---|---|
| Materyal | p-silikon, 100 mΩ.cm, 2 mm kalınlık | Kalınlık | 2 µm |
| Çap | 100 mm | Dayanıklılık | 100-150 mΩ.cm |
| Elektrot yüzeyi | 70 $cm^2$ | Katkı | Bor |

Şekil 5.6: Deneylerde kullanılan BKE Elektrot.

Ön deneylerde BKE ve KMO elektrotlar arasından en verimlisini belirlemek için sabit işletme şartlarında (200 mg/L $Na_2SO_4$, doğal pH ve 30 mA/$cm^2$ akım yoğunluğunda) çalışılmıştır. Deneylerde uygulanacak akım her bir elektrotun alanına göre hesaplanmıştır.

Deneyler KMO elektrotlar için proses süresi 30 dakika olarak belirlenmiştir. Deneylerde proses süresince pH ve voltaj değişimi izlenmiştir. Daha sonra LC-MS MS cihazı ile numunelerde etken madde giderim konsantrasyonu analiz edilerek her bir KMO elektrot için giderim oranları belirlenmiştir. Bu şekilde yapılan ön deneyler ile Metotreksat'ın giderim verimi için KMO elektrotlar arasından en verimli olanı seçilmiştir.

Bu çalışma kapsamında, akım yoğunluğunun, elektrolit konsantrasyonunun, başlangıç pH'sının ve başlangıç etken madde konsantrasyonun Metotreksat'ın giderim verimi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla en verimli KMO ve BDD elektrot ile;

- 15, 30 ve 45 mA/cm$^2$ olmak üzere 3 farklı akım yoğunluğunda,
- $Na_2SO_4$'ın üç farklı elektrolit konsantrasyonunda (100, 200 ve 300 mg/L)
- 4, 9 ve orijinal pH olmak üzere 3 farklı pH aralıklarında,
- 0,5 ve 10 mg/L olmak üzere 2 farklı etken madde konsantrasyonlarında deneyler yürütülmüştür.

Akım yoğunluğu aşağıdaki Eşitlik (5.1) yardımıyla hesaplanmıştır.

$$Akım\ Yoğunluğu\ \left(\frac{mA}{cm2}\right) = \frac{Akım}{Elektrot\ Alanı} \tag{5.1}$$

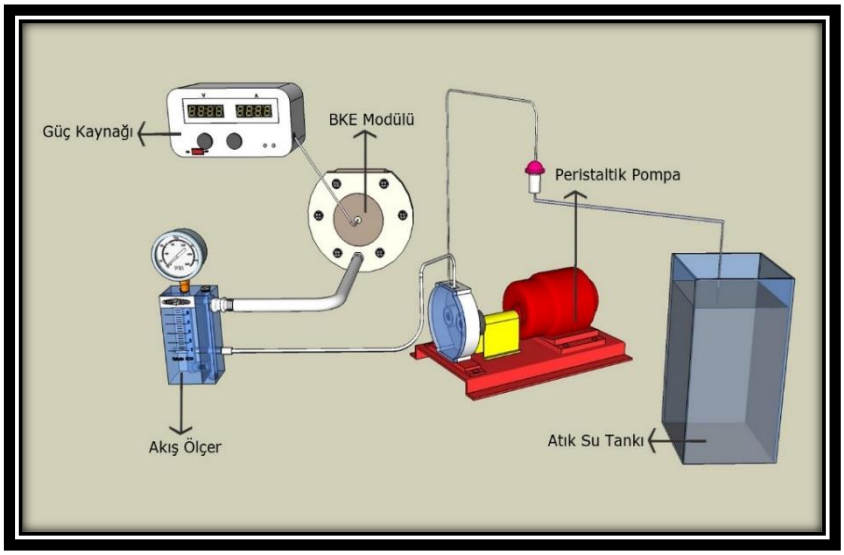
Deneylerde MTX'in giderim verimi belirli zaman aralıklarında alınan numunenin LC-MS/MS cihazında analizi sonucu elde edilen konsantrasyonun başlangıç MTX çözeltisinin konsantrasyonuna bölünmesiyle bulunmuştur.

Metotreksat'ın elektrooksidayon deneyleri, reaktörün ışık almasını önlemek amacıyla alüminyum folyoyla kaplanarak sürdürülmüştür. Deneylerin karanlık ortamda yürütülmesinin sebebi Metotreksat'ın yapısının ışıktan etkilenerek bozunmasıdır.

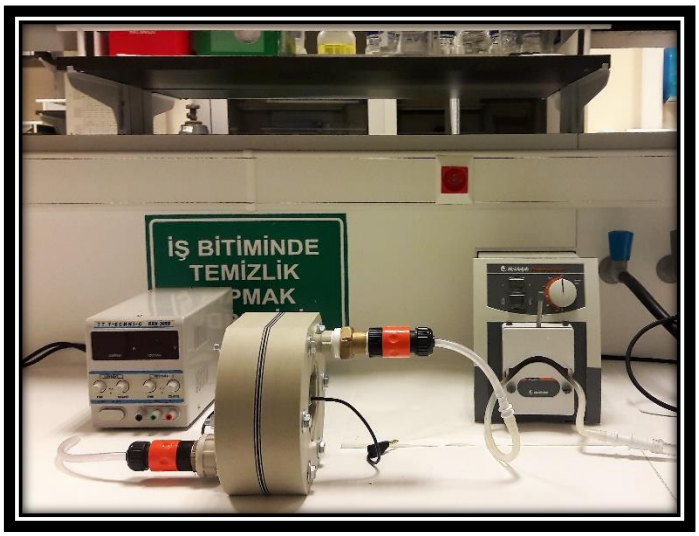
Şekil 5.7: Metotreksat'ın Kesiki Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği.

### 5.2.1.2. Sürekli Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği

Sürekli sistem ile gerçekleştirilen elektoroksidasyon deneylerinde anot ve katot olarak BKE elektrot kullanılmıştır. Bu sistemde 500µg/L Metotreksat etken madde solüsyonu kullanılmıştır. Bu deneylerde elektrolit konsantrasyonu 300 mg/L olarak belirlenmiştir. 10 dk'lık proses süresince ve 12,35 alıkonma zamanında, peristaltik pompa 2,04 L/sa'lik debide çalıştırılarak deneyler yürütülmüştür. Zamana bağlı olarak alınan numunelerin pH ve voltajları izlenmiştir.




Şekil 5.8: BKE elektrotlar ile Sürekli Sistem Elektrooksidasyon Deney Düzeneği.




Şekil 5.9: Sürekli Sistem Deney Düzeneği.

### 5.2.2. Analitik Ölçüm Yöntemleri

#### 5.2.2.1. pH, ORP ve İletkenlik Ölçümleri

Hazırlana numunelerin pH, İletkenlik ve ORP gibi parametreleri Hach-Lange marka Multimetre Cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

#### 5.2.2.2. Siklik Voltamogram Ölçümleri

BKE ve KMO elektrotlar ile farmasötiklerin anodik oksidasyonu sırasında siklik voltamogram ölçümleri, CH Insturements Electrochemical Analyzer potansiyostat ile gerçekleştirilmiştir. Referans elektrot olarak Ag/AgCl elektrot, counter elektrot olarak platin tel elektrot kullanılmıştır. Tarama hızı 0.01 V/s olarak ayarlanmıştır.

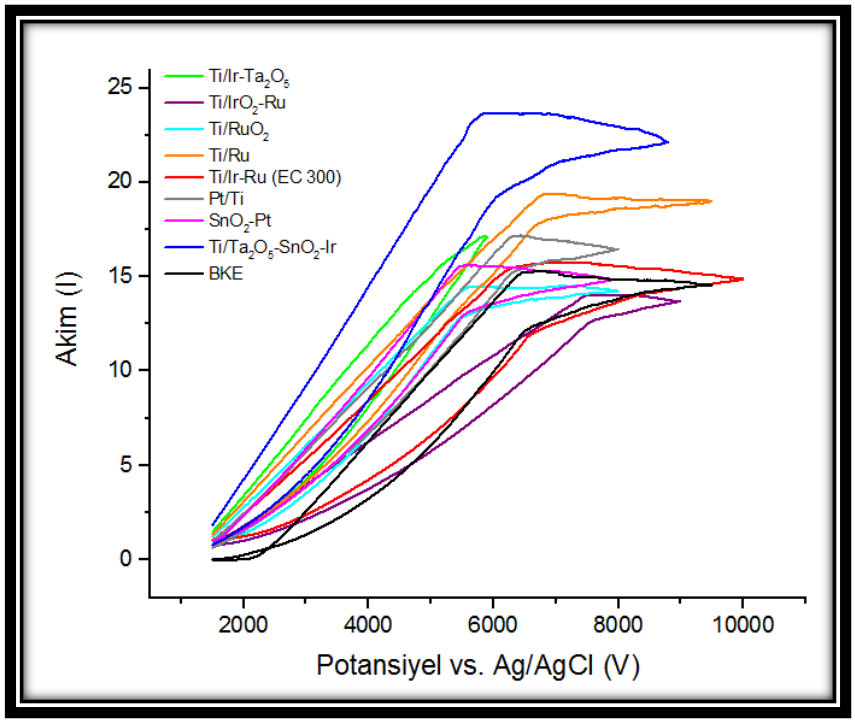
#### 5.2.2.3. Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopi Ölçümleri

Metotreksat'ın parçalanma konsantrasyonlarının belirlenmesinde Thermo Scientific TSQ Access Max Ultimate 3000 HPLC markalı (Triple Quadrupole) LC/MS-MS (Likit kromatografi-tandem kütle spektrometre) kullanılmıştır. LC/MS-MS ölçümlerinde kromatografik şartlar; akış hızı 0,2 mL/min, fırın sıcaklığı 40 ºC, basınç 90 bar, enjeksiyon hacmi 30µL ve analiz süresi 2,01 dk olarak ayarlanmıştır. Mobil faz olarak; %50 Metanol, %50 5mM Amonyum Format ve %0.1 formik asit kullanılmıştır.

