

**SUBKRİTİK SU OKSİDASYONU ile FARKLI
OKSİDANTLAR KULLANARAK
6-AMİNOPENİSİLLANİK ASİT ve
KLOKSASİLLİN MADDELERİNİN
BOZUNMASININ İNCELENMESİ**

ERDAL YABALAK

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA
ANA BİLİM DALI**

DOKTORA TEZİ

**MERSİN
ARALIK – 2015**

**SUBKRİTİK SU OKSİDASYONU ile FARKLI
OKSİDANTLAR KULLANARAK
6-AMİNOPENİSİLLANİK ASİT ve
KLOKSASİLLİN MADDELERİNİN
BOZUNMASININ İNCELENMESİ**

ERDAL YABALAK

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA
ANA BİLİM DALI**

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. A. Murat GİZİR**

**MERSİN
ARALIK – 2015**

Erdal YABALAK tarafından Prof. Dr. A. Murat GİZİR danışmanlığında ve Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ ikinci danışmanlığında hazırlanan “Subkritik Su Oksidasyonu ile Farklı Oksidantlar Kullanarak 6-Aminopenisillanik Asit ve Kloksasillin Maddelerinin Bozunmasının İncelenmesi” başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. A. Murat GİZİR

Prof. Dr. Recep ÖZEN

Doç. Dr. M. Kemal SANGÜN

Doç. Dr. Güray KILINÇÇEKER

Doç. Dr. Belgin GÖZMEN SÖNMEZ

İmza



Yukarıdaki Jüri kararı Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ~~18~~ 18/12/2015 tarih ve ~~2015.34~~ 1132 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

SUBKRİTİK SU OKSİDASYONU ile FARKLI OKSİDANTLAR KULLANARAK 6-AMİNOPENİSİLLANİK ASİT ve KLOKSASİLLİN MADDELERİNİN BOZUNMASININ İNCELENMESİ

Erdal YABALAK

ÖZ

Atık sularda ppb düzeyinde bulunan ve belirli bir döngü sonunda insan vücuduna geri dönerek, bağışıklık sistemini zayıflatması sonucu farklı hastalıklara sebep ve olan antibiyotiklere karşı dirençli olan bakterilerin gelişmesine yol açan, yarı-sentetik β -laktam antibiyotiklerinin üretiminde önemli bir yere sahip olan 6-aminopenisillanik asit (6-APA) ve yaygın biçimde kullanılan β -laktam antibiyotiklerinin bir üyesi olan Kloksasillin'in bozunması araştırılmıştır. Birçok kirleticinin bozunmasında umut vadeden ve çevre dostu bir metod olan subkritik su oksidasyonu ile oksitleyici olarak O_2 , H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ kullanılarak, 6-APA ve Kloksasillin'in bozunması sağlanmıştır. 6-APA'nın optimum deneysel parametreleri (sıcaklık, statik süre ve oksidant derişimi) ve bozunmasının en yüksek yüzde verimi cevap yüzey yöntemi (CYM) ile elde edilmiştir.

6-APA ve Kloksasillin'in subkritik su oksidasyonu, etkin oksidantlar ve katalizör olarak nano ZnO 'in sinerjistik etkisi ile yüksek verimde bozunabildiği gösterilmiştir. 6-APA'nın bozunmasında H_2O_2 , $K_2S_2O_8$ ve O_2 kullanıldığında sırasıyla % 83,54, % 81,11 ve % 42,42 TOK giderimi elde edilmiştir. Kloksasillin'in bozunmasında H_2O_2 , $K_2S_2O_8$ ve O_2 kullanıldığında sırasıyla % 67,69, % 76,02 ve % 14,45 TOK giderimi elde edilmiştir. 6-APA ve Kloksasillin'in bozunmasında nano ve ticari ZnO 'in etkinliği farklı deneysel şartlarda ortaya konulmuştur. Nano ZnO 'in ticari ZnO 'ten daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Bozunma sürecinde oluşan nitrit, nitrat, sülfat ve klorür iyonları iyon kromatografî analizleri ile belirlenmiştir ve 6-APA ve Kloksasillin'in oksidasyon ürünlerinin kromatografik analizleri GC-MS ve LC-MS/MS ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Subkritik su oksidasyonu, 6-APA, Kloksasillin, CYM, TOK giderimi

Danışman: Prof. Dr. A. Murat GİZİR, Mersin Üniversitesi, Fen-Ed. Fakültesi, Kimya Ana Bilim Dalı

İkinci Danışman: Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Ana Bilim Dalı

INVESTIGATION OF 6-AMINOPENICILLANIC ACID AND CLOXACILLIN DEGRADATION USING SUBCRITICAL WATER OXIDATION BY VARIOUS OXIDANTS

Erdal YABALAK

ABSTRACT

Degradation of 6-aminopenicillanic (6-APA) as a milestone in production of semi-synthetic β -lactam antibiotics and cloxacillin as a member of widely used β -lactam antibiotics have been investigated for their presence in wastewater at ppb level. Nevertheless, these antibiotics cause to development of antibiotic resistant bacteria which return to human body after specific circle and reduce immunity system and cause different disease. Subcritical water oxidation which is environmentally friendly and promising method in degradation of various pollutants was employed in the degradation of 6-APA and cloxacillin using oxidising agents such as O_2 , H_2O_2 and $K_2S_2O_8$. Optimum experimental parameters (temperature, static time, concentration of oxidising agent) and maximum percentage of degradation efficiency of 6-APA was obtained using Response Surface Methodology (RSM).

It was showed that 6-APA and cloxacillin could be degraded with high yield by synergistic effect of subcritical water oxidation, efficient oxidising agents and nano ZnO as a catalyst. 83.54 %, 81.11 % and, 42.42 % TOC removal were obtained in degradation of 6-APA using H_2O_2 , $K_2S_2O_8$ and O_2 , respectively. 67.69 %, 76.02 % and 14.45 % TOC removal were obtained in degradation of cloxacillin using H_2O_2 , $K_2S_2O_8$ and, O_2 respectively. Activity of nano and commercial ZnO in the degradation of 6-APA and cloxacillin was exhibited at different experimental parameters. It was obtained that nano ZnO was more efficient than commercial ZnO.

Ions which were occurred during degradation process such as nitrite, nitrate, sulphate and chloride were determined using ion chromatography analysis and chromatographic analysis of degradation products of 6-APA and cloxacillin was performed using GC-MS and LC-MS/MS.

Key Words: Subcritical water oxidation, 6-APA, Cloxacillin, RSM, TOC removal.

Advisor: Prof. Dr. A. Murat GİZİR, Department of Chemistry, Faculty of Art and Science, Mersin University

Co-advisor: Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mersin University

TEŞEKKÜR

Kimya eğitimim ve tüm akademik çalışmalarım boyunca değerli katkılarını benden esirgemeyen ve sunmuş olduğum bu doktora tezi kapsamında yaptığım çalışmalarda bilgi ve becerileriyle beni yönlendiren, her konuda göstermiş olduğu sabır ve anlayışlarıyla bana destek olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. A. Murat GİZİR'e,

Katkılarından dolayı tezimin ikinci danışmanı sayın Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ'a,

Tezimin başından sonuna kadar bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve Tez İzleme Komite üyesi olarak yaptığı değerli katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Belgin GÖZMEN SÖNMEZ'e,

Tez çalışmalarımı izleyen çalışmalarım ile ilgili bilgi ve önerilerde bulunan Tez İzleme Komite Üyesi sayın Doç. Dr. M. Kemal SANGÜN'e,

Desteklerinden dolayı Arş. Gör. Özkan GÖRMEZ ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sunduğu imkanlardan yararlandığımız Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin değerli çalışanlarına,

Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine,

teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında beni hep destekleyen ve yalnız bırakmayan, benim için fedakârlık timsali olan, sabır ve huzur kaynaklarım, değerli eşim ve gözümüzün nuru çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.



Değerli eşim ve sevgili çocuklarıma ...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGE VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	4
2.1. ANTİBİYOTİKLER	4
2.1.1. Sularda Bulunan Antibiyotiklerin Üretimi, Kullanımı ve Atılması	4
2.1.2. Antibiyotiklere Karşı Direncin Oluşması	13
2.2. 6-AMİNOPENİSİLLANİK ASİT (6-APA).....	13
2.3. KLOKSASİLLİN	15
2.3. İLERİ OKSİDASYON TEKNİKLERİ.....	17
2.4. SUBKRİTİK SU	18
2.4.1. Subkritik Su Ortamında O ₂ Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri	19
2.4.2. Subkritik Su Ortamında O ₂ ve Katalizör Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri	19
2.4.3. Subkritik Su Ortamında H ₂ O ₂ Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri	20
2.4.4. Subkritik Su Ortamında H ₂ O ₂ ve Katalizör Kullanılarak Yapılan Oksidasyon	21
2.4.5. Subkritik Su Ortamında K ₂ S ₂ O ₈ Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri.	23
2.4.6. Subkritik Su Ortamında K ₂ S ₂ O ₈ ve Katalizör Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri	24
2.5. KATALİZÖR KULLANILARAK YAPILAN OKSİDASYON.....	25
2.5.1. Nano Kataliz.....	27
2.6. TOPLAM ORGANİK KARBON (TOK)	28
2.7. CEVAP YÜZEY METODU (CYM)	29
2.7.1. Box-Behken Modeli	33

3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	36
3.1. KULLANILAN CİHAZLAR.....	36
3.2. KULLANILAN KİMYASALLAR.....	36
3.3. UYGULANAN METODLAR.....	37
3.3.1. Oksidasyon Metodu	37
3.3.2. TOK Ölçüm Metodu	39
3.3.3. HPLC Analiz Metodu	39
3.3.4. GC-MS Analiz Metodu	39
3.3.5. LC-MS/MS Analiz Metodu	40
3.3.6. İyon Kromatografisi Metodu	40
3.3.7. FE-SEM Analiz Metodu	41
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	42
4.1. ÖN DENEYLER.....	42
4.1.1.HPLC Analizleri Sonucunda Elde Edilen 6-APA Giderim Verimlerinin Değerlendirilmesi	44
4.2. CYM İLE OPTİMİZE EDİLEN DENEYLER	48
4.2.1. H ₂ O ₂ ile Subkritik Su Ortamında Yapılan 6-APA Oksidasyonu	48
4.2.2. K ₂ S ₂ O ₈ ile Subkritik Su Ortamında Yapılan 6-APA Oksidasyonu.....	58
4.2.3. Validasyon Deneyleri.....	68
4.3. 6-APA'İN SUBKRİTİK SU ORTAMINDA OKSİDASYON VERİMİNE ZnO KATALİZÖRÜNÜN ETKİSİNİN İNCELENMESİ	69
4.3.1. 6-APA'in H ₂ O ₂ ve K ₂ S ₂ O ₈ Oksidantları varlığında Subkritik Su Ortamında Oksidasyon Verimine Nano ve Ticari ZnO Katalizörlerinin Etkisinin İncelenmesi	69
4.3.2. 6-APA'in Subkritik Su Ortamında O ₂ ile Oksidasyonu ve Oksidasyon Verimine Nano ZnO Katalizörünün Etkisinin İncelenmesi.....	72
4.4. KLOKSASİLLİN'İN SUBKRİTİK SU ORTAMINDA OKSİDASYONU.....	74
4.4.1. Kloksasillin'in Oksidasyon Verimine Subkritik Su Ortamında H ₂ O ₂ ve K ₂ S ₂ O ₈ Oksidantları varlığında Nano ZnO Katalizörünün Etkisinin İncelenmesi.....	74
4.4.2. Kloksasillin'in Subkritik Su Ortamında O ₂ ile Oksidasyonu ve Oksidasyon Verimine Nano ZnO Katalizörünün Etkisinin İncelenmesi	76
4.4.3. 6-APA ve Kloksasillin'in H ₂ O ₂ ve K ₂ S ₂ O ₈ ile Subkritik Su Ortamında Oksidasyonunun Karşılaştırılması.....	77

4.5. KATALİZÖR OLARAK KULLANILAN NANO VE TİCARİ ZnO'İN FE-SEM ANALİZİ VE TEKRAR KULLANIMI	79
4.6. 6-APA ve KLOKSASİLLİN OKSİDASYONU SONUCUNDA OLUŞAN İYONLARIN İYON KROMATOĞRAFİSİ İLE ANALİZİ.....	82
4. 7. OKSİDASYON ÜRÜNLERİNİN KROMATOĞRAFİK ANALİZLERİ	86
4.7.1. 6-APA'in Oksidasyon Ürünlerinin Kromatografik Analizleri.....	86
4.7.2. Kloksasillin'in Oksidasyon Ürünlerinin Kromatografik Analizleri.....	89
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	91
KAYNAKLAR	94
ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ.....	110

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Farklı atık sularda bulunan antibiyotikler.	5
Çizelge 2.2. Yüzey ve içme sularında bulunan antibiyotikler.	9
Çizelge 2.3. 3 faktörlü Box-Behnken tasarımının kodlanmış değerleri.	34
Çizelge 4.1. H ₂ O ₂ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen % TOK giderim değerleri.	48
Çizelge 4.2. H ₂ O ₂ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (1).....	49
Çizelge 4.3. H ₂ O ₂ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (2).....	50
Çizelge 4.4. 6-APA'in H ₂ O ₂ ile yapılan oksidasyonunda CYM ile elde edilen optimum oksidasyon şartları.	56
Çizelge 4.5. K ₂ S ₂ O ₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen % TOK giderim değerleri 58	58
Çizelge 4.6. K ₂ S ₂ O ₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (1).....	59
Çizelge 4.7. K ₂ S ₂ O ₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (2).....	60
Çizelge 4.8. 6-APA'in K ₂ S ₂ O ₈ ile yapılan oksidasyonunda CYM ile elde edilen optimum oksidasyon şartları.....	66
Çizelge 4.9. Validasyon deneyleri	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İnsanların ve hayvanların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin çevreye atılması ve sulara karışmasını gösteren şema.	12
Şekil 2.2. 6-APA'nın IUPAC adlandırması, molekül şekli, kimyasal formülü ve molekül kütlesi.....	14
Şekil 2.3. Kloksasillin'in IUPAC adlandırması, molekül şekli, kimyasal formülü ve molekül kütlesi.....	15
Şekil 2.4. CYM'nin giriş değişkenlerini cevap değişkenine dönüştürmesi... ..	30
Şekil 2.5. Üç seviyeli a) iki değişkenli faktöryel, b) üç değişkenli faktöryel, c) Box-Behken faktöryel tasarımlarının üç değişken için optimizasyonu.....	33
Şekil 3.1. Oksidasyon deneylerinin yapıldığı sabit yataklı yüksek basınç reaktör düzeneği.....	37
Şekil 4.1. 6-APA'nın 373 K'de 20 dk statik sürede farklı H ₂ O ₂ derişimlerine karşı % TOK giderim verimlerinin karşılaştırılması.	42
Şekil 4.2. 6-APA'nın 473 K'de 20 dk statik sürede farklı H ₂ O ₂ derişimlerine karşı % TOK giderim verimlerinin (bozunma) karşılaştırılması.	43
Şekil 4.3. 6-APA'nın 373 K ve 473 K'de 20 dk statik sürede % TOK giderim verimlerine farklı H ₂ O ₂ derişimlerinin etkisi.....	43
Şekil 4.4. 6-APA'nın 373 K ve 473 K'de H ₂ O ₂ ile giderimine ait HPLC verilerinin karşılaştırılması.....	45
Şekil 4.5. 6-APA'nın 80 ppm'lik stok çözeltisine ait kromatogram.....	45
Şekil 4.6. 6-APA'nın 373 K'de H ₂ O ₂ eklenmeden yapılan deneyine ait kromatogram.....	46
Şekil 4.7. 6-APA'nın 373 K'de 10 mM H ₂ O ₂ ile yapılan deneyine ait kromatogram	46
Şekil 4.8. 6-APA'nın 373 K'de 40 mM H ₂ O ₂ ile yapılan deneyine ait kromatogram	47
Şekil 4.9. TOK gideriminin 30 dk statik süre sonunda sıcaklık ve oksidant derişimine (H ₂ O ₂) bağlı değişimi	51
Şekil 4.10. TOK gideriminin 20 mM H ₂ O ₂ eklenmesi durumunda statik süre ve sıcaklığa bağlı değişimi	52
Şekil 4.11. 373 K'de TOK gideriminin oksidant derişimi (H ₂ O ₂) ve statik süre ile değişimi.....	53
Şekil 4.12. TOK gideriminin 70 mM H ₂ O ₂ derişiminde sıcaklık ve statik süre ile değişimi.....	54
Şekil 4.13. TOK gideriminin H ₂ O ₂ oksidantı kullanıldığında sıcaklık (A: T), Oksidant derişimi (B: C) ve statik sürenin (C: t) bir fonksiyonu olarak değişimi	55
Şekil 4.14. TOK gideriminin 30 dk statik süre sonunda sıcaklık ve oksidant derişimine (K ₂ S ₂ O ₈) bağlı değişimi	61
Şekil 4.15. TOK gideriminin 70 mM K ₂ S ₂ O ₈ eklenmesi durumunda statik süre ve sıcaklığa bağlı değişimi	62
Şekil 4.16. 373 K'de TOK gideriminin oksidant derişimi (K ₂ S ₂ O ₈) ve statik süre ile değişimi.....	63
Şekil 4.17. TOK gideriminin 70 mM K ₂ S ₂ O ₈ derişiminde sıcaklık ve statik süre ile değişimi.....	64

Şekil 4.18. TOK gideriminin $K_2S_2O_8$ oksidantı kullanıldığında sıcaklık (A:T), Oksidant derişimi (B:C) ve statik sürenin (C:t) bir fonksiyonu olarak değişimi.....	65
Şekil 4.19. 6-APA'nın 10 mM ve 40 mM H_2O_2 kullanılarak ile 0,5 g/L nano ve 5 g/L ticari ZnO varlığında 373 K, 423 K ve 473 K sıcaklıkta yapılan oksidasyon deneylerinin verimlerinin karşılaştırılması.....	70
Şekil 4.20. 6-APA'nın 10 mM ve 40 mM $K_2S_2O_8$ kullanılarak 0,5 g/L nano ZnO varlığında 373 K, 423 K ve 473 K sıcaklıkta yapılan oksidasyon deneylerinin verimlerinin karşılaştırılması.....	71
Şekil 4.21. 6-APA'nın oksidant ve katalizör kullanılmadan, 30 bar O_2 atmosferinde katalizör kullanılmadan ve 30 bar O_2 atmosferinde 0,5 g/L ZnO varlığında oksidasyonunun incelenmesi.....	73
Şekil 4.22. Kloksasillin'in oksidant kullanılmadan ve H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları kullanılarak elde edilen oksidasyon verimlerinin incelenmesi.....	74
Şekil 4.23. Kloksasillin'in oksidasyon veriminin katalizör varlığında karşılaştırılması.....	75
Şekil 4.24. Kloksasillin'in oksidantsız, O_2 varlığında ve O_2 ve katalizör varlığında elde edilen oksidasyon veriminin karşılaştırılması.....	76
Şekil 4.25. 6-APA ve Kloksasillin'in H_2O_2 ile oksidasyonunun karşılaştırılması....	77
Şekil 4.26. 6-APA ve Kloksasillin'in $K_2S_2O_8$ ile yapılan oksidasyonunun karşılaştırılması.....	78
Şekil 4.27. Oksidasyonunda kullanılacak olan nano ZnO'nin kullanılmadan önceki FE-SEM görüntüsü.....	79
Şekil 4.28. 473 K'de 6-APA'nın H_2O_2 ile oksidasyonunda kullanılmış nano ZnO'nin FE-SEM görüntüsü.....	80
Şekil 4.29. Oksidasyonunda kullanılacak olan ticari ZnO'nin kullanılmadan önceki FE-SEM görüntüsü.....	81
Şekil 4.30. 473 K'de 6-APA'nın H_2O_2 ile oksidasyonunda kullanılmış ticari ZnO'nin FE-SEM görüntüsü.....	82
Şekil 4.31. 373 K'de 6-APA'nın 40 mM H_2O_2 ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.....	83
Şekil 4.32. 373 K'de 6-APA'nın 40 mM $K_2S_2O_8$ ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.....	84
Şekil 4.33. 373 K'de Kloksasillin'in 40 mM H_2O_2 ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.....	84
Şekil 4.34. 373 K'de Kloksasillin'in 40 mM $K_2S_2O_8$ ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.....	85
Şekil 4.35. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogram.....	86
Şekil 4.36. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (A) türünün kütle spektrumu.....	86
Şekil 4.37. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (B) türünün kütle spektrumu.....	87
Şekil 4.38. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (C) türünün kütle spektrumu.....	87
Şekil 4.39. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (D1)-(D2) türlerine ait kütle spektrumu.....	87
Şekil 4.40. GC-MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogram.....	88
Şekil 4.41. GC-MS ile yapılan analizde elde edilen (E) türünün kütle spektrumu..	88

Şekil 4.42. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogram.....	89
Şekil 4.43. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogramda (F) türünün kütle spektrumu.....	89
Şekil 4.44. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogramda (G) türünün kütle spektrumu.	90
Şekil 4.45. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogramda (H) türünün kütle spektrumu.	90



SİMGE VE KISALTMALAR

CYM:	Cevap Yüzey Metodu
ANOVA:	Varyans Analizi
6-APA:	6-Aminopenisillanik Asit
TOK	:Toplam Organik Karbon
ÇOK	:Çözünmüş Organik Karbon
BOİ	:Biyolojik Oksijen İhtiyacı
KOİ	:Kimyasal Oksijen İhtiyacı
İOT	:İleri Oksidasyon Teknikleri
FE-SEM	:Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu
HPLC	:Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
GC-MS	:Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
LC-MS/MS	:Sıvı Kromatografisi-Kütle/Kütle Spektrometresi
ppb	:Milyarda bir birim
ppm	:Milyonda bir birim
mM	:mili molar
µM	:Mikro molar
nm	:nano metre
µm	:mikrometre

1. GİRİŞ

Son yıllarda ilaç kullanımının çok yüksek seviyelere ulaştığı ve bu tüketim ihtiyacını karşılayacak binlerce ton ilaç üretildiği bilinmektedir. İnsanlar tarafından kullanılan ilaçlar alındıktan sonra, vücutta tam olarak metabolize olmayıp idrar yoluyla atılarak, biyolojik olarak aktif maddeler halinde atık sulara karışmaktadır [Hofmann vd., 2007]. İleriki süreçte ise bu ilaçlar belirli bir döngü sonunda atık sularla birlikte yer altı, yüzey ve içme sularına karışmaktadır [Ternes vd., 1998]. İnsan ve hayvanların hastalıklarının tedavisinde ve balık vb. hayvan işletmelerinde kullanılan, kullanım süresi geçmiş ve bertaraf edilmesi amacıyla çevreye atılan ilaçların, atık ve yeraltı sularına karışarak içme suyunu ve toprağı kirleterek insan sağlığını tehdit ettiği ve en nihayetinde insan bünyesine geri dönerek bağışıklık sistemini zayıflatarak birçok hastalığa yol açtığı bilinmektedir [Halling-Sørensen vd., 1998, Zwiener ve Frimmel, 2000].

İlaç yelpazesinde önemli bir yere sahip olan, tıp ve veterinerlik sektörlerinde oldukça fazla kullanıldığı bilinen antibiyotiklerin içme suyu ve atık sularda bulunmasından dolayı bu antibiyotiklere karşı direnç gösteren bakterilerin geliştiği bildirilmiştir [Oberlé vd., 2000, Sharma vd., 2013].

β -laktam antibiyotikleri bakterilerin hücre duvarı sentezlemek için ihtiyaç duydukları biyosentetik enzimleri bloke ederek gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri imha ederler [Rozas vd., 2010]. Bu antibiyotikler biyo-refrakter olup biyolojik süreçlerle bertaraf edilmeye elverişli değildir [Fatta-Kassinis vd., 2011, Zhang ve Li, 2011].

β -laktam antibiyotiklerinin ppb seviyelerine kadar çıkan derişimlerde [De Witte vd., 2011] atık sularda bulunduğu bilinmekte ve bu yüzden su kaynaklarında bulunan ve parçalanamayan bu moleküllerin parçalanarak kirletilmiş suların temizlenmesine yönelik alternatif iyileştirme süreçlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

İleri oksidasyon teknikleri, (İOT), β -laktam antibiyotiklerinin gideriminde umut vadetmektedir. β -laktam antibiyotiklerinin gideriminde kullanılan İleri oksidasyon teknikleri başlıca fotoliz, ozonlama, fenton, heterojen fotokataliz, ultrasonik ışınlama, ıslak hava oksidasyonu gibi tekniklerinden oluşmaktadır

[Klavariotia vd., 2009]. Bu tekniklerin etkisi genellikle organik moleküller ile etkileşen hidroksil radikaline bağlıdır [Song vd., 2008].

6-aminopenisillanik asit (6-APA), Amfisillin ve Amoksisillin gibi birçok yarı-sentetik ticari penisilinin çıkış maddesi olması itibariyle önemli bir yere sahiptir ve Penisilin G ve Penisilin V'nin enzimatik hidrolizi ile elde edilir [Shetti vd., 2011, Dutta vd., 1997, Swaminathan vd., 2010, Diender vd., 2002]. Bu özelliği ile 6-APA dünyada en çok satılan β -laktam ara ürünüdür [Swaminathan vd., 2010]. Bununla birlikte, β -laktam antibiyotiklerinin parçalanabilirliği çoğunlukla β -laktam halkasına dayandırılmakta ve parçalanabilirliği yan zincirlerinin farklı olmasına göre değişebilmektedir [Deshpande ve Baheti, 2004].

Kloksasillin gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı kullanılan geniş spektrumlu bir β -laktam antibiyotikidir ve insanlar ile hayvanlarda birçok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde geniş çapta kullanılmaktadır [Rbeida vd., 2005]. Yapılan çalışmalarda atık sularda Kloksasillin bileşiğinin varlığı tespit edilmiştir [Watkinson vd., 2007, Elmolla ve Chaudhuri, 2010a].

Antibiyotiklerin çevreye ve dolaylı olarak canlıların sağlığına yaptığı olumsuz etkileri ortadan kaldırmaya ve su kaynaklarına karışan bu antibiyotiklerin giderimine yönelik etkili yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. İlaçların biyo-parçalanabilirliğinin zor olması ve toksik etkilerinden dolayı geleneksel olarak uygulanan biyolojik prosesler genellikle tatmin edici sonuçlar vermekten uzak kalmaktadır. Burada, ileri oksidasyon teknikleri iyi bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır [Pollice vd., 2012].

İleri oksidasyon teknikleri ailesine ait olan subkritik su oksidasyonu yüksek sıcaklık ve basınçlarda hidroksil radikali ve aktif oksijen türlerinin oluştuğu termokimyasal bir süreçtir [Levec vd., 2007]. Yüksek sıcaklık oksidasyon oranını artırarak organik bileşiklerin karbondioksite ve suya dönüşmesinde yardımcı rol oynar. Yüksek basınç, yüksek sıcaklıkta buhar haline geçen sıvının yine sıvı fazda kalmasını sağlar ve aynı zamanda çözülmüş oksijen miktarını ve dolayısıyla oksidasyon oranını artırır. Su, organik bileşiklerle çözülmüş oksijenin etkileşime girmesini sağlamakla beraber, kısmen kendisi de organik bileşiklerle etkileşime girer. Subkritik su oksidasyonunun yapıldığı şartlarda kompleks organik bileşikler genellikle daha basit biyo-parçalanabilen türlere dönüşür. Bu yöntem orta ve yüksek oranlarda

organik içeriğe sahip (ör. 10-100 gL⁻¹ KOİ) atık suların işlenmesi ve çözülmüş organik kirleticilerin oksitlenmiş ara ürünlere ve en nihayetinde karbondioksit dönüşürülmesinde etkilidir [Klavariotia vd., 2009]. Diğer termal yöntemlerin aksine, subkritik su oksidasyonu yönteminde çok az miktarda NO_x, SO₂, HCl, dioksin, furan ve uçucu kül meydana gelir.

Atık sulardaki organik kirleticilerin oksitleyici ajanlar (O₂, H₂O₂ ve K₂S₂O₈) kullanılarak bir katı katalizör üzerinden oksidasyonu yöntemi ise katalitik olmayan subkritik su oksidasyonuna alternatif bir yöntemdir. Katalitik ıslak hava oksidasyonu (katalitik subkritik su oksidasyonu), orta ve yüksek düzeydeki konsantrasyonlarda, toksik ve biyolojik olarak bozunmaya dirençli organik bileşiklerin toksisitesini ortadan kaldırmaya veya azaltmaya yönelik olarak sunulan ekonomik ve teknolojik bir yöntemdir.

Son yıllarda deneysel çalışmaların ve kimyasal proseslerin optimize edilmesi amacıyla kullanılan kemometrik teknikler sayesinde deney sayısının azaltılması sonucu kullanılan kimyasal madde miktarı ve iş yükünün azaltılması sağlanmaktadır [Ferreira vd., 2007]. Aynı zamanda bu metodlar deneysel faktörlerin birbiriyle uyumunun değerlendirilmesine ve bu faktörlerin istatistiksel olarak ifade edildiği matematiksel modellerin türetilmesine olanak sağlar.

Bu doktora tezi kapsamında yapılan çalışmada, β -laktam antibiyotiklerinin çıkış maddesi konumunda olan 6-APA ve yine diğer bir β -laktam antibiyotiği olan Kloksasillin antibiyotiğinin, O₂, H₂O₂ ve K₂S₂O₈ oksidantları ve ZnO (nano ve ticari tipleri) katalizörü kullanılarak bozunmasının incelenmesi ve cevap yüzey yöntemi ile bozunmanın optimum koşullarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotik sözcüğü, bakteri, mantar veya tek hücreliler gibi yaşayan organizmaların gelişmesini önleyen veya onları ortadan kaldıran, biyolojik aktivite gösteren kemoterapötik bileşikler olarak tanımlanmakla beraber, günümüzde ‘antibiyotik’ anti bakteriyel, anti-fungal, veya anti parazit aktivite gösteren maddeleri tanımlar [Kümmerer, ve Henninger, 2003, Kümmerer, 2009]. Alıcı için toksik etkisi yeterince düşük olan antibiyotikler, insanlar, hayvanlar ve bitkilerde enfeksiyonlu hastalıkların iyileştirilmesinde kemoterapötik bileşenler olarak kullanılmaktadır. Zaman içinde bu tanım, sentetik ve yarı-sentetik ürünleri de kapsayacak şekilde genişlemiştir [Kümmerer, 2009].

İnsanların ve hayvanların tedavisinde kullanılan, farklı kimyasal yapıya sahip 250’den fazla antibiyotik olduğu bilinmektedir [Kümmerer ve Henninger, 2003]. Antibiyotikler kimyasal formüllerine veya mekanizmalarına göre β -laktamlar, kinolinler, tetrasiklinler, makrolidler, sülfonamidler, glikopeptidler ve amino glikosidler olarak farklı alt sınıflarda incelenebilmektedirler. Antibiyotikler, kompleks bir yapıya sahip olmaları nedeniyle, değişken fonksiyonlara sahiptir. Örneğin, farklı pH koşullarında nötral, anyonik, kationik veya zwitter (çift) iyon özellik gösterebilmektedir.

İlk antibiyotikler doğal olarak elde edilmiştir. Örneğin penisillin, *streptomyces* türü bakteri tarafından üretilmiştir. Günümüzde ise antibiyotikler kimyasal sentez ile veya doğal olanlarının kimyasal modifikasyonu ile üretilmektedir.

2.1.1. Sularda Bulunan Antibiyotiklerin Üretimi, Kullanımı ve Atılması

İnsanların kullandıkları antibiyotikleri dışkı yoluyla kanalizasyon sistemine vermesinden ötürü, antibiyotikler atık işleme tesislerinde ppb düzeyinde tespit edilmişlerdir. Bununla beraber hastane atıkları ve antibiyotik üretim tesislerinin atıkları da, atık işleme tesislerinde tespit edilen antibiyotiklerin diğer kaynaklarıdır ve atık sulardaki antibiyotiklerin büyük kısmını bu kaynaklar oluşturmaktadır. Hayvan

çiftliklerinden kaynaklanan atık sular da yine atık işleme tesislerinde tespit edilen antibiyotiklerin kaynakları arasında sayılmaktadır. Uslu'nun 2009'da yaptığı çalışmada belediyelere ait kanalizasyon arıtma tesisleri, hastane atık suları ve hayvan üretim çiftliklerinin atık sularında tespit edilen birçok antibiyotik ve bu antibiyotiklerin derişim aralığı ile ilgili araştırmasına dair bulgular çizelge 2.1'de verilmiştir [Uslu, 2009].

Çizelge 2.1. Farklı atık sularda bulunan antibiyotikler.