# 6. DENEYSEL BULGULAR

## 6.1. Elektrotların Siklik Voltamogramları

En verimli elektrodun belirlenmesi amacıyla elektrotların siklik voltamogramları alınmış ve elektrotlar ile deneyler gerçekleştirilerek MTX giderimi incelenmiştir.



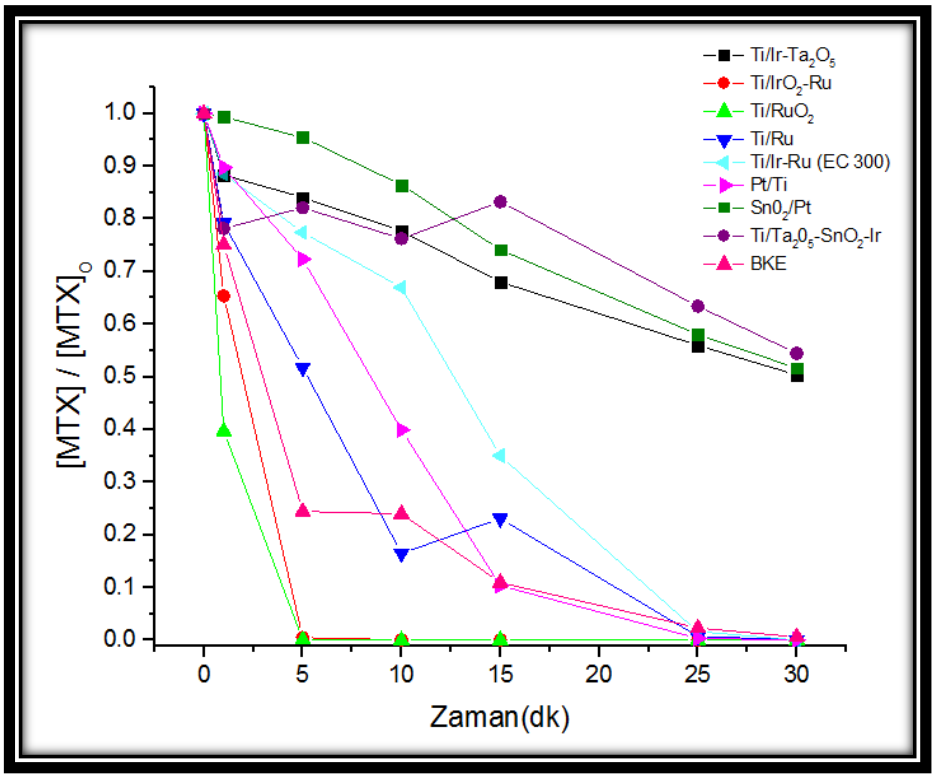

Şekil 6.1: KMO ve BKE Elektrotların Siklik Voltamogramları.

Şekil 6.1'de görüldüğü üzere, Ti/$IrO_2$-Ru ve BKE elektrotlar daha düşük akımlarda yüksek potansiyel sağlamışlardır. Bunun yanında yaklaşık aynı potansiyele ulaşmak için Ti/Ru ve Ti/$Ta_2O_5$-$SnO_2$-$IrO_2$ elektrotlara daha yüksek akım vermek gerekmektedir.

## 6.2. Elektrooksidasyon Prosesine Etki Eden Faktörlerin Giderim Verimine Etkisi

### 6.2.1. Kesikli Sistemde Yapılan Elektrooksidasyon Deneyleri

#### 6.2.1.1. Elektrooksidasyon Prosesinde Elektrot Materyalinin Giderim Verimine Etkisi

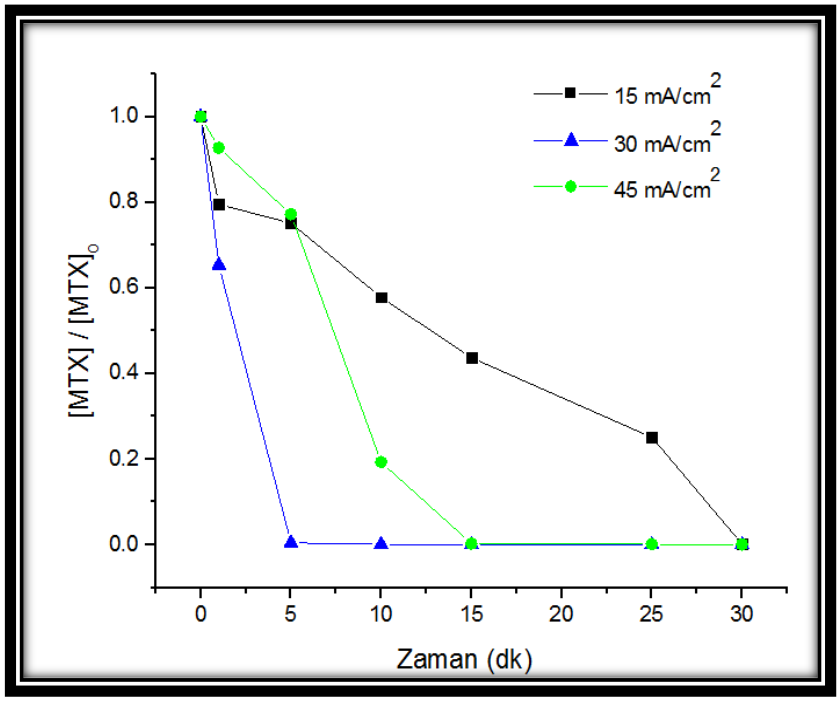



Şekil 6.2: KMO ve BKE Elektrotların MTX giderimine olan etkileri (Deneysel şartlar: Akım yoğunluğu 30 mA/cm$^2$; pH 7; yardımcı elektrolit konsantrasyonu ($Na_2SO_4$) 200 mg/L).

Şekil 6.2'de aynı deneysel şartlarda MTX giderimi tüm elektrotlar için karşılaştırması görülmektedir. Buna göre; Ti/$IrO_2$-Ru, Ti/$RuO_2$ ve BKE elektrotlar ile %99.9 oranında MTX giderimi 30 dakika proses süresinde sağlanmıştır. Diğer taraftan, Ti/$IrO_2$-$Ta_2O_5$, $SnO_2$/Pt ve Ti/$Ta_2O_5$-$SnO_2$-$IrO_2$ ile aynı sürede giderim verimleri sadece % 50-55 arasında olmuştur. Bu bağlamda, sonraki çalışmalarda MTX giderimi için en verimli elektrot elde edilen bulgular ışığında Ti/$IrO_2$-Ru olarak belirlenmiştir.

### 6.2.1.2. Akım Yoğunluğunun Giderim Verimine Etkisi

Akım yoğunluğunun giderime olan etkisini belirlemek amacıyla üç farklı akım yoğunluğunda (15, 30 ve 45 mA/cm$^2$) çalışmalar yürütülmüştür.

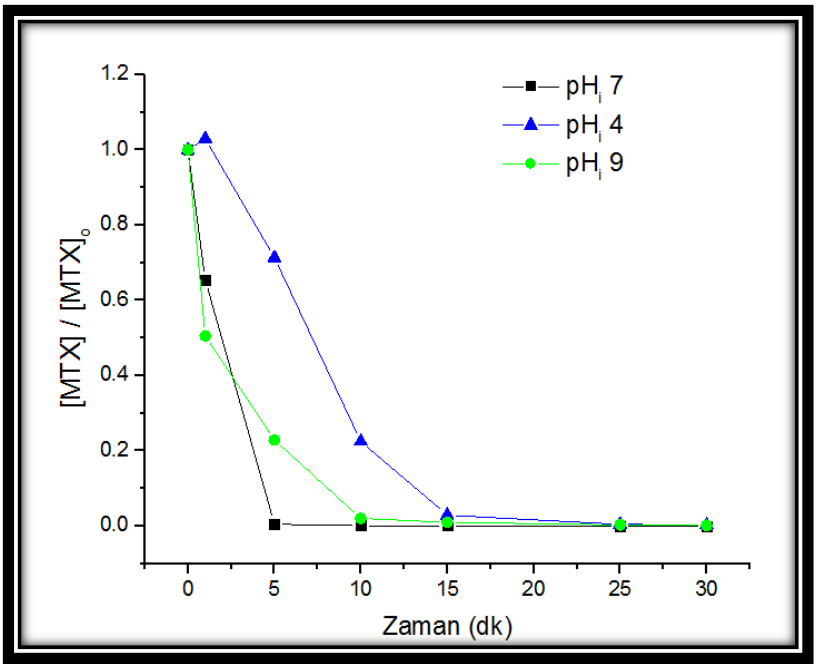



Şekil 6.3: Akım yoğunluğunun MTX giderimine etkisi (Deneysel şartlar: Ti/$IrO_2$-Ru elektrot; pH 7; yardımcı elektrolit konsantrasyonu ($Na_2SO_4$) 200 mg/L).

Şekil 6.3'de görüldüğü gibi, 30 dakika proses süresi sonunda aynı giderim verimleri sağlanmıştır. Fakat 30 mA/cm$^2$ akım yoğunluğunda 5 dakika sonunda giderim verimi %99'dan fazla olurken, aynı giderim verimine 15 mA/cm$^2$ akım yoğunluğunda 30 dakika sonunda, 45 mA/cm$^2$ akım yoğunluğunda ise 15 dakika sonunda ulaşılmıştır. Bu sebeple optimum akım yoğunluğu 30 mA/cm$^2$ olarak belirlenmiştir.

### 6.2.1.3. Başlangıç pH' ının Giderim Verimine Etkisi

pH etkisini belirlemek adına MTX solüsyonunun başlangıç pH değeri 4, 7 ve 9'a ayarlanarak en verimli elektrot kullanılarak ve optimum akım yoğunluğunda deneyler yürütülmüştür. Şekil 6.4' de sonuçlar görülmektedir.

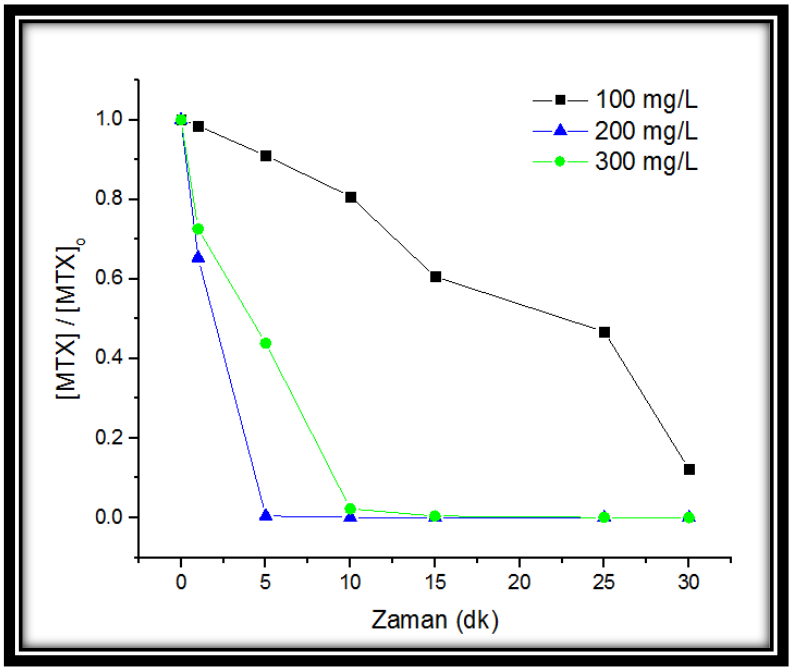



Şekil 6.4: pH değerinin MTX giderimine olan etkisi (Deneysel şartlar: Ti/$IrO_2$-Ru elektrot; akım yoğunluğu 30 mA/$cm^2$; yardımcı elektrolit konsantrasyonu ($Na_2SO_4$) 200 mg/L).

Şekil 6.4'de görüldüğü gibi, pH değişiminin 30 dakika proses süresi sonunda giderim verimine etkisi saptanmamıştır. Fakat pH 7'de daha kısa sürede daha yüksek giderim sağlandığından optimum pH olarak pH 7 belirlenmiştir.

### 6.2.1.4. Elektrolit Konsantrasyonunun Giderim Verimine Etkisi

Yardımcı elektrolit gerekli olan iletkenliği sağlamak amacıyla önemlidir. Bu yüzden $Na_2SO_4$ üç farklı konsantrasyonda (100, 200 ve 300 mg/L) olmak üzere çözeltiye eklenerek deneyler yürütülmüştür. Sonuçlar Şekil 6.5'de görülmektedir.

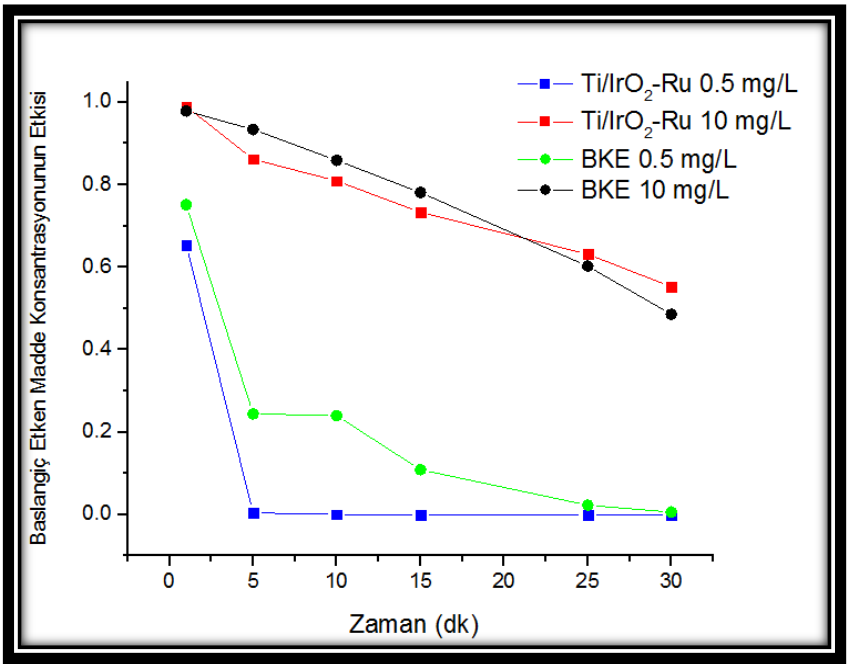



Şekil 6.5: Elektrolit konsantrasyonunun MTX giderimine olan etkisi (Deneysel şartlar: Ti/$IrO_2$-Ru elektrot; akım yoğunluğu 30 mA/$cm^2$; pH 7).

Şekil 6.5'den de görüleceği üzere 200 ve 300 mg/L elektrolit konsantrasyonlarında hemen hemen aynı oranda giderim sağlanırken daha düşük elektrolit konsantrasyonu yaklaşık %90 oranında giderim sağlamıştır. 200 mg/L elektrolit konsantrasyonu 300 mg/L'ye göre daha kısa sürede daha yüksek giderim sağladığından optimum değer 200 mg/L olarak belirlenmiştir.

### 6.2.1.5. Başlangıç Etken Madde Konsantrasyonunun Giderim Verimine Etkisi

Bu aşamada etken madde konsantrasyonları 0.5 mg/L ve 10 mg/L olarak belirlenmiş ve deneyler gerçekleştirilmiştir. Deneyler en verimli KMO elektrot ve BKE elektrot ile yapılmıştır. Sonuçlar Şekil 6.6'da görülmektedir.

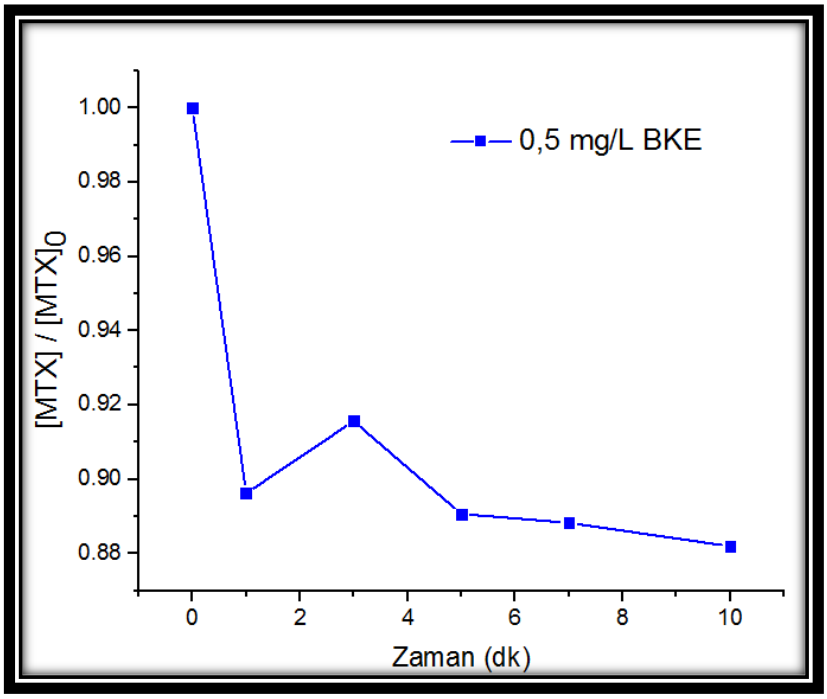



Şekil 6.6: Başlangıç Etken Madde Konsantrasyonunun Etkisi.

Şekil 6.6'da görüldüğü üzere, düşük etken madde konsantrasyonlarında verim oldukça yüksek olurken, 10 mg/L gibi yüksek MTX konsantrasyonlarında giderim verimi her iki elektrot için de %40-45 arasında kalmıştır.

## 6.3. Sürekli Sistemde Yapılan Elektrooksidasyon Deneyleri

Etken madde konsantrasyonu 0,5 mg/L olarak sürekli sistem deneyi gerçekleştirilmiştir. Deneyde anot ve katotu BKE olan bir modül kullanılmıştır. Peristaltik pompa 2,04 L/sa'lik debide, 10 rpm hızında çalıştırılarak deneyler yürütülmüştür.