Grup	Antibiyotik	Kaynak	Derişim (μgL^{-1})	Referans
<i>Tetrasiklinler</i>	TC	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,62	Batt ve Aga, 2005
	DOX, TC	Hastane atık suları	0,04-0,2	Watkinson vd., 2009
	DOX, TC, CTC, OTC	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,1-0,65	Watkinson vd., 2009
	DOX, TC, CTC, OTC	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,02-0,25	Watkinson vd., 2009
	DOX, TC	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,046-0,977	Miao vd., 2004
	OTC	Domuz üretim çiftliği atık suları	160'a kadar çıkmakta	Tagiri-Endo vd., 2009
	TC, CTC, DOX, DMC	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,05-0,27	Yang vd., 2005
	CTC, DOX	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,06-0,07	Yang vd., 2005
	OTC, MIN, MEC, DMC, DOX, CTC, TC	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,11-0,97	Choi vd., 2007
	DOX, MEC, CTC, DMC	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,03-0,18	Choi vd., 2007
	OTC, MIN, MEC, DMC, CTC, TC	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,98-171	Choi vd., 2007

OTC, MIN, DMC, CTC, TC	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,37-90,9	Choi vd., 2007
OTC	Antibiyotik üretim işletmeleri atık suyu	920000	Li, D vd., 2008b
DOX	Hastane atık suları	0,6-6,7	Lindberg vd., 2004
CTC, OTC, TC	Hastane atık suları	0,011-0,455	Lin ve Tsai, 2009
CTC, OTC, TC	Antibiyotik üretim işletmeleri atık suyu	7,44-13,1	Lin ve Tsai, 2009
Sülfonamidler			
SMX	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	1,3	Batt ve Aga, 2005
SMZ, SMX, SPY	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,018-0,641	Göbel vd., 2004
SMX	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,098-2,2	Batt vd., 2008
SMX	Hastane atık suları	0,3	Watkinson vd., 2009
SAS, SMX, STZ	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,1-3	Watkinson vd., 2009
SAS, SMX, STZ	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,15-0,6	Watkinson vd., 2009
SDZ, SMZ, SMX, SPY, SCT, SSZ	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,019-0,151	Miao vd., 2004
SMZ, SMX, SDX	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,07-1,09	Yang vd., 2005
SMX	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,21	Yang vd., 2005
SMX, SMMX, SMR, SMZ, STZ, SCP, SDX	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,45-10,57	Choi vd., 2007
STZ, SCP	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,06-0,18	Choi vd., 2007

	SMMX, SMR, SMZ, STZ, SCP, SDX	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	3,45-1158	Choi vd., 2007
	STZ	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	4,27	Choi vd., 2007
	SMX	Hastane atık suları	0,4-12,8	Lindberg vd., 2004
	SDX, SMZ, SMX	Hastane atık suları	0,0028-7,35	Lin ve Tsai, 2009
	SDX, SMZ, SMX, SMMX	Antibiyotik üretim işletmeleri atık suyu	3,4-1,340	Lin ve Tsai, 2009
	SAD, SDZ, SMR, SMZ, SMPD, SDX, SQX	Domuz üretim çiftliği atık suları	0,005-0,094	Malintan ve Mohd, 2006
Kinolinler	NAL, NOR, ENR, CIP	Hastane atık suları	0,1-15	Watkinson vd., 2009
	NAL, NOR, ENR, CIP	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,04-1,1	Watkinson vd., 2009
	NAL, NOR, ENR	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,05-0,45	Watkinson vd., 2009
	CIP, NOR, OFL	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,112-0,506	Miao vd., 2004
	CIP	Hastane atık suları	32-99	Martins vd., 2008
	CIP, ENR	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,1-0,36	Batt ve Aga, 2005
	OFL	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,1	Nakata vd., 2005
	CIP, NOR, OFL	Hastane atık suları	0,9-44	Duong vd., 2008
	CIP, OFL	Hastane atık suları	0,2-101	Lindberg vd., 2004
Makrolidler	AZI, ERY-H ₂ O, ROX, CLA	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,01-0,374	Göbel vd., 2004
	ROX, OLE	Hastane atık suları	0,04-0,4	Watkinson vd., 2009

	ROX, OLE, TYL	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,005-0,5	Watkinson vd., 2009
	ROX, OLE, TYL	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,15-3,40	Watkinson vd., 2009
	CLA, ERY-H ₂ O, ROX	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,008-0,087	Miao vd., 2004
	TYL	Domuz üretim çiftliği atık suları	1,4'e kadar çıkmakta	Tagiri-Endo vd., 2009
	ROX, ERY, CLA	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,054-1,2	Schlüsener ve Bester, 2005
	ROX, ERY, CLA	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,038-0,32	Schlüsener ve Bester, 2005
	ERY-H ₂ O	Hastane atık suları	6,11	Lin ve Tsai, 2009
	ERY-H ₂ O, TYL	Antibiyotik üretim işletmeleri atık suyu	7,8-63,9	Lin ve Tsai, 2009
Linkozamitler	CLI, LIN	Hastane atık suları	0,09-1,7	Watkinson vd., 2009
	CLI, LIN	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,06-0,5	Watkinson vd., 2009
	CLI, LIN	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,07-0,3	Watkinson vd., 2009
	LIN	Domuz üretim çiftliği atık suları	0,12-400	Tagiri-Endo vd., 2009
Pleuromutilin	VLM	Domuz üretim çiftliği atık suları	0,12'ye kadar çıkmakta	Tagiri-Endo vd., 2009
Polieter İyonoforezler	SAL	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,3	Watkinson vd., 2009
	MON	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,02	Watkinson vd., 2009
β-Laktamlar	AMO, PEN V, CEP	Hastane atık suları	0,01-10	Watkinson vd., 2009
	AMO, PEN V, CEP, CEF, PEN G, CLO	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,01-64	Watkinson vd., 2009

	AMO, PEN V, PEN G, CEP, CEF, CLO	Atık Su Arıtma Tesisleri çıkış suyu	0,05-2	Watkinson vd., 2009
	AMO, AMP, OXA, CEH, CLO	Atık Su Arıtma Tesisleri giriş suyu	0,015-0,017	Cha vd., 2006
	AMP	Hastane atık suları	5,08	Lin ve Tsai, 2009
İmidazoller	MET	Hastane atık suları	0,1-90,2	Lindberg vd., 2004
	TRI	Hastane atık suları	0,6-7,6	Lindberg vd., 2004

MIN: Minoksiyolin; MEC: Meklosilin; DMC: Demeklosilin; SDX: Sülfadimetoksin; SCT: Sülfastaamid; SSZ: Sülfisoaksol; SMPD: Sülfametokspiridazin; SQX: Sülfakinoksalin; SAD: Sülfonilamid; SMMX: Sülfamonometoksin; SMR: Süfomerazin; NAL: Nalidiksik asid; ERY-H₂O: Dehidroeritromisin; AZY: Azitromisin; CLI: Klindamisin; LIN: Linkomisin; VLM: Valnemulin; SAL: Salinomisin; MON: Monensin; AMO: Amoksisillin; PEN: Penisilin; CEP: Sefaleksin; CEF: Sefaklor; CEH: Sefapirin; CLO: Kloksasillin; OXA: Oksasillin; TRI: Trimetoprim

Kanalizasyon arıtma tesisi sularının uygun olmayan tahliyesi sırasında oluşan akıntılar, yağmur suları, tarım alanlarından kaynaklı akıntılar, su kültürü çalışmaları ve arıtılmış veya arıtılmamış sular ile yapılan sulamalar, yüzey ve yeraltı sularının anti bakteriyel maddeler olan antibiyotikler ile kirlenmesine neden olurlar. Uslu'nun 2009'da yaptığı çalışmada yüzey suyu ve yeraltı sularında bulunan antibiyotiklerin miktarları ile ilgili literatür verilerine dair tablo çizelge 2.2'de verilmiştir [Uslu, 2009].

Çizelge 2.2. Yüzey ve içme sularında bulunan antibiyotikler.

Grup	Antibiyotik	Kaynak	Derişim (μgL^{-1})	Referans
	DOX, TC, CTC, OTC	Yüzey Suları	0,08-0,6	Watkinson vd., 2009
	OTC	Yüzey Suları	0,68'e kadar çıkmakta	Feitosa-Felizzola ve Chiron, 2009
	TC + OTC	Yeraltı Suları	1	Campagnolo vd., 2002
	OTC, CTC, TC	Yüzey Suları	0,07-1,34	Lindsey vd., 2001
	OTC, CTC, TC	Yüzey Suları	0,11-0,69	Kolpin vd., 2002
Sülfonamidler	SMX	Yüzey Suları	0,14	Batt vd., 2008
	SAS, SMX, STZ	Yüzey Suları	0,03-2	Göbel vd., 2004
	SMX, SMZ	Yüzey Suları	0,015-0,328	Managaki vd., 2007

SMX	İçme Suyu kaynağı	0,11	Benotti vd., 2009
SMX	İçme Suyu	0,003	Benotti vd., 2009
SMX	Göl Suyu	0,0044-0,0095	Loos vd., 2007
SPY, SMX	Yüzey Suları	0,005-0,06	Kasprzyk-Hordern vd., 2007
SMX	Yüzey Suları	0,07'ye kadar çıkmakta	Wiegel vd., 2004
SMZ, SDX	Yeraltı Suları	0,046-0,22	Batt vd., 2006
SMX	Yeraltı Suları	0,041-0,11	Ternes vd., 2007
SMX	Yüzey Suları	0,48	Hirsch vd., 1999
SMX	Yüzey Suları	0,072-0,544	Tamtam vd., 2008
SMX	Yüzey Suları	0,082'ye kadar çıkmakta	Choi vd., 2008
SMX	Yüzey Suları	0,05	Campagnolo vd., 2002
SMX	Yeraltı Suları	0,22	Lindsey vd., 2001
SDX, SMZ, SMX, STZ	Yüzey Suları	0,06-15	Lindsey vd., 2001
SDX, SMZ, SMX	Yüzey Suları	0,06-1,9	Kolpin vd., 2002
Kinolinler			
NAL, NOR, ENR, CIP	Yüzey Suları	0,30-1,30	Watkinson vd., 2009
CIP, NOR	Yüzey Suları	0,005-0,018	Golet vd., 2002
ENR, CIP	Nehir Suyu	0,067-0,119	Pena vd., 2007
CIP	Yüzey Suları	9,66'ya kadar çıkmakta	Feitosa-Felizzola ve Chiron, 2009
NOR, SAR, ENR, DAN, OFL, ENO, FLU	Yüzey Suları	0,163'kadar çıkmakta	Tamtam vd., 200808
SAR	Yüzey Suları	4	Campagnolo vd., 2002
CIP, NOR	Yüzey Suları	0,03-0,12	Kolpin vd., 2002
Makrolidler			
ROX, OLE, TYL	Yüzey Suları	0,02-0,35	Watkinson vd., 2009
ERY-H2O,	Yüzey Suları	0,009-0,041	Managaki vd., 2007
ERY, AZY	Yüzey Suları	0,03'e kadar çıkmakta	Gros vd., 2006

	CLA	Yüzey Suları	0,6-2,33	Feitosa-Felizzola ve Chiron, 2009
	ERY-H ₂ O, ROX	Yüzey Suları	0,56-1,70	Hirsch vd., 1999
	LIN	Yüzey Suları	0,5	Campagnolo vd., 2002
	LIN	Yeraltı Suları	1,4	Campagnolo vd., 2002
	ERY-H ₂ O, ROX, TYL	Yüzey Suları	0,18-1,7	Kolpin vd., 2002
Linkozamitler	CLI, LIN	Yüzey Suları	0,01-0,05	Watkinson vd., 2009
Polieter İyonoforezler	SAL, MON	Yüzey Suları	0,15	Watkinson vd., 2009
β-Laktamlar	AMO, PEN V, PEN G, CEF, CEP	Yüzey Suları	0,01-0,25	Watkinson vd., 2009
	AMO, AMP, OXA, CEH, CLOX	Yüzey Suları	0,009-0,011	Cha vd., 2006
	AMO	Yüzey Suları	0,0039-0,245	Kasprzyk-Hordern et al., 2007
İmidazoller	TRI	Yüzey Suları	0,15	Batt vd., 2008
	TRI	İçme Suyu kaynağı	0,011	Benotti vd., 2009

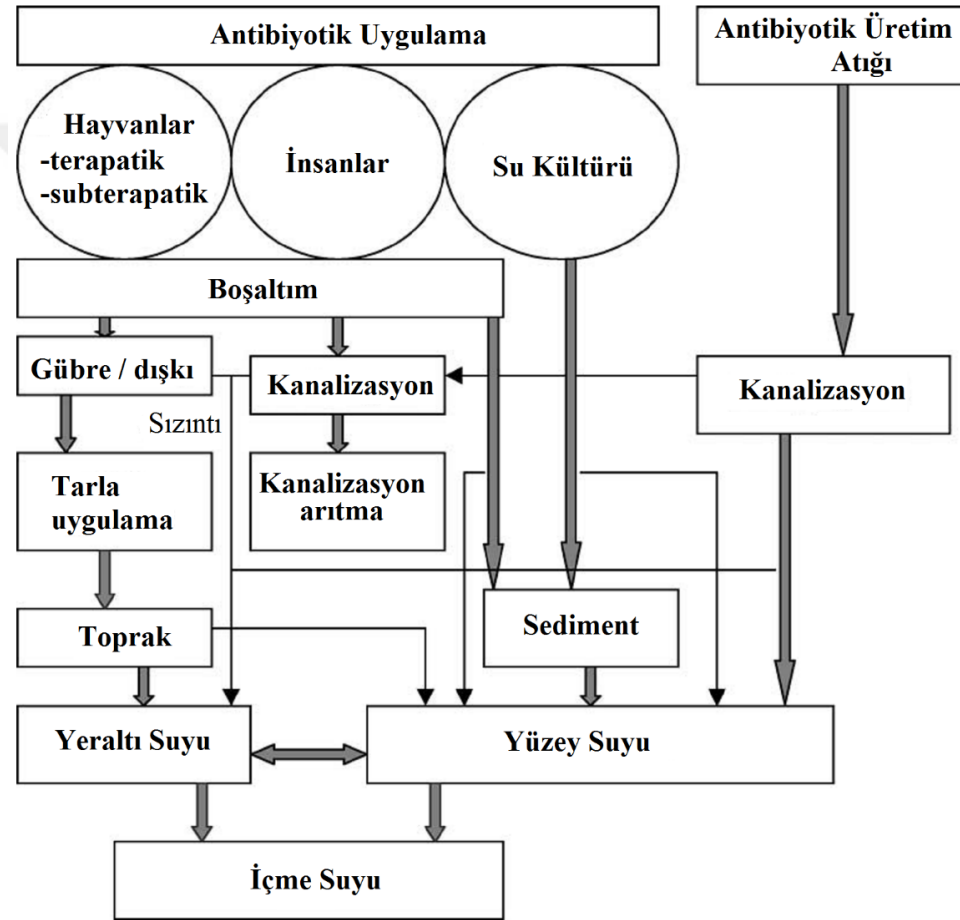
ENO: Enoksasin; OXO: Oksolinik asit; FLU: Flumekuini; OFL: Ofloksasin; DAN: Danfloksasin; SAR: Sarafloksasin; OLE: Oleandomisin; AMP: Amfisillin

Üretim tesislerinin atık sularında tespit edilen antibiyotiklerin, sanıların aksine, oldukça fazla olduğu bildirilmiştir. Bazı Asya ülkelerinin atık sularında tek bir bileşimin derişiminin ppm düzeyine ulaştığı belirlenmiştir [Larsson vd., 2007, Li D vd., 2008a]. Gelişmiş ülkelerin üretim tesislerinin atık sularında toplam antibiyotik derişiminin oldukça fazla olduğu belirlenmiştir [Thomas, 2008].

Antibiyotikler insanların ve hayvanların tedavisinde, mikrobiyal enfeksiyonların iyileştirilmesi veya önlenmesinde kullanılmaktadır. Sadece Almanya'da 250'den fazla olmak üzere dünya çapında insanların ve hayvanların tedavisinde kullanılan birkaç yüz farklı antibiyotik mevcuttur. [Kümmerer ve Henninger, 2003]. Antibiyotik kullanımı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin ABD'de streptomisin meyve yetiştiriciliğinde yaygın olarak kullanılırken Almanya'da streptomisin'in bu amaçla kullanılması yasaklanmıştır. Dünya çapında antibiyotiklerin yıllık kullanımı 100000 ile 200000 ton arasında değişmektedir [Wise,

2002]. İnsanların kullandığı toplam antibiyotik miktarının yanı sıra herhangi bir antibiyotiğin kullanımı da ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin Vankomisin ABD’de sıklıkla kullanılırken aynı antibiyotik Almanya’da ancak alternatif bir antibiyotik olmadığı durumda kullanılmaktadır [Kümmerer, 2009].

β -laktam antibiyotikleri insanların kullandığı antibiyotikler arasında, penisillin, sefalosporin alt grupları ve karbapenem ve diğer fraksiyonları içerecek şekilde, toplam antibiyotik kullanımının % 50-70’i ile en geniş grubu oluşturmaktadır.



Şekil 2.1. İnsanların ve hayvanların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin çevreye atılması ve sulara karışmasını gösteren şema [Kumar vd., 2005].

Antibiyotikler canlı vücudunda tam olarak metabolize olmadan atık sulara atılmakta ve atık işleme tesislerine ulaşan bu atık sularda, halen aktif bileşenler olarak kalmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda Almanya’da insanlar ve hayvanlar tarafından vücuttan atılan antibiyotiklerin yaklaşık olarak % 70’inin bir değişime uğramadan

sularda kaldığı bildirilmiştir [Kümmerer ve Henninger, 2003]. Antibiyotikler atık işleme tesislerinde kısmi olarak parçalanabilmektedir. Eğer arıtma prosesleriyle bu antibiyotikler yok edilmezse atık tesislerinden geçerek çevreyi, özellikle de içme sularını kirletirler. Şekil 2.1’de insanların ve hayvanların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin belirli bir döngü sonunda içme sularına karışarak antibiyotik kirliliğine yol açtığı görülmektedir [Kumar vd., 2005].

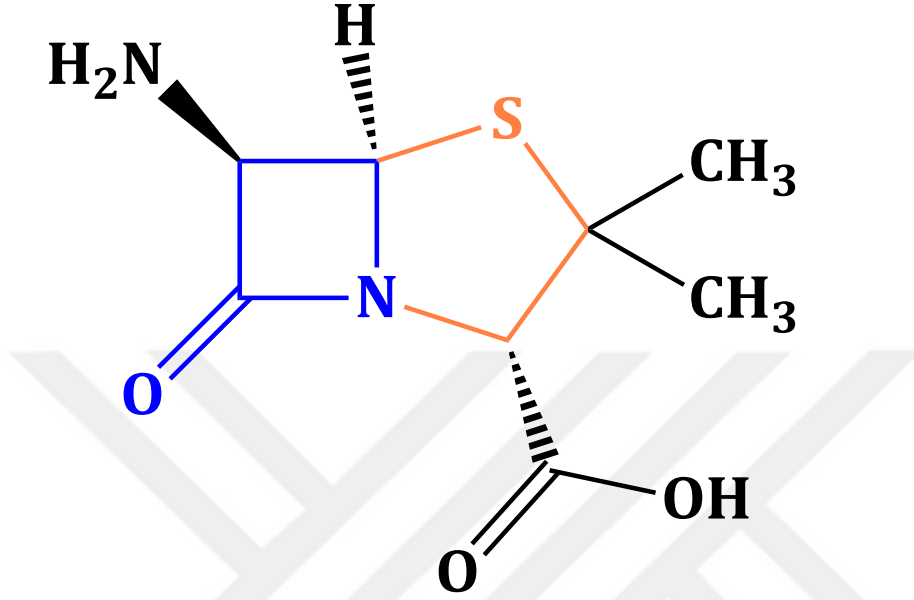
2.1.2. Antibiyotiklere Karşı Direncin Oluşması

Sularda veya toprakta antibiyotik kalıntısı bulunmasından duyulan endişenin temel nedeni, insan ve hayvan sağlığını tehdit eden antibiyotiklere karşı direnç gösteren bakterilerin gelişmesidir. İnsanlar farklı çevresel etmenlerden antibiyotik atığı almaya maruz kaldıklarından antibiyotik direnci tehlike arz etmektedir. Bununla beraber, tahıllar, çiftlik hayvanları, balık ve su tüketimi ile antibiyotiklere karşı direnç gösteren genler direkt olarak insanlara geçmektedir [Batt vd., 2006]. Ayrıca, bakterilerin farklı çevresel şartlara adapte olabilme yetenekleri de direnç gelişimine katkıda bulunmaktadır. Antibiyotik direnci hastane atık sularında, evsel kanalizasyonlarda, hayvan yetiştirme çiftliklerinin atıklarında, aktive olmuş atık işleme tesislerinin çamurlarında, su kültürlerinde ve gübrelerde ortaya çıkabilmektedir. Su veya toprağın bu kaynaklar ile antibiyotikler tarafından kirlenmesi de onları dirençli bakteriler için önemli rezervuarlar haline getirir [Kümmerer, 2004].

2.2. 6-AMİNOPENİSİLLANİK ASİT (6-APA)

1957 yılında 6-APA’ın bulunması, tüm yarı sentetik penisilinlerin çıkış maddesi olmasından dolayı, klinik tıp tarihi için önemli bir dönüm noktası olmuştur. Beyaz renkli ve kristal yapıda olan 6-APA, Amfisillin ve Amoksisillin gibi birçok yarı-sentetik ticari penisilinün çıkış maddesi olması itibarıyla önemli bir yere sahiptir. Bu özelliği ile 6-APA dünyada en çok satılan β -laktam ara ürünüdür. 6-APA, penisillin G’nin enzimatik hidrolizi ile elde edilir [Shetti vd., 2011].

Bununla beraber, β -laktam antibiyotiklerinin parçalanabilirliği çoğunlukla β -laktam halkasına dayandırılmakta ve parçalanabilirliği yan zincirlerinin farklı olmasına göre değişebilmektedir [Deshpande ve Baheti, 2004].



Kimyasal formülü: $C_8H_{12}N_2O_3S$

Molekül Kütlesi: 216,26 g/mol

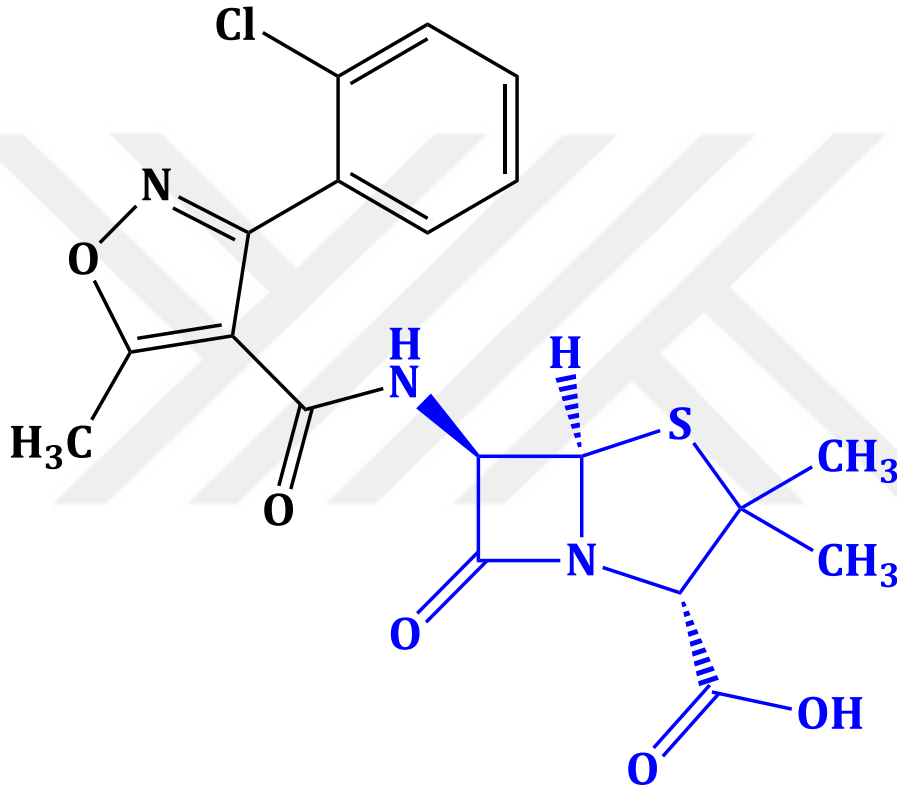
IUPAC: (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit

Şekil 2.2. 6-APA'nın IUPAC adlandırması, molekül şekli, kimyasal formülü ve molekül kütlesi.

Shetti ve ark. 6-APA'nın alkali bakır (III) periyodat ile oksidasyonunu çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada belirli iyonik kuvvetteki ($0,20 \text{ mol dm}^{-3}$) alkali ortamda Ru (III) katalizörünün varlığında ve katalizör kullanılmadan 6-APA'nın oksidasyonunu spektrokimyasal olarak incelemişlerdir. Oksidasyon oranının $[OH^-]$ ile artarken $[IO_4^-]$ ile azaldığını gözlemlemişlerdir. Bununla beraber, katalizlenmiş reaksiyon için farklı sıcaklıklarda reaksiyonun katalitik sabitini (kc) hesaplamışlardır. Alkali ortamda birçok Cu (III) türünden 6-APA'nın oksidasyonu için $[Cu(H_2IO_6)(H_2O)_2]$ türünün aktif olduğunu ve Ru(III)'ün aktif türünün $[Ru(H_2O)_5OH]^{2+}$ olduğunu gözlemlemişlerdir [Shetti vd., 2011].

2.3. KLOKSASİLLİN

Yarı sentetik bir penisilin türevi olan Kloksasillin, antimikrobiyal özelliğini yapısında bulunan β -laktam halkasından alan, gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Kloksasillin insanlar ve hayvanlarda birçok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde geniş çapta kullanılmaktadır [Rbeida vd., 2005].



Kimyasal formülü: $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$

Molekül Kütlesi: 435,88 g/mol

IUPAC: (2S,5R,6R)-6-(3-(2-klorofenil)-5-metilisoksazol-4-karboksiamido)-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit)

Şekil 2.3. Kloksasillin'in IUPAC adlandırması, molekül şekli, kimyasal formülü ve molekül kütlesi.

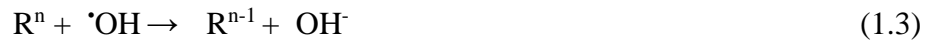
Daha önce yapılmış çalışmalarda atık sularda Kloksasillin bileşiği tespit edilmiştir [Elmolla ve Chaudhuri, 2010a]. Elmolla ve Chaudhuri Amoksisilin,

Amfisilin ve Kloksasillin antibiyotiklerinin sulu çözeltilerinin UV/ZnO fotokatalitik proses ile oksidasyonunu çalışarak işletme koşullarını (çinko oksit derişimi, pH ve ışınlama süresi) incelemişlerdir. Sırasıyla 104, 105 ve 103 ppm Amoksisilin, Amfisilin ve Kloksasillin içeren sulu çözeltilerin tam olarak parçalanabilmesi için optimum şartların ZnO: 0,5 g L⁻¹, ışınlama süresi: 180 dk ve pH: 11 olduğunu belirlemişlerdir. Bu şartlarda tüm antibiyotiklerin gideriminin sağlandığını ve kimyasal oksijen ihtiyacı (KOİ) ile çözünmüş organik karbon (ÇOK) giderimlerinin sırasıyla % 23,9 ve % 9,7 olduğunu gözlemlemişlerdir. Reaksiyon kinetiğinin psödo (yalancı) - birinci dereceden ve reaksiyon hız sabitlerinin Amoksisilin, Amfisilin, Kloksasillin için sırasıyla 0,018; 0,015 ve 0,02 g dk⁻¹ olduğunu göstermişlerdir [Elmolla ve Chaudhuri, 2010b].

Elmolla ve Chaudhuri yaptıkları diğeri bir çalışmada UV-A (365 nm) altında Amoksisilin, Amfisilin ve Kloksasillin antibiyotiklerinin TiO₂ katalizörü ile fotokatalitik bozunmasını incelemişlerdir. Ayrıca, H₂O₂ eklenmesi ile fotokatalizdeki artışı da değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri veriler ışığında, 300 dk UV-A ışınlaması sonucunda dikkate değeri bir bozunma görülmediği ve pH'ın antibiyotik bozunmasında oldukça etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Fotokatalitik reaksiyonun psödo-birinci dereceden olduğunu ve hız sabiti (k) değerlerinin Amoksisilin, Amfisilin ve Kloksasillin için sırasıyla 0.007; 0,003 ve 0,029 dk⁻¹ olduğunu gözlemlemişlerdir. H₂O₂ eklenmesiyle, pH: 1 ve TiO₂ derişimi: 1,0 gL⁻¹ iken Amoksisilin, Amfisilin ve Kloksasillin'in tam olarak parçalandığını göstermişlerdir. ÇOK giderimi, nitrat (NO₃⁻), amonyak (NH₃) ve sülfat (SO₄²⁻) oluşumunun, bozunma süresince, organik karbon, azot ve sülfürün mineralizasyonunu gösterdiğini belirtmişlerdir [Elmolla ve Chaudhuri, 2010c].

2.3. İLERİ OKSİDASYON TEKNİKLERİ

Son 35 yıldan beri ileri oksidasyon teknikleri ile ilgili araştırma ve geliştirmeler özellikle bu tekniklerin dayandığı teknolojilerin farklılığı ve potansiyel uygulama alanlarından dolayı muazzam boyutlara ulaşmıştır. Literatürde içme suyu ve atık sularda ileri oksidasyon tekniklerinin uygulamaları ile ilgili, son yıllarda yapılmış birçok çalışma mevcuttur [Mantzavinos vd., 2004, Comninellis vd., 2008]. En geniş tanımıyla ileri oksidasyon teknikleri, hedef kirleticinin parçalanmasını sağlayan hidroksil radikali gibi, yüksek reaktif özellik gösteren ara türlerin oluşumuna dayanan sulu faz oksidasyon tekniklerini ifade eder [Klavarioti, vd., 2009]. Radikal veya serbest radikal en dış elektron kabuğunda ortaklanmamış bir elektronu bulunan bir atom, molekül veya iyonu ifade eder [Zhang vd., 2015]. Serbest radikaller bu eşleşmemiş elektronlar sayesinde birçok bileşik ile reaksiyona girecek kadar yüksek aktifliğe sahiptir [Zhang vd., 2008]. Hidroksil radikali (OH·), reaktif bir elektrophil (elektron seven) olması dolayısıyla hızlı olarak ve seçici olmadan, neredeyse elektronca zengin olan tüm organik bileşikler ile reaksiyon verdiği için, organik türlerin parçalanmasında etkin rol oynarlar [Dükkancı, 2010]. Hidroksil radikalının 2,33 V olan oksidasyon potansiyelinin, geleneksel olarak kullanılan oksitleyiciler olan H₂O₂ ve KMnO₄ ile kıyaslandığında daha büyük olduğu görülmektedir. Hidroksil radikali bir defa meydana geldikten sonra radikal katılması (reaksiyon 1.1), hidrojen ayrılması (yakalama) (reaksiyon 1.2) ve elektron transferi (reaksiyon 1.3) reaksiyonları üzerinden organik türler ile tepkimeye girerler. Aşağıdaki reaksiyonlarda R, reaksiyona giren organik bileşiği ifade etmektedir.



İçme suyu ve atık suların arıtılmasında birçok uygulaması bulunan ileri oksidasyon teknikleri, Fotoliz, Fenton oksidasyonu, Fotofenton oksidasyonu, Elektrokimyasal oksidasyon, Ozonlama, Katalitik ozonlama, Heterojen fotokataliz, Ultrasound ışınlama, Mikrodalga oksidasyonu, Süperkritik su oksidasyonu, Islak hava

oksidasyonu (subkritik oksidasyon), Katalitik ıslak hava oksidasyonu, Islak peroksit oksidasyonu, Persülfat oksidasyonu olarak sıralanabilir [Yalfani, vd., 2008, Yalfani, 2011, Molina, vd., 2005]. Bu çalışma kapsamında uygulanan oksidasyon metodları aşağıda subkritik su oksidasyonu ve alt başlıklarında ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4. SUBKRİTİK SU

Subkritik su, düşük dielektrik sabiti, düşük yüzey gerilimi, düşük viskozite, ortalama polariteye ve uygun çözücü özellikleri gibi karakteristik fizikokimyasal özelliklere sahip olan, 100-374 °C sıcaklıkta bulunan ve bu sıcaklıktaki suyu sıvı halde tutmak için gerekli olan basınca sahip olan suyu tanımlar [Yabalak ve Gizir, 2013]. Pahalı olmayan ve çevre dostu olan subkritik suyun sahip olduğu geniş çaptaki özellikleri, onun orta derecede polar ve apolar olan, çevresel maddeleri çözme ve ayrıştırmada çok etkili olmasını sağlar [Daskalaki vd., 2011]. Literatürde birçok çalışma subkritik suyun amino asit, protein, karbonhidratlar (sakkaroz, fruktoz, sorboz) ve linyit gibi doğal olarak oluşan maddelerin bozunmasında etkili olduğunu göstermiştir [Daskalaki vd., 2011]. Bununla beraber, subkritik suyun florokimyasallar, patlayıcılar, pentaklorofenol, dioksinler, fenantren, polivinilklorür (PVC) ve sentetik boyalar gibi tehlikeli maddelerin parçalanmasında da başarılı olduğu kanıtlanmıştır [Daskalaki vd., 2011]. Subkritik suyun oksitleyiciler kullanılarak veya kullanılmadan, farklı çevresel kirleticilerin oksidasyonunda etkili olduğu bilinmektedir.

Hosseini ve arkadaşları tekstil atık sularına model olarak seçtikleri 4-(2-hidroksinaftilazo) benzensülfonik asit'in sodyum tuzunun bozunmasını ve renk giderimini subkritik su koşullarında (180-374 °C, 10-25 MPa) çalışmışlardır. 360 °C'de çalışma çözeltisinin rengini tamamen gidermeyi başarmışlardır. Uyguladıkları basıncı sıcaklık ve reaksiyon süresi ile kıyasladıklarında, bozunma reaksiyonunun verimi üzerinde bir etkisinin olmadığını belirlemişlerdir. 300 °C'de 150 saniyelik uygulama süresinde model bileşiğin çoğunun bozunduğunu ve bozunma ürünü olarak başta 2-naftilenol olmak üzere N,1-di(fenil)metanimin ve 1,1'-binaftalen-2,2'-diol bileşiklerini belirlemişlerdir [Hosseini vd., 2010].

Subkritik su ortamında yapılan oksidasyon teknikleri ileri oksidasyon ailesindeki diğer yöntemlerden sadece işletme koşulları açısından değil, aynı zamanda

atık sularda bulunan konsantre kirleticilere uygulanabilmesi açısından da farklılık gösterir. Bu termal prosesler genellikle derişimi yüksek atık sulara uygulanarak işletme maliyetinin düşürülmesi hedeflenir [Catrinescu vd., 2003, Molina, vd., 2005]

2.4.1. Subkritik Su Ortamında O₂ Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri

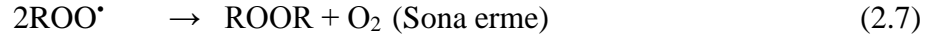
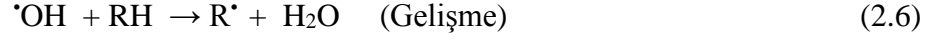
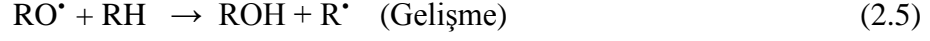
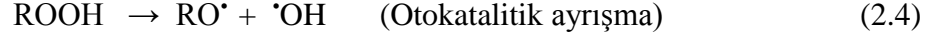
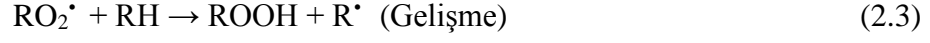
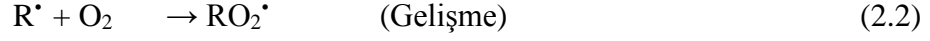
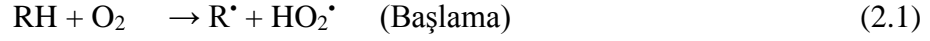
İleri oksidasyon teknikleri ailesine ait olan ve ıslak hava oksidasyonu olarak da adlandırılan bu yöntem, yüksek sıcaklık ve basınçlarda hidroksil radikali ve aktif oksijen türlerinin oluştuğu termokimyasal bir süreçtir [Levec ve Pintar, 2007].

Yüksek sıcaklık oksidasyon oranını artırarak organik bileşiklerin karbondioksite ve suya dönüşmesinde yardımcı rol oynar. Yüksek basınç, yüksek sıcaklıkta buhar haline geçmeye çalışan sıvının sıvı fazda kalmasını sağlar ve aynı zamanda çözünmüş oksijen miktarını ve dolayısıyla oksidasyon oranını artırır.

2.4.2. Subkritik Su Ortamında O₂ ve Katalizör Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri

Hedef kirleticinin sıvı fazda, oksijen ve katalizör kullanarak karbondioksit ve suya parçalanmasını içeren procestir. Katalitik ıslak hava oksidasyonu olarak adlandırılan bu yöntemde katalizör kullanılarak, katalizörün kullanılmadığı ıslak hava oksidasyonunda uygulanan ağır reaksiyon şartlarından kaçınılmakla beraber, işletim maliyeti düşürülürken reaksiyon verimi artırılmakta ve reaksiyon süresi düşürülebilmektedir [Hua vd., 2013, Levec ve Pintar., 2007]. Bununla beraber heterojen kataliz yöntemi de homojen kataliz yöntemi ile kıyaslandığında, homojen katalizde olanın aksine katalizörün yeniden kullanılabilmesi için geri kazanım basamağı gerekmediğinden, daha avantajlıdır.

Islak hava oksidasyonunun alkil, alkil peroksit radikalleri ve hidroperoksitlerin oluşumu üzerinde gerçekleştiği ve aşağıda gösterilen eşitliklerin (2.1-2.7) organik bileşiklerin (RH) otokatalitik parçalanmasını sağladığı öne sürülmüştür [Gözmen vd., 2009, Alaton, 2003]



2.1-2.7 reaksiyonları, çözünmüş oksijenin de yardımıyla, organik radikallerin ve serbest radikallerin oluşumunu başlatarak zincir reaksiyonlar ile hedef bileşiğin parçalanmasını sağlarlar. Mevzu bahis radikallerin oluşumunda ve dolayısıyla kirleticinin parçalanmasında birçok işletme parametresinin yanı sıra, yeterince oksijenin sağlandığı şartlarda, özellikle uygulanan sıcaklığın oldukça etkili olduğu bildirilmiştir [Zhou ve He, 2007].

2.4.3. Subkritik Su Ortamında H₂O₂ Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri

Oksitleyici olarak O₂ kullanarak daha düşük sıcaklık ve basınçlarda oksidasyonu gerçekleştirmek için öncelikle atılan adım homojen katalizör kullanmak olmuştur. Daha sonrasında ise moleküler oksijen yerine oksitleyici olarak hidrojen peroksit kullanılmıştır. İleri oksidasyon tekniklerinden biri olan ve suyun kritik noktasının altındaki sıcaklık ve basınçlarda hidrojen peroksit kullanımına dayanan ve ıslak peroksit oksidasyonu olarak tanımlanan bu yöntem, yüksek sıcaklık ve basınçlarda etkili olan ıslak oksidasyonunun işletim maliyetlerini düşürmek için geliştirilmiştir [Debellefontaine, vd., 1996, Molina vd., 2005].

H₂O₂'in kullanıldığı oksidasyon prosesi orta ve yüksek derişimlerde organik karbon içeren atık suların uygulamalarında etkili olabilmektedir. Bununla beraber H₂O₂, zararlı olabilecek herhangi bir yan ürün oluşumuna neden olmayan ve toksik olmayan ekolojik bir oksidanttır [Amiri vd., 1996, Liotta vd., 2009, Sanabria vd., 2012].