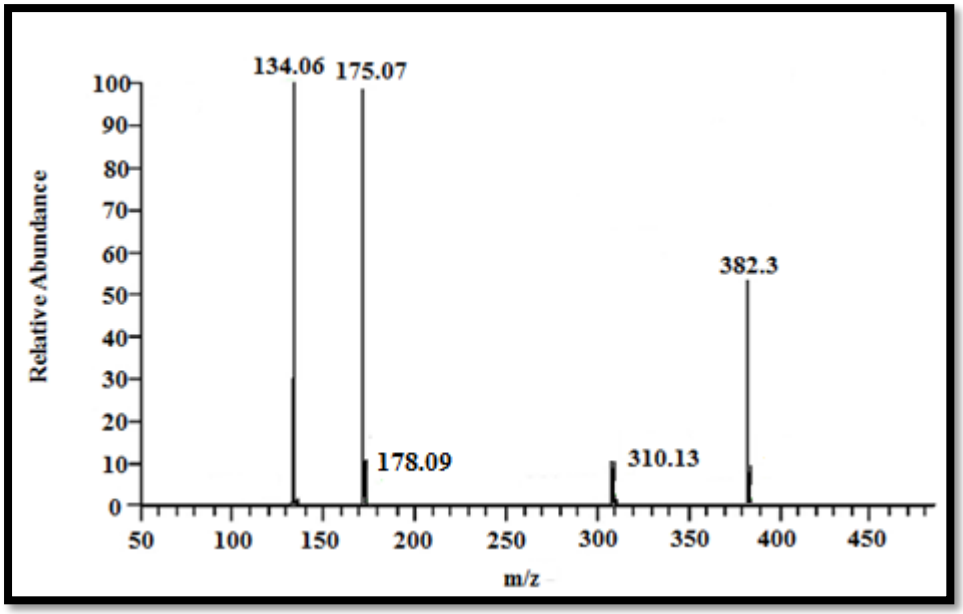

Şekil 6.7: Sürekli Sistemin MTX Giderimine Etkisi
(Deneysel şartlar: 0,5 mg/L MTX konsantrasyonu; BKE modülü; yardımcı elektrolit konsantrasyonu ($Na_2SO_4$) 300 mg/L; pH 7; 2,04 L/sa'lik debide Akım 0,04 A ; Peristaltik Pompa Hızı 10 rpm ve 10 dk proses süresi).

Şekil 6.7'de görüldüğü gibi 10 dakika proses süresi sonunda giderim veriminin %12 olduğu tespit edilmiştir. Farklı debilerin giderim verimi üzerine olan etkisi çalışılmış fakat debi değişiminin giderim verimini çok fazla etkilemediği gözlemlenmiştir (data verilmemiştir). Verimin kesikli sisteme göre oldukça düşük kalması, BKE modülünün 350 L/sa debide çalıştırılmak üzere tasarlanmasından kaynaklanabilir. Laboratuvar şartlarında modülü 350 L/sa'de çalıştırma imkanı olmadığı için daha düşük kapasiteli debilerde deneyler yürütülmüştür. Bu da laboratuvar koşullarında verimi düşürmüştür. Gerçek ölçekli uygulamalarda ise sistemin daha verimli çalışacağı düşünülmektedir.

## 6.4. Metotreksat'ın Parçalanma Mekanizması ve Parçalanma Ürünlerinin Karakterizasyonu

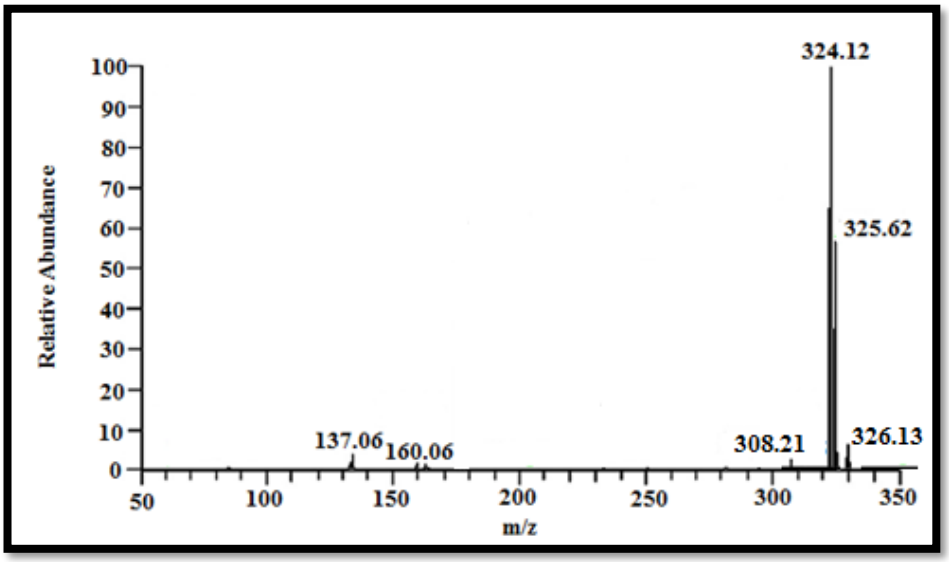
Literatürde, Metotreksat'ın parçalanma mekanizması ve parçalanma ürünlerinin karakterizasyonu çalışması oldukça az sayıda yapılmıştır. Barışcı ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, elektrokimyasal olarak sentezlenmiş Ferrat (VI) iyonu ile Metotreksat'ın bozunması araştırılıp, MTX'ın parçalanma ürünleri LC-MS/MS ile belirlenmiştir.

MTX'in dönüşüm ürünlerinin kütle spektrumuyla gösterimi Şekil 6.8, 6.9 ve 6.10'daki gibidir. MTX molekülünün (455.17662; $C_{20}H_{23}O_5N_8$) parçalanması, m/z 382.32147'de glütamik asit kısmındaki karboksil grubunun kırılmasıyla başlar. 382.31254 m/z oranı, p-metilaminobenzoil ve diaminopterdinmetilen arasındaki C-N bağının heterolitik kırılması ve m/z 134.05954 ve 175.07188'de fragment iyonları oluşturmasına dayanmaktadır. Elemental bileşimi $C_{15}H_{16}N_8O$ olan dönüşüm ürünü TP 2, glütamik asit hidrolizinin sonucu olarak, karbonil grubunun kaybı ile m/z 382.32147'de ile en çok bulunan dönüşüm ürünüdür.

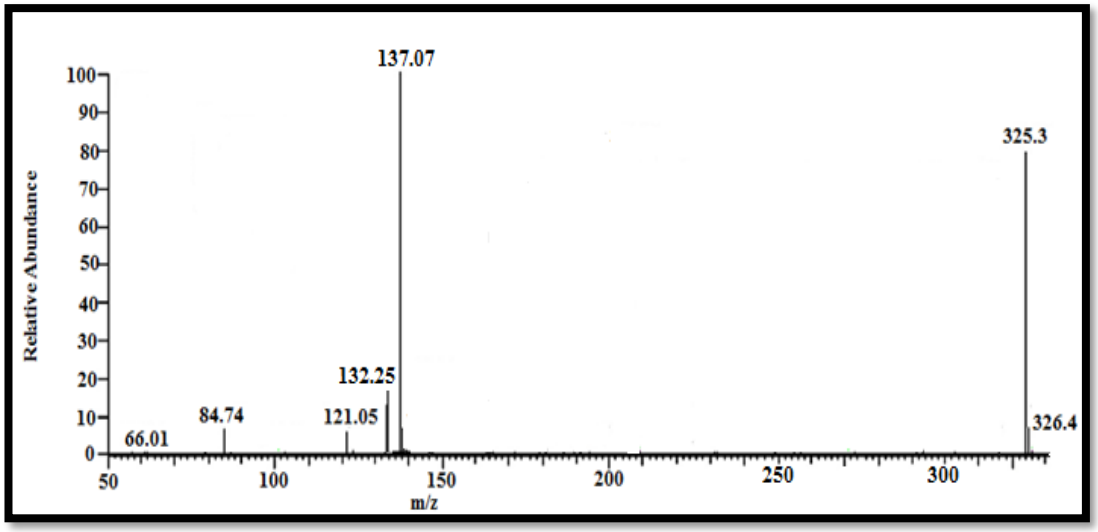



Şekil 6.8: MTX dönüşüm ürünlerinden olan TP 1'in LC-MS/MS ile Spektrumu.

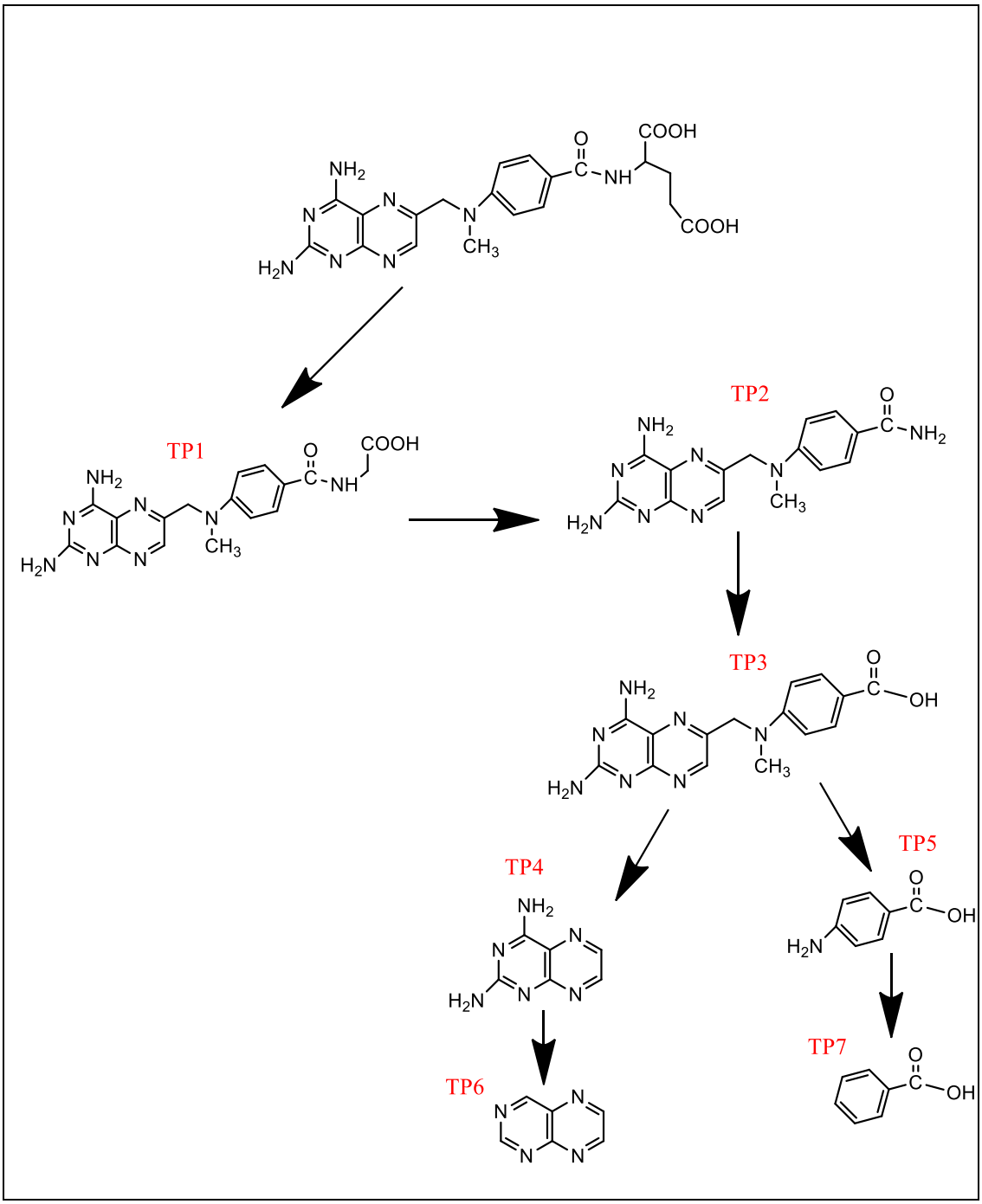
TP 3 ve TP 4'ün elemental bileşimi sırasıyla $C_{15}H_{15}N_7O_2$ ve $C_6H_6N_6$ 'dır. TP 3 glütamik asit ve p- metilaminobenzoik asit kısmı arasındaki amid bağının kırılmasıyla meydana gelmiş bir dönüşüm ürünüdür. TP 4, *2*,4 diamino-piterdine olarak belirlenmiştir ve TP 4'ün oluşumu, m/z 162.087345'de C-N bağının kırılmasından dolayı ortaya çıkan metilen kısmının kaybı sonucudur. TP 5 ise 4-aminobenzoik asit olarak adlandırılan ve m/z 137.073167'de dönüşüm ürünü $C_7H_7NO_2$ olan bir bileşiktir. TP 6, aminlerin kaybı ile dönüştürülen pterdine'dir ve TP 7, son saptanan dönüşüm ürünü olan benzoik asittir. MTX'ın parçalanma mekanizması Şekil 6.11'deki gibidir [31].




Şekil 6.9: MTX dönüşüm ürünlerinden olan TP 2, TP 3 ve TP 4'ün LC-MS/MS ile Spektrumu.




Şekil 6.10: MTX dönüşüm ürünlerinden olan TP 5, TP 6 ve TP 7'nin LC-MS/MS ile Spektrumu.

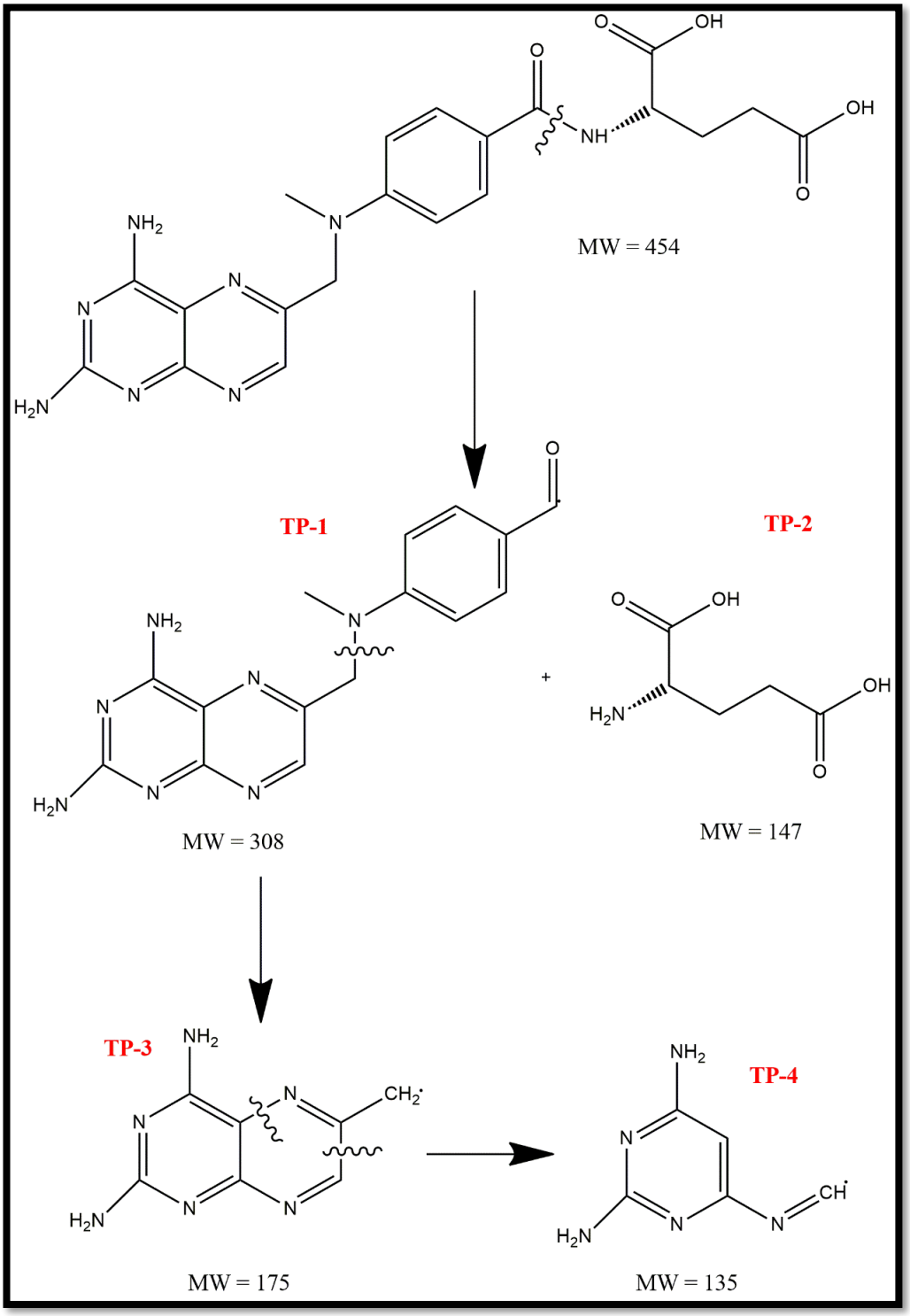



Şekil 6.11: MTX'in Ferrat (VI) ile Yapılan deneylerinde önerilen Parçalanma Mekanizması.

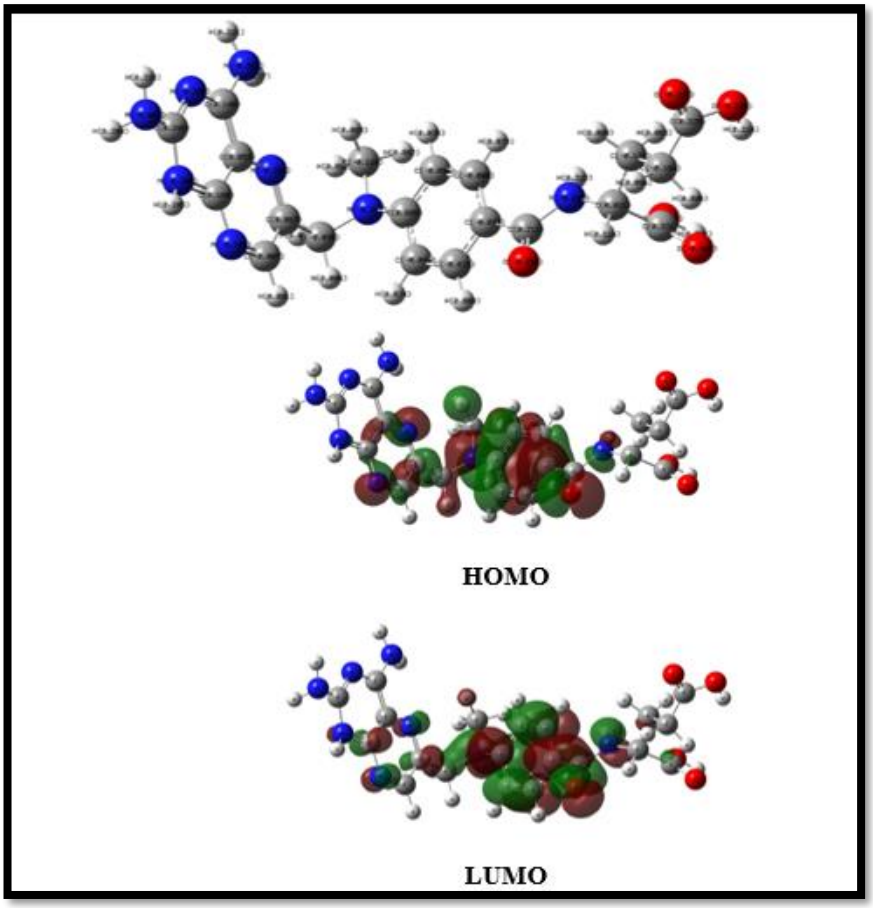
Tina ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, bir kesikli sistemde MTX'in mikrobiyolojik bozunmaya duyarlılık, karbon kaynağı varlığında ya da yokluğunda ve iki aktif çamur konsantrasyonunda biyotransformasyonu incelenmiştir. Çalışmada, metotreksatın biyotransformasyon ürünlerinin ultra yüksek performans sıvı kromatografi ile tanımlanmıştır. Tanımlanan dönüşüm ürünleri arasında; 2,4-diamino-$N^{10}$ metil-pteroik asit en çok ve kalıcı olduğu bulunmuştur. Diğer biyotransformasyon reaksiyonları demetilasyon, aminin oksidadif olarak parçalanmasını ve C-N bağlarının ayrılmasını, aldeyitin karboksilata dönüşümü ve hidroksilasyonu içerir. Metotreksat parçalanma ürünlerinin çoğunun diaminopterdin yapısal segmentinde kaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada Metotreksatın 9 dönüşüm ürünü başarıyla tanımlanmıştır. Bu dönüşüm ürünleri; $C_{15}H_{16}N_7O_2$, $C_{14}H_{14}N_7O_2$, $C_{15}H_{16}N_7O_3$, $C_{15}H_{17}N_8O$, $C_8H_{10}NO_2$, $C_7H_7N_6O_2$, $C_7H_7N_6O$, $C_8H_{12}N_7$, $C_{20}H_{23}N_8O_6$'dir. Elde edilen bulgular, Metotreksat'ın kolayca biyolojik olarak bozunabileceğini ve dönüşüm ürünlerine ayrılabildiğini ortaya koymuştur [32].