Daskalaki ve ark. reaktif bir azoboyar madde olan ve çevreye atıldığında uzun süre bozunmayıp çevreyi kirleten Reaktif Red 120'nin oksidasyonunu, çevre dostu

olan subkritik su ortamında, oksitleyici olarak uygulama sonrasında ardında herhangi bir atık bırakmadığından çevre ile dost kabul edilen hidrojen peroksit kullanarak çalışmışlardır. Laboratuvar ölçeğinde, kapalı bir kap (reaktör) içinde Reaktif Red 120'nin sulu çözeltisinin uygulama sonrasında toplam organik karbon (TOK) giderimini % 20-64 olarak tespit etmişlerdir. Uygulan sıcaklık ile hidrojen peroksitin ayrışarak hidroksil radikaline dönüşme oranı arasında sıkı bir ilişki olduğunu ve bu durumun Reaktif Red 120'nin bozunmasında önemli bir rol oynadığını tespit etmişlerdir. % 0.5 a/h H₂O₂ derişimi neredeyse tüm boyanın parçalanmasında en uygun değer iken en şiddetli olan şartlarda (% 1 a/h H₂O₂ ve 200 °C) TOK giderimi % 64 olarak tespit edilmiştir [Daskalaki vd., 2011].

Molina ve ark. çevre açısından oldukça toksik olan ve biyolojik olarak zor parçalanabilen 4-klorofenol ve 2,4-diklorofenol bileşiklerinin hidrojen peroksit ile parçalanmasını çalışmışlardır. 100 °C sıcaklıkta, 200 mL 4-klorofenol veya 2,4-diklorofenol çözeltisinin bulunduğu çelik reaktöre 2,5 mL H₂O₂ ekleyerek en iyi verimi elde etmişlerdir. 90 dakikalık reaksiyon periyodu sonunda 500 ppm başlangıç derişimlerine sahip 4-klorofenol için TOK giderimini ve 4-klorofenol giderimini sırasıyla % 72,3 ve %100 olarak tespit etmişler ve 500 ppm başlangıç derişimlerine sahip 2,4-diklorofenol için TOK giderimini ve 2,4-diklorofenol giderimini sırasıyla % 59 ve % 100 olarak tespit etmişlerdir [Molina vd., 2005].

2.4.4. Subkritik Su Ortamında H₂O₂ ve Katalizör Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri

İleri oksidasyon teknikleri, başta hidroksil radikali olmak üzere, yüksek oksidasyon gücüne sahip, kararsız yapılar oluşturarak, kirleticilerin kimyasal yapılarında temel değişikliklere yol açabilen fiziksel ve kimyasal süreçlerdir. Literatürde yapılan birçok çalışmada hidrojen peroksitin katı katalizör ile aktifleştirilmesine dayanan bu teknikte fenol ve fenol benzeri bileşiklerin ve atık suların ıslahına yönelik etkileyici sonuçlar elde edilmiştir [Perathoner, vd., 2005, Molina vd., 2011, Sanabria vd., 2012].

Radikal oluşum reaksiyonları, hidrojen peroksitin ayrışarak hidroksil radikali, $\cdot\text{OH}$, oluşturduğu esnada meydana gelir. Hidrojen peroksitin ayrışması, subkritik su şartlarında ısı etkisiyle (reaksiyon 2.8) veya reaktörün ya da sistemde bulunan diğer heterojen veya homojen katalizörün (M) yüzeyinde meydana gelir (reaksiyon 2.9) [Gemeay vd., 2003, Aleboyeh vd., 2003, Daskalaki vd., 2011].



Yapılan çalışmada çelik reaktör kullanıldığı gerçeğinden yola çıktığımızda reaktör yüzeyindeki metal iyonlarının, hidroksil iyonlarının oluşumunda önemli rol oynadığı öne sürülebilir [Molina vd., 2005].

$\cdot\text{OH}$ radikalleri reaksiyon 2.8 ve 2.9'da gösterildiği gibi meydana geldikten sonra reaksiyon 2.10, 2.11, 2.12 ve 2.13'da gösterildiği gibi kendi aralarında iki hidroksil radikalinin tepkimeye girmesi veya oluşan diğer türlerle reaksiyona girmesi ile sonuçlanabilmektedir [Kayan ve Gözmen, 2012].



Yukarıdaki reaksiyonlarda görüldüğü üzere oluşan tüm $\cdot\text{OH}$ radikalleri hedef kirtleticinin parçalanmasında görev yapmamaktadır. Bununla beraber ortamda oluşan $\cdot\text{OH}$ radikalleri daha az reaktif olan hidroperoksil radikalini ($\text{HO}_2\cdot$) oluşturmaktadır. Bu durum radikalik tepkimeleri daha da kompleks yapmakta ve klasik tepkimeler için yapılabilen verim hesabını veya bir tepkimenin tam verimle gerçekleşmesi durumunda girdilerin mol sayısından yola çıkılarak çıktılarının mol sayısı veya miktarını tespit etmeye yönelik hesaplamaları imkansız kılmaktadır. Reaksiyonun herhangi bir anında ortamda bulunan $\cdot\text{OH}$ radikali nispeten fazla olduğu halde hemen ardından yukarıdaki reaksiyonların gerçekleşmesinden dolayı hedef kirtleticinin parçalanmasında azalma görülebilir.

Melero ve ark. endüstriyel ilaç atık suyunun heterojen katalitik ıslak peroksit oksidasyonunu çalışmışlardır. $Fe_2O_3/SBA-15$ nanokompozit katalizörünün kullanıldığı bu çalışmada, 80 °C'de tüm karbonunun tüketilmesi için teorik stokiyometrik oksidant derişiminin iki katı alınarak, pH 3'te TOK giderim değeri 200 dk'lık uygulama süresi sonunda % 50 civarında elde edilmiştir. BOI_5/KOI değerinin 0,2'den 0,3'e yükselirken, ortalama oksidasyon basamağının 0,7'den 2,35'e yükseldiğini gözlemlemişler ve bu iki parametrenin dışarıya verilen akıntıdaki organik bileşiklerin yüksek oranda oksidasyona uğradığını gösterdiğini belirtmişlerdir [Melero vd., 2009]

2.4.5. Subkritik Su Ortamında $K_2S_2O_8$ Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri

Persülfat oksidasyon kimyası, organik kirleticilere uygulanan ileri oksidasyon teknikleri içinde hızla yükselen bir teknolojidir [Romero vd., 2010, Watts ve Teel, 2006, Liang ve Bruell, 2008]. Persülfat, permanganat gibi, nispeten kararlı olmakla beraber geniş çapta kirleticilerin oksidasyonunda, reaktif sülfat radikalleri ve $\cdot OH$ gibi ikincil radikalleri meydana getirir. Permanganat ve H_2O_2 'in her ikisinin de avantajlarını sunan persülfatın bu özelliği oldukça etkileyicidir.

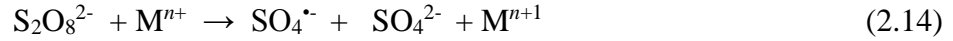
Deng ve arkadaşları sülfat radikallerine dayalı bu ileri oksidasyon tekniğini kullanarak antiepileptik bir ilaç olan Karbamazepin'in suda parçalanmasını çalışmışlardır. Persülfatın termal olarak aktifleştirildiği bu çalışmada karbamazepinin bozunması üzerinde, persülfat miktarı, başlangıç Karbamazepin derişimi, çözeltinin pH'ı ve ortamda bulunan inorganik anyon ve katyonların etkisini belirlemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar ışığında termal olarak aktifleştirilmiş persülfat oksidasyonunun suda bulunan Karbamazepin'in oksidasyonunda etkili olduğunu belirtmişlerdir. Oksidasyon veriminin persülfat oranı arttıkça arttığını, karbamazepin oranı arttıkça azaldığını, Karbamazepin'in bozunma oranının artan pH ile azaldığını ve en iyi bozunmanın pH 3'te elde edildiğini belirtmişlerdir. İstisnai olarak çok kuvvetli alkali ortamda yüksek bozunum değeri elde edildiğini belirtmişlerdir. Bununla beraber, ortamda bulunan inorganik iyonlar büyükten küçüğe olmak üzere, Karbamazepin'in bozunmasını aşağıdaki sırayla inhibe ederek, farklı oranlarda düşürmüşlerdir: $CO_3^{2-} > HCO_3^- > Cl^- > SO_4^{2-} > NO_3^-$. Bunun aksine ortamda bulunan katyonlar

Karbamazapin'in bozunmasında şu sıralamada olduğu gibi artış sağlamışlardır: $Fe^{2+} > Cu^{2+} > Fe^{3+}$. Karbamazepin bozunmasında 6 bozunma ürünü tespit etmişlerdir [Deng vd., 2013].

2.4.6. Subkritik Su Ortamında $K_2S_2O_8$ ve Katalizör Kullanılarak Yapılan Oksidasyon İşlemleri

Persülfat, ısı enerjisi veya katalizör ile aktifleştirilerek sülfat radikalleri oluşturmakta ve böylece kirleticilerin hızlı ve etkili bir şekilde bozunmasında kullanılabilir. Sülfat radikallerine dayalı heterojen kataliz oksidasyon yöntemi, katı katalizörün kararlı, uygun maliyetli ve geri dönüşümü kolay olması gibi avantajlarından dolayı, 2005 yılından beri başlıca araştırma konusu olmuştur [Zhang vd., 2015].

Termal aktifleştirme, UV-ışınlama, baz aktifleştirme ve metal katalizleme ile aktifleştirme yöntemleri persülfatın $SO_4^{\cdot-}$ radikalleri oluşturması için uygulanmıştır [Gokulakrishnan vd., 2012]. Persülfatın metal iyonu ile katalizlenerek aktifleştirilmesi, düşük değerlikli metal iyonlarının, M^{n+} , elektron sağlayıcı olarak rol aldığı indirgenme-yükseltgenme reaksiyonları ile (reaksiyon 2.14) veya subkritik su ortamında termal olarak (reaksiyon 2.15) elde edilir.



Termal aktifleştirme:



Bununla beraber, oluşan bu sülfat radikalleri, birçok organik kirleticiyi degrade edebilen, reaksiyon 2.16-2.18'de gösterilen, bir dizi ara oksitleyici türün (H_2O_2 , HSO_5^-) ve hidroksil radikalinin oluşmasını sağlarlar [Waldemer vd., 2007, Gokulakrishnan vd., 2012].



Sülfat ve hidroksil radikalleri asidik ortamda benzer redoks potansiyellerine sahip iken, nötral şartlarda sülfat radikalinin kendisini sayısız organik bileşiğin bozunmasında üstün kılan redoks potansiyeli, hidroksil radikalının potansiyelinden daha büyüktür [Anipsitakis ve Dionysiou, 2004]. Bununla beraber, sülfat radikalleri elektron transfer reaksiyonlarına dayanan oksidasyonda daha seçici olmasından dolayı hidroksil radikallerinden daha etkilidir [Zhang vd., 2015].

Chen ve ark. sedimentlerde bulunan 16 polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) bileşiğinin aynı anda hem sıcaklık hem de nano sıfır-değerlikli demir (nZVI) katalizörü ile aktifleştirdikleri $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ile oksidasyonunu çalışmışlardır. Deney süresince $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ miktarı ($0,017-170 \text{ gL}^{-1}$), katalizör (ZVI) miktarı ($0.01-1 \text{ gL}^{-1}$) ve sıcaklık ($50-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de) parametrelerinin etkilerini incelemişlerdir. PAH'ların giderim verimini başlangıç derişimi 170 gL^{-1} olan aktifleştirilmemiş persülfat için 24 saatlik uygulama süresi sonunda % 10,7-39,1 olarak tespit etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar sıcaklık ve eklenen nZVI miktarının oksidasyonu artırdığını göstermiştir. En iyi verimi 24 saatlik uygulama süresi sonunda, $0,01 \text{ gL}^{-1}$ nZVI katalizörünü 170 gL^{-1} persülfat üzerine ekledikleri, $70 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıktaki şartlarda % 90 olarak tespit etmişlerdir. Bununla beraber nZVI destekli persülfat oksidasyonunun, PAH ile kirletilmiş sedimentlerin uygulamasında, yüksek sıcaklık gerekmeksizin, uygun ve ekonomik bir alternatif olabileceğini ve nZVI katalizör olarak Fe^{2+} 'ya göre daha etkili ve daha uzun süre kullanılabilirdiğini göstermişlerdir [Chen vd., 2015].

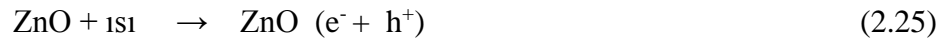
2.5. KATALİZÖR KULLANILARAK YAPILAN OKSİDASYON ÇALIŞMALARI

Bazı yarı iletkenler, özellikle çinko oksit (ZnO) ve titanyum dioksit (TiO_2) fotonlara maruz bırakıldığında değerlik bandını aşan bir elektronu (e^-) uyarılarak iletkenlik bandına geçer ve değerlik bandında boşluklar (h^+) oluşmasına neden olur. Oluşan bu boşluklar ile katalizör yüzeyinde adsorplanmış su (H_2O) veya hidroksil iyonları (OH^-) güçlü oksitleyiciler olan $\cdot\text{OH}$ radikali oluşturmak üzere reaksiyona girer. Fotonlarla oluşturulmuş ve iletkenlik bandında bulunan elektronlar oksijen ile reaksiyona girerek süper oksit ($\cdot\text{O}_2^-$) iyonları oluşturabilir. Oluşan bu süper oksit iyonları su ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit ve hidroksil iyonları oluşturabilir.

İletkenlik bandında oluşan elektronlar ile hidrojen peroksit reaksiyon döngüsü yine hidroksil radikalleri ve hidroksil iyonlarını meydana getirir. Hidroksil iyonları daha sonra tekrar değerlik bandı boşlukları ile reaksiyona girerek başka hidroksil radikallerinin oluşmasını sağlar. Organik maddelerin parçalanması, onların oluşan bu hidroksil radikalleri ile reaksiyona girmesi veya direkt olarak değerlik bandında oluşan boşluklar ile reaksiyon vermesi ile mümkün olur [Elmolla ve Chaudhuri, 2010 b]. 2.19-2.24 reaksiyonları hidroksil radikalinin fotokatalitik oluşumunu göstermektedir [Daneshvar vd., 2004].



Yapılan çalışmada subkritik su ortamı kullanıldığından fotonlara yüklenen ve yukarıda ayrıntılı olarak açıklanan işlevlerin subkritik ortamda, termal olarak oluşumu sağlanmıştır. Yani, 2.19 reaksiyonu subkritik ortamda:



şeklinde verilebilir ve diğer reaksiyonların (2.19-2.24) subkritik su ortamında katalizör kullanılması durumunda aynı şekilde söylenebilir.

Daneshvar ve ark. foto bozunma mekanizması TiO_2 'e benzeyen ZnO 'in TiO_2 'e uygun bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir [Daneshvar vd., 2004]. ZnO 'in organik kirleticilerin foto katalitik bozunmasında kullanıldığı birçok çalışma bulunmakla beraber [Villasenor ve Mansilla, 1996, Khodja vd., 2001, Lathasree vd., 2004] 6-aminopenisillanik asit ve Kloksasillin'in bozunmasında ZnO 'in katalizör olarak etkisinin subkritik su ortamında araştırıldığı çalışmalara da rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada kullanılan oksidantlar ile subkritik su ortamında oluşan sıcaklık ve kullanılan katalizörün sinerjistik etkisiyle, daha fazla radikalik türler oluşumu sağlanarak, 6-APA ve Kloksasillin'in bozunmasında daha yüksek verimler beklenmektedir.

2.5.1. Nano Kataliz

Kimya ve mühendisliği bir araya getiren, hibrit bir bilim olan nano teknoloji alanındaki araştırma ve geliştirme çalışmaları, öncelikle nano ölçekte yapıların eldesi ve daha sonra bunların büyük sistemlere entegre edilmesine yoğunlaşmıştır [Gai vd., 2002]. Nano teknoloji fonksiyonel maddelerin, cihazların ve sistemlerin, madde ve özelliklerinin (fiziksel, kimyasal, biyolojik, mekanik, elektriksel vs.) nano ölçekte kontrol edilebilmesi sayesinde üretilmesidir.

Nano teknoloji ve nano bilim alanlarında yapılan araştırmalar yeni katalitik sistemlerin geliştirilmesinde umut vadetmektedir. Daha etkili ve belirli reaksiyonlar için kullanılabilen daha seçici, spesifik katalizörler tasarlayıp, bunları kullanmak üretim maliyetlerinde önemli miktarda tasarruf elde edilmesini sağlar. Yüksek aktivite gösteren katalizörler daha yüksek verim sağlamanın yanı sıra daha az miktarda katalizör kullanımını gerektirir. Yüksek seçicilik gösteren katalizör ise hedef ürünün yüksek verimle elde edilmesini sağlarken istenmeyen yan ürünlerin oluşumunu önler [Ersöz, 2009]. Mükemmel seçicilik gösteren katalizörlerin kullanıldığı reaksiyonlar sayesinde sadece atık ürünlerin oluşumu engellenmez, aynı zamanda ayırma ve saflaştırma prosesi için gerekli olan enerji ihtiyacı da düşürülmüş olur [Rogatis, 2007]. Nano boyuttaki partiküller iyi işlendiğinde oldukça iyi katalitik fonksiyon gösteren, geniş yüzey alanına sahip katalizörler elde edilebildiği bildirilmiştir [gole ve White, 2001]

Literatürde H_2O_2 ve metal oksit katalizörlerinin kombinasyonu ile organik bileşiklerin bozunmasına yönelik çalışmalar mevcuttur [Liou ve Chen, 2009]. H_2O_2 katalitik olarak parçalanarak HOO^\bullet , $^\bullet O_2^-$ ve H_2O_2 'ten daha etkili bir oksitleyici olan $^\bullet OH$ radikallerine dönüşür. Zaman ve ark. taç yaprağı ve çiçek şeklinde iki farklı nano CuO 'in, metilen mavisi ve rodamin B maddelerinin sulu çözeltilerinin oda sıcaklığında bozunmasında katalitik etkisini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada farklı boyutlardaki CuO katalizörünü her defasında aynı miktarda kullanarak, oksitleyici olarak kullandıkları H_2O_2 miktarını ve rodamin B ile metilen mavisi bileşiklerinin miktarlarını da sabit tutarak bozunmasını incelemişlerdir. Rodamin B'nin bozunmasında taç yaprağı şeklindeki CuO katalizörleri ile elde edilen yüksek verimin,

bu tipteki CuO katalizörünün sahip olduğu yüzey alanının (8,4 m²/g) çiçek şeklindeki CuO katalizörüne (5,5 m²/g) ve ticari CuO katalizörüne (1,7 m²/g) göre daha geniş olmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir [Zaman vd., 2012].

2.6. TOPLAM ORGANİK KARBON (TOK)

Sulu numunede bulunan organik molekülün kovalent bağlı tüm karbonlarının derişiminin ölçümünü ifade eder. Toplam Organik Karbon (TOK) birimi genellikle ppm olarak ölçülse de, ppb veya ppt de olabilmektedir. TOK bir su numunesinde spesifik bir organik kirleticinin olduğunu belirtmekten çok karbon içeren herhangi bir organik kirleticinin varlığını, moleküler yapısından bağımsız olarak belirtir.

Toplam organik karbon ölçümü bir su numunesindeki organik içeriğin tayini için bilinen en iyi yoldur. TOK ölçümü sulu numunenin oksitlenmesi sonucunda tüm organik bileşimin karbondioksite dönüştürülmesi ile gerçekleştirilir. Ortaya çıkan karbondioksitin miktarı TOK değerini vermektedir [Manahan, 2001]. Suda bulunan organik moleküllerin oksidasyonu, yakma, UV/persülfat, termokimyasal persülfat veya bunların birleşiminden oluşan bir yöntem ile yapılır. Eğer inorganik karbonun da ölçülmesi istenirse, asitleştirme yöntemi ile CO₂'ye dönüştürülür ve ardından non-dispersif infrared dedektör ile ölçülür. Bu tez kapsamında deney numunelerinin TOK ölçümü termokimyasal persülfat oksidasyonu yöntemi ile yapıldığından sadece bu yöntemin açıklamasına değinilmiştir.

Termokimyasal persülfat oksidasyonu veya termal persülfat olarak da bilinen bu yöntemde, UV/persülfat yönteminde olduğu gibi, serbest radikaller kullanılarak oksidasyon gerçekleştirilir. Ancak bu yöntemde serbest radikaller ısı etkisiyle meydana gelir. Karbonun persülfat gibi güçlü bir oksitleyici ile kimyasal oksidasyonu son derece etkili bir yöntemdir ve bu yöntemde UV yöntemindeki gibi, yüksek derişimlerdeki numunelerin bulanıklaşmasından dolayı düşük verim elde edilmesi gibi bir sorun ile karşılaşmaz. Bu yöntemde sistemin her aşamasının blank (kör) analizinin yapılması gereklidir. Persülfat metodu evsel atık suların, içme sularının ve ilaç endüstrisinde kullanılan atık suların analizinde kullanılabilir.

2.7. CEVAP YÜZEY METODU (CYM)

Herhangi bir proste girdi ile çıktı arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla planlanmış bir yaklaşımla çalışan, böylece hemen her proste ölçülebilen girdi (giriş değişkeni) ve çıktı (cevap değişkeni) için kullanılabilen ve birçok istatistiksel yöntemle çalışan Design Expert (DE) paket programı, numerik değerler arasındaki ilişkiyi analiz ederek elde ettiği istatistiksel verilerin üç boyutlu grafiklerle gösterimini sağlar.

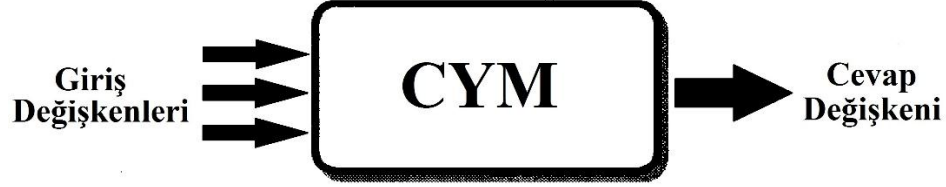
Design Expert programının kullandığı istatistiksel metodlar şunlardır:

1. İki düzeyli faktöryel programlama: Bu yöntem ürünü ya da prosesi etkileyen faktörü tanımlar.
2. Genel faktöryel programlama: Kategorik faktörler arasındaki en ideal kombinasyonu verir ve ürünü ya da prosesi etkileyen faktörü tanımlar.
3. Yüzey Cevap Yöntemi (CYM): En ideal proses şartlarını belirler ve bunu optimum performansla gerçekleştirir.
4. Karışık Tasarım Tekniği: Optimum formülasyonu bulur.

Cevap yüzey yöntemi ilk olarak 1951 yılında Box ve Wilson tarafından tanımlanarak geliştirilmiştir [Box ve Wilson, 1951]. Box ve Wilson olabildiğince az sayıda gözlenen değer cevap yüzeyi üzerinde cevap değişkeninin en yüksek değerini aldığı noktaya ulaşılması amacıyla bazı deneme düzenlerini karşılaştırarak kompozit tekniğini tanımlamışlardır [Mead ve Pike, 1975]. Cevap yüzey yöntemleri regresyon analizi kullanılarak oluşturulmaktadır. Bir faktörün ana etkisinin veya diğer faktörler ile etkileşiminin cevap değişkeninin değerinde ne kadar önemli bir etkisinin olduğuna regresyon katsayıları kullanılarak ulaşılır.

Birçok pratik uygulamada belirli uyarıcılar altında bir sisteme ait cevap ile ilgileniriz. Ancak, bu çoğu zaman oldukça zor veya karmaşıktır veyahut mümkün olsa bile, sistemin nasıl işlediğinin bilinmesi gerekir. Proses parametrelerinin optimum değerlerini belirlemek ve fonksiyonel yaklaşımlarla prosesin değişimini izleyebilmek için geliştirilmiş metotlardan biri olan cevap yüzey yöntemi (CYM veya literatürdeki tanımıyla RSM, Response Surface Methodology) mühendislik problemlerinin çözümünde en az sayıda deney yaparak doğru saptamalara ulaşmak için araştırmacılar tarafından en sık başvurulan yöntemlerden birisidir [Wang vd., 2008].

CYM şekil 2.4’te de gösterildiği gibi, bir veya birden çok giriş değişkenleri (veya başlangıç değişkeni) ile çıkış değişkenleri (veya cevap değişkeni) arasındaki ilişkinin ortaya konulmasını sağlar.



Şekil 2.4. CYM’nin giriş değişkenlerini cevap değişkenine dönüştürmesi.

Unutulmamalıdır ki giriş değişkenleri sistem tarafından modellenen değişkenler olmak zorunda değildir. Modelin tasarlanma sürecinde bilinen ve sistemin vereceği yanıt üzerinde değişiklik yapabilecek herhangi bir parametre *giriş değişkeni* olarak tanımlanabilir. Bununla beraber, cevap değişkenleri sistem yanıtlarından ayırt edilebilmelidir. Daha açık ifadeyle, çoğu zaman giriş değişkenleri ve cevap değişkeni sırasıyla *model parametreler* ve *modellenen performans* olarak tanımlanır [Wang vd., 2008].

Sistemdeki tüm değişkenler ölçülebilir farzedilirse, y sistemin cevap değişkenini ve x_i faktör olarak adlandırılan değişkeni göstermek üzere, cevap yüzeyi eşitlik 2.26’daki gibi ifade edilebilir:

$$y = f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_k) \quad (2.26)$$

Buradaki amaç cevap değişkeni olan y ’nin optimize edilmesidir. Bağımsız değişkenlerin ihmal edilebilecek kadar küçük hatalı deneyler ile devamlı ve kontrol edilebilir olduğu varsayılmaktadır. Bağımsız değişkenler ile cevap yüzeyi arasında doğru bir fonksiyonel ilişki için uygun yaklaşımın bulunması gereklidir. Cevap yüzey yönteminde genellikle ikinci-derece model kullanılmıştır [Aslan ve Cebeci, 2007, Kwak, 2005, Kincl vd., 2005, Gunaraj ve Murugan, 1999].

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=2}^k \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon \quad (2.27)$$

Eşitlik 2.27’de x_1, x_2, \dots, x_k cevabı, y , etkileyen giriş değişkenleri iken

$\beta_0, \beta_{ii} (i = 1, 2, \dots, k), \beta_{ij} (i = 1, 2, \dots, k; j = 1, 2, \dots, k)$ bilinmeyen parametrelerdir ve ε rastgele hatayı temsil etmektedir. İkinci derece modelde β katsayıları en küçük kareler yöntemi ile belirlenmektedir. Eşitlik 2.27 matris formunda en genel haliyle 2.28'deki gibi yazılabilir.

$$Y = bX + \varepsilon \quad (2.28)$$

Burada Y matrisin ölçülen değerini, X matrisin bağımsız değişkenini göstermektedir. b ve ε sırasıyla katsayı ve hatayı temsil etmektedir [Aslan ve Cebeci, 2007].

Genel anlamda, cevap yüzey modeli ileri seviyede bir matematiksel tasarımıdır. Direkt olarak belirlenen giriş değişkenleri ile cevap değişkeni arasındaki ilişkiyi, sistemin dahili işleyişine etki etmeden ele alır. Yani, ilgilenilen değişkenin performansı CYM'den güvenli bir şekilde elde edilebilir, işletim simülasyonları (optimizasyon deneyleri) ve deneylerin maliyetinden tasarruf edilebilir. Ayrıca CYM ile çelişkili-uyumsuz giriş parametreleri arasındaki ilişkinin ve maliyet dengesinin araştırılması ve böylece spesifik talimatlarla yanıtın düzeltilmesi de mümkündür.

CYM, yanıt olarak isimlendirilen değişkenin kalite karakteristiğini değiştirebilme potansiyeline sahip birçok giriş değişkenin kullanıldığı endüstriyel alanda ve kimyasal analizlerin veri analizinde geniş çapta kullanılmaktadır [Gong, 2005]. Proseslerin geliştirilmesi, iyileştirilmesi ve optimizasyonu için kullanılan istatistiksel ve matematiksel tekniklerin bir koleksiyonu olan [Myers ve Montgomery, 1995] CYM'nin endüstriyel kullanımına dair önemli bir uygulaması olarak, yeni ürünlerin tasarımı, geliştirilmesi ve formülasyonunun yanı sıra varolan bir ürünün geliştirilmesi gibi örnekler de verilebilir.

Cevap Yüzey Modeli gıda sistemleri ile ilgili biyokimyasal ve biyoteknolojik proseslerin modellenmesi ve optimizasyonunda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. [Cacace ve Mazza, 2003; Namal Senanayake ve Shahidi, 2002; Tellez-Luis vd., 2003].

CYM çok değişkenli proseslerin karakterizasyonu için ekonomik bir proses sunar. Giriş parametrelerinin tüm düzeylerde çalışılması için daha az sayıda deney

yapılmasını sağlar ve istatistik değişkenler kullanarak bazı etkilerin ihmal edilebilmesini sağlar. Wang ve ark. sukroz açısından zengin olan atık sulardan uçucu yağlar (VFA) ve H₂'nin eldesi için karışık anerobik kültür kullandıkları çalışmalarında optimum fizyolojik koşulların belirlenmesinde CYM kullanmışlardır. Deney sonuçları Asidogesisin pH, sıcaklık ve substrat derişiminden etkilendiğini göstermiştir [Wang vd., 2005].

Chandrika ve Shahidi yumuşak ve sert buğdayın tüm taneli ve kepekli olan çeşitlerinden ham fenoliklerin ekstraksiyonunda CYM kullanmışlardır. Veri analizini Design-expert programı ile yapmışlardır. Cevap yüzeyin hesaplanmasında ikinci düzey polinomiyal model kullanmışlardır [Chandrika ve Shahidi, 2005].

CYM kompleks proseslerin incelenmesi ve en az deney sayısı ile en iyi performansın belirlenmesi için çoklu değişkenlerin optimizasyonunda kullanılan etkili bir istatistik tekniktir [Mutalik vd., 2008, Sorour, 2010]. CYM'nin başlıca avantajı istatistiki açıdan kabul edilebilir sonuçlar elde etmek için yeterli bilgiyi sağlayamaya yetecek düzeyde deney sayısını azaltmak olduğundan, bu metot yapılan araştırma ile ilgili, klasik metotlara göre daha hızlı, daha az maliyetli araştırma verisi sağlar. [Gunawan vd., 2005; Rodrigues vd., 2008]. Bir başka deyişle, deneylerin tasarlanması ve bağımsız değişkenlerin etkilerinin analiz edilebilmesi için yararlı bir istatistik tekniktir [Garrido-Vidal vd., 2003; Nemukula vd., 2009]. Son zamanlarda, birçok araştırmacı farklı esterlerin lipaz-katalizli üretiminin optimizasyonunda yine CYM'den yararlanmışlardır [Macedo vd., 2004; Keng vd., 2005; Sharma vd., 2009; Zheng vd., 2009].

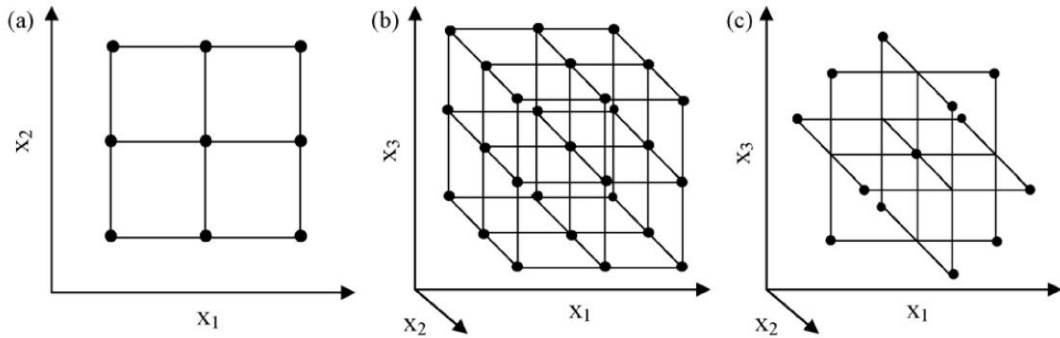
Zhang ve ark. CYM ile TiO₂ katalizörü varlığında kloramfenikol'ün (CAP) fotokatalitik bozunmasında etkili olan parametrelerin optimizasyonunu çalışmışlardır. Üç deneysel parametreye (pH, TiO₂ derişimi ve CAP başlangıç derişimi) çok değişkenli deneysel tasarımı uygulamışlar ve CAP ile üç parametre arasında fonksiyonel ilişkinin kuadratik modele uyduğunu belirlemişlerdir. Çalışma için optimum şartları Design Expert programını kullanarak elde etmişlerdir. Optimum değerler; pH: 6,4; TiO₂ derişimi: 0,94 g L⁻¹ ve CAP derişimi 19,97 mg L⁻¹ olarak tespit etmişlerdir. Optimum şartlarda % 85,97 oranında CAP bozunmasna ulaşmışlardır. Regresyon katsayısının (R²) 0,9519 olduğunu ve bu değer deneysel ve teorik

değerler arasında iyi bir uyum olduğunu kanıtı olduğunu belirtmişlerdir. pH ve TiO_2 derişiminin CAP bozunması üzerinde çok büyük etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir [Zhang vd., 2010]

Bununla beraber, bu metot, değişkenler arasında bir ilişki olması durumunda, farklı değişkenler ve yanıt arasındaki ilişkinin açıklanmasında da etkilidir [Gunawan vd., 2005; Abdul Rahman vd., 2008]. CYM, deneysel ve hesaplanan sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ampirik modelleme tekniklerinden oluşur [Chowdary vd., 2002].

2.7.1. Box-Behken Modeli

Box-Behnken modeli, merkezi nokta ve küpün kenarlarının orta noktalarından oluşan serbest, küresel, rotasyonlu kuadratik bir tasarımıdır. Dahası, Box-Behnken modeli yanıt fonksiyonunun ara düzeylerde hesaplanmasını mümkün kılar ve sistem performansının çalışılan herhangi bir deneysel noktada, deneylerin dikkatli bir biçimde dizayn ve analiz edilmesi sayesinde, tahmin edilebilmesini sağlar [Li vd., 2010, Kumar vd., 2008].



Şekil 2.5. Üç seviyeli a) iki değişkenli faktöryel, b) üç değişkenli faktöryel, c) Box-Behnken faktöryel tasarımlarının üç değişken için optimizasyonu.

Şekil 2.5'te tüm değişkenlerin üç seviyeli çalışmasına dair tasarım gösterilmiştir. Box-Behnken modelinde noktalar, şekil 2.5 c'de üç faktöryel tasarımda gösterildiği gibi, küp üzerinde merkezden eşit uzaklıkta olacak şekilde konumlanmıştır. Bu modelin temel özellikleri şöyledir;

1. $N = 2k(k-1) + C_p$ formülü gereğince deney sayısı gerektirir. Burada k faktör sayısı ve C_p merkez nokta sayısıdır.
2. Tüm faktör seviyeleri, bu seviyeler arasında eşit aralık olacak şekilde, yalnızca üç seviyede düzenlenebilir (-1, 0, +1)
3. Şekil 2.5 c, 13 deneysel nokta ile üç-değişkenli Box-behnken modelini gösterir. Orijinal 3^3 olan 27 deneyle tasarımıyla (2.5.b) kıyaslandığında Box-behnken modelinin daha ekonomik ve etkili olduğu görülmektedir [Bezerra vd., 2008]. 2.5.a'da ise sadece üç seviyeli ve 2 değişkenli tasarımda bile 9 deney önerilmektedir.

Çizelge 2.3. 3 faktörlü Box-Behnken tasarımının kodlanmış değerleri.

Deney	x_1	x_2	x_3
1	-1	-1	0
2	1	-1	0
3	-1	1	0
4	1	1	0
5	-1	0	-1
6	1	0	-1
7	-1	0	1
8	1	0	1
9	0	-1	-1
10	0	1	-1
11	0	-1	1
12	0	1	1
C	0	0	0
C	0	0	0
C	0	0	0
C	0	0	0
C	0	0	0

Çizelge 2.3'te 3 faktörlü Box-Behnken tasarımının kodlanmış değerleri verilmiştir [Ferreira vd., 2007]. 1'den 12'ye kadar kodlanmış değerler şekil 2.5 çizelge c'den de görüldüğü üzere küpün kenar ve köşeleri üzerinde yer alırken C ile simgelenen değerler küpün merkezi noktasını göstermektedir ve bu değer 5 defa verilmektedir.