Carlos ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ise MTX'in UV/$H_2O_2$, ve UV/$TiO_2$ prosesleri gibi foto-katalitik arıtımlar sırasında oluşan dokuz dönüşüm ürünün varlığı LC-UV-MS / MS ile belirlenmiştir. Fakat, UV/$Fe^{2+}$/$H_2O_2$ prosesinin muhtemel yüksek eliminasyon ve mineralizasyon oranları nedeniyle proses sırasında oluşan dönüşüm ürünleri tanımlamak mümkün olamamıştır. UV/$TiO_2$ prosesi sonucunda molekül ağırlığı (M.A.) 468,1506 g/mol olan $C_{20}H_{21}N_8O_6$ parçalanma ürünü oluşmuştur. UV/$H_2O_2$ prosesinde ise molekül ağırlığı 470,1662 g/mol olan $C_{20}H_{22}N_8O_6$ dönüşüm ürünü oluşmuştur. Her iki fotokatalitik işlemlerde (UV/$H_2O_2$ ve UV/$TiO_2$) oluşan parçalanma ürünleri ise M.A. 280,1059 g/mol olan $C_{13}H_{16}N_2O_5$, M.A. 266,0903 g/mol olan $C_{12}H_{14}N_2O_5$ ve M.A. 206,0552 g/mol olan $C_7H_6N_6O_2$ dir. M.A. 324,1447 g/mol olan $C_{15}H_{16}N_8O$ sadece UV/$H_2O_2$ prosesinde oluşmuştur [42].

Bu çalışmada, MTX'in KMO ve BKE elektrotlar ile yapılan elektrooksidasyon deneyleri sonucunda oluşan parçalanma yan ürünleri LC-MS/MS ile belirlenmiş olup, MTX'in parçalanma mekanizması ve oluşan yan ürünler Şekil 6.12'deki gibidir.




Şekil 6.12: MTX'in Elektrooksidasyon sonucu oluşan Parçalanma Mekanizması ve oluşan Yan Ürünler.




Şekil 6.13: M.A. 308 ve M.A. 146 olan Yan Ürünlerin HOMO/LUMO Orbitalleri üzerinde gösterimi.

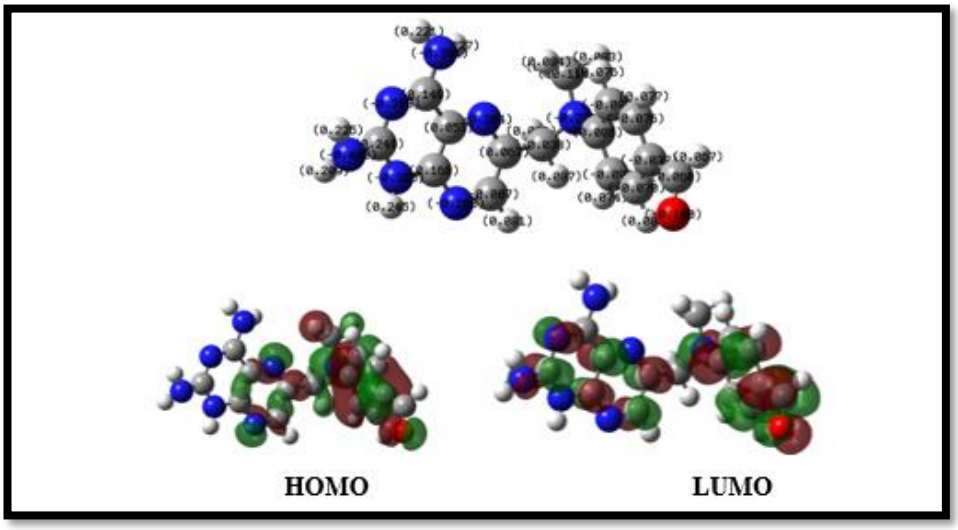
MTX parçalanma mekanizmasını açıklamak için molekül elektron yapı hesaplamaları DFT metodu yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Elektronik yapı hesaplamaları, teorinin B3LYP/6-31G (d,p) seviyesinde Gaussian 09 ile DFT kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekil 6.13'de MTX'in atomlarının yük dağılım analizleri $C_{37}$ – $N_{39}$ bağının maksimum bir şekilde polarize olduğunu göstermiştir.

Bu atomlarda maksimum pozitif ve negatif yükler yoğunlaşmıştır. ($C_{37}$=0.21ē, $N_{39}$=-0.32ē). Bu, bağların üzerindeki minimum yoğunluktan dolayı bağların zayıflamasına sebep olur.

Kimyasal reaksiyonlarda önemli bir rol oynayan HOMO/LUMO orbitallerinin benzer sonuçlara neden olduğu dikkate alınmalıdır. Şekil 6.13'de bu orbitaller üzerindeki elektronik bulut dağılımı verilmektedir. Redoks proseslerinde elektron yoğunluk transferleri ya da akışı yukarıda belirtilen orbitallerle ilgilidir.

Redoks reaksiyonun bir sonucu olarak elektron eklenmesi, anti-bonding orbital olan LUMO orbitale yapılacaktır. Bu durum LUMO orbitalini oluşturan moleküldeki bağların zayıflamasına neden olmaktadır. Bu yüzden, molekül iki kısma ayrılacaktır, bunlardan biri moleküler ağırlığı 308 g/mol olan yan ürün, diğeri ise 146 g/mol olan moleküldür. Bu ayrılma $C_{37}$ – $N_{39}$ bağlarında gerçekleşmektedir (bakınız Şekil 6.13).

Hesaplamaların gösterdiği gibi, molekül ağırlığı 308 olan yan ürünün daha sonraki parçalanması en çok polarize olmuş ve en az dolu olan $C_{19}$ – $N_{22}$ bağlarında gerçekleşecektir. σ bağının enerjisi 0.403 a.u.'dır ve bu σ- ve π- elektronlarıyla oluşan moleküldeki diğer bağların enerjisinden daha azdır. Bu bağlar heterosiklik sisteme aittir ve en stabil olanlardır. 308 g/mol molekül ağırlıklı yan ürünün parçalanması iki yeni ürünün oluşmasını sağlamıştır. Bunların molekül ağırlıkları 175 g/mol ve 134 g/mol'tür.

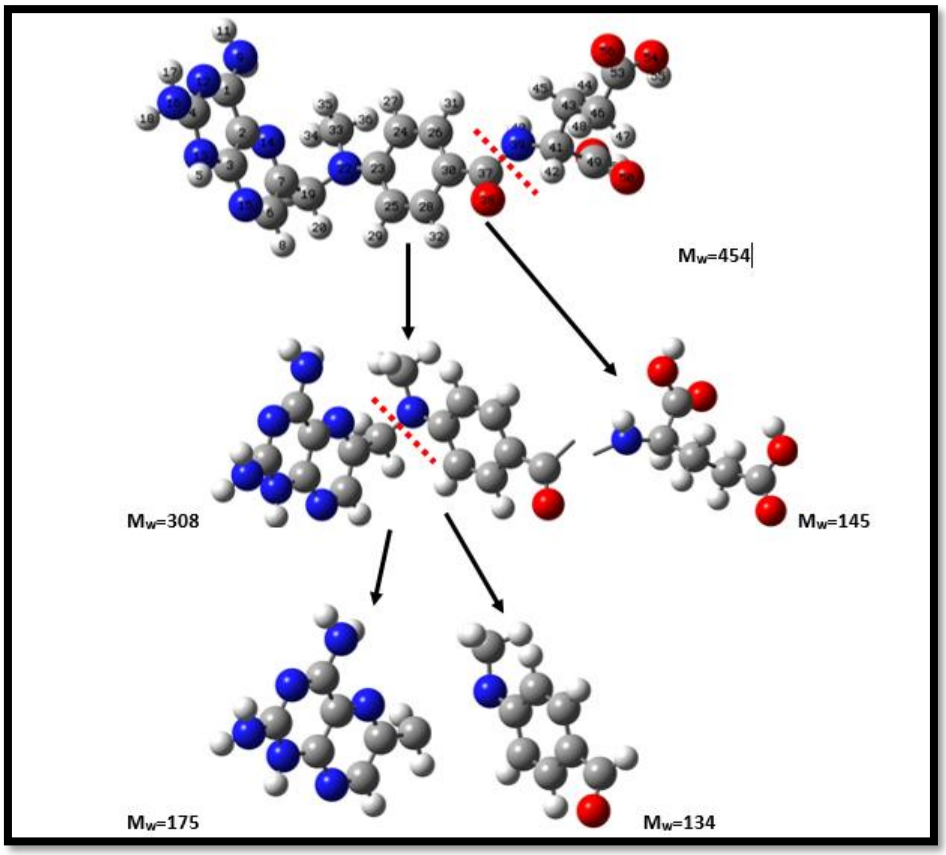



Şekil 6.14: M.A. 308 olan Yan Ürünün parçalanarak iki yeni ürün oluşturmasının HOMO/LUMO Orbitallerinde gösterimi.

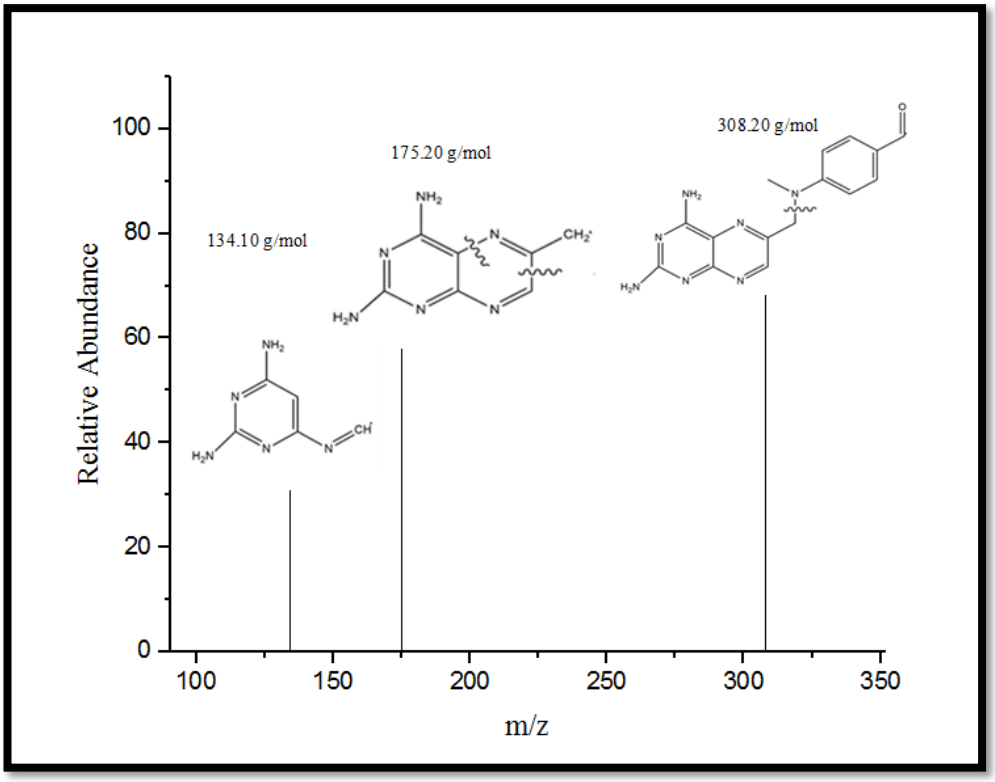
Şekil 6.15'de gösterildiği gibi, oluşan yan ürünlerin kütle değerleri $M_w$=308.20 g/mol, $M_w$=175.20 g/mol ve $M_w$=134.10 g/mol'dur ve bunlar sistemde çok yüksek miktarda oluşmuşlardır.

$M_w$=146 g/mol olan molekülün parçalanması ile, hızlı mineralizasyonun bu molekül için karakteristik olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan, düşük molekül ağırlıklı ürünler zayıf bir şekilde tespit edilmiş ve spektrumlarda görünmemektedir.

Bu yüzden, Şekil 6.15'de görülen MTX'in parçalanması en mümkün olasılık olarak görünmektedir.




Şekil 6.15: MTX'in parçalanmasından dolayı oluşan Yan Ürünlerin Kütle Değerleri.




Şekil 6.16: MTX'in Parçalanma Ürünlerinin LC-MS/MS Spektrumu.

# 7. SONUÇLAR VE YORUM

Kanser tedavisinde önemli yeri olan sitotoksik onkoloji ilaçları, kimyasal özelliklerinden dolayı hem insana hem de çevreye oldukça zararlı bileşiklerdir. Sahip oldukları toksikolojik, teratojenik ve endokrin bozucu etkileri ile hem sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Atık sularda ve yüzeysel sulardaki konsantrasyonları çok düşük seviyelerde olmasına rağmen zayıf biyolojik bozunurlukları ve kronik etkileri nedeniyle bu ilaçların atık sudaki varlığı ve akıbeti ciddi bir şekilde araştırılması gereken bir konudur.

Bu tez çalışmasında, günümüzde en çok kullanılan sitotoksik ilaçlardan biri olan Metotreksat'ın kesikli ve sürekli olmak üzere 2 farklı sistemde elektrooksidasyon ile arıtılması çalışılmıştır. Elektrooksidasyon prosesinde elektrot materyalinin giderim verimine etkisini belirlenmesi amacıyla elektrotların siklik voltamogramları alınmış ve elektrotlar ile deneyler gerçekleştirilerek MTX giderimi verimi incelenmiştir. Buna göre; Ti/$IrO_2$-Ru ve BKE elektrotlar ile %99.9 oranında MTX giderimi 30 dakika proses süresinde sağlandığı için en verimli elektrotlar olarak seçilmiştir. Akım yoğunluğunun giderime olan etkisini belirlemek amacıyla 15, 30 ve 45 mA/$cm^2$ olmak üzere üç farklı akım yoğunluğunda çalışmalar yürütülmüş olup optimum akım yoğunluğu 30 mA/$cm^2$ olarak belirlenmiştir. pH etkisini belirlemek adına MTX solüsyonunun başlangıç pH değeri 4, 7 ve 9'a ayarlanarak yapılan deneylerde pH 7'de daha kısa sürede daha yüksek giderim verimi elde edildiği için optimum pH olarak belirlenmiştir. Yardımcı elektrolit gerekli olan iletkenliği sağlamak amacıyla önemlidir. Elektrolit konsantrasyonunun giderim verimine olan etkisini belirlemek amacıyla, $Na_2SO_4$ üç farklı konsantrasyonda (100, 200 ve 300 mg/L) olmak üzere çözeltiye eklenerek deneyler yürütülmüştür. Optimum değer olarak 200 mg/L $Na_2SO_4$ belirlenmiştir. Başlangıç etken madde (0,5 ve 10 mg/L) konsantrasyonun giderim verimine olan etkisi incelenmiş ve düşük etken madde konsantrasyonlarında verimin oldukça yüksek olduğu fakat 10 mg/L gibi yüksek MTX konsantrasyonlarında ve aynı proses süresince giderim veriminin %40-45 arasında kaldığı belirlenmiştir. Bunun sebebi, oluşan radikal türlerinin ve elektrot yüzeyindeki giderim mekanizmasının etken madde konsantrasyonu oldukça yüksek olduğunda yetersiz kaldığı düşünülebilir.

Bu durumda akımın arttırılması ya da proses süresinin arttırılması önerilebilir. Sürekli sistem deneylerinde ise anot ve katodu BKE olan bir modül kullanılmıştır. Peristaltik pompa 2,04 L/sa‘lik debide, 10 rpm hızında çalıştırılarak deneyler yürütülmüştür. 10 dakika proses süresi sonunda, 12,35 sn alıkonma zamanında giderim veriminin %12 olduğu tespit edilmiştir. Sürekli sistem deneylerinde farklı debilerin giderim verimi üzerine olan etkisi çalışılmış fakat debi değişiminin giderim verimini çok fazla etkilemediği gözlemlenmiştir. Verimin kesikli sisteme göre oldukça düşük kalması, BKE modülünün 350 L/sa debide çalıştırılmak üzere tasarlanmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Laboratuvar şartlarında modülü 350 L/sa’de çalıştırma imkanı olmadığı için daha düşük kapasiteli debilerde deneyler yürütülmüştür. Bu da laboratuvar koşullarında verimi düşürmüştür. Gerçek ölçekli uygulamalarda ise sistemin daha verimli çalışacağı düşünülmektedir. MTX’in molekül yapısının parçalanması ilk olarak $C_{37}$ – $N_{39}$ bağlarının ikiye ayrılmasıyla gerçekleşmiştir. Bu ayrılmanın sonucunda molekül ağırlığı 308 g/mol olan $C_{15}H_{14}N_7O$ ve 146 g/mol olan $C_5H_9NO$ olmak üzere iki yeni yan ürün oluşmuştur. Molekül ağırlığı 308 g/mol olan $C_{15}H_{14}N_7O$ yan ürününün daha sonraki parçalanması ile molekül ağırlığı 175 g/mol olan $C_8H_9N_6$ ve 134 g/mol olan $C_5H_5N_5$ olmak üzere iki yeni yan ürün daha oluşmuştur. Bu parçalanma ise $C_{19}$ – $N_{22}$ bağlarında gerçekleşmiştir.

# KAYNAKLAR


[1] Web 1, (2015), http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/, Erişim Tarihi: 06/12/2016).

[2] Nussbaumer S., Bonnabry P., Veuthey J. L., Fleury-Souverain S., (2011), "Analysis of anticancer drugs: a review", Talanta, 85 (5), 2265-2289.

[3] Isidori M., Lavorgna M., Russo C., Kundi M., Zegura B., Novak M., Filipic M., Misik M., Knasmueller S., de Alda M. L., Barcelo D., Zonja B., Cesen M., Scancar J., Kosjek T., Heath E., (2016), "Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain", Environ Pollut, 219, 275-287.

[4] Santana-Viera S., Montesdeoca-Esponda S., Sosa-Ferrera Z., Santana-Rodríguez J. J., (2016), "Cytostatic drugs in environmental samples: An update on the extraction and determination procedures", TrAC Trends in Analytical Chemistry, 80, 373-386.

[5] Rabaaoui N., Allagui M. S., (2012), "Anodic oxidation of salicylic acid on BDD electrode: Variable effects and mechanisms of degradation", Journal of Hazardous Materials, 243, 187-192.