Son yıllarda, bilimin birçok alanında kullanılan CYM'nin uygulanabilirliğine ve etkinliğine birçok araştırma ekibi tarafından dikkat çekilmiştir [Moghaddam vd., 2011, Kayan ve Gözmen, 2012]. Box-behnken ve diğer cevap yüzey yöntemleri (merkezi kompozit, Doehlert matrix ve üç seviyeli tam faktöryel tasarım) arasında yapılan karşılaştırmada Box-Behnken ve Doehlert matrix yöntemlerinin etkisinin merkezi kompozit yönteminden biraz daha düşük olduğu, ancak üç seviyeli tam faktöryel tasarımda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [Moghaddam vd., 2011, Kayan ve Gözmen, 2012, Ay vd., 2009, Ferreira vd., 2007].

Kayan ve Gözmen, H₂O₂ kullanarak Acid Red 274 (AR 274) boyasını subkritik su oksidasyonunu çalışarak % 80'e ulaşan mineralizasyon elde etmişlerdir. Bu çalışmada, en önemli üç deneysel parametre arasındaki ilişkiyi ve bunların oksidasyon verimleri üzerinde etkilerini belirlemek için Box-Behnken modelini kullanmışlardır. Bu amaçla, oksidasyon üzerinde etkili olan sıcaklık (100-250 °C), oksidant (H₂O₂) derişimi (50-250 mM) ve zaman (30-60 dk) parametrelerini incelemişlerdir. Araştırma kapsamında toplamda 17 deney yapılmış ve varyans analizinin (ANOVA) kuadratik modele uyduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca önerilen modelin deneysel değerler ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir (R² =0.9930) [Kayan ve Gözmen, 2012].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZLAR

i) Oksidasyon deneylerinin yapılabilmesi amacıyla şekil 3.1’de gösterilen sabit yataklı yüksek basınç reaktörü kullanılmıştır.

ii) Antibiyotik giderim yüzdeleri Agilent 1200 model HPLC cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

iii) Toplam organik karbon (TOK) ölçümleri Merck TOC test kitleri kullanılarak Nova 30 A spectroquant fotometresi ile ölçülmüştür.

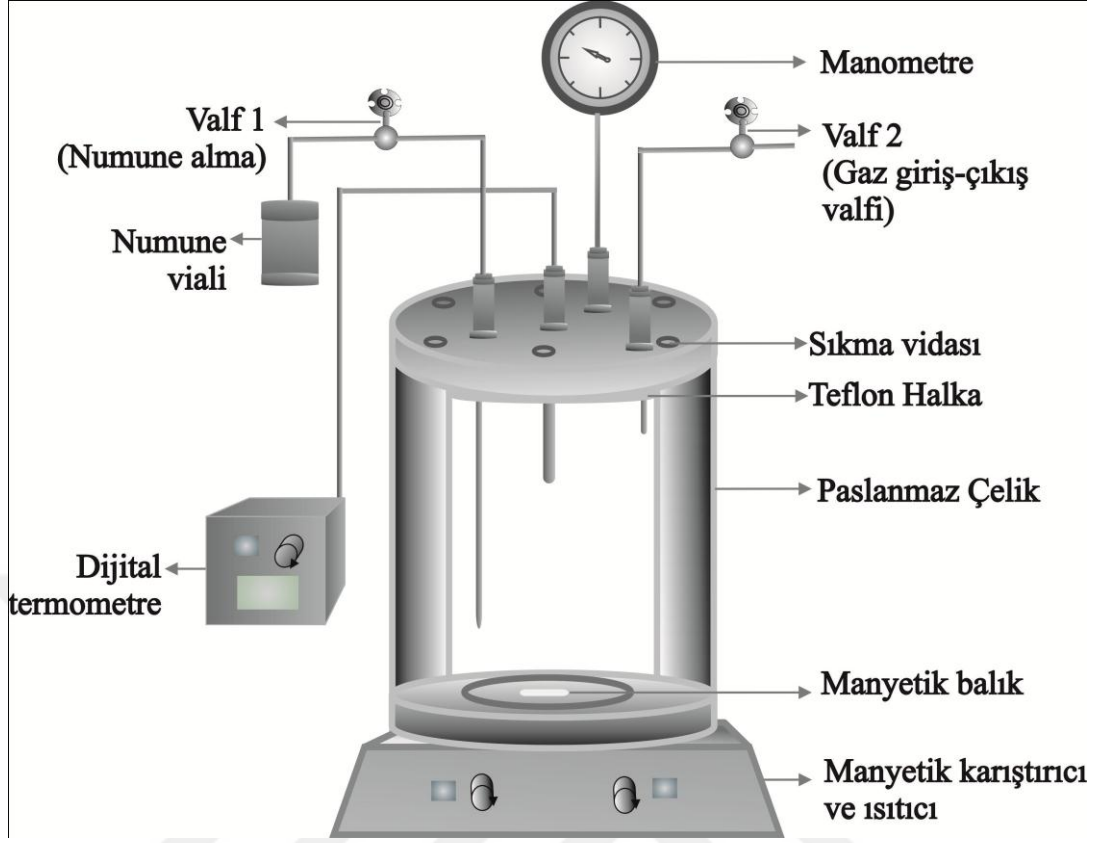
iv) Oksidasyon ürünlerinin kromatografik analizlerinin yapılması amacıyla Agilent marka 5975 C89 model GC-MS cihazı ile Agilent marka 6460 model LC-MS/MS cihazı kullanılmıştır.

v) Oksidasyon sonucunda çalışılan her bir maddenin dönüştüğü iyonların tespiti amacıyla Dionex ICS-3000 iyon kromatografisi cihazı kullanılmıştır.

vi) Kullanılan katalizörlerin yüzey analizinin ve tekrar kullanılabilirliğinin incelenerek, kullanılmamış standart katalizör ile karşılaştırılabilmesi amacıyla Zeiss / Supra 55 FE-SEM (Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu) cihazı kullanılmıştır.

3.2. KULLANILAN KİMYASALLAR

Çalışmalarda; (+)-6-Aminopenicillanic asit (sigma-aldrich), Sodyum Kloksasillin (sigma-aldrich), Asetonitril (Merck), Hidrojen peroksit (Merck), $K_2S_2O_8$ (Merck), KH_2PO_4 (sigma-aldrich), Azot gazı (Linde gaz), oksijen gazı (Linde gaz), Metanol (Merck), Nano ZnO (<200 nm) (sigma-aldrich), ticari ZnO (<5 μ m) ultra saf su (Millipore Milli-Q Advantage A10), kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Oksidasyon deneylerinin yapıldığı sabit yataklı yüksek basınç reaktör düzeneği.

3.3. UYGULANAN METODLAR

3.3.1. Oksidasyon Metodu

Ön denemelerin yapılması amacıyla 6-APA maddesinden 80 ppm'lik sulu çözelti hazırlanmıştır. Her deney için, hazırlanan bu çözülden 150'şer mL alınarak şekil 3.1'de gösterilen reaktör içine konulmuştur. Deney programının optimize edilmesi amacıyla belirli sıcaklık aralığı, oksidant derişimi ve statik süre (oksidasyon süresi) seçilerek ön denemeler yapılmıştır. Bu seçim yapılırken, subkritik suyun parametreleri göz önünde bulundurulmuştur [Yabalak ve Gizir, 2013] ve literatürdeki çalışmalardan da yararlanılmıştır [Jin vd., 2008].

Reaktörün sızdırmazlığı conta ile sağlanarak reaktör kapatılmıştır ve reaktörün içinde hava kalmaması ve dolayısıyla analitin hava ile oksidasyonunun engellenmesi için reaktörün içi 2 defa saf azot ile süpürülmüştür. Suyun faz diyagramından yararlanılarak çalışılan sıcaklıkta suyu sıvı halde tutmaya yetecek basınç belirlenmiştir (30 bar) ve gereken basınç N_2 gazı ile sağlanmıştır. 150 mL çalışma çözeltisinde H_2O_2 derişimi 0, 10, 40 ve 70 mM olacak şekilde denemeler yapılmıştır. Reaktörün belirlenen sıcaklığa (373 - 473 K) gelmesi sağlanmıştır. Belirlenen sıcaklığa ulaşıldıktan sonra 20 dk (statik süre) boyunca aynı sıcaklıkta bekletilerek sürenin sonunda reaktör soğutulmuş ve basıncı düşürülmüştür. Her deneyde, TOK ve HPLC analizlerinin yapılması için işleme tabi tutulan çözeltiden 2'şer örnek alınmıştır. Ön denemelerin sonuçları değerlendirilerek CYM deney programının optimize edilmesi amacıyla, deneylerin yapılacağı şartlar (sıcaklık, statik süre ve oksidant derişimi) için alt ve üst sınırlar belirlenmiştir.

Yapılan tüm deneylerde 6-APA ve Kloksasillin maddelerinin 80 ppm'lik sulu çözeltisi hazırlanmıştır ve her deney için, hazırlanan bu çözeltiden 150'şer mL kullanılmıştır. Belirlenen sürenin sonunda reaktör soğutulmuş ve basıncı düşürülmüştür. Reaktör açılarak çözeltiden 10 mL numune alınarak TOK ve diğer analizler için +4 C'de saklanmıştır.

Optimum kuşulları belirlenmesi amacıyla, oksidant olarak kullanılan H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ derişimi 0,10-0,70 mM, sıcaklık, 373-473 K ve statik süre 5- 35 dk olacak şekilde cevap yüzey metodu ile elde edilen deney programına göre deneyler yapılmıştır. Elde edilen programda her bir deney için tespit edilen % bozunma değeri girilerek veriler değerlendirilmiştir.

Cevap yüzey metodu ile sadece 6-APA'in H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları ile bozunması optimize edilmiştir ve elde edilen optimum şartlarda 6-APA'in ayrı ayrı H_2O_2 , $K_2S_2O_8$ ve O_2 (30 bar) oksidantları kullanılarak nano ve ticari ZnO ile bozunma verimleri incelenmiştir. Bununla beraber, Kloksasillin için çalışılacak deney parametreleri oluşturulurken 6-APA için en uygun bozunma verimlerinin elde edildiği şartlar göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Deneyler 3'er defa yapılarak ortalama bozunma yüzdeleri ve standart sapma değerleri grafiklere geçirilmiştir.

Katalizör olarak kullanılacak Nano ve Ticari ZnO, 0,2; 0,5 ve 1 g/L [Elmolla ve Chaudhuri, 2010b] olacak şekilde ilk deneyler gerçekleştirilmiştir ve elden edilen

veriler değerlendirilerek uygun katalizör ve miktarda deneyler yapılmıştır. Çalışılacak sıcaklıklar 373, 423 ve 473 K olarak belirlenmiştir. Belirlenen sıcaklığa ulaşıldıktan sonra, bu sıcaklıkta ortalama süre olarak 20 dakika (statik zaman) boyunca oksidasyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır ve bu sürelerin sonunda numune toplanmıştır.

3.3.2. TOK Ölçüm Metodu

Her deney için ulaşılan bozunma yüzdesinin belirlenmesi için aşağıdaki TOK ölçüm prosedürü uygulanmıştır.

- i) 3 mL numune alınarak TOK kitine (114478) eklenir.
- ii) 1 ölçek TOC-2K reaktifinden alınarak TOK kitine (114478) eklenir.
- iii) TOK kiti (114478) alüminyum kapak ile kapatılarak 120 °C'ye ısıtılmış ısıtıcı yuvaya (COD Reactor CR25 Rocker), alüminyum kapak kısmı aşağıya gelecek şekilde, yerleştirilir.
- iv) İki saatlik sürenin sonunda TOK kiti ısıtıcıdan alınarak soğuması için aynı pozisyonda 1 saat boyunca bekletilir.
- v) Merck Nova 30 A spectroquant fotometresi kullanılarak ölçüm yapılır.

3.3.3. HPLC Analiz Metodu

6-APA'nın giderim veriminin hesaplanması amacıyla aşağıda belirtilen HPLC metodu uygulanmıştır. 6-APA'ye ait pik 4,8. dakikada görülmüştür.

Mobil Faz: 0,05 M KH₂PO₄ ile oluşturulan pH 5 tamponu: Asetonitril = 97:3

Kolon: C-18

Detektör: UV Dalga boyu: 193 nm

Enjeksiyon hacmi: 20 µL

Kolon sıcaklığı: 25 ± 2 °C

Akış hızı: 1 mL/min

3.3.4. GC-MS Analiz Metodu

6-APA'ın bozunması sonucu oluşan iyon veya moleküllerin tespit edilmesi amacıyla deney sonunda viallere alınan numuneler etil asetat, metanol ve diklorometan çözücülerine alınarak aşağıda verilen metod kullanılarak GC-MS ile analiz edilmiştir.

5975 C89 Agilent gas chromatography (5975C MS)

MS tarama aralığı: M^+ = 20-240

Kolon: HP5-MS kapiler kolon (30m x 0,25 mm x 0,25 μ m)

Taşıyıcı gaz: Helyum

Enjeksiyon portu: 250 °C, Splitless

Fırın sıcaklığı: 70 °C'de 5 dk, 120 °C'ye 5°C/dk artış ile çıkar ve 1 dk boyunca 120 °C'de bekler. 200 °C'ye 8°C/dk artış ile çıkar ve 5 dk boyunca 200 °C'de bekler, 280 °C'ye 10°C/dk artış ile çıkar ve 10 dk boyunca 280 °C'de bekler.

3.3.5. LC-MS/MS Analiz Metodu

6-APA ve Kloksasillin moleküllerinin bozunması sonucu oluşan iyon veya moleküllerin tespit edilmesi amacıyla deney numuneleri aşağıda verilen metod kullanılarak LC-MS/MS ile analiz edilmiştir.

M^+ = 40-500 (Kloksasillin), 20-240 (6-APA)

Kolon: Symmetry C18 (5 μ m x3,9 mm x 150 mm)

Mobil faz: % 95-5 H₂O (% 0,1 Formik asit): Metanol

Enjeksiyon hacmi: 3 μ L

3.3.6. İyon Kromatografisi Metodu

Oksidasyon deneyleri sonucunda elde edilen çözeltilerde bulunan anyon ve katyonlar DIONEX ICS-3000 cihazı ile aşağıdaki metod kullanılarak belirlenmiştir.

Mobil faz:10 mM Na₂CO₃ (Anyon), 20 mM Metan sülfonik asit (Katyon)

Mobil faz akış hızı: 1 mL/dk

Enjeksiyon hacmi: 1,5 mL

Kolon: IonPac AS9-HC (Anyon), IonPac CS-12A (Katyon)

Dedektör: İletkenlik dedektörü

3.3.7. FE-SEM Analiz Metodu

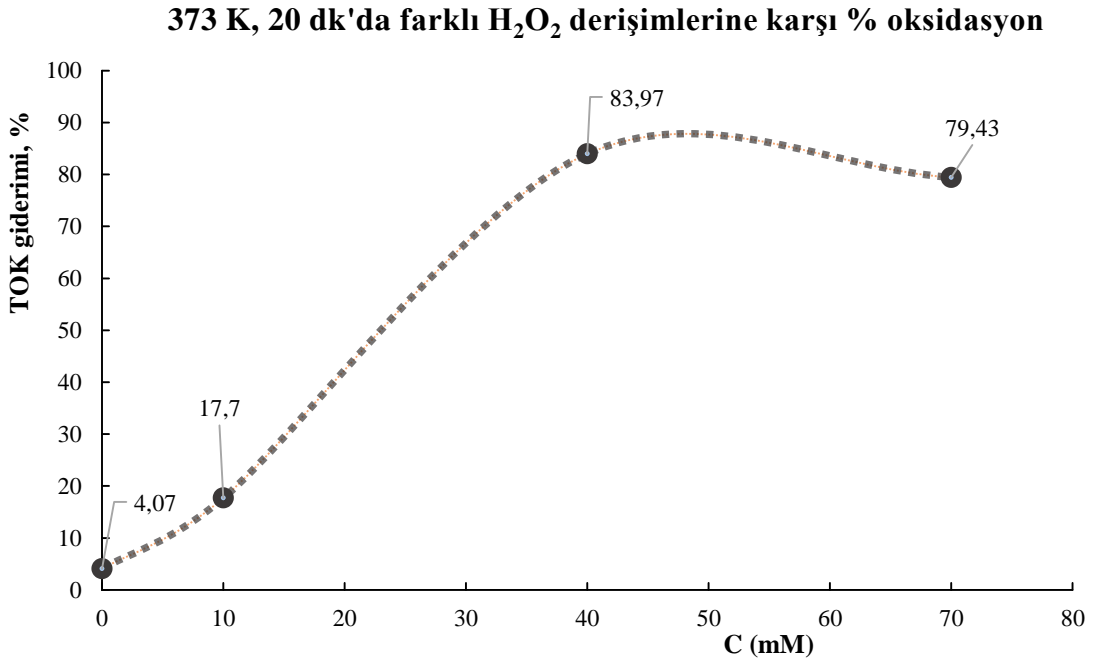
Nano (<200 nm) ve ticari (< 5 µm) ZnO'in oksidasyon verimi üzerine etkisinin incelenmesi için farklı sıcaklık ve oksidant derişimlerinde kullanılan katalizör, deney sonunda kurutulmuştur. Kurutulan numuneler elektron iletkenliği sağlanması amacıyla otomatik kaplama cihazı kullanılarak platin ile kaplanmıştır. Kaplanan numunelerin 5×10^{-7} mbar vakum altında 10 kV'da, farklı büyütme oranlarında FE-SEM görüntüleri alınmıştır. Bu amaçla Zeiss / Supra 55 FE-SEM cihazı kullanılmıştır.



4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. ÖN DENEMELER

Hidrojen peroksit eklenmeksizin, 373 K’de subkritik su ortamında yapılan deneyde çok düşük (% 4,07) verim elde edildiği, hidrojen peroksit derişimi 10 mM’a çıkarıldığında TOK gideriminin %17,7’ye yükseldiği ve hidrojen peroksit derişimi 40 mM’a yükseltildiğinde verimin % 83,97 eşiğine sıçradığı, daha yüksek hidrojen peroksit derişiminin verimi artırmadığı, aksine biraz düşürdüğü görülmektedir (şekil 4.1).

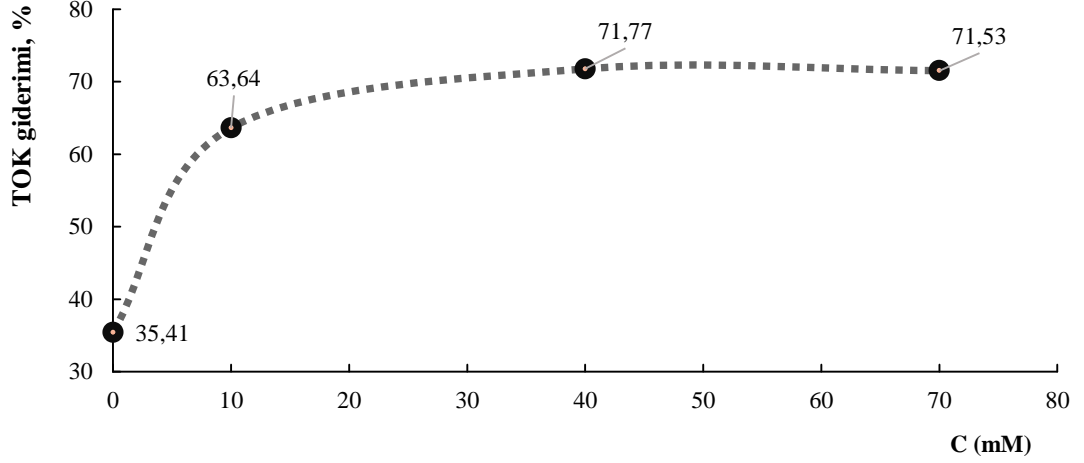


Şekil 4.1. 6-APA’in 373 K’de 20 dk statik sürede farklı H₂O₂ derişimlerine karşı % TOK giderim verimlerinin karşılaştırılması.

Hidrojen peroksit eklenmeksizin 473 K’de subkritik su ortamında yapılan deneyde elde edilen bozunma veriminin, 373 K’de yapılan deneyde elde edilen verime kıyasla oldukça iyi olduğu görülmektedir (% 35,41). Hidrojen peroksit derişimi 10

mM'a çıkarıldığında bozunmanın % 63,64'e yükseldiği ve hidrojen peroksit derişimi 40 mM'a yükselirken verimin ancak % 71,77'ye yükseldiği ve daha yüksek

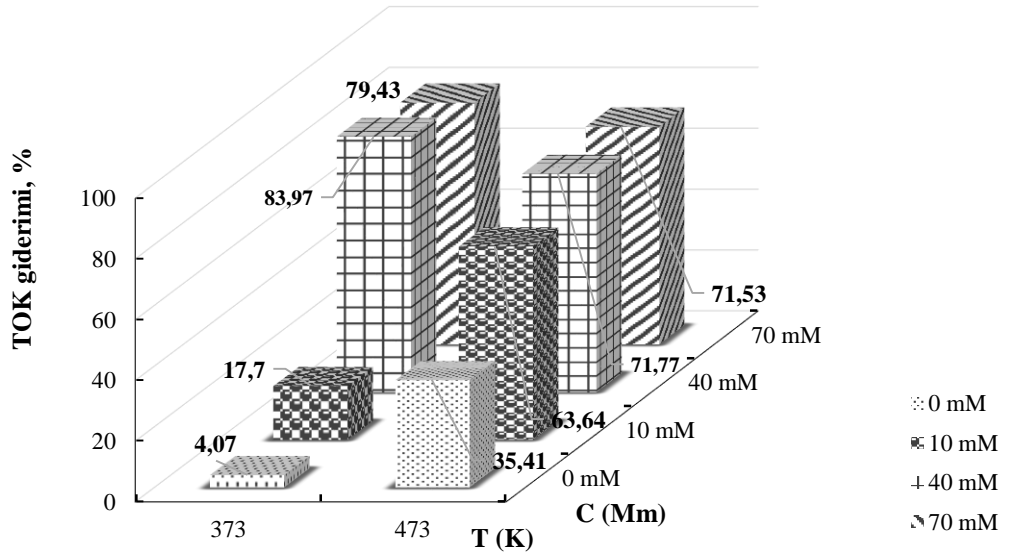
473 K, 20 dk'da farklı H₂O₂ derişimlerine karşı % bozunma



derişimlerin verimi etkilemediği görülmektedir (şekil 4.2).

Şekil 4.2. 6-APA'in 473 K'de 20 dk statik sürede farklı H₂O₂ derişimlerine karşı % TOK giderim verimlerinin karşılaştırılması.

Ön denemelerin bozunma verimlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3. 6-APA'in 373 K ve 473 K'de 20 dk statik sürede % TOK giderim verimlerine farklı H₂O₂ derişimlerinin etkisi.

Şekil 4.3'te görüldüğü üzere, 373 K'de düşük hidrojen peroksit derişiminde bozunma verimi düşük iken oksidant derişimi artırıldığında verim maksimuma ulaşmıştır. Ancak 473 K'de başlangıç derişimlerinde verim nispeten yüksek iken oksidant derişiminin artmasıyla verim artmasına rağmen, 373 K'de elde edilen verimlere nispeten daha düşük bir yükseliş söz konusudur. Ayrıca denilebilir ki, düşük sıcaklıkta yüksek oksidant derişimi yüksek verimi sağlarken, yüksek sıcaklıklarda istenen bu yüksek verim kısmen sıcaklık ile de sağlanmaktadır.

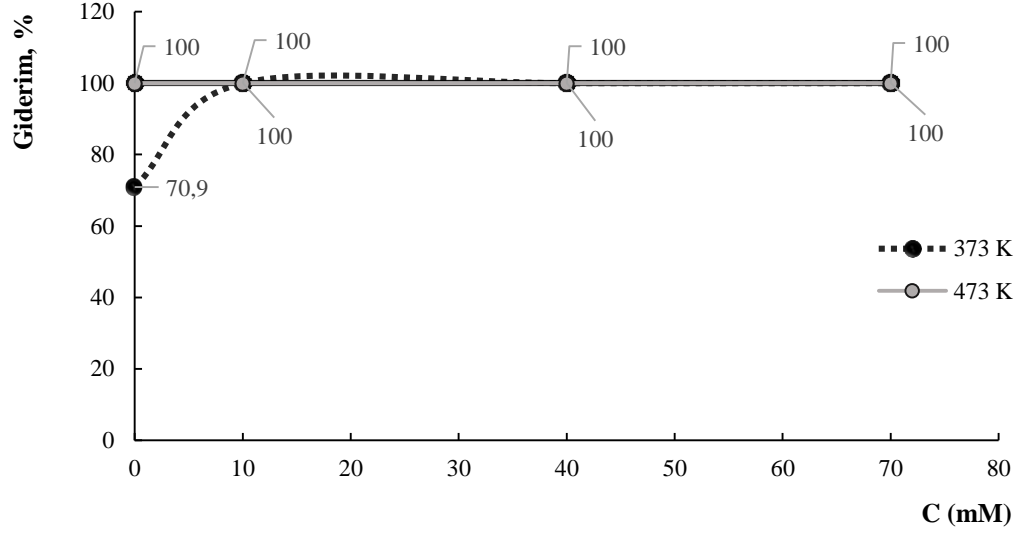
Şekil 4.1, şekil 4.2 ve şekil 4.3 beraber değerlendirildiğinde, 6-APA ve Kloksasillin'in bozunması için uygulanacak sıcaklık, 373 K, 423 K ve 473 K, oksidant derişimi 10 mM, 40 mM ve 70 mM ve statik süre 5, 20 ve 35 dakika olarak belirlenmiştir. Belirlenen bu parametreler cevap yüzey metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. O₂ oksidantı için uygulanacak basınç, aynı süre ve sıcaklıklarda 30 bar olarak belirlenmiştir.

4.1.1. HPLC Analizleri Sonucunda Elde Edilen 6-APA Giderim Verimlerinin Değerlendirilmesi

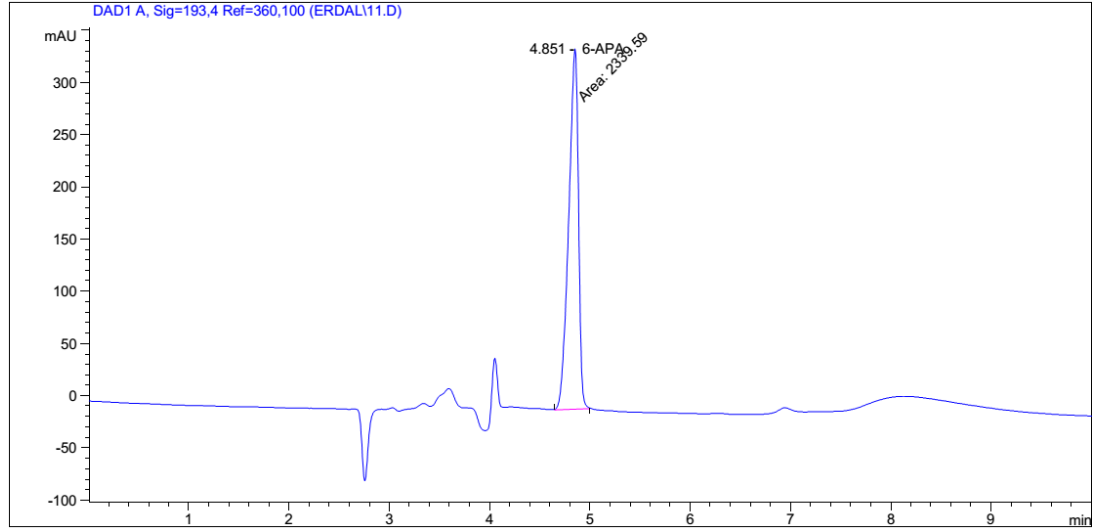
HPLC analiz sonuçları incelendiğinde 373 K'de H₂O₂ eklenmeden subkritik su ortamında yapılan deneyde % 70,9 verim elde edildiği görülmektedir (şekil 4.4). 10, 40 ve 70 mM peroksit eklendiğinde her defasında verimin % 100 olduğu görülmektedir. 473 K'de ise hem hidrojen peroksit eklenmeden hem de eklenen tüm derişimlerde verimin % 100 olduğu görülmektedir (şekil 4.4).

Şekil 4.4'te görülen % verim değerleri 6-APA'in parçalanma yüzdesini vermemekte, yalnızca giderimini vermektedir. Yani bu değerler TOK değerlerine dayanılarak verilen tamamen parçalanma değerlerini vermemekte, sadece 6-APA'in yapısal değişime uğradığını göstermektedir. 6-APA'in 80 ppm'lik stok çözeltisine ait kromatogram (şekil 4.5.), peroksit eklenmeden 373 K'de yapılan (şekil 4.6) ve 10 mM peroksit eklenerek yapılan deneye ait (şekil 4.7) HPLC kromatogramları incelendiğinde; şekil 4.5'te beklendiği üzere 4,8. dakikada görülen, 6-APA'e ait kromatogram görülmektedir.

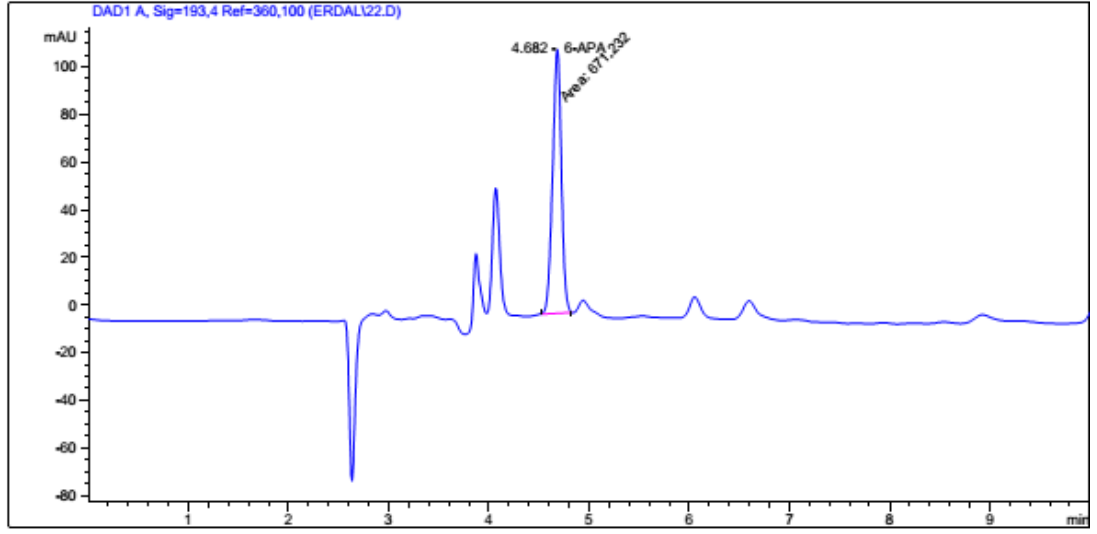
6-APA'nın 373 K ve 473 K'de H₂O₂ ile giderimi



Şekil 4.4. 6-APA'nın 373 K ve 473 K'de H₂O₂ ile giderimine ait HPLC verilerinin karşılaştırılması.

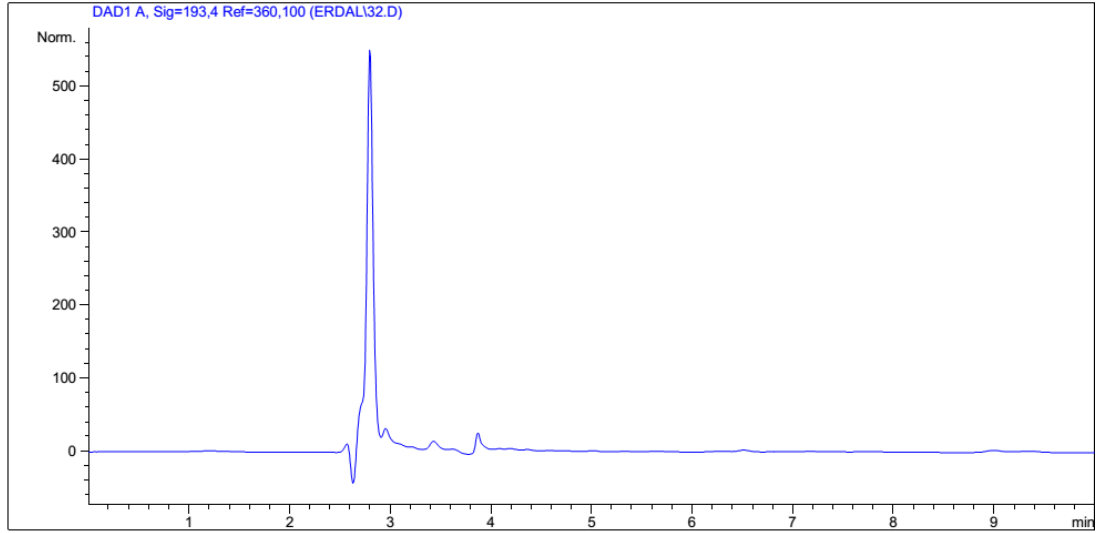


Şekil 4.5. 6-APA'nın 80 ppm'lik stok çözeltisine ait kromatogram.



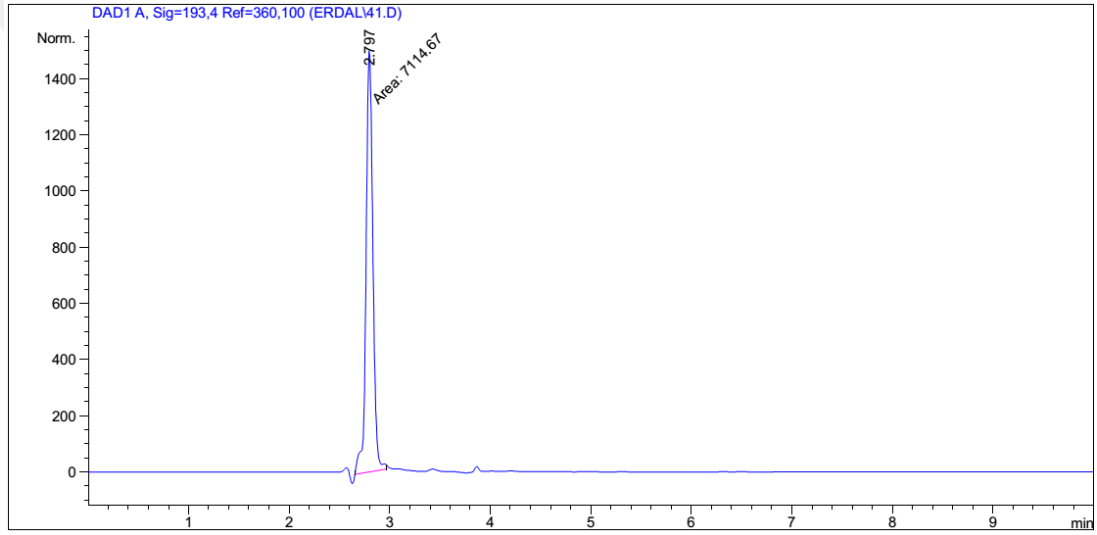
Şekil 4.6. 6-APA'nın 373 K'de H₂O₂ eklenmeden yapılan deneyine ait kromatogram.

Şekil 4.6'da ise, peroksit eklenmeden yapılan deneyde 4,8. dakikada elde edilen 6-APA'ye ait kromatogramın küçüldüğü, şekil 4.5'te olmayan piklerin de bu kromatogramda ortaya çıktığı görülmektedir. Burada görülen pikler sıcaklık etkisi ile bozulan 6-APA'ten kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.7. 6-APA'nın 373 K'de 10 mM H₂O₂ ile yapılan deneyine ait kromatogram.

Şekil 4.7’de ise 2,8. dakikada görülen ve şekil 4.5 ve şekil 4.6’da görülmeyen bir pik mevcuttur. Daha yüksek H₂O₂ derişimlerinde elde edilen kromatogramlar da incelendiğinde (şekil 4.8), bu pikin artan H₂O₂ derişimlerine orantılı olarak arttığı görülmektedir. H₂O₂’e ait pikin haricinde, 6-APA’e ait olan pik kromatogramlarda görülmemektedir. Buradan da, peroksit ile muamele edilen 6-APA’in yapısında oluşan değişikliklerden dolayı alıkonma zamanının değiştii veya uygulanan HPLC metodu ile tespit edilemediği sonucuna varılmıştır. Bu sebeple çalışma boyunca yalnızca TOK giderim sonuçları antibiyotik bozunmasında % verimin hesaplanmasında kullanılmıştır ve cevap yüzey metodunda cevap olarak yine sadece TOK giderim sonuçları girilmiştir.



Şekil 4.8. 6-APA’in 373 K’de 40 mM H₂O₂ ile yapılan deneyine ait kromatogram.

4.2. CYM İLE OPTİMİZE EDİLEN DENEYLER

CYM kullanılarak H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları ile subkritik su ortamında 6-APA'nın oksidasyon deneylerinin TOK giderimleri optimize edilmiştir.

4.2.1. H_2O_2 ile Subkritik Su Ortamında Yapılan 6-APA Oksidasyonu

H_2O_2 ile subkritik su ortamında yapılan oksidasyon deneyleri sonucunda elde edilen % TOK giderim değerleri çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. H_2O_2 ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen % TOK giderim değerleri.

Sıra	std	Faktör 1 A: T (K)	Faktör 2 B: C (Mm)	Faktör 3 C: t (min)	Cevap (TOK Giderim %)
1	7	373	40	35	83.54
2	4	473	70	20	69.41
3	3	373	70	20	80.43
4	6	473	40	5	70.42
5	16	423	40	20	53.25
6	10	423	70	5	74.58
7	11	423	10	35	45.84
8	15	423	40	20	53.41
9	1	373	10	20	17.70
10	13	423	40	20	53.46
11	8	473	40	35	73.75
12	14	423	40	20	53.13
13	5	373	40	5	75.21
14	8	423	10	5	38.23
15	16	473	10	20	63.64
16	29	423	40	20	53.12
17	14	423	70	35	82.63

İstatistiksel değerlendirmede önemli bir yere sahip olan ANOVA testinde elde edilen veriler ile çalışılan parametrelerin ilişkisi incelenmekte ve uygulanan metodun uygunluğu birçok istatistiksel değerlendirme ile ortaya konulmaktadır. Çizelge 4.2’de H₂O₂ ile yapılan oksidasyon deneylerinin ANOVA değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.2. H₂O₂ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (1).

Cevap Yüzey Kuadratik model için ANOVA						
Değişkenlerin Analiz tablosu [Kısmi kareler toplamı - Tip III]						
Kaynak	Kareler Toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Ortalamanın karesi	F Değeri (F Value)	P değeri Prob>F	
Model	4678.11	9	519.79	11,7	0.0019	<i>uyumlu</i>
A-T	51.71	1	51.71	1.16	0.3165	
B-C	2507.74	1	2507.74	56.43	0.0001	
C-t	93.30	1	93.30	2.10	0.1906	
AB	811.11	1	811.11	18.25	0.0037	
AC	6.25	1	6.25	0.14	0.7187	
BC	0.048	1	0.048	1.089x10 ⁻³	0.9746	
A²	418.15	1	418.15	9.41	0.0181	
B²	124.81	1	124.81	2.81	0.1377	
C²	656.90	1	656.90	14.78	0.0063	
Artan (Residual)	311.07	7	44.44			
Uyum eksikliği	310.97	3	103.66	4225.74	< 0.0001	<i>uyumlu</i>
Saf hata	0.098	4	0.025			
Düzeltilmiş toplam	4989.19	16				

Çizelge 4.2’de gösterilen değişken faktörler (sıcaklık, statik süre ve oksidant derişimi) ile cevabın (% TOK giderim verimi) kuadratik modele uygun olduğu görülmektedir. Çizelge 4.2’de modelin F-değeri’nin 11,70 olması modelin

mükemmelliğini göstermektedir. ANOVA testinde, F-değerinden sadece gürültüden kaynaklanan, % 0,19'luk bir sapma olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber Prob > F değerinin 0,05'ten daha düşük olması çalışılan modelin bileşenlerinin mükemmel olduğunu göstermektedir. Burada, model terimleri olan B, AB, A² ve C² değerlerinin mükemmel olduğu gözlenmiştir. 0,1'den daha büyük değerlerin mükemmellikten sapma gösterdiği bilinmektedir.

Çizelge 4.3. H₂O₂ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (2).

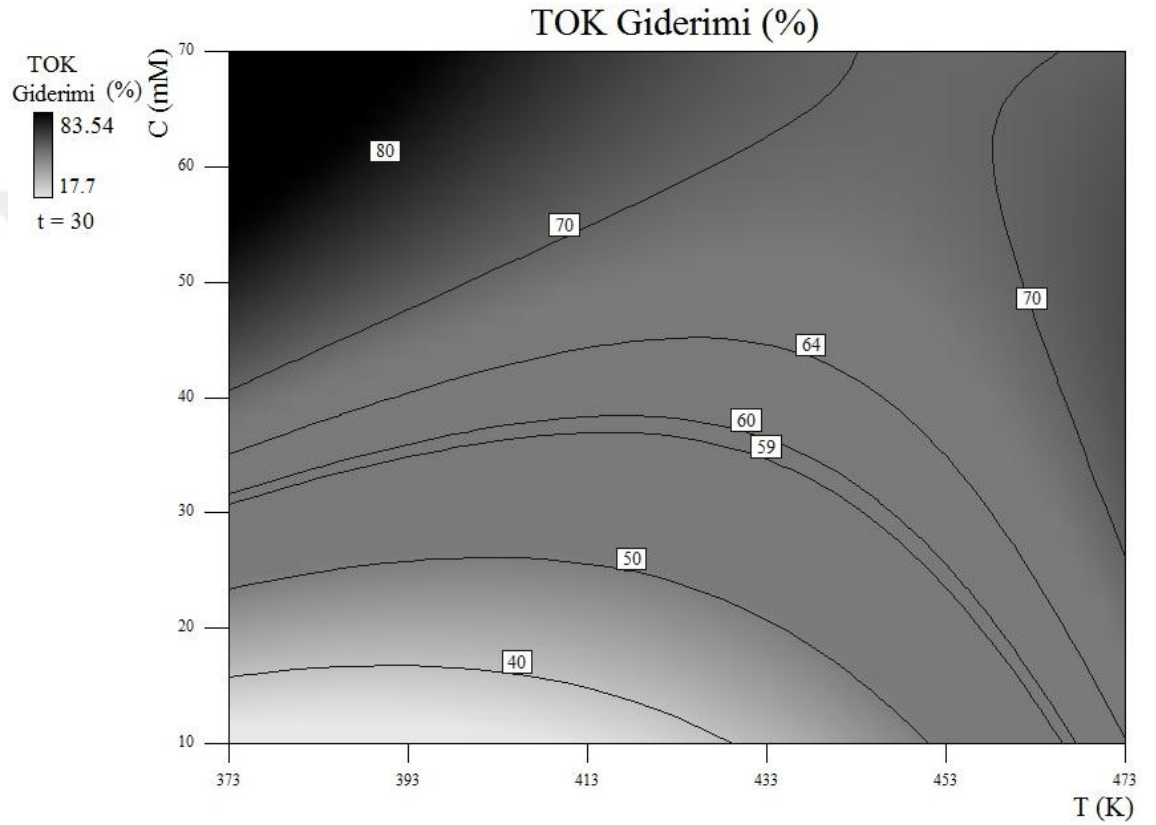
Standart Sapma	24624	R²	0.9377
Ortalama	61.28	Düzeltilmiş R²	0.8575
Varyasyon katsayısı % (C.V. %)	32417	Hesaplanan R²	0.0027
PRESS	4975.71	Yeterli Kesinlik	12.496

Çizelge 4.3'te model için gözlenen R² (R-squared) değerinin 0,9377 olduğu görülmektedir hesaplanan R²'nin (Pred R-Squared) 0,0027 olan değeri düzeltilmiş R² (Adj R-Squared) değeri olan 0.8575 değerine yeterince yakın olmadığı gözlenmiştir. Uygulanan modelin kullanılabilirliğini göstermekte kullanılan bir başka büyüklük olan yeterli kesinlik (Adeq Precision) değerinin 4'ten büyük olması, kullanılan modelin kullanılabilirliğini göstermektedir [Körbahti ve Rauf, 2008]. Çizelge 4.3'te yeterli kesinlik değerinin 12.496 olduğu görülmektedir.

CYM deneysel verileri kullanarak istenilen her bir aralıkta cevap ile ilgili tahmini hesaplamalar yapmak üzere eşitlikler oluşturmaktadır [Yabalak vd., 2015]. Eşitlik 4.1'de H₂O₂ ile yapılan oksidasyon için uygulanan yüzey cevap metodunda elde edilen denklem verilmiştir (T: Sıcaklık, C: Oksidant derişimi, t: Statik süre). Bu eşitlik kullanılarak istenilen sıcaklık, statik süre ve oksidant derişiminde elde edilebilecek oksidasyon değeri hesaplanabilir.

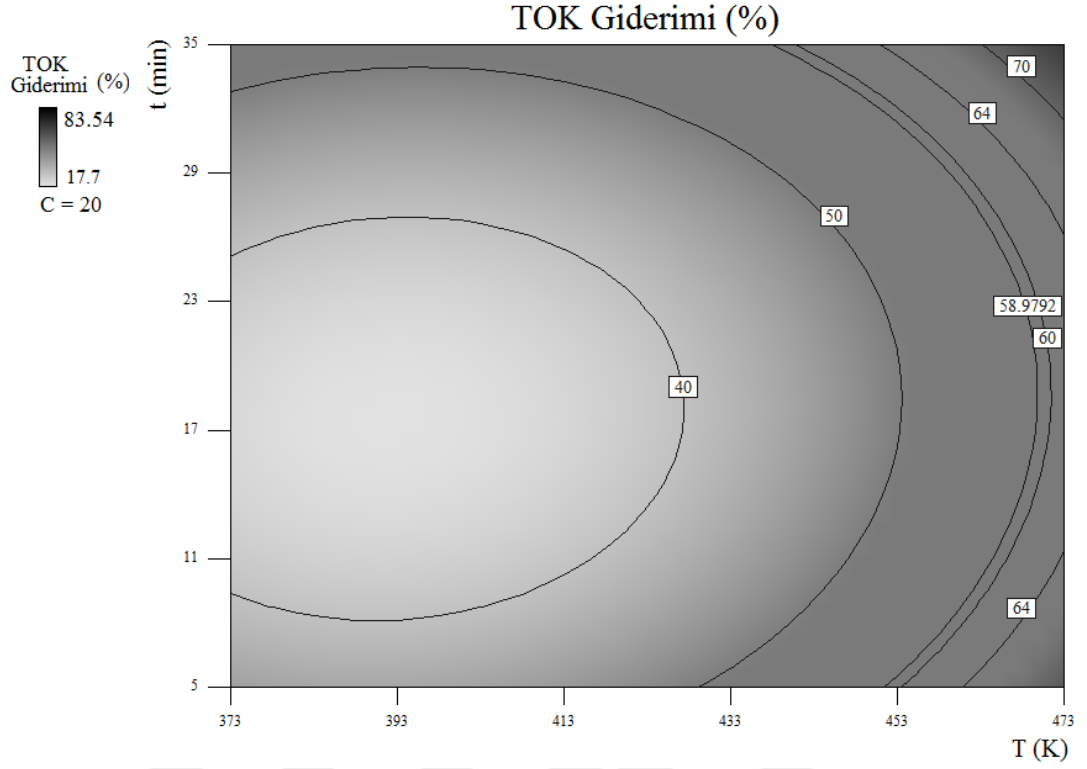
$$\text{TOK giderimi, \%} = +53.27 + (2.54 \times T) + (17.71 \times C) + (3.42 \times t) - (14.24 \times T \times C) - (1.25 \times T \times t) + (0.11 \times C \times t) + (9.97 \times T^2) - (5.44 \times C^2) + (12.49 \times t^2) \quad (4.1)$$

Eşitlik 4.1’de deneysel parametrelerden T ve t ’nin TOK giderimine etkisi olumlu iken C ’nin katsayısının 17.71 olmasından dolayı olumlu etkisi daha büyüktür. Bununla beraber T ve C ’nin her ikisinin etkileşimli etkisi engelleyici bir etki oluştururken, T ve t ile C ve t ’nin etkileşimli etkisi olumlu yöndedir. C^2 kuadratik açıdan engelleyici bir etki oluştururken, T^2 ve t^2 ’nin kuadratik açıdan olumlu bir etkisi vardır.



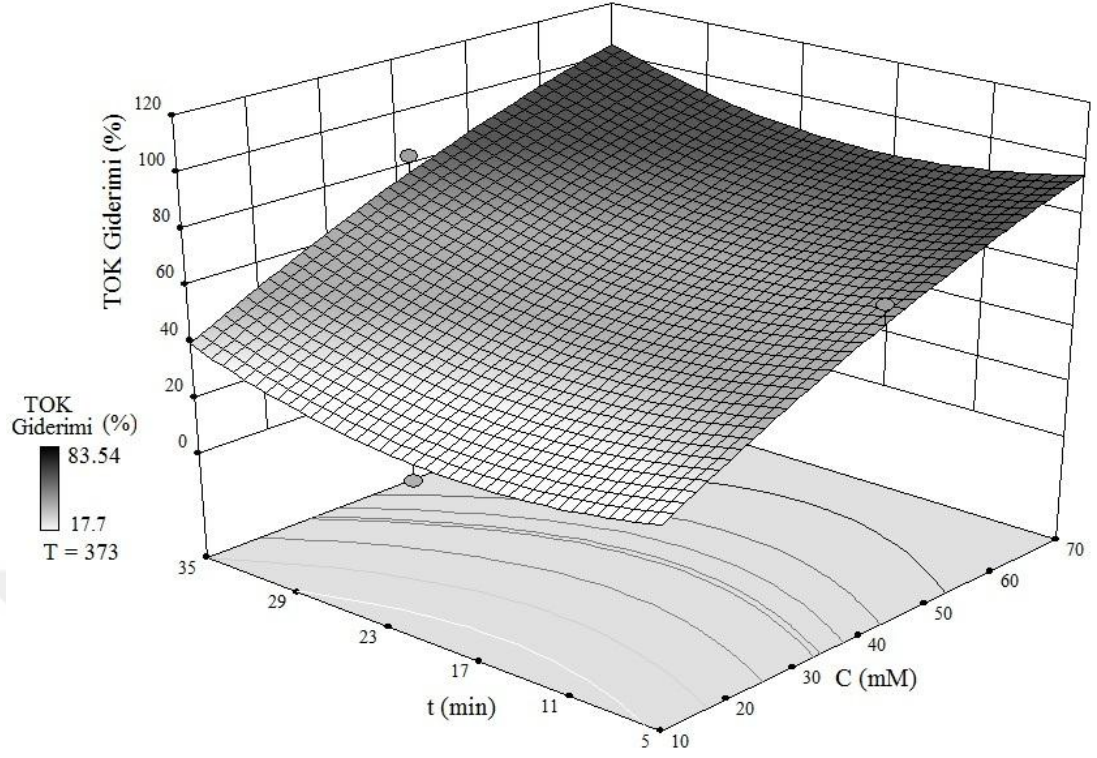
Şekil 4.9. TOK gideriminin 30 dk statik süre sonunda sıcaklık ve oksidant derişimine (H₂O₂) bağlı değişimi.

Şekil 4.9’da TOK gideriminin 30 dk statik süre sonunda sıcaklık ve oksidant derişimine (H₂O₂) bağlı değişimi incelendiğinde TOK gideriminin eş yükselti eğrileri boyunca değişimi izlenebilmekte ve sol üst köşede bulunan renk skalası kullanılarak TOK gideriminin en fazla ve en az olduğu bölgeler tespit edilebilmektedir. t = 30 dakikada sabit tutulduğunda, 20-40 mM H₂O₂ derişimlerinde orta düzeyde TOK giderimi elde edilirken, en iyi verim 373-433 K sıcaklıklarında 40 mM H₂O₂ üzerindeki derişimlerde elde edilebilmektedir.



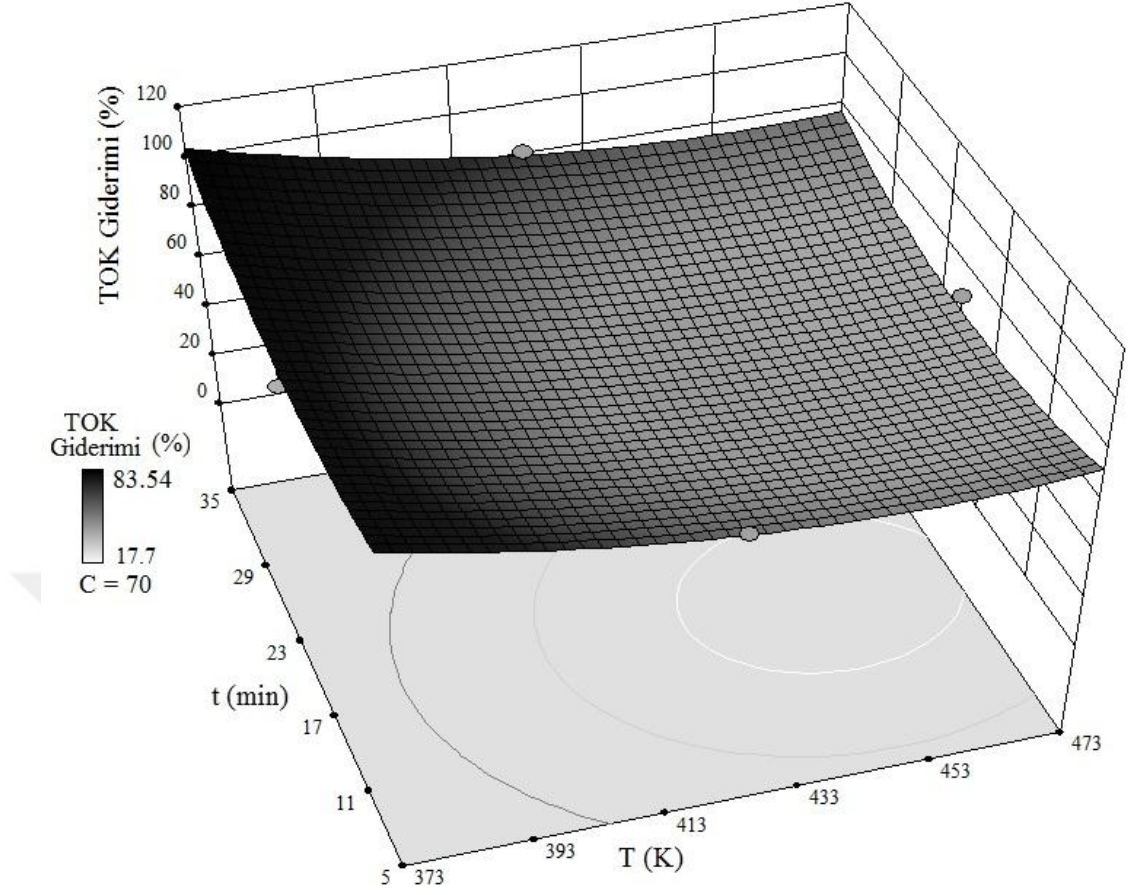
Şekil 4.10. TOK gideriminin 20 mM H₂O₂ eklenmesi durumunda statik süre ve sıcaklığa bağlı değişimi.

Şekil 4.10'da ise hidrojen peroksit miktarı sabit tutulduğunda (20 mM) TOK gideriminin statik süre ve sıcaklığa bağlılığı görülmektedir. Burada, 20 mM H₂O₂ derişiminde 453 K sınırına kadar TOK giderimi verimi oldukça düşük seyrederken, 453 K'den sonraki sıcaklıklarda, statik süre 30 dakika sınırına varıncaya kadar orta düzeyde olan TOK giderimi 30-35 dakika aralığında en iyi değerini almaktadır.



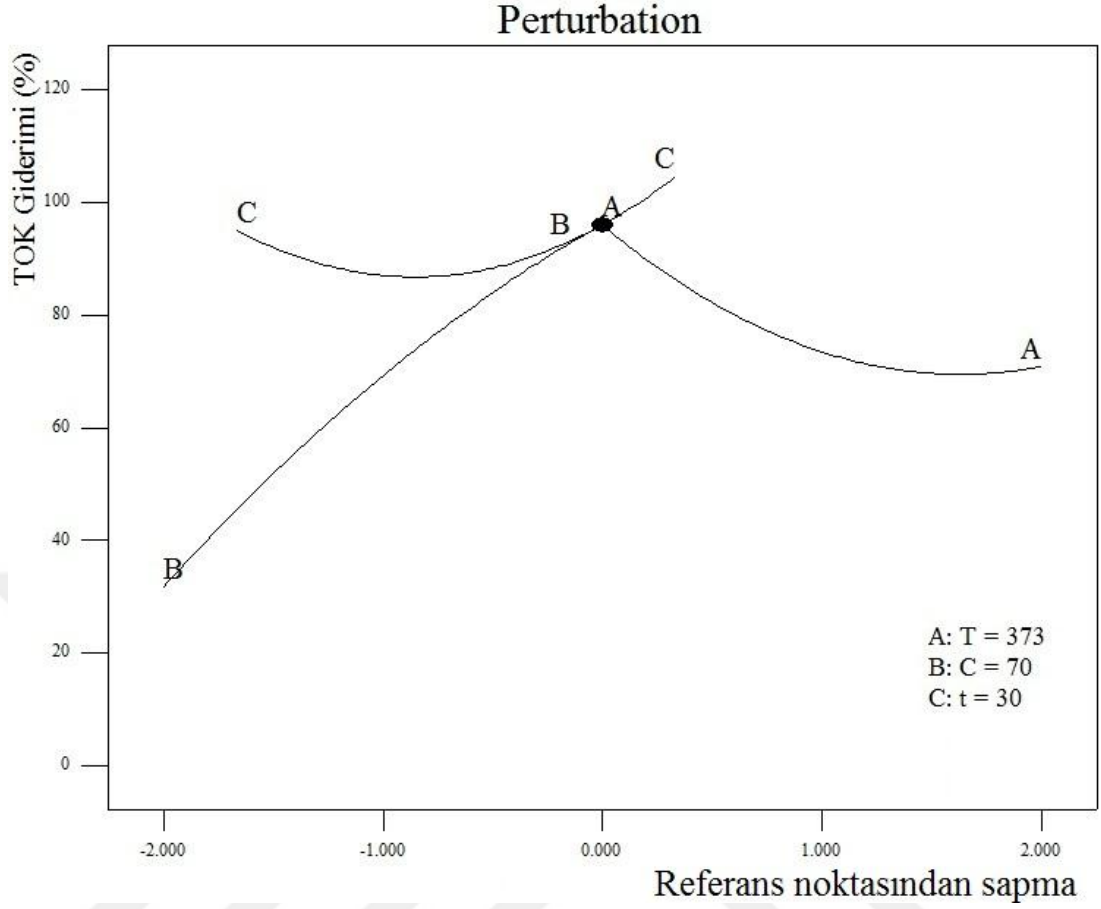
Şekil 4.11. 373 K’de TOK gideriminin oksidant derişimi (H_2O_2) ve statik süre ile değişimi.

Şekil 4.11’de TOK gideriminin oksidant derişimi (H_2O_2) ve statik süreye bağlılığı üç boyutlu olarak görülebilmektedir. 373 K’de statik süre en düşük seviyelerinde olduğunda bile oksidant derişimi 60-70 mM aralığında iken TOK giderim verimi oldukça iyi olmasına rağmen, oksidant derişimi 60’ın altına indiğinde ancak yüksek statik sürelerde iyi verim elde edilebilmektedir.



Şekil 4.12. TOK gideriminin 70 mM H₂O₂ derişiminde sıcaklık ve statik süre ile değişimi.

Şekil 4.12’de H₂O₂ derişimi 70 mM’da sabit tutulduğunda TOK gideriminin düşük sıcaklıklarda en düşük statik sürede bile, oldukça iyi olduğu, statik süre artırıldığında en yüksek verimlere ulaştığı görülmektedir. 433 K üstündeki sıcaklıklarda TOK gideriminin süreye bağıllığı oldukça düşmektedir.



Şekil 4.13. TOK gideriminin H_2O_2 oksidantı kullanıldığında sıcaklık (A: T), Oksidant derişimi (B: C) ve statik sürenin (C: t) bir fonksiyonu olarak değişimi.

Şekil 4.13’de TOK gideriminin sıcaklık (A), Oksidant derişimi (B) (H_2O_2) ve statik sürenin (C) bir fonksiyonu olarak değişimi incelendiğinde T, C ve t’nin etkileşiminde elde edilen TOK giderimi görülmektedir. 373 K, 70 mM H_2O_2 ve 30 dk statik sürede % 95 TOK giderimi sağlanabileceği görülmektedir.

Çizelge 4.4. 6-APA'in H₂O₂ ile yapılan oksidasyonunda CYM ile elde edilen optimum oksidasyon şartları.

6-APA'in H₂O₂ ile yapılan oksidasyonun optimum şartları					
Sayı	T (K)	C (Mm)	t (dk)	TOK Giderimi, %	Kabul edilebilirlik
1	379,0	65,4	5,9	87,1	1,0000
2	375,2	63,6	5,7	88,1	1,0000
3	373,6	63,1	33,6	96,2	1,0000
4	379,7	65,3	26,0	83,8	1,0000
5	373,0	70,0	20,0	87,2	1,0000
6	380,2	69,9	5,6	89,9	1,0000
7	375,2	59,0	5,7	84,5	1,0000
8	391,3	62,1	34,3	87,8	1,0000
9	374,9	47,6	34,7	84,2	1,0000
10	413,8	68,2	35,0	83,6	1,0000
11	373,4	67,6	17,2	84,7	1,0000
12	377,5	66,8	32,0	94,0	1,0000
13	399,7	63,9	34,0	84,9	1,0000
14	381,7	67,8	6,8	86,2	1,0000
15	397,8	68,4	34,0	87,9	1,0000
16	373,7	66,2	7,8	88,4	1,0000
17	385,8	65,6	5,5	84,4	1,0000
18	373,8	51,4	34,7	88,3	1,0000
19	391,3	69,5	5,0	84,9	1,0000
20	386,7	67,9	6,3	84,5	1,0000
21	393,2	67,2	34,0	89,5	1,0000
22	374,3	69,1	27,3	91,0	1,0000
23	385,7	67,5	6,5	84,4	1,0000
24	374,4	67,9	20,2	84,9	1,0000
25	375,7	68,5	18,6	84,2	1,0000
26	375,1	62,7	34,5	96,7	1,0000
27	401,0	64,8	34,1	85,0	1,0000
28	375,5	68,5	8,6	88,3	1,0000
29	376,1	65,7	5,7	89,2	1,0000
30	374,8	68,4	19,0	84,7	1,0000
31	389,2	68,1	30,6	86,3	1,0000
32	373,2	50,8	34,1	86,8	1,0000
33	397,4	65,2	32,3	83,6	1,0000
34	381,1	50,1	34,7	83,9	1,0000

35	398,7	64,2	34,8	87,0	1,0000
36	373,2	64,5	6,7	88,6	1,0000
37	381,4	68,6	5,6	88,3	1,0000
38	378,4	62,6	5,6	85,8	1,0000
39	376,1	62,4	33,3	93,8	1,0000
40	381,2	67,1	26,9	85,2	1,0000
41	374,8	56,6	34,8	92,5	1,0000
42	381,5	57,8	32,9	86,7	1,0000
43	403,4	68,8	34,9	87,5	1,0000
44	401,4	63,7	35,0	86,0	1,0000
45	397,9	62,1	34,4	85,3	1,0000
46	386,3	68,3	28,4	84,9	1,0000
47	375,8	68,2	16,4	83,8	1,0000
48	375,9	68,5	27,5	89,8	1,0000
49	385,2	65,0	6,0	83,7	1,0000
50	375,5	65,6	8,4	86,3	1,0000
51	402,9	64,9	34,2	84,5	1,0000
52	376,8	50,1	34,7	85,6	1,0000
53	407,9	69,2	34,9	85,8	1,0000
54	401,7	62,0	34,3	83,7	1,0000
55	376,9	69,9	30,1	93,5	1,0000
56	377,3	60,9	5,6	85,1	1,0000
57	420,8	70,0	35,0	82,1	0,9788
58	373,0	53,8	5,0	82,0	0,9772

Çizelge 4.4'te 6-APA'in H₂O₂ ile yapılan oksidasyonunda CYM ile elde edilen optimum değerler verilmiştir. Bu çizelgenin en sağdaki sütunda gösterilen kabul edilebilirlik değerleri olabildiğince yüksek tutularak en yüksek TOK gideriminin sağlanabileceği optimum şartlar verilmiştir. Örneğin, 379 K'de, 65,4 mM H₂O₂ ile 5,9 dakikalık statik sürede yapılacak deneyde % 87,1 TOK giderimi elde edilebilirken, 373 K'de, 63,1 mM H₂O₂ ile 33,6 dakikalık statik sürede % 96,2 TOK giderimi elde edilecektir. Hangi optimum şartların seçileceğine, işletme-maliyet gibi diğer faktörler hesaba katılarak, arzulan verim de göz önünde bulundurularak karar verilebilir.

4.2.2. K₂S₂O₈ ile Subkritik Su Ortamında Yapılan 6-APA Oksidasyonu

K₂S₂O₈ ile subkritik su ortamında yapılan oksidasyon deneyleri sonucunda elde edilen % giderim değerleri çizelge 4.5’de verilmiştir.

Çizelge 4.5. K₂S₂O₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen % TOK giderim değerleri.

Sıra	std	Faktör 1 A: T (K)	Faktör 2 B: C (Mm)	Faktör 3 C: t (min)	Cevap (TOK Giderim %)
1	13	423	40	20	76,43
2	1	373	10	20	72,5
3	15	423	40	20	76,37
4	8	473	40	35	74,9
5	7	373	40	35	76,12
6	2	473	10	20	74,24
7	11	423	10	35	77,59
8	9	423	10	5	73,72
9	6	473	40	5	73,04
10	10	423	70	5	76,4
11	12	423	70	35	81,11
12	16	423	40	20	76,25
13	14	423	40	20	75,94
14	5	373	40	5	71,97
15	3	373	70	20	78,08
16	4	473	70	20	75,45
17	17	423	40	20	76,22

Çizelge 4.6. K₂S₂O₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (1).

Cevap Yüzey Kuadratik model için ANOVA						
Değişkenlerin Analiz tablosu [Kısmi kareler toplamı - Tip III]						
Kaynak	Kareler Toplamı	Serbestlik derecesi (df)	Ortalamanın karesi	F Değeri	P değeri Prob>F	
Model	77.67	9	8.63	55.88	<0.0001	<i>uyumlu</i>
<i>A-T</i>	0.14	1	0.14	0.88	0.3806	
<i>B-C</i>	21.09	1	21.09	136.58	<0.0001	
<i>C-t</i>	26.61	1	26.61	172.29	<0.0001	
<i>AB</i>	4.77	1	4.77	30.91	0.0009	
<i>AC</i>	1.31	1	1.31	8.49	0.0225	
<i>BC</i>	0.18	1	0.18	1.14	0.3206	
<i>A²</i>	20.12	1	20.12	130.28	<0.0001	
<i>B²</i>	4.31	1	4.31	27.89	0.0011	
<i>C²</i>	9,904*10 ⁻³	1	9,904x10 ⁻³	0.064	0.8074	
Artan (Residual)	1.08	7	0.15			
Uyum eksikliği	0.94	3	0.31	8.71	0.0315	<i>uyumlu</i>
Saf hata	0.14	4	0.036			
Düzeltilmiş toplam	78.75	16				

Çizelge 4.6'da K₂S₂O₈ ile subkritik su ortamında yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (1) verilmiştir. Çizelge 4.6'da gösterilen değişken faktörler (sıcaklık, statik süre ve oksidant derişimi) ile cevabın (% TOK Giderim) kuadratik modele uygun olduğu görülmektedir. Modelin F-değeri'nin 55.88 olması modelin mükemmelliğini göstermektedir. ANOVA testinde, F-değerinden sadece, görüldüden kaynaklanan, % 0,01'lik bir sapma olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber Prob > F değerinin 0,05'ten daha düşük olması çalışılan modelin bileşenlerinin de mükemmel olduğunu göstermektedir. Burada, model

terimleri olan B, AB, AC, A² ve B² değerlerinin mükemmel olduğu gözlenmiştir. 0,1'den daha büyük değerler için aynı şey söylenemez.

Çizelge 4.7. K₂S₂O₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen sonuçların ANOVA testi (2).

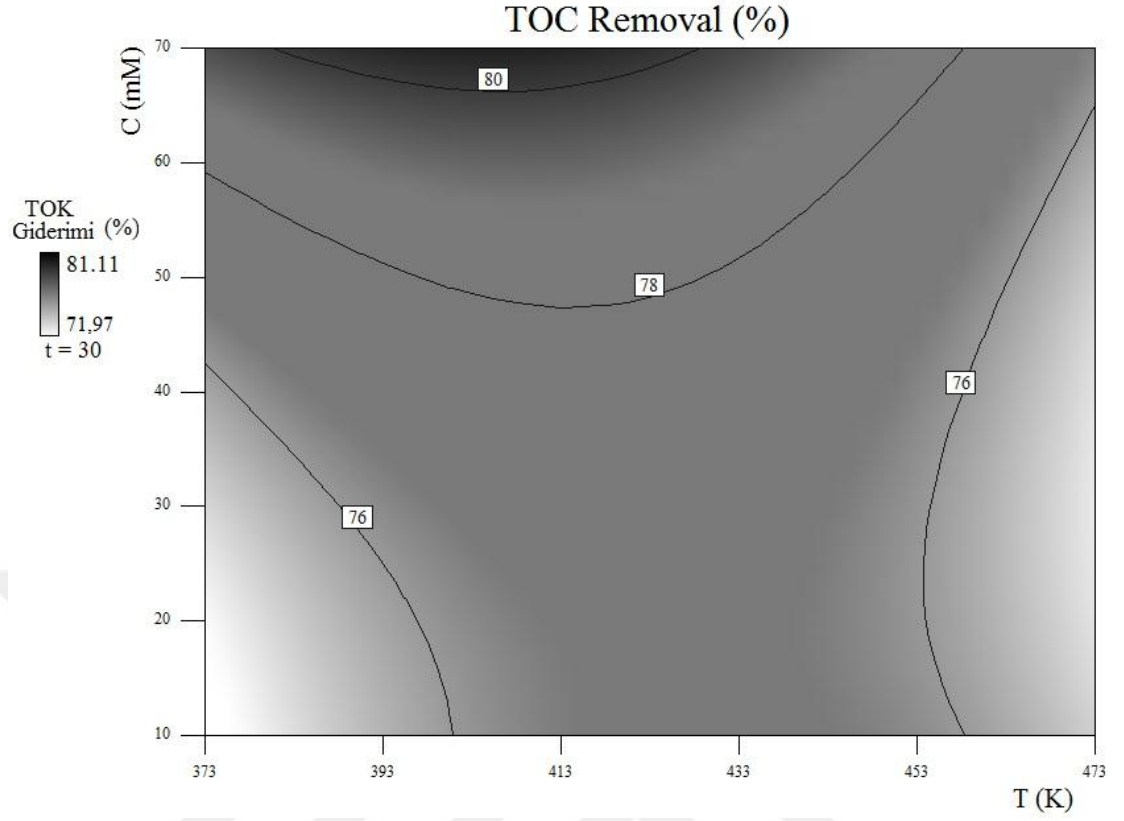
Standart Sapma	0.39	R²	0.9863
Ortalama	75.67	Düzeltilmiş R²	0.9686
Varyasyon katsayısı % (C.V. %)	0.52	Hesaplanan R²	0.8067
PRESS	15.23	Yeterli Kesinlik	30.262

Çizelge 4.7'de model için gözlenen R² (R-squared) değerinin 0,9863 olduğu görülmektedir hesaplanan R²'nin (Pred R-Squared) 0,8067 olan değerinin düzeltilmiş R² (Adj R-Squared) değeri olan 0.9686 değeri ile uyumlu olduğu ve farkın 0.2'den az olduğu gözlenmiştir. Uygulanan modelin kullanılabilirliğini göstermekte kullanılan bir başka büyüklük olan yeterli kesinlik (Adeq Precision) değerinin 4'ten büyük olması, kullanılan modelin kullanılabilirliğini göstermektedir. Adeq Precision değerinin 30.262 olduğu görülmektedir.

Eşitlik 4.2.'de K₂S₂O₈ ile yapılan oksidasyon için uygulanan yüzey cevap metodunda elde edilen denklem verilmiştir (*T*: Sıcaklık, *C*: Oksidant derişimi, *t*: Statik süre). Bu eşitlik kullanılarak istenilen sıcaklık, statik süre ve oksidant derişiminde elde edilebilecek oksidasyon değeri hesaplanabilir.