[6] Olcay D., (2014), "İlaç Endüstrisi Atıksuları için Karakterizasyon ve Aktif Çamur Prosesinin Modellenmesi", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

[7] Gürses F., (2004), "Antibiyotik Formülasyon Atıksularının Fenton Benzeri ve Foto-Fenton Benzeri İleri Oksidasyon Prosesleri ile Arıtılabilirliğinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

[8] Duman E., (2006), "İlaç Endüstrisi Atıksularının Fenton Oksidasyonu ile Arıtılabilirliğinin Araştırılması", Yüksek Lisans, Hacettepe Üniversitesi.

[9] İEİS, (2016), "Türkiye İlaç Sektörü 2015", İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası.

[10] TOBB, (2008), "Türkiye İlaç Sanayi Sektör Raporu", Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Türkiye İlaç Sanayi Meclisi.

[11] TWBG, (1999), "Pollution Prevention and Abatement Handbook Toward Cleaner Production", The World Bank Group.

[12] ÇSB, (2013), "Sektörel Tehlikeli Atık Rehberleri İlaç Sanayi", Çevre ve Şehircilik Bakanlığı.

[13] Web 2, (2016), http://www.ilocis.org/documents/chpt79e.htm#JD_Ch79_1, Erişim Tarihi: 23/11/2016).

[14] Gadipelly C., Pérez-González A., Yadav G. D., Ortiz I., Ibáñez R., Rathod V. K., Marathe K. V., (2014), "Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse", Industrial & Engineering Chemistry Research, 53 (29), 11571-11592.

[15] ResGaz1, (2004), Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği, 31 Aralık 2004 tarih ve 25687 sayılı Resmi Gazete.

[16] Li S. W., Lin A. Y., (2015), "Increased acute toxicity to fish caused by pharmaceuticals in hospital effluents in a pharmaceutical mixture and after solar irradiation", Chemosphere, 139, 190-196.

[17] Dökmeci A. H., (2009), "Bazı Farmasötik İlaç Kalıntılarının Sulardaki Toksik Etkileri ", Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi.

[18] Tiwari B., Sellamuthu B., Ouarda Y., Drogui P., Tyagi R. D., Buelna G., (2016), "Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach", Bioresour Technol.

[19] Vogna D., Marotta R., Napolitano A., Andreozzi R., d'Ischia M., (2004), "Advanced oxidation of the pharmaceutical drug diclofenac with UV/H2O2 and ozone", Water Res, 38 (2), 414-422.

[20] Andreozzi R., Caprio V., Marotta R., Vogna D., (2003), "Paracetamol oxidation fromaqueous solutions by means of ozonation and H2O2/UV system", Water Research, 37, 993–1004.

[21] Alaton I. A., Dogruel S., Baykal E., Gerone G., (2004), "Combined chemical and biological oxidation of penicillin formulation effluent", J Environ Manage, 73 (155-163).

[22] Hua W., Bennett E. R., Letcher J. R., (2006), "Ozone treatment and the depletion of detectable pharmaceuticals and atrazine herbicide in drinking water sourced from the upper Detroit river, Ontario, Canada", Water Research, 40, 2259–2266.

[23] Perez-Estrada L. A., Malato S., Gernjak W., Aguera A., Thurman E. M., Ferrer I., (2005), "Photo-Fenton degradation of diclofenac: identification of main intermediates and degradation pathway", Environmental Science and Technology, 39 (21), 8300–8306.

[24] Coleman H. M., Eggins B. R., Byrne J. A., Palmer F. L., King E., (2000), "Photocatalytic degradation of 17β-oestradiol on immobilized TiO2", Applied Catalysis B: Environmental, 24, 1-5.

[25] Oh B. S., Jang H. Y., Hwang T. M., Kang J.-W., (2007), "Role of ozone for reducing fouling due to pharmaceuticals in MF (microfiltration) process", Journal of Membrane Science, 289 (1-2), 178-186.

[26] Hartmann J., Bartels P., Mau U., Witter M., Tumpling W. V., Hofmann J., Nietzschmann E., (2008), “Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts”, Chemosphere, 70 (3), 453-461.

[27] Murugananthan M., Yoshihara S., Rakuma T., Uehara N., Shirakashi T., (2007), “Electrochemical degradation of 17β-estradiol (E2) at boron-doped diamond (Si/BDD) thin film electrode”, Electrochimica Acta, 52 (9), 3242-3249.

[28] Ferrando-Climent L., Rodriguez-Mozaz S., Barcelo D., (2014), “Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment”, Environ Pollution, 193, 216-223.

[29] Lutterbeck C. A., Baginska E., Machado E. L., Kummerer K., (2015), “Removal of the anti-cancer drug methotrexate from water by advanced oxidation processes: Aerobic biodegradation and toxicity studies after treatment”, Chemosphere, 141, 290-296.

[30] Gao L., Wu Y., Liu J., Ye B., (2007), “Anodic voltammetric behaviors of methotrexate at a glassy carbon electrode and its determination in spiked human urine”, Journal of Electroanalytical Chemistry, 610 (2), 131-136.

[31] Barışçı S., Türkay Ö., Ulusoy E., Dimoglo A., ( 2015). “Degradation of the cytostatic methotrexate by electrosynthesized ferrate (VI): Identification of oxidation by-products”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 15-20 December, Honolulu, Hawaii, USA.

[32] Kosjek T., Negreira N., de Alda M. L., Barceló D., (2015), “Aerobic activated sludge transformation of methotrexate: Identification of biotransformation products”, Chemosphere, 119, Supplement, S42-S50.

[33] Kosjek T., Heath E., (2011), “Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment”, TrAC Trends in Analytical Chemistry, 30 (7), 1065-1087.

[34] Garcia-Ac A., Broséus R., Vincent S., Barbeau B., Prévost M., Sauvé S., (2010), “Oxidation kinetics of cyclophosphamide and methotrexate by ozone in drinking water”, Chemosphere, 79 (11), 1056-1063.

[35] Olvera-Vargas H., Oturan N., Brillas E., Buisson D., Esposito G., Oturan M. A., (2014), “Electrochemical advanced oxidation for cold incineration of the pharmaceutical ranitidine: mineralization pathway and toxicity evolution”, Chemosphere, 117, 644-651.

[36] Zhou M., Särkk H., Sillanpää M., (2011), “A comparative experimental study on methyl orange degradation by electrochemical oxidation on BDD and MMO electrodes”, Separation and Purification Technology, 78 (3), 290-297.

[37] Eskelinen K., Sarkka H., Kurniawan T. A., Sillanpaa M., (2010), “Removal of recalcitrant contaminants from bleaching effluents in pulp and paper mills using ultrasonic irridation and Fenton-like oxidation, electrochemical treatment, and/or chemical precipitation: A comparative study”, Desalination, 255, 179-187.

[38] Tang W. Z., (2004), “Physicochemical Treatment of Hazardous Wastes”, CRC Press.

[39] Grimm J., Bessarabov D., Sanderson R., (1998), “Review of Electro-assisted methods for water purification “, Desalination, 115 (3), 285-294.

[40] Wei L., Qixing Z., Tao H., (2010), “Removal of Organic Matter from Landfill Leachate by Advanced Oxidation Processes: A Review”, International Journal of Chemical Engineering, 2010.

[41] Munter R., (2001), “Advanced Oxıdatıon Processes – Current Status And Prospects”, Proceedings of the Estonian Academy of Sciences, 50 (2), 59-80.

[42] Carlos A. M. H., Moura D. C., Silva D. R., (2014), “Applicability of Electrochemical Oxidation Process to the Treatment of Petrochemical Effluents “, Chemical Engineering Transactions, 41 (2283-9216 ).

[43] Fernandes A., Pacheco M. J., Ciríaco L., Lopes A., (2015), “Review on the electrochemical processes for the treatment of sanitary landfill leachates: Present and future”, Applied Catalysis B: Environmental, 176-177, 183-200.

[44] Türkoğlu G., (2007), “Dispers Banyo Atık Sularının Elektrokoagülasyon ile Arıtılabilirliğinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

[45] Thakur L. S., Mondal P., (2016), “Simultaneous arsenic and fluoride removal from synthetic and real groundwater by electrocoagulation process: Parametric and cost evaluation”, Journal of Environmental Manager, 190, 102-112.

[46] Chmayssem A., Taha S., Hauchard D., (2017), “Scaled-up electrochemical reactor with a fixed bed three-dimensional cathode for electro-Fenton process: Application to the treatment of bisphenol A”, Electrochimica Acta, 225, 435–442.

[47] Giannis A., Kalaitzakis M., Diamadopoulos E., (2007), “Electrochemical treatment of olive mill wastewater”, Journal of Chemical Technology Biotechnology, 82 (7), 663–671.

[48] Comninellis C. C., Guohua, (2010), “Electrochemistry for the Environment”, Springer.

# ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında İstanbul'da doğdu. Lise eğitimini Suadiye Hacı Mustafa Tarman Lisesinde dereceyle bitirdi. Lisans eğitimini aldığı Kocaeli Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümünü bölüm üçüncüsü olarak tamamladıktan sonra 2015 yılında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında Yüksek Lisans programına başladı. 2015 yılından bu yana TÜBİTAK'ın bilimsel ve teknolojik araştırma projelerini destekleme programı olan 1001 projesi "Yeni Nesil İleri Oksidasyon Prosesleri ile İlaç Endüstrisi Atık Sularından Farmasötik Mikrokirleticilerin Giderilmesi ve Atık Suların Geri Kazanımı: Sanayi Uygulaması" projesinde 2 yıl boyunca proje asistanı olarak çalıştı. Çevre Mühendisliği'ne ek olarak 2016 yılında, bilim, teknoloji ve toplum başta olmak üzere iş ve sosyal hayatı oluşturan bütün unsurlara karşı stratejik bilinç ve yaklaşım becerisi kazanmak adına Gebze Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Strateji Bilimi Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladı ve halen eğitimine devam etmektedir.