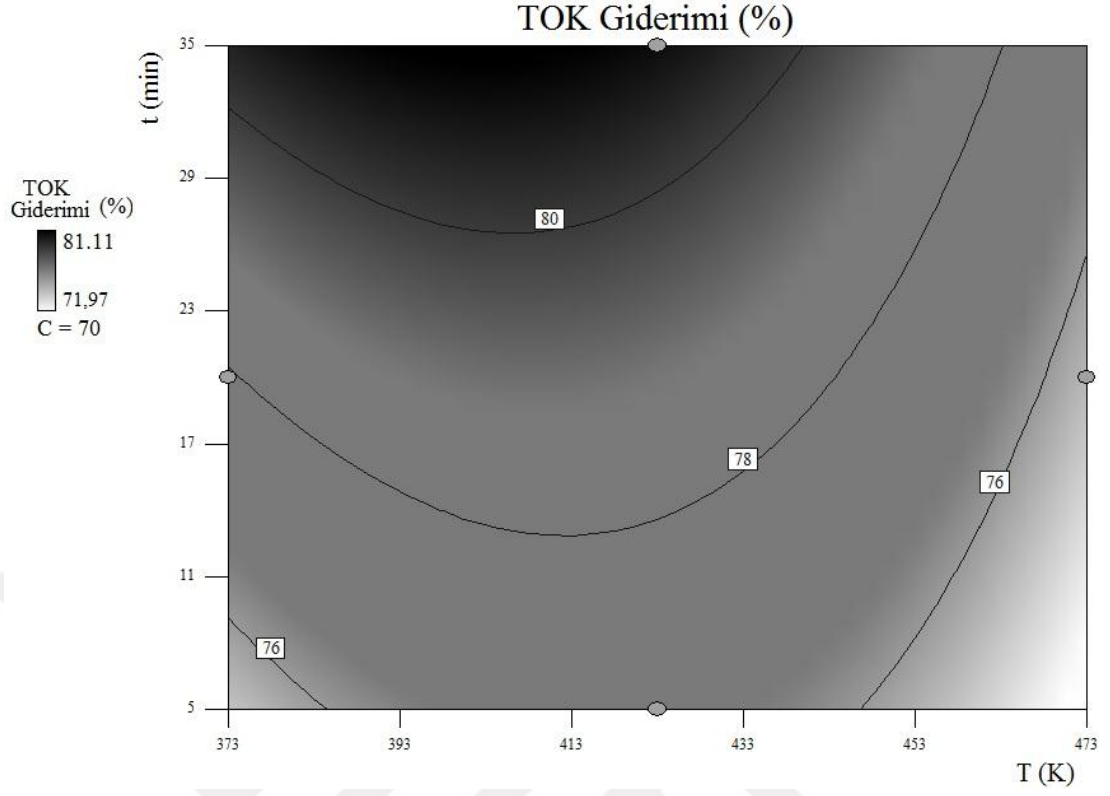
$$\text{TOK giderimi, \%} = +76.24 - (0.13 \times T) + (1.62 \times C) + (1.82 \times t) - (1.09 \times T \times C) - (0.57 \times T \times t) + (0.21 \times C \times t) - (2.19 \times T^2) + (1.01 \times C^2) - (0.048 \times t^2) \quad (4.2.)$$

Eşitlik 4.2'de deneysel parametrelerden *C* ve *t*'nin TOK giderimine etkisi olumlu iken *T*'nin engelleyici etkisi bulunmaktadır. *T* ve *C* ile *T* ve *t* faktörlerinin etkileşimli etkisi engelleyici bir etki oluştururken, *C* ve *t*'nin etkileşimli etkisi olumlu yöndedir. *T*² ve *t*² kuadratik açıdan engelleyici bir etki oluştururken, *C*²'nin kuadratik açıdan olumlu bir etkisi vardır.



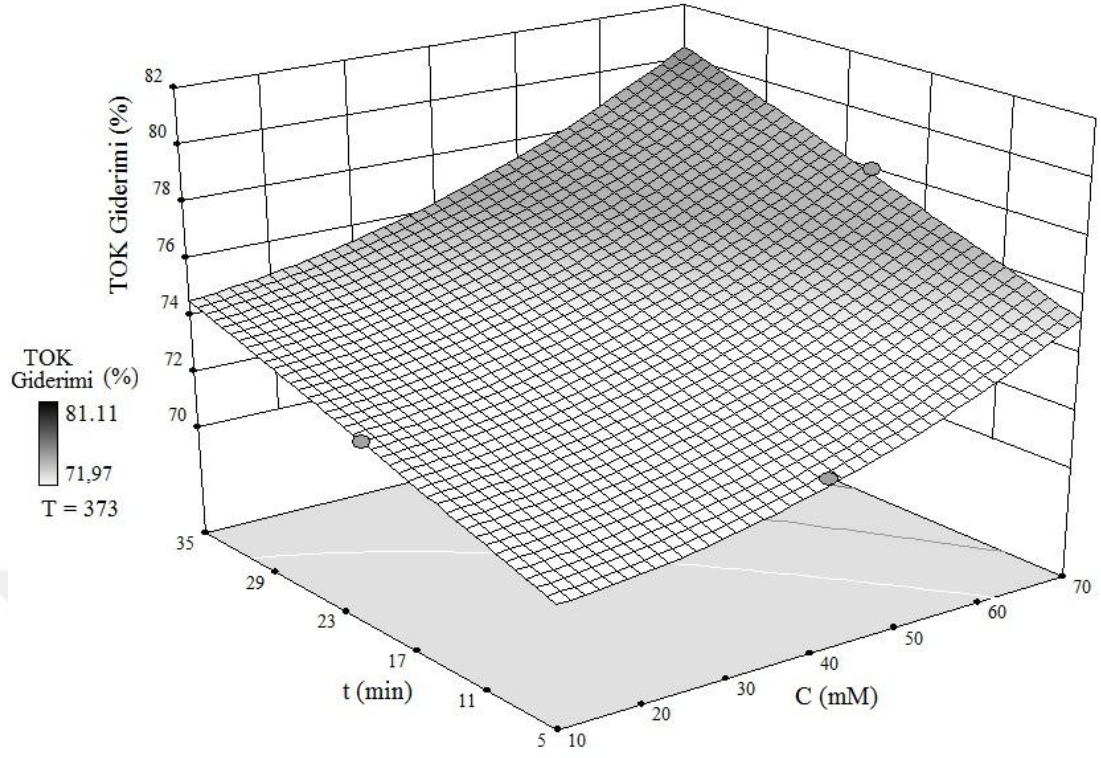
Şekil 4.14. TOK gideriminin 30 dk statik süre sonunda sıcaklık ve oksidant derişimine ($K_2S_2O_8$) bağılı değişimi.

Şekil 4.14’de TOK gideriminin 30 dk statik süre sonunda sıcaklık ve oksidant derişimine ($K_2S_2O_8$) bağılı değişimi incelendiğinde TOK gideriminin eş yükselti eğrileri boyunca değişimi izlenebilmekte ve sol üst köşede bulunan renk skalası kullanılarak TOK gideriminin en fazla ve en az olduğu bölgeler tespit edilebilmektedir. $t = 30$ dakikada sabit tutulduğunda 373 K’de 30 mM oksidant eklendiğinde verim en düşük değerinde olmasına rağmen, aynı sıcaklıkta oksidant derişimi artırıldığında verim yükselmektedir. En iyi verime 393 - 433 K aralığında ve 60 - 70 mM $K_2S_2O_8$ oksidant derişiminde ulaşılmaktadır.



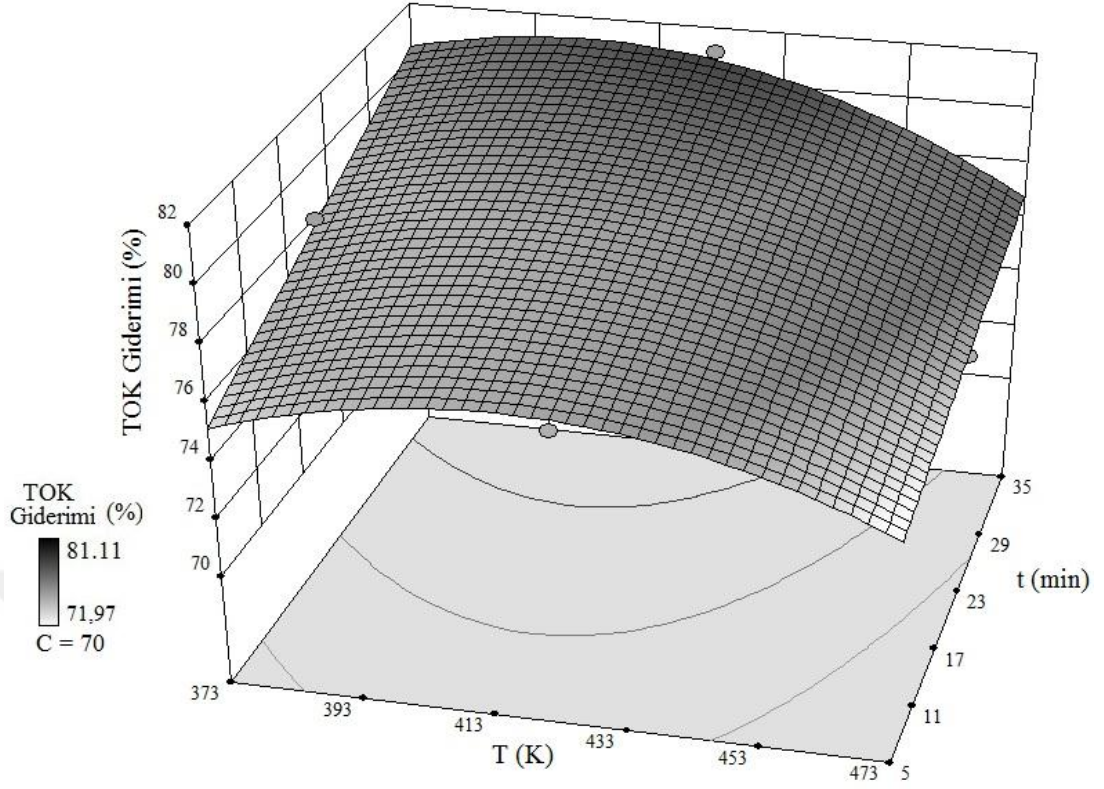
Şekil 4.15. TOK gideriminin 70 mM $K_2S_2O_8$ eklenmesi durumunda statik süre ve sıcaklığa bağlı değişimi.

Şekil 4.15'te ise potasyum persülfat miktarı sabit tutulduğunda (70 mM) TOK gideriminin statik süre ve sıcaklığa bağlılığı görülmektedir. 453 K'den sonra düşük statik sürelerde verim en düşük seviyesinde ilken, süre 20 dakikanın üstüne çıkarıldığında TOK giderimi % 78'in üzerine çıkmaktadır. En iyi verimin 393-433 K aralığında ve 29-35 dk statik süresinde elde edildiği görülmektedir.



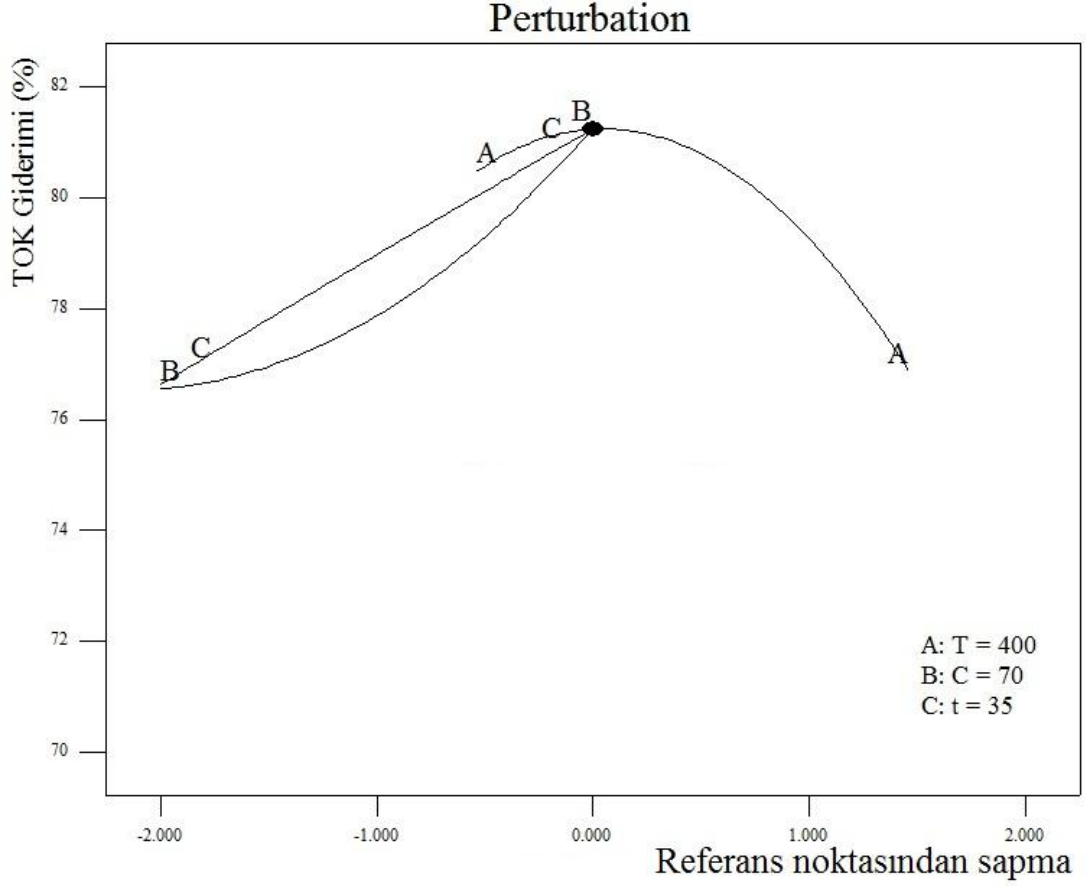
Şekil 4.16. 373 K’de TOK gideriminin oksidant derişimi ($K_2S_2O_8$) ve statik süre ile değişimi.

Şekil 4.16’da TOK gideriminin oksidant derişimi ($K_2S_2O_8$) ve statik süreye bağlılığı üç boyutlu olarak izlenebilmektedir. 373 K’de düşük statik sürelerde, $K_2S_2O_8$ derişimi 60 mM’a kadar çıkarıldığında bile TOK giderimi düşük iken, statik süre 20 dakikanın üstüne çıkarıldığında, 40 mM $K_2S_2O_8$ ve yukarisındaki derişimlerde makul verimler elde edilmiştir. En iyi verimin ancak oksidant derişiminin ve statik sürenin en yüksek değerini almasıyla elde edilebildiği görölmektedir.



Şekil 4.17. TOK gideriminin 70 mM $K_2S_2O_8$ derişiminde sıcaklık ve statik süre ile değişimi.

Şekil 4.17’de ise $K_2S_2O_8$ derişimi 70 mM’da sabit tutulduğunda TOK gideriminin orta ve düşük sıcaklıklarda statik sürenin artmasıyla arttığı görülmektedir. 473 K’de çıkıldığında 5-35 dk aralığında oksidasyonun düşük olduğu ve artmadığı gözlenmektedir. Bu durumun nedeni olarak potasyum persülfatın yapısının yüksek sıcaklıkta bozunması öngörülmektedir.



Şekil 4.18. TOK gideriminin $K_2S_2O_8$ oksidantı kullanıldığında sıcaklık (A: T), Oksidant derişimi (B: C) ve statik sürenin (C: t) bir fonksiyonu olarak değişimi.

Şekil 4.18’de TOK gideriminin sıcaklık (A), Oksidant derişimi (B) ($K_2S_2O_8$) ve statik sürenin (C) bir fonksiyonu olarak değişimi incelendiğinde T, C ve t’nin etkileşiminde elde edilen TOK giderimi görülmektedir. 400 K, 70 mM H_2O_2 ve 35 dk statik sürede % 81,2 TOK giderimi sağlanabileceği görülmektedir.

$K_2S_2O_8$ oksidantı kullanılarak elde edilen en düşük ve en yüksek TOK giderim verimleri arasında büyük fark bulunmamaktadır. Dolayısıyla, sıcaklık - statik süre ve oksidant derişimine göre TOK giderimi değerlendirildiğinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Öneğin TOK gideriminde çok fazla bir fark oluşturmadağı halde sıcaklık veya diğer parametrelerde bir artış işletme maliyeti ile birlikte kimyasal sarfiyatını da artıracacağı bilinmelidir.

Çizelge 4.8. 6-APA'in $K_2S_2O_8$ ile yapılan oksidasyonunda CYM ile elde edilen optimum oksidasyon şartları.

6-APA'in $K_2S_2O_8$ ile yapılan oksidasyonun optimum şartları					
Sayı	T (K)	C (Mm)	t (dk)	TOK Giderimi, %	Kabul edilebilirlik
1	406,8	69,8	34,9	81,2	1,0000
2	403,8	69,4	34,7	81,1	1,0000
3	403,0	69,9	34,8	81,2	1,0000
4	398,7	69,9	34,4	81,1	1,0000
5	400,7	69,6	34,8	81,1	1,0000
6	406,3	69,9	34,4	81,1	1,0000
7	413,0	69,9	35,0	81,1	1,0000
8	398,9	69,5	34,7	81,1	1,0000
9	402,6	69,9	34,7	81,2	1,0000
10	408,6	70,0	34,4	81,1	1,0000
11	410,3	69,9	34,9	81,2	1,0000
12	391,5	69,9	35,0	81,1	1,0000
13	408,7	69,9	34,7	81,1	1,0000
14	407,2	69,6	34,8	81,1	1,0000
15	398,4	69,9	34,7	81,2	1,0000
16	405,2	69,7	34,6	81,1	1,0000
17	400,9	69,7	34,6	81,1	1,0000
18	402,0	69,7	34,6	81,1	1,0000
19	392,5	69,9	34,8	81,1	1,0000
20	406,1	69,8	34,9	81,2	1,0000
21	400,7	70,0	34,2	81,1	1,0000
22	401,6	69,9	34,3	81,1	1,0000
23	399,7	69,7	34,9	81,2	1,0000
24	408,6	69,9	34,9	81,2	1,0000
25	393,7	70,0	35,0	81,2	1,0000
26	407,8	69,6	34,9	81,1	1,0000
27	409,7	70,0	34,6	81,1	1,0000
28	411,5	69,9	34,7	81,1	1,0000
29	406,8	69,9	34,6	81,1	1,0000
30	397,8	69,4	35,0	81,1	1,0000
31	405,4	69,2	35,0	81,1	1,0000
32	397,7	69,8	34,6	81,1	1,0000
33	392,6	69,9	35,0	81,1	1,0000
34	400,0	69,5	34,8	81,1	1,0000

35	403,5	69,6	34,6	81,1	1,0000
36	400,3	69,8	34,4	81,1	1,0000
37	398,7	69,8	34,9	81,2	1,0000
38	397,2	69,8	34,5	81,1	1,0000
39	404,5	69,5	34,7	81,1	1,0000
40	396,5	69,8	34,7	81,1	1,0000
41	411,5	70,0	34,9	81,1	1,0000
42	402,1	69,2	35,0	81,1	1,0000
43	396,3	69,9	34,5	81,1	1,0000
44	412,2	70,0	34,8	81,1	1,0000
45	404,9	69,7	34,8	81,2	1,0000
46	404,9	69,2	35,0	81,1	1,0000
47	394,7	69,9	34,9	81,2	1,0000
48	395,8	69,7	35,0	81,1	1,0000
49	402,8	69,3	34,9	81,1	1,0000
50	407,9	69,9	35,0	81,2	1,0000
51	411,3	70,0	34,6	81,1	1,0000
52	406,6	69,5	34,9	81,1	1,0000
53	404,1	69,9	34,2	81,1	1,0000
54	404,6	69,5	34,9	81,1	1,0000
55	403,9	69,9	34,8	81,2	1,0000
56	397,2	69,4	35,0	81,1	1,0000
57	406,3	69,7	34,7	81,1	1,0000
58	406,0	69,4	34,9	81,1	1,0000
59	409,3	69,9	34,8	81,1	1,0000
60	399,9	70,0	34,6	81,2	1,0000
61	393,7	69,9	34,8	81,1	1,0000
62	402,1	69,9	34,4	81,1	1,0000
63	408,1	70,0	34,3	81,1	0,9988
64	399,7	69,0	35,0	81,1	0,9974
65	400,4	70,0	33,9	81,1	0,9949

Çizelge 4.8'de 6-APA'in $K_2S_2O_8$ ile yapılan oksidasyonunda CYM ile elde edilen optimum değerler verilmiştir. Bu çizelgenin en sağdaki sütunda gösterilen kabul edilebilirlik değerleri olabildiğince yüksek tutularak en yüksek TOK gideriminin sağlanabileceği optimum şartlar verilmiştir. Örneğin, 406,8 K'de, 69,8 mM $K_2S_2O_8$ ile 34,9 dakikalık statik sürede yapılacak deneyde % 81,2 TOK giderimi elde edilebilirken, 393,7 K'de, 69,9 mM H_2O_2 ile 34,8 dakikalık statik sürede % 81,1 TOK giderimi elde edilecektir. Hangi optimum şartların seçileceğine, işletme-maliyet gibi

diğer faktörler hesaba katılarak arzulanan verim de göz önünde bulundurularak karar verilebilir.

4.2.3. Validasyon Deneyleri

Çizelge 4.9’da, RSM ile elde edilen verilerin deneysel veriler ile uyumunun incelenmesi amacıyla H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ ile yapılan deneylerin sonuçları verilmiştir. Bu deneylerin yapılacağı parametreler (sıcaklık, derişim ve statik süre) seçilirken çizelge 4.1 ve çizelge 4.5’te verilenlerin dışında değerler seçilmiştir. Çizelge 4.9’da görüldüğü üzere hem H_2O_2 hem de $K_2S_2O_8$ ile yapılan deneylerde elde edilen TOK giderim verimleri CYM ile yapılan optimizasyona göre elde edilen teorik değerlerle uyum içindedir. Böylelikle, uygulanan cevap yüzey yönteminin uygunluğu hem ANOVA testleri ile hem de analiz sonrası validasyon deneyleri (Post analysis) ile incelenmiştir.

Çizelge 4.9. Validasyon deneyleri.

					Analiz Sonrası Doğrulama
Oksidant	T (K)	C (Mm)	t (min)	Deneysel TOK Giderim (%)	Teorik TOK Giderim (%)
H₂O₂	380	65	28	82,33	85,63 ± 6,67
	390	50	32	76,24	75,78 ± 6,67
K₂S₂O₈	400	60	30	79,10	79,17 ± 0,39
	420	65	15	77,66	77,63 ± 0,39

4.3. 6-APA'İN SUBKRİTİK SU ORTAMINDA OKSİDASYON VERİMİNE ZnO KATALİZÖRÜNÜN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

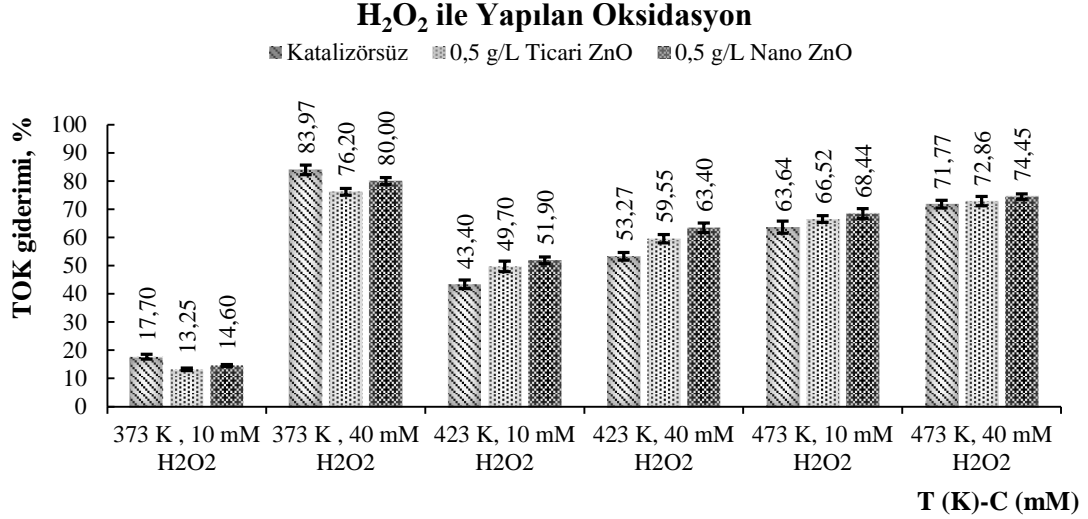
CYM ile elde edilen deney programı kullanılarak, H₂O₂ ve K₂S₂O₈ ile yapılan oksidasyon deneylerinde optimum TOK giderimi elde edilen şartlarda, bu oksitleyici ajanlarla beraber nano ve ticari ZnO katalizörünün subkritik su ortamında oksidasyon verimi incelenmiştir. Bu aşamada yapılacak deney sayısının azaltılması amacıyla sadece belirli sıcaklık, oksidant derişimi, statik süre ve katalizör miktarları ile ön denemeler sonucunda oksidasyon verimi üzerinde en fazla etki eden parametre, farklı oksidantlar (H₂O₂, K₂S₂O₈ ve O₂) ile yapılan deneyler sonucunda belirlenmiştir.

4.3.1. 6-APA'in H₂O₂ ve K₂S₂O₈ Oksidantları varlığında Subkritik Su Ortamında Oksidasyon Verimine Nano ve Ticari ZnO Katalizörlerinin Etkisinin İncelenmesi

373 K ve 10 mM H₂O₂ kullanılarak, katalizör miktarı literatürde benzer çalışmalarda uygulanan değerlerde [Levec ve Pintar, 2007] seçilerek en uygun katalizör miktarı belirlenmeye çalışılmıştır. 373 K ve 10 mM H₂O₂ kullanıldığında 20 dk statik sürede yapılan deneylerde 0,2 g/L, 0,5 g/L ve 1 g/L ticari ZnO kullanıldığında, sırasıyla % 10,32; % 13,25 ve % 14,40 oksidasyon verimi elde edilmiştir. Hâlbuki daha önceki deneysel şartlarda katalizör ve oksidant kullanılmadığında bu değer % 4,07 olarak belirlenirken sadece 10 mM H₂O₂ kullanıldığında % 17,7 çıktığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla katalizörün oksidant kullanılmadığında bir etkinlik göstermediği, verimin artmadığı gibi azaldığı tespit edilmiştir.

Seçilen katalizör miktarlarının (0,2 g/L, 0,5 g/L ve 1 g/L) oksidasyonu artırmadığı görüldüğünden, 373 K ve 10 mM H₂O₂ varlığında 20 dk statik sürede daha yüksek katalizör miktarlarının etkisinin incelenmesi amacıyla diğer bir deney serisi yapılmıştır. Burada 1,5 g/L, 3,5 g/L ve 7 g/L ticari ZnO kullanıldığında, sırasıyla % 15,42; % 16,21 ve % 16,84 oksidasyon elde edilmiştir. Bu deney serisinde yüksek miktarlarda katalizör kullanıldığında bile verimin artmadığı tespit edilmiştir. Katalizör miktarı 150 mL çalışma çözeltisinde 0,5 g/L olacak şekilde belirlenmiştir.

H₂O₂ ve K₂S₂O₈ ile Oksidant derişimi 10 mM ve 40 mM olarak seçilerek, 0,5 g/L Nano ve ticari ZnO varlığında sırasıyla 373 K, 423 K ve 473 K sıcaklıkta yapılan deneylerin sonuçları şekil 4.19 ve şekil 4.20’de verilmektedir.



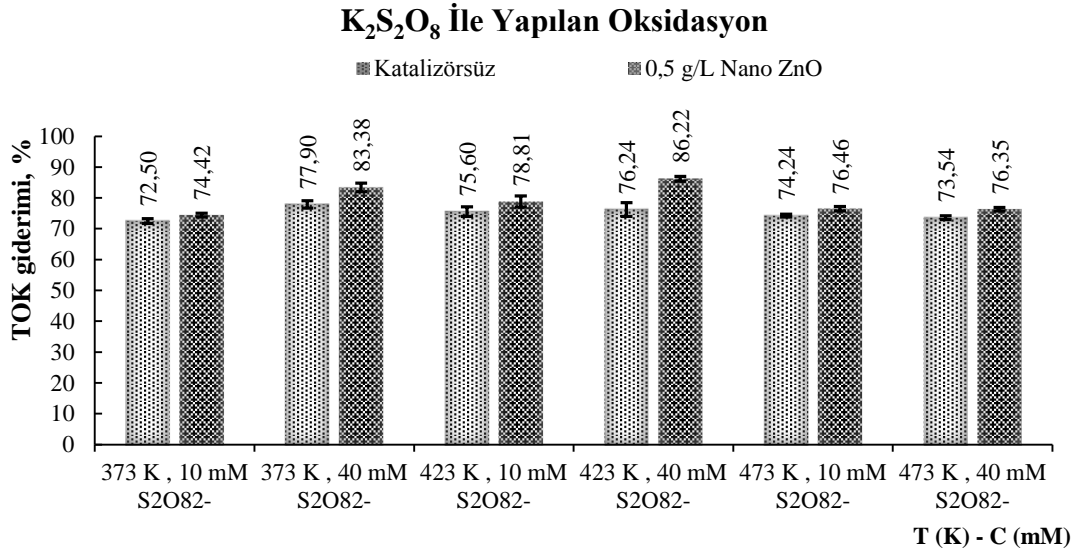
Şekil 4.19. 6-APA’in 10 mM ve 40 mM H₂O₂ kullanılarak ile 0,5 g/L nano ve 0,5 g/L ticari ZnO varlığında 373 K, 423 K ve 473 K sıcaklıkta yapılan oksidasyon deneylerinin verimlerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.19’deki veriler incelendiğinde 373 K’de katalizör eklenmeden elde edilen verim % 17,7 iken nano ve ticari katalizörlerin her ikisinin de kullanılmasıyla elde edilen verimin biraz düştüğü ve katalizörün herhangi bir etkinlik göstermediği gözlenmektedir. Ancak, her ne kadar aynı sıcaklık ve katalizör miktarlarında oksidant miktarı 40 mM’a çıkarıldığında, verim buna paralel olarak artsa da (ticari ZnO ile 76,2 ± 1,18, nano ZnO ile 80,0 ± 1,22), bu değer aynı şartlarda katalizör kullanılmadan elde edilen değerden daha düşük olduğu belirlenmiştir (83,97 ± 1,69). Bununla beraber 423 K ve 473 K sıcaklıklarında hem 10 mM hem de 40 mM oksidant derişimlerinde her iki katalizör tipinde de, verimin katalizör kullanılmadan elde edilen verimden daha fazla olduğu ve nano ZnO ile daha yüksek verim elde edildiği görülmektedir.

Şekil 4.19’dan anlaşılacağı üzere 20 dakikalık statik bekleme süresi ve 40 mM H₂O₂ kullanılması durumunda en iyi verim 373 K’de katalizör eklenmeden yapılan deneylerden elde edilirken (% 83,97 ± 1,69), yine aynı sürede fakat 10 mM

H₂O₂ kullanıldığında en iyi verimin % 68,44 ± 1,78 ile 473 K’de elde edildiği görülmektedir.

Şekil 4.19’da gösterilen tüm deneylerde, nano ZnO kullanıldığında elde edilen verim yüzdelerinin her defasında ticari ZnO ile elde edilen verim yüzdelerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumda diğer deneylerde ticari ZnO kullanılmayıp, sadece nano ZnO’in oksidasyon verimi üzerindeki etkisi incelenmiştir.



Şekil 4.20. 6-APA’in 10 mM ve 40 mM K₂S₂O₈ kullanılarak 0,5 g/L nano ZnO varlığında 373 K, 423 K ve 473 K sıcaklıkta yapılan oksidasyon deneylerinin verimlerinin karşılaştırılması.

Şekil 4.20’deki oksidasyon verimleri incelendiğinde en düşük değer ile en yüksek değer arasındaki farkın H₂O₂ ile elde edilen fark kadar yüksek olmadığı görülmektedir. 373 K ve 10 mM K₂S₂O₈ kullanıldığında 20 dakikalık statik sürede nano ZnO katalizörünün ancak % 2 kadar bir artış sağladığı, 423 K ve 40 mM K₂S₂O₈ kullanıldığında ise katalizör kullanılmadan elde edilen 76,24 ± 2,24 değerinin nano ZnO katalizörü ile % 10 kadar bir artış sağlayarak verimi % 86,22 ± 0,79’a yükselttiği gözlenmektedir.

Sıcaklık 473 K'e çıkarıldığında oksidasyon verimi nano ZnO kullanımı ile 10 mM ve 40 mM oksidant derişimlerinde % 1-2 kadar artsa da, sıcaklık 423 K'de iken her iki oksidant derişimlerinde elde edilen verimlere kıyaslandığında düşmektedir.

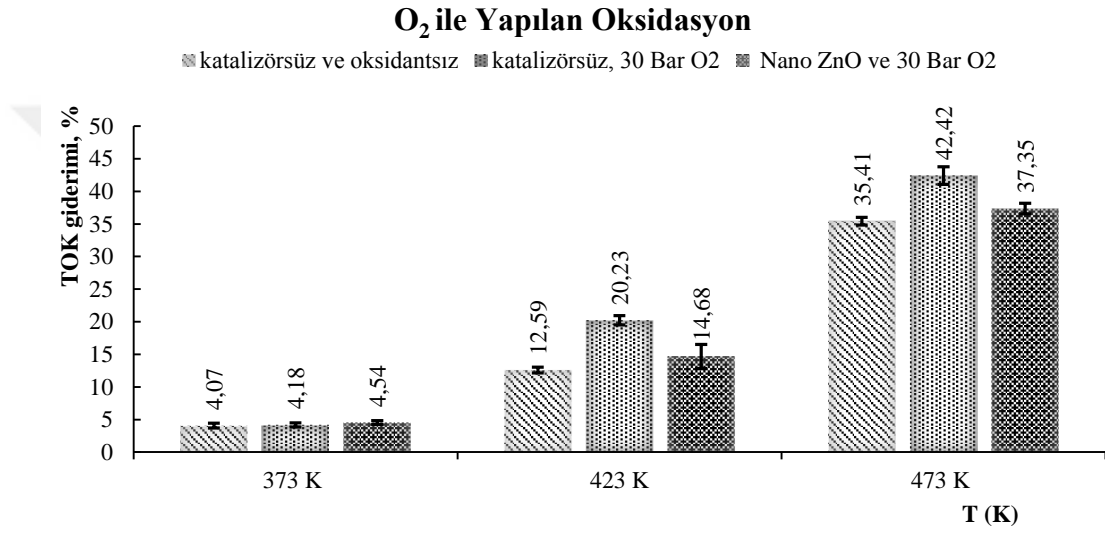
Bununla beraber, katalizör olarak kullanılan ZnO maddesi 6-APA'in sulu çözeltisinde $K_2S_2O_8$ ile çözündüğü ve $K_2S_2O_8$ derişimi 10 mM'dan 40 mM'a çıkarıldığında tamamen çözündüğü görülmüştür. Hâlbuki H_2O_2 ile yapılan deneylerde ZnO çözünmemekte ve deney sonunda çözelti ortamından alınarak kurutulmuştur ve diğer deneylerde kullanılabilmiştir. Bu durumda oksidant olarak $K_2S_2O_8$ kullanımı tercih edilecekse iki alternatif yol izlenebileceğini önermekteyiz. ZnO katalizörü kullanılıp katalizör tekrar kullanılamayacak veya ZnO kullanılmadan $K_2S_2O_8$ kullanılacaktır. Nitekim ZnO kullanılmadan $K_2S_2O_8$ ile yapılan deneylerde de oldukça yüksek verim değerleri elde edilebilmektedir.

4.3.2. 6-APA'in Subkritik Su Ortamında O_2 ile Oksidasyonu ve Oksidasyon Verimine Nano ZnO Katalizörünün Etkisinin İncelenmesi

O_2 ile yapılan oksidasyon deneyleri reaktör içine 30 bar O_2 basıncı basılarak gerçekleştirilmiştir. O_2 'in sudaki çözünürlüğü kısıtlı olmakla beraber belirlenen basınçta reaktörde bulunan çözeltideki çözünmüş O_2 'nin derişimi, okside edilecek molekülün derişiminden çok daha fazla olduğundan basıncı artırmak işletme maliyetini daha da artırmaktadır [Tromans, 1998]. Dolayısıyla çalışılan tüm sıcaklıklarda, sıcaklık etkisi ile gaz haline geçmek isteyen molekülleri sıvı halde tutmaya yetecek kadar yüksek basınç, suyun faz diyagramından yararlanılarak 30 bar olarak seçilmiştir.

Şekil 4.21'de 6-APA'in bu çalışma kapsamında üçüncü oksidant olarak kullanılan, O_2 ile oksidasyonu gösterilmektedir. 373 K'de tüm parametrelerde düşük oksidasyon verimi elde edildiği, O_2 kullanımının oksidasyona bir etkisi olmadığı gibi katalizörün de bu sıcaklıkta etkinliğinin çok sınırlı olduğu görülmektedir. Ancak sıcaklık 423 K'e çıkarıldığında katalizörsüz ve oksidantsız olarak yapılan deneyde % $12,59 \pm 0,46$ verim elde edilirken, katalizörsüz 30 bar O_2 atmosferinde % $20,23 \pm 0,72$ 'ye yükselmekte ve nano ZnO ve 30 bar O_2 atmosferinde katalizör etkinliğini kaybetmekte ve % $14,68 \pm 1,84$ 'e inmektedir.

Sıcaklık 473 K'e çıkarıldığında sadece 20 dakikalık statik sürenin sonunda katalizörsüz 30 bar O₂ atmosferinde, O₂ kullanılarak yapılan oksidasyon deneylerinde elde edilen en yüksek değer olan 42,42 ± 1,36 değeri elde edilmiştir. Ancak bu değer bile H₂O₂ ve K₂S₂O₈ oksidantları kullanılarak elde edilen en yüksek verimlerden oldukça düşüktür. Bununla beraber O₂, diğer oksidantlardan daha iyi çevre dostu olması dolayısıyla tercih edilebilir. Nitekim son yıllarda O₂ ile yapılan subkritik su oksidasyonu sıklıkla kullanılmaktadır [Levec ve Pintar, 2007, Daskalaki vd., 2011].



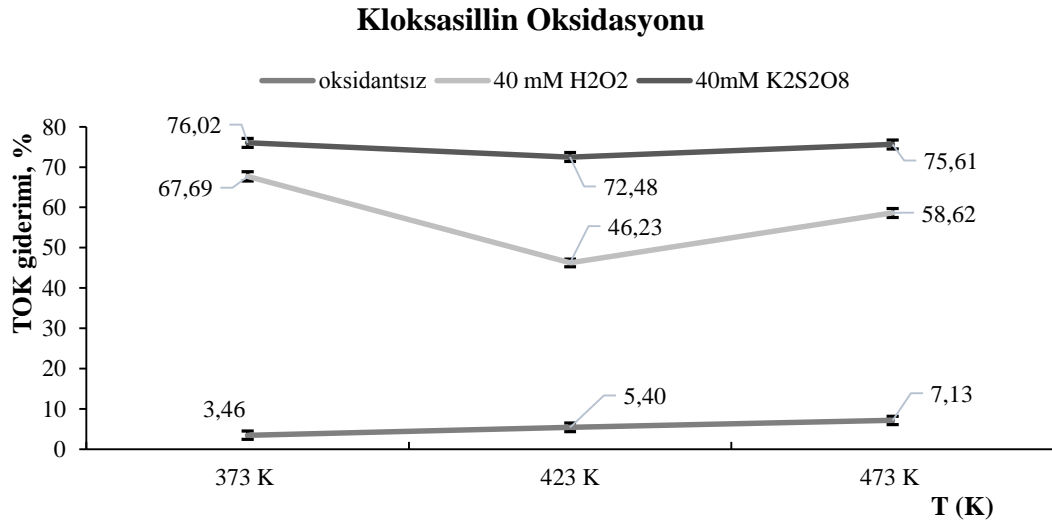
Şekil 4.21. 6-APA'in oksidant ve katalizör kullanılmadan, 30 bar O₂ atmosferinde katalizör kullanılmadan ve 30 bar O₂ atmosferinde 0,5 g/L ZnO varlığında oksidasyonunun incelenmesi.

4.4. KLOKSASİLLİN'İN SUBKRİTİK SU ORTAMINDA OKSİDASYONU

6-APA'nın oksidasyonuna katalizör etkisinin incelendiği şartlarda Kloksasillin oksidasyonu çalışılmıştır. Oksidant olarak H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ ve O_2 kullanılarak subkritik suda katalizörlü ve katalizörsüz ortamda Kloksasillin oksidasyonu araştırılmıştır ve elde edilen veriler 6-APA'nın oksidasyonunda elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır.

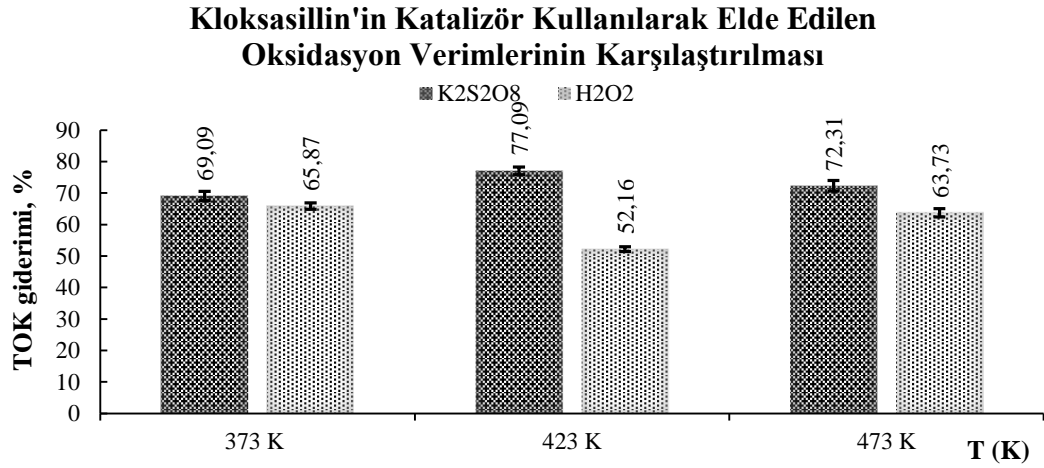
4.4.1. Kloksasillin'in Oksidasyon Verimine Subkritik Su Ortamında H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ Oksidantları varlığında Nano Zno Katalizörünün Etkisinin İncelenmesi

Şekil 4.22'den görüldüğü üzere 373 K, 423 K ve 473 K sıcaklıklarda oksidantsız olarak yapılan deneylerde düşük verim elde edilmiştir. 40 mM H_2O_2 ile yapılan deneylerde 373 K'de verim % $67,69 \pm 1,14$ iken, sıcaklığın 423 K'e çıkarılmasıyla verimin % $46,23 \pm 0,96$ 'ya düştüğü ve 473 K'de tekrar % $58,62 \pm 1,11$ 'e çıktığı görülmektedir. 423 K'de verimin düşmesi, H_2O_2 'in bir miktar bozunarak radikal oluşumunu azalttığını göstermekte ve 473 K'de verimin artması subkritik ortamda radikal oluşumunun artan sıcaklığın da etkisiyle tekrar arttığını göstermektedir.



Şekil 4.22. Kloksasillin'in oksidant kullanılmadan ve H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları kullanılarak elde edilen oksidasyon verimlerinin incelenmesi.

Oksidasyon veriminin $K_2S_2O_8$ kullanıldığında sıcaklık değişiminden daha az etkilendiği görülmektedir. 373 K en yüksek değerini ($76,02 \pm 1,85$) alarak 423 K'de biraz düştükten sonra ($72,48 \pm 1,66$) 473 K'de yine biraz artış göstermiştir ($75,61 \pm 1,50$) (şekil 4.22). Elde edilen değerler arasındaki farkın çok az olduğu görülmektedir. Buna göre $K_2S_2O_8$ 'in yüksek sıcaklıktan, H_2O_2 'e kıyasla, daha az etkilendiği söylenebilir.



Şekil 4.23. Kloksasillin'in oksidasyon veriminin katalizör varlığında karşılaştırılması.

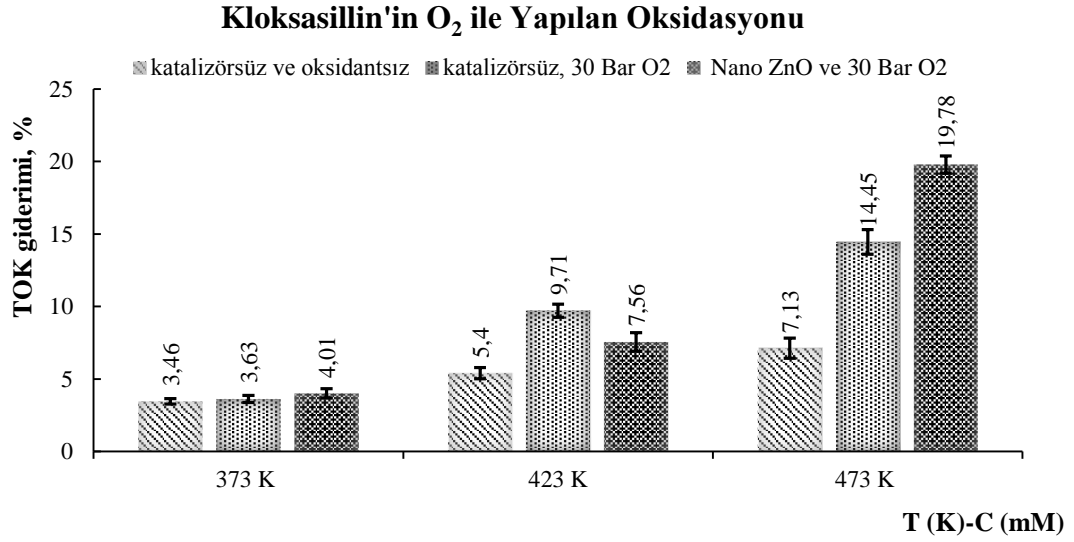
Şekil 4.23'te koyu renkteki sütunlar 20 dk statik sürede 40 mM $K_2S_2O_8$ ve 0,5 g/L nano ZnO kullanılarak yapılan deneylerde elde edilen oksidasyon verimlerini göstermekte ve açık renkte olan sütunlar aynı şartlarda oksidant olarak H_2O_2 kullanılarak elde edilen oksidasyon verimlerini göstermektedir. 373 K'de verimler birbirine yakın seyretmekte iken, 423 K'de $K_2S_2O_8$ ile verim $\% 77,09 \pm 1,23$ 'e çıkmakta ve H_2O_2 ile aynı sıcaklıkta $\% 52,16 \pm 0,75$ 'e düşmektedir. Sıcaklık 473 K'e çıkarıldığında $K_2S_2O_8$ ile verim $\% 72,31 \pm 1,69$ 'a düşerken, H_2O_2 ile aynı sıcaklıkta $\% 63,73 \pm 1,36$ 'ya çıkmaktadır. $K_2S_2O_8$ ve H_2O_2 Kloksasillin oksidasyonunda sıcaklık etkisi ile farklı davranışlar sergilemekte ve bu sonucun 6-APA'nin oksidasyonunda elde edilen verimler ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Şekil 4.22 ve şekil 4.23'te görülen veriler ele alındığında, H_2O_2 ile nano ZnO kullanımının oksidasyon verimini 373 K'de bir miktar azalttığı ancak 423 K ve 473 K'de verimlerin sırasıyla $\% 6$ ve $\% 5$ kadar arttığı görülmektedir. Buna rağmen

oksidant olarak H₂O₂ kullanımı tercih edildiğinde nano ZnO kullanmanın maksimum verimi artırmadığı görülmektedir.

K₂S₂O₈ ile nano ZnO kullanımının oksidasyon verimini 373 K ve 473 K’de sırasıyla % 7 ve %3 kadar azalttığı, ancak 423 K’de % 5 kadar artırarak en yüksek verim olan % 77,09 ± 1,23 elde edildiği görülmektedir.

4.4.2. Kloksasillin’in Subkritik Su Ortamında O₂ ile Oksidasyonu ve Oksidasyon Verimine Nano ZnO Katalizörünün Etkisinin İncelenmesi

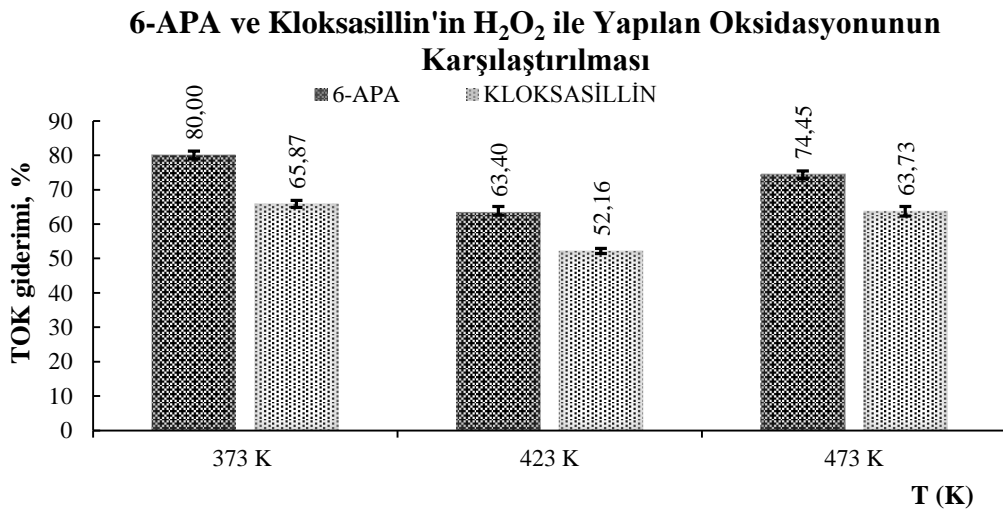


Şekil 4.24. Kloksasillin’in oksidantsız, O₂ varlığında ve O₂ ve katalizör varlığında elde edilen oksidasyon veriminin karşılaştırılması.

Şekil 4.24’te Kloksasillin’in oksidant ve katalizör kullanılmadan, 30 bar O₂ atmosferinde katalizör kullanılmadan ve 30 bar O₂ atmosferinde 0,5 g/L ZnO varlığında oksidasyon verimi gösterilmektedir. Burada O₂ ile oksidasyonun 373 K’de tüm parametrelerde düşük olduğu görülmektedir. 373 K’de O₂ kullanımının Kloksasillin’in oksidasyonuna bir etkisi olmadığı gibi katalizörün de bu sıcaklıkta etkinliğinin çok sınırlı olduğu görülmektedir. En yüksek verim, sıcaklık 423 K’de iken katalizörün kullanılmadığı 30 bar O₂’nin kullanıldığı şartlarda % 9,71 ± 0,46 olarak elde edilirken, 473 K’de 30 bar O₂ ve 0,5 g/L nano ZnO kullanıldığında % 19,78 ± 0,60 olarak elde edilmiştir.

4.4.3. 6-APA ve Kloksasillin'in H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ ile Subkritik Su Ortamında Oksidasyonunun Karşılaştırılması

Şekil 4.25'te 40 mM H_2O_2 ve 0,5 g/L nano ZnO varlığında 20 dakikalık statik sürenin sonunda 6-APA ve Kloksasillin'in oksidasyon verimleri karşılaştırılmıştır. En iyi verimin 6-APA ve Kloksasillin'in için 373 K'de sırasıyla $80,00 \pm 1,22$ ve $65,87 \pm 0,98$ olduğu görülmektedir. 423 K ve 473 K Sıcaklık uygulandığında Kloksasillin ve 6-APA'nın benzer şekilde etkilendiği görülmektedir.

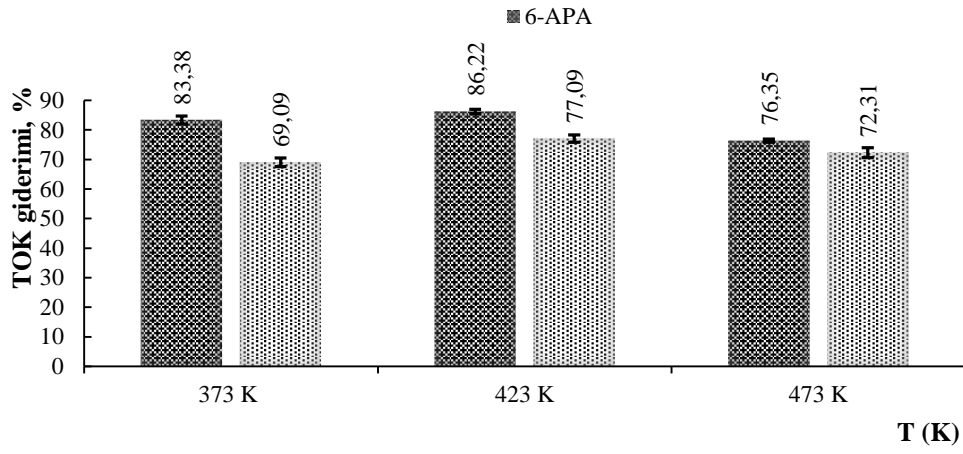


Şekil 4.25. 6-APA ve Kloksasillin'in H_2O_2 ile oksidasyonunun karşılaştırılması.

Her üç sıcaklıkta yapılan deneylerin sonuçları incelendiğinde Kloksasillin için elde edilen % oksidasyon veriminin 6-APA için elde edilenden daha düşük olduğu görülmektedir. 6-APA'nın yapısındaki β -laktam halkasının nispeten kolayca kırılmasından dolayı 6-APA oksidasyonu bu kısımdan başlayarak oksidasyona uğramaktadır [Deshpande ve Baheti, 2004]. Kloksasillin molekülünde de 6-APA molekülünün aynısı mevcuttur ve benzer şekilde bozunmaya uğramaktadır, ancak diğer kısımlarından da parçalanması mümkündür.

Şekil 4.26'da 40 mM $K_2S_2O_8$ ve 0,5 g/L nano ZnO varlığında 20 dakikalık statik sürenin sonunda 6-APA ve Kloksasillin'in oksidasyon verimleri karşılaştırılmıştır. En iyi verimin 6-APA ve Kloksasillin için 423 K'de sırasıyla 86,22 \pm 0,79 ve 77,09 \pm 1,23 olduğu görülmektedir. 373 K'den 423 K'e çıktığında 6-APA'nın oksidasyon veriminin % 3 kadar arttığı ancak Kloksasillin için bu değer % 7 olduğu görülmektedir. 473 K'de verimlerin düştüğü görülmektedir.

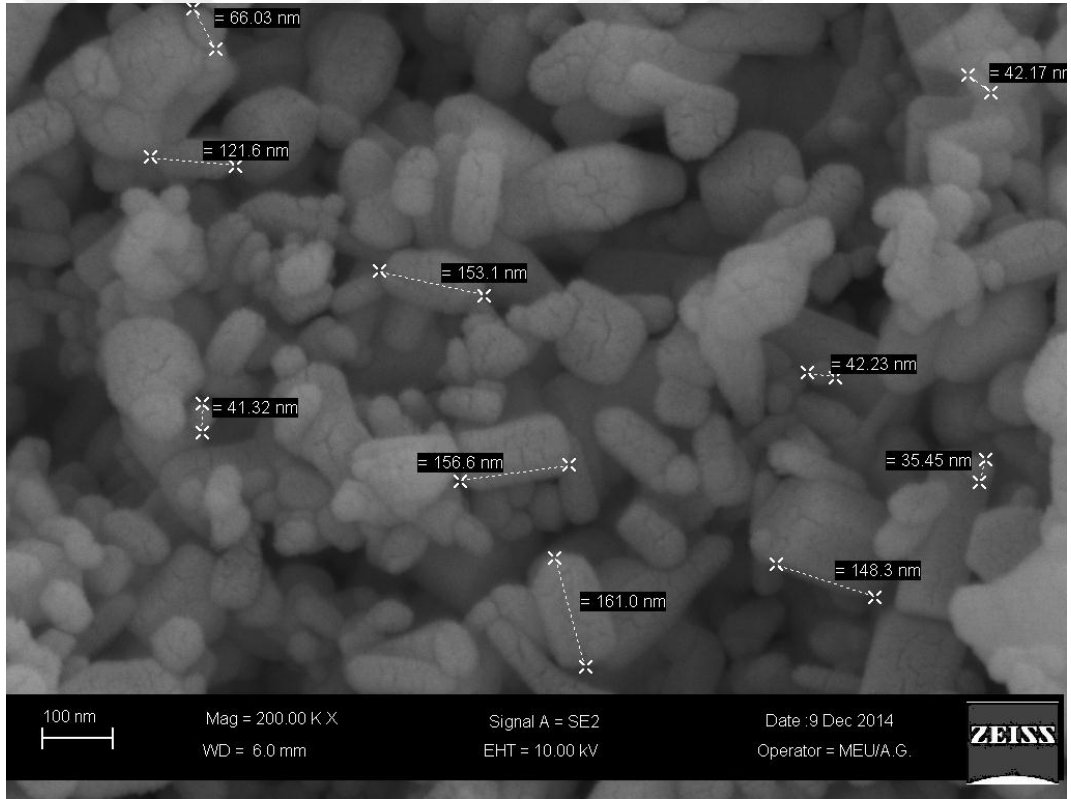
6-APA ve Kloksasillin'in $K_2S_2O_8$ İle Oksidasyonunun Karşılaştırılması



Şekil 4.26. 6-APA ve Kloksasillin'in $K_2S_2O_8$ ile yapılan oksidasyonunun karşılaştırılması.

4.5. KATALİZÖR OLARAK KULLANILAN NANO VE TİCARİ ZnO'İN FE-SEM ANALİZİ VE TEKRAR KULLANIMI

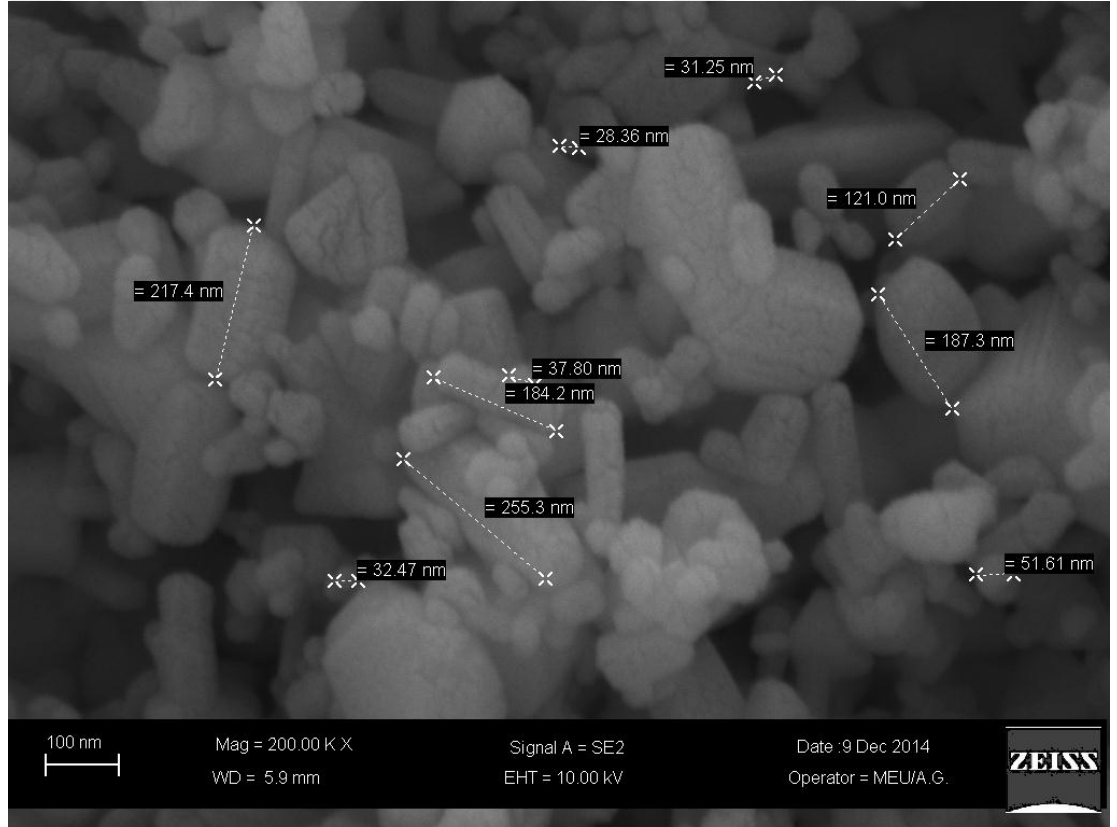
473 K'de 0,5 g/L nano ve 0,5 g/L ticari ZnO varlığında H₂O₂ kullanılarak yapılan 6-APA oksidasyonunda nano ve ticari ZnO'in FE-SEM analizi yapılmıştır ve FE-SEM görüntüleri şekil 4.27, şekil 4.28, şekil 4.29 ve şekil 4.30'da gösterilmiştir. Katalizörlerin tekrar kullanılabilirliğinin tespit edilebilmesi için deney başlangıcında eklenen katalizör deney sonunda toplanmıştır ve 3 tekrarlı yapılan deneylerden toplanan miktarlar birleştirilerek saf su ile yıkanmıştır ve etüvde 353 K'de kurutulmuştur. Bu şekilde elde edilen nano ve ticari katalizörlerin verimliliği 2. kullanımlarından elde edilen oksidasyon verimlerine göre tespit edilmiştir.



Şekil 4.27. Oksidasyonunda kullanılacak olan nano ZnO'in kullanılmadan önceki FE-SEM görüntüsü.

473 K’de nano katalizör kullanılarak H_2O_2 ile $\% 74,45 \pm 0,99$ olarak tespit edilen TOK giderim veriminin aynı katalizörün 2. defa kullanılmasıyla $\% 70,56 \pm 0,53$ ’e gerilediği görülmektedir. Aynı şartlarda ticari ZnO ile $72,86 \pm 0,98$ olarak tespit edilen verimin, katalizörün 2. defa kullanılmasıyla $\% 68,83 \pm 0,56$ ’ya gerilediği görülmektedir.

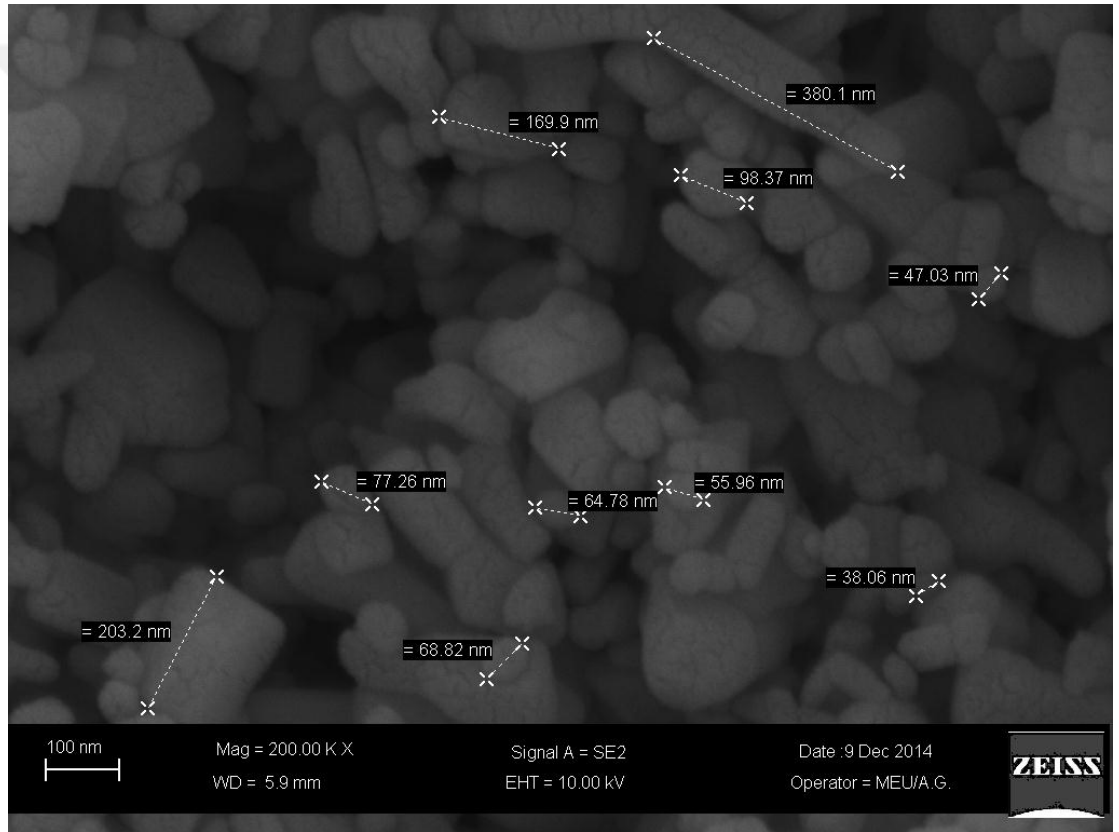
Şekil 4.27 ve şekil 4.28 incelendiğinde, oksidasyonda kullanılmadan önce çekilen görüntüde daha küçük olan parçacıkların kullanıldıktan sonra çekilen görüntüdeki ile kıyaslandığında daha fazla olduğu görülmektedir. Daha küçük boyuttaki parçacıkların azalması, dolayısıyla katalizörün yüzey alanının azalması katalizörün verimliliğini düşürmektedir.



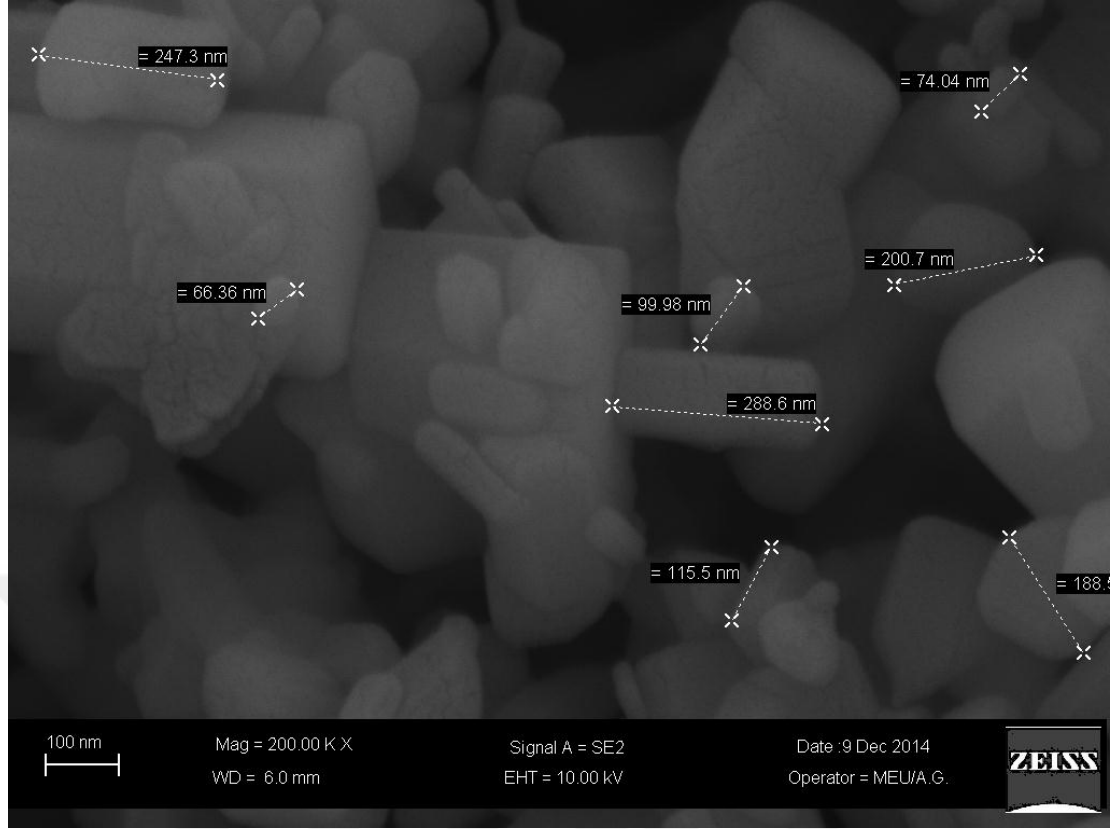
Şekil 4.28. 473 K’de 6-APA’in H_2O_2 ile oksidasyonunda kullanılmış nano ZnO’in FE-SEM görüntüsü.

Şekil 4.29 ve şekil 4.30 incelendiğinde, Şekil 4.27 ve şekil 4.28'in kıyaslanmasında gözlenen durum ile karşılaşılmıştır. Oksidasyonda kullanılmadan önce çekilen görüntüde daha küçük olan parçacıkların kullanıldıktan sonra çekilen görüntüdeki ile kıyaslandığında daha fazla olduğu görülmekte ve katalizörün yüzey alanının azalması ise katalizörün verimliliğini düşürmektedir.

Hem ticari hem de nano ZnO için 2. kullanımda daha küçük boyuttaki parçacıkların azalması, dolayısıyla yüzey alanının düşmesi, daha küçük parçaların yıkama-süzme aşamasında kaybolmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.29. Oksidasyonunda kullanılacak olan ticari ZnO'in kullanılmadan önceki FE-SEM görüntüsü.

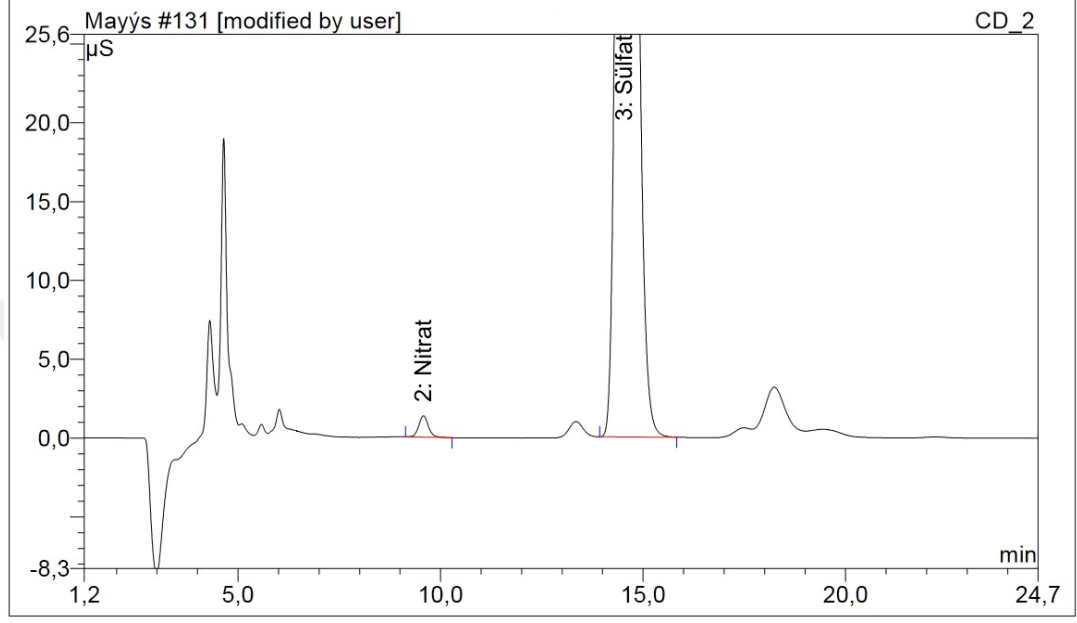


Şekil 4.30. 473 K’de 6-APA’ın H₂O₂ ile oksidasyonunda kullanılmış ticari ZnO’ın FE-SEM görüntüsü.

4.6. 6-APA ve KLOKSASİLLİN OKSİDASYONU SONUCUNDA OLUŞAN İYONLARIN İYON KROMATOĞRAFİSİ İLE ANALİZİ

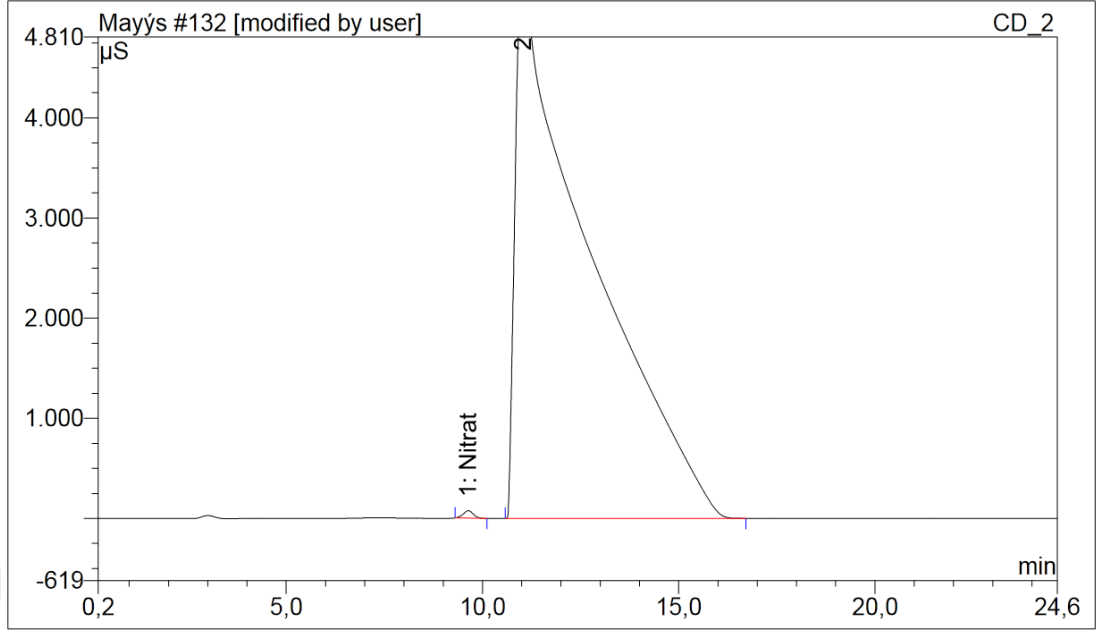
İyon kromatografisi kullanılarak elde edilen tüm kromatogramlar incelendiğinde, oksidasyonu yapılan moleküllerin yapılarında bulunan atomlara bağlı olarak belirli iyonlar oluşturduğu görülmektedir. Bununla beraber kullanılan oksidanta bağlı olarak oluşan iyonların biraz farklılık gösterdiğini söyleyebiliriz. Kloksasillin K₂S₂O₈ ile oksidasyonunda sadece nitrat oluşurken (şekil 4.34), H₂O₂ ile oksidasyonunda nitrat ve nitrit oluştuğu görülmektedir (şekil 4.33).

Şekil 4.31’de 6-APA’in 373 K’de 40 mM H₂O₂ ile oksidasyonu sonucu oluşan iyonlar görülmektedir. 6-APA’in yapısı göz önünde bulundurulduğunda yapıda bulunan C atomları CO₂’e dönüşürken N’un NO₃⁻’a dönüştüğü ve S’ün de SO₄²⁻’a dönüştüğü görülmektedir.

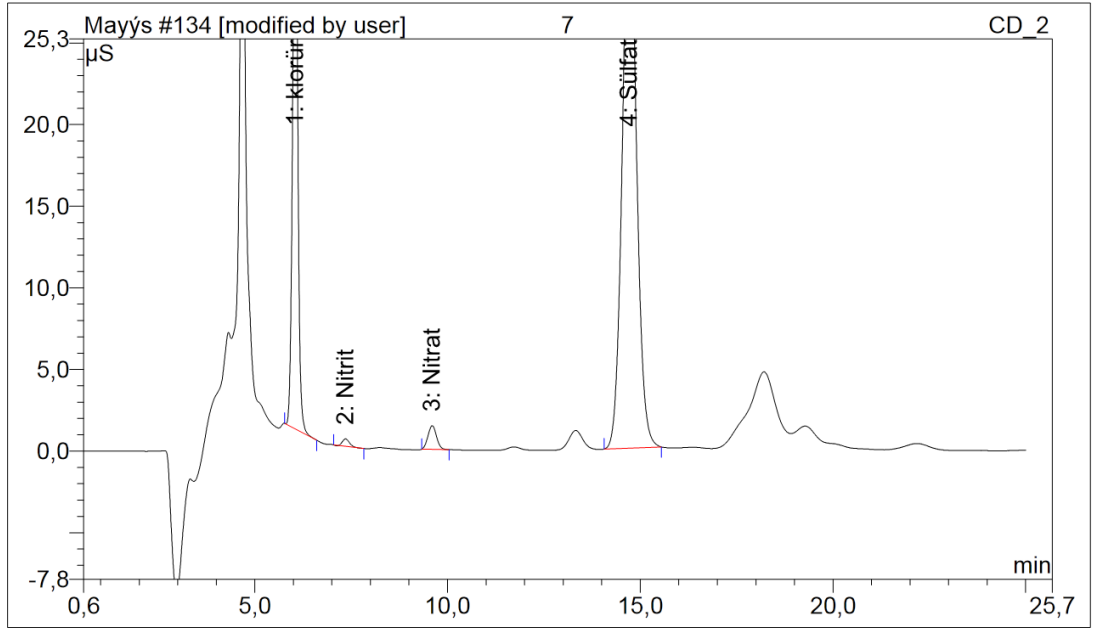


Şekil 4.31. 373 K’de 6-APA’in 40 mM H₂O₂ ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.

Şekil 4.32’de 6-APA’in 373 K’de 40 mM K₂S₂O₈ ile oksidasyonu sonucu oluşan iyonlar görülmektedir. 6-APA’in yapısında bulunan N’un NO₃⁻’a dönüştüğü görülmektedir. 10-16 dakika aralığında görülen ve ortamda aşırı miktarda bulunan S₂O₈²⁻ iyonlarına ait geniş ve büyük kromatogram SO₄²⁻’a ait piki kapatmaktadır.

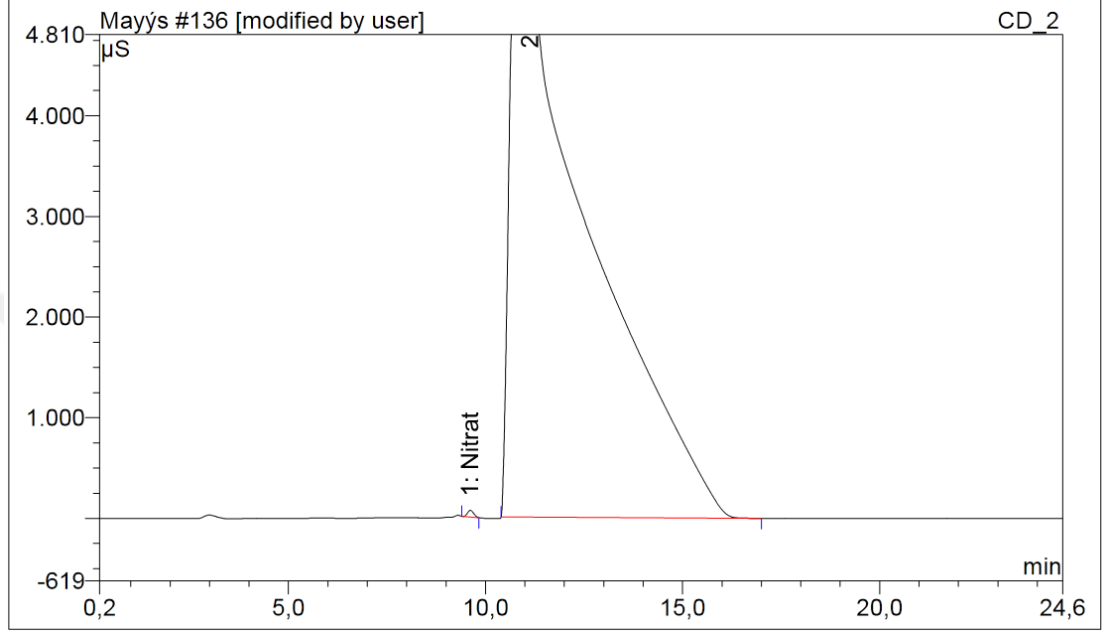


Şekil 4.32. 373 K’de 6-APA’in 40 mM K₂S₂O₈ ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.



Şekil 4.33. 373 K’de Kloksasillin’in 40 mM H₂O₂ ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.

Şekil 4.33'te Kloksasillin'in 373 K'de 40 mM H₂O₂ ile oksidasyonu sonucu oluşan iyonlar görülmektedir. Kloksasillin'in yapısı göz önünde bulundurulduğunda yapıda bulunan C atomları CO₂'e dönüşürken N'un NO₂⁻ ve NO₃⁻'a dönüştüğü, S'ün SO₄²⁻'a ve Cl'un da Cl⁻'e dönüştüğü görülmektedir.



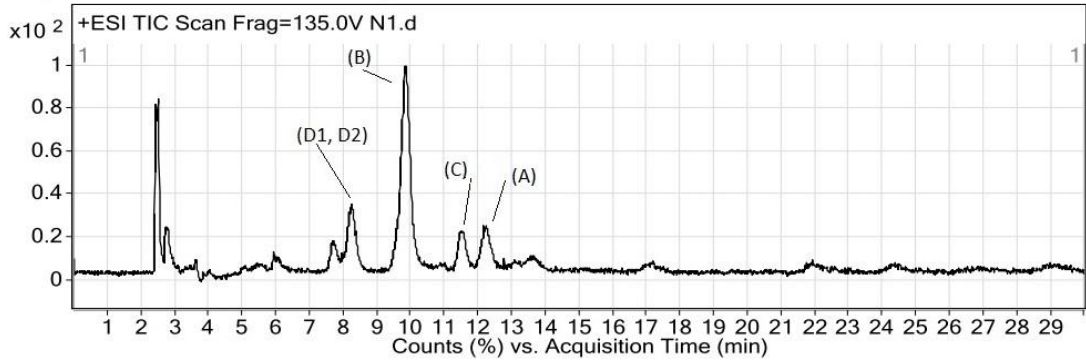
Şekil 4.34. 373 K'de Kloksasillin'in 40 mM K₂S₂O₈ ile oksidasyonunda 20 dakikalık statik süre sonunda elde edilen çözeltinin anyon analizi.

Şekil 4.34'te Kloksasillin'in 373 K'de 40 mM K₂S₂O₈ ile oksidasyonu sonucu oluşan iyonlar görülmektedir. Kloksasillin'in yapısında bulunan N'un NO₃⁻'a dönüştüğü görülmektedir. 10-16 dakika aralığında görülen ve ortamda aşırı miktarda bulunan S₂O₈²⁻ iyonlarına ait geniş ve büyük kromatogram SO₄²⁻'a ait piki kapatmaktadır.

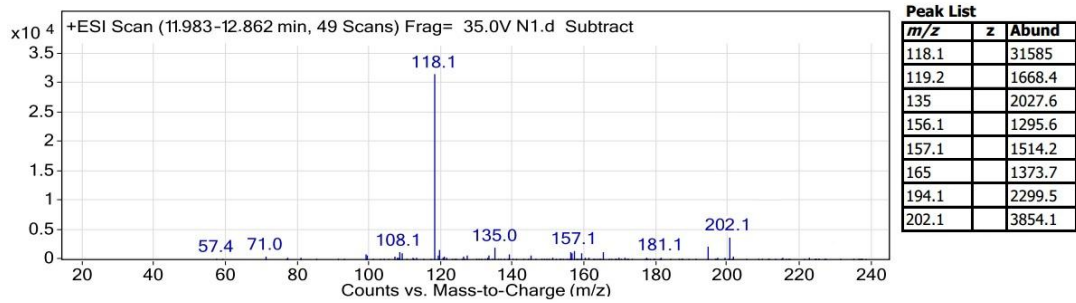
4. 7. OKSİDASYON ÜRÜNLERİNİN KROMATOĞRAFİK ANALİZLERİ

4.7.1. 6-APA'nın Oksidasyon Ürünlerinin Kromatografik Analizleri

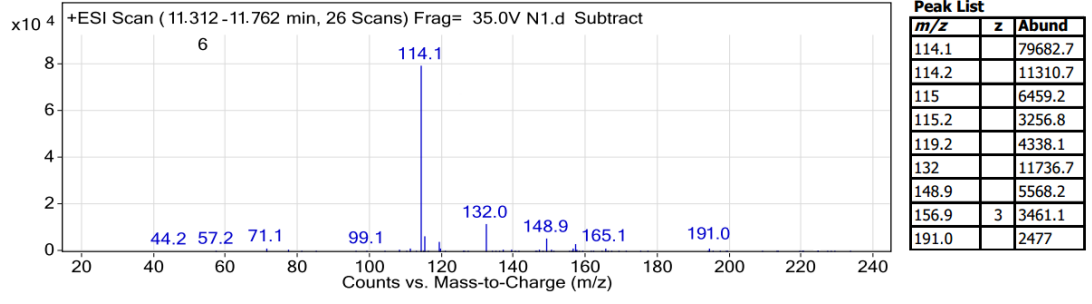
6-APA'nın oksidasyonu neticesinde birçok ürüne bozunduğu LC-MS/MS ve GC-MS ile yapılan analizler ile ortaya konulmuştur. Şekil 4.35-4.39'da LC-MS/MS ile yapılan analizlerin spektrumları ve kromatogramı verilmiştir. Şekil 4.40-4.41'te GC-MS ile yapılan analizlerin spektrumu ve kromatogramı verilmiştir. LC-MS/MS analizlerinde elde edilen kütle spektrumları kullanılarak 6-APA'nın (A), (B), (C) ve (D1)-(D2) ile kodlanan türlere bozunduğu (şekil 4.35), GC-MS analizlerinde elde edilen kütle spektrumu kullanılarak (şekil 4.40) (E) ile kodlanan türe bozunduğu tespit edilmiştir.



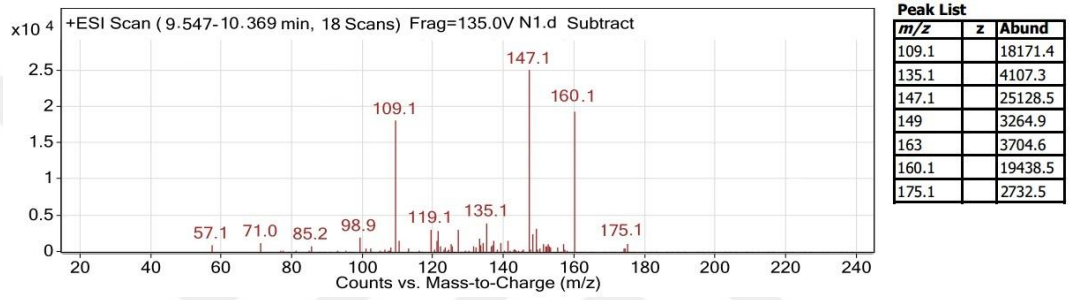
Şekil 4.35. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogram.



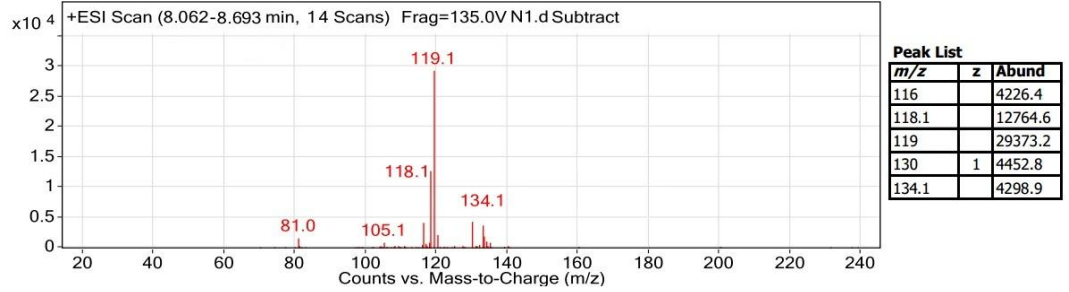
Şekil 4.36. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (A) türünün kütle spektrumu.



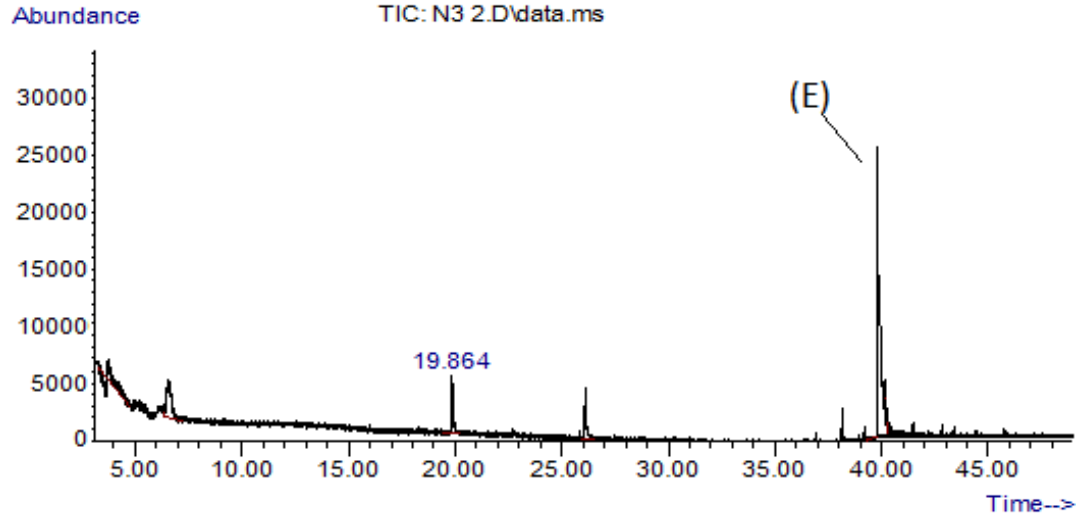
Şekil 4.37. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (B) türünün kütle spektrumu.



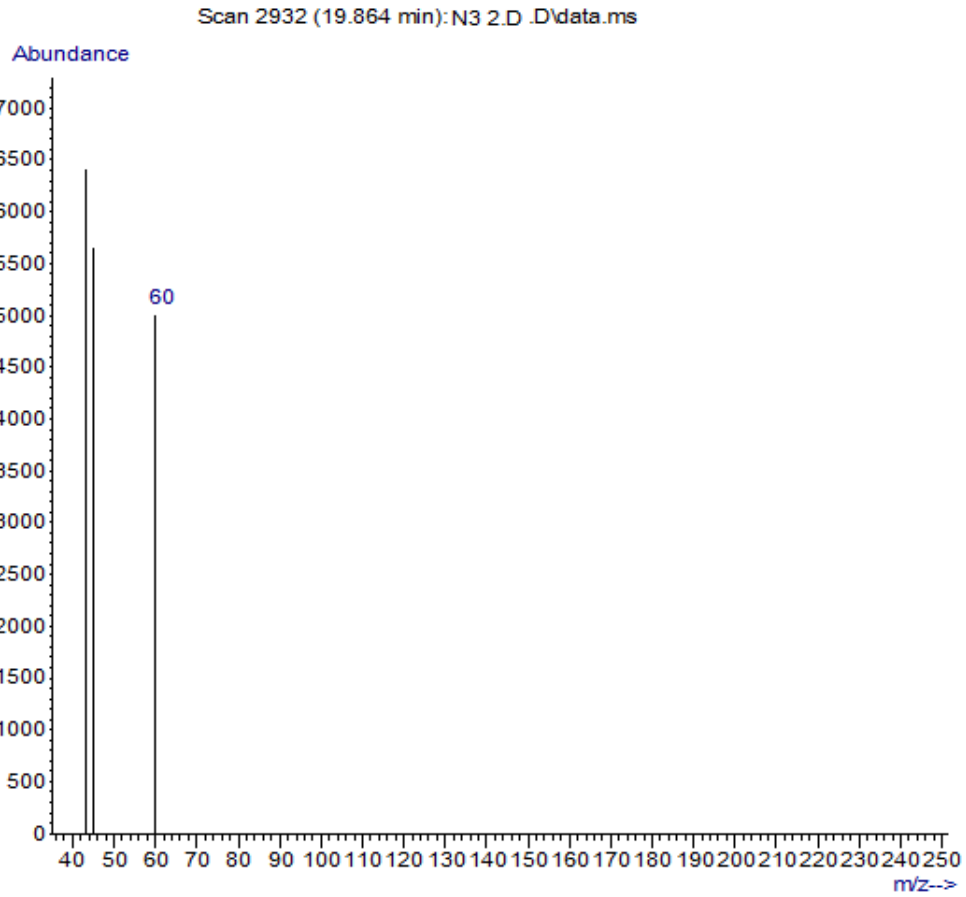
Şekil 4.38. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (C) türünün kütle spektrumu.



Şekil 4.39. LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen (D1)-(D2) türlerine ait kütle spektrumu.



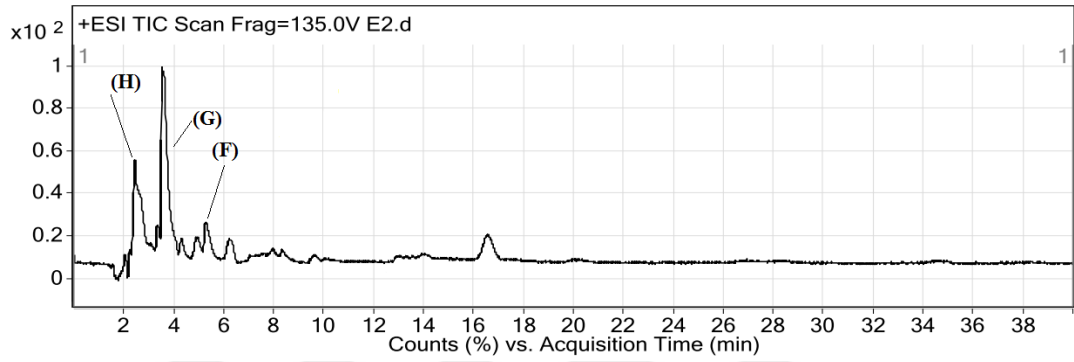
Şekil 4.40. GC-MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogram.



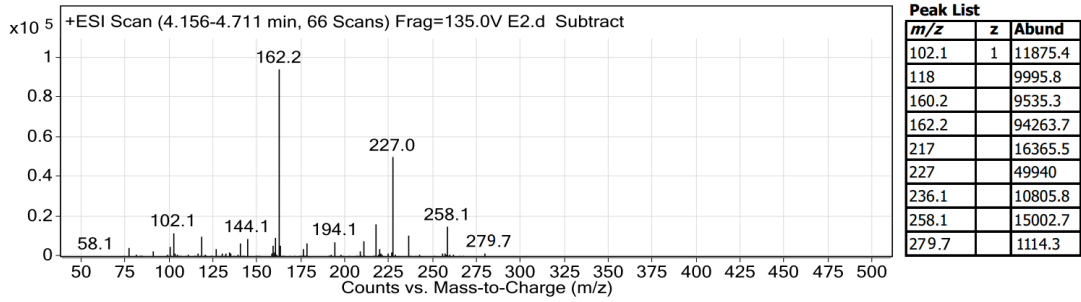
Şekil 4.41. GC-MS ile yapılan analizde elde edilen (E) türünün kütle spektrumu.

4.7.2. Kloksasillin'in Oksidasyon Ürünlerinin Kromatografik Analizleri

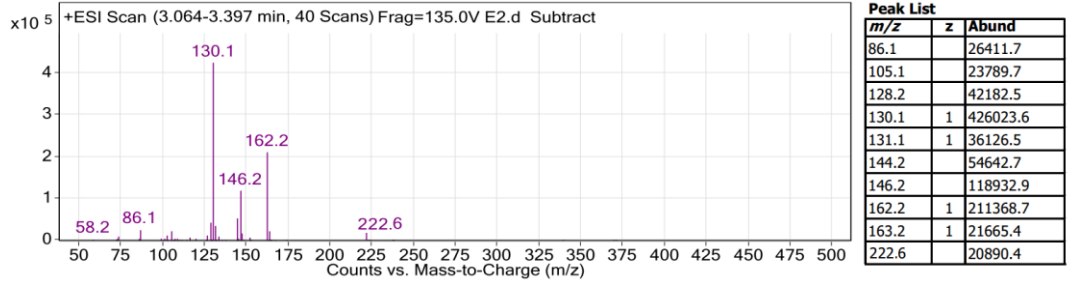
Kloksasillin'in oksidasyonu neticesinde birçok ürüne bozunduğu LC-MS/MS ile yapılan analizler ile ortaya konulmuştur. Şekil 4.42-4.45'te LC-MS/MS ile yapılan analizlerin kromatogramı ve spektrumları verilmiştir. Şekil 4.42'de Kloksasillin'in oksidasyonu sonucunda (A), (B) ve (C) ile kodlanan yapılara bozunduğu belirlenmiştir.



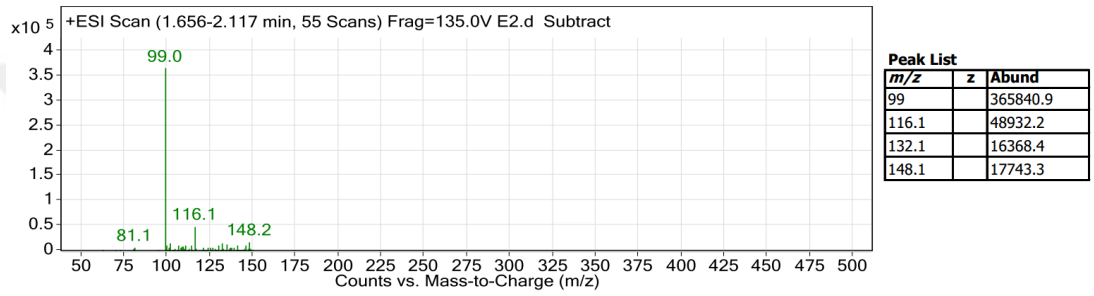
Şekil 4.42. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogram.



Şekil 4.43. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogramda (F) türünün kütle spektrumu.



Şekil 4.44. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogramda (G) türünün kütle spektrumu.



Şekil 4.45. Kloksasillin oksidasyonunda LC-MS/MS ile yapılan analizde elde edilen kromatogramda (H) türünün kütle spektrumu.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

İçme suları veya atık sularda aktif halde ilaç atıklarının bulunması insan sağlığı için potansiyel bir risk oluşturmaktadır. Yapılan çalışma ile subkritik su ortamında, oksitleyici bileşenlerin etkisi ile oluşan hidroksil ve diğer radikallerin yardımıyla, geleneksel metodlarla bozunmaya karşı dirençli ve biyojik olarak parçalanmayan organik moleküllerin parçalanması sağlanmıştır. Bu amaçla, sentetik olarak oluşturulan kirletilmiş sulu çözeltide β -laktam sınıfına ait antibiyotiklerin çıkış maddesi olan 6-APA ve yine aynı sınıftan olan Kloksasillin'in bozunmasına dair model bir çalışma ortaya konulmuştur.

Bu tez çalışması kapsamında;

- ✓ β -laktam sınıfına ait birçok yarı sentetik antibiyotiğin çıkış maddesi konumunda olan 6-APA ve geniş çapta kullanılan ve atık sularda tespit edilen Kloksasillin'in subkritik su oksidasyonu yöntemiyle, O_2 , H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları kullanılarak ticari ve nano ZnO katalizörü ile bozunması incelenmiştir. Böylece hem subkritik suyun hem oksidant olarak kullanılan maddelerin hem de katalizörün sinerjistik etkisi ortaya konulmuştur.
- ✓ TOK gideriminin sıcaklık başta olmak üzere, oksidant derişimi ve statik sürenin her üçüne de bağlı olarak değiştiği görülmüştür. Performans-maliyet hesabı göz önünde tutularak optimum şartların belirlenebileceği ortaya konulmuştur.
- ✓ 6-APA'in bozunması çalışmasında O_2 ile elde edilen verim H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ ile kıyaslandığında, oldukça düşük olmasına rağmen O_2 'nin daha çevreci olmasından dolayı ve 473 K'de % 42'ye ulaşan verim sağladığı göz önünde bulundurulduğunda O_2 'nin etkili bir oksidant olduğu söylenebilir. H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantlarının her ikisi de oldukça iyi performans sergilemiş olmalarına rağmen 373 K, 40 mM oksidant derişimi ve 35 dakikalık statik sürede % 83,54 TOK giderimi sağlayan H_2O_2 'in 423 K, 40 mM oksidant derişimi ve 20 dakikalık statik sürede % 81,11 TOK giderimi sağlayan $K_2S_2O_8$ 'a göre daha iyi olduğu söylenebilir. $K_2S_2O_8$ kullanılarak yapılan oksidasyonda sıcaklık artışının verim üzerinde sınırlı bir etkisinin olduğu görüldüğünden daha düşük sıcaklıklarda

yapılan oksidasyonun yeterli düzeyde TOK giderimi sağladığı belirlenmiştir. H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları ile yapılan çalışma CYM ile optimize edilerek TOK giderim verimine sıcaklık, oksidant derişimi ve statik sürenin her birinin ayrı ayrı ve birlikte etkisi ortaya konulmuştur. Optimum değerler belirlenerek % TOK giderim verimine ait teorik eşitlik elde edilmiştir. Matematiksel eşitliklerde her bir değişkenin katsayısı ve işareti göz önünde bulundurularak TOK giderim verimine etkisi tespit edilebilmektedir. Ayrıca değişken parametrelerinin TOK giderim verimine etkisi CYM ile elde üç boyutlu grafikler ile daha iyi değerlendirilmektedir.

- ✓ 6-APA'in TOK giderim verimine katalizörün etkisinin belirlenmesi amacıyla ticari ve nano ZnO kullanılmıştır. H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları ile yapılan oksidasyonda yüzey alanının ticari ZnO'e göre daha büyük olmasından dolayı nano ZnO ile daha yüksek verim elde edilmiştir. H_2O_2 ile yapılan oksidasyonda özellikle yüksek sıcaklıklarda nano ZnO'in verimi artırdığı gözlenmiştir (473 K'de, 40 mM H_2O_2 derişiminde ve 20 dakikalık statik sürede % $74,45 \pm 0,99$ TOK giderimi sağlanmıştır). $K_2S_2O_8$ ile yapılan oksidasyonda ise çalışılan tüm sıcaklıklarda nano ZnO ile yapılan oksidasyonda katalizör kullanılmadan yapılan oksidasyona göre daha yüksek verim elde edilmiştir (423 K'de, 40 mM $K_2S_2O_8$ derişiminde 20 dakikalık statik sürede % $86,22 \pm 0,79$ TOK giderimi sağlanmıştır). H_2O_2 ve nano ZnO ile yapılan oksidasyonda katalizör olarak kullanılan nano ZnO'in tekrar kullanılabilirdiği ve ikinci kullanımda oldukça yüksek TOK giderimi sağladığı (% 4'lük bir verim kaybı) kanıtlanmıştır. Ancak, $K_2S_2O_8$ 'in olduğu çözelti ortamında ZnO'in çözüldüğü görülmüştür. Bu durumda katalizörün tekrar kullanılması mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla bozunma $K_2S_2O_8$ ile yapılacaksa katalizör kullanılmadan elde edilen TOK giderim yüzdesi göz önünde bulundurulmalıdır.
- ✓ Kloksasillin'in bozunmasında H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantlarının oldukça yüksek TOK giderimi sağladığı görülmüştür. $K_2S_2O_8$ kullanıldığında verimin sıcaklıkla çok değişmediği, H_2O_2 ile yapılan oksidasyonda en yüksek verimin (% $67,69 \pm 1,14$) 373 K'de elde edildiği görülmüştür. Nano ZnO'in TOK giderim verimini, H_2O_2 kullanıldığında, 423 K ve 473 K'de sırasıyla % 6 ve % 5 kadar artırdığı ve

$K_2S_2O_8$ kullanıldığında 423 K'de % 5 artırdığı 423 K ve 473 K'de sırasıyla % 7 ve %3 kadar düşürdüğü görülmüştür.

- ✓ O_2 ile yapılan Kloksasillin bozunmasında en yüksek verim 473 K'de nano ZnO varlığında elde edilmiştir. 473 K'de nano ZnO verimi % 3,7 kadar artırarak % 14,45'ten % 19,78'e çıkarmıştır. H_2O_2 ve $K_2S_2O_8$ oksidantları ile kıyaslandığında ise O_2 ile daha düşük verim sağlandığı söylenebilir.
- ✓ 6-APA ve Kloksasillin'in bozunması süresince oluşan iyonlarının tespit edilmesi amacıyla iyon kromatografisi ile iyon analizi yapılmıştır. 6-APA ve Kloksasillin'in bozunmaları neticesinde, molekül yapısına uygun olarak, nitrit, nitrat, sülfat ve klorür iyonlarının oluştuğu belirlenmiştir.
- ✓ LC-MS/MS ve GC-MS analizleri ile 6-APA ve Kloksasillin'in oksidasyonu sonucunda birçok ara türe bozunduğu elde edilen kromatogramlar ile ortaya konulmuştur.

Subkritik su oksidasyonu 6-APA ve Kloksasillin'in bozunmasında sırasıyla % 83 ve % 77 düzeyinde TOK giderimi sağladığından bu bileşiklerin sulardan giderilmesinde umut vadetmektedir. Yapılan model çalışmanın gerçek (hastane veya evsel) atık sulardan β -laktam antibiyotiklerinin giderilmesinde uygulanabileceği ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

- Abdul Rahman, M. B., Zaidan, U. H., Basri, M., Hussein, M. Z., Rahman, R. N., Salleh, A. B. "Enzymatic synthesis of methyladipate ester using lipase from *Candida rugosa* immobilized on Mg, Zn and Ni of layered double hydroxides (LDHs)", *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 50: 33-39, (2008).
- Alaton, I. A., "A review effect of dye-assisting chemicals on advanced oxidation of reactive dyes in wastewater", *Coloration Technology*, 119: 345-353, (2003).
- Aleboyeh, A., Aleboyeh, H., Moussa, Y., "Decolorisation of Acid Blue 75 by ultraviolet/ H₂O₂", *Environ. Chem. Lett.* 1: 161-164, (2003).
- Amiri, A. S., Bolton, J. R., Cater, S. R., "The use of iron in advanced oxidation processes", *Journal of Advanced Oxidation Technologies*, 1 (1): 18-26, (1996).
- Anipsitakis, G. P., Dionysiou, D. D., "Radical generation by the interaction of transition metals with common oxidants", *Environmental Science and Technology*, 38: 3705-3712, (2004).
- Aslan, N., Cebeci, Y., "Application of Box–Behnken design and response surface methodology for modeling of some Turkish coals", *Fuel* 86: 90-97, (2007).
- Ay, F., Çatalkaya, E., Kargi, C. F., "A statistical experiment design approach for advanced oxidation of Direct Red azo-dye by photo-Fenton treatment", *Journal of Hazardous Materials*, 162: 230-236, (2009).
- Batt, A. L., Aga, D. S., "Simultaneous analysis of multiple classes of antibiotics by ion trap LC/MS/MS for assessing surface water and groundwater contamination", *Analytical Chemistry*, 77: 2940-2947, (2005).
- Batt, A. L., Snow, D. D., Aga, D. S., "Occurrence of sulfonamide antimicrobials in private water wells in Washington County, Idaho, USA", *Chemosphere*, 64: 1963-1971, (2006).
- Batt, A. L., Kostich, M. S., Lazorchak, J. M., "Analysis of ecologically relevant pharmaceuticals in wastewater and surface water using selective solid-phase extraction and UPLC-MS/MS", *Analytical Chemistry*, 80: 5021-5030, (2008).

- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., Snyder, S. A., Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water, *Environmental Science and Technology*, 43: 597-603, (2009).
- Bezerra, M. A., Santelli, R. E., Oliveira, E. P., Villar, L. S., Escaleira, L. A., “Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry”, *Talanta*, 76: 965-977, (2008).
- Box G. E. P. and Wilson K.B., “On the Experimental Attainment of Optimum Conditions”, *Journal of Royal statistical Society. Series B*, 13: 1-45, (1951).
- Cacace, J. E., Mazza, G., “Mass Transfer Process during Extraction of Phenolic Compounds from Milled Berries”, *Journal of Food Engineering*, 59 (4): 379-389, (2003).
- Campagnolo, E. R., Johnson, K. R., Karpati, A., Rubin, C. S., Kolpin, D. W., Meyer, M. T., Esteban, J. E., Currier, R. W., Smith, K., Thu, K. M., McGeehin, M., “Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations”, *Science of the Total Environment*, 299: 89-95, (2002).
- Catrinescu, C., Teodosiu, C., Macoveanu, M., Mieh-Brendlé, J., Le Dred, R., “Catalytic wet peroxide oxidation of phenol over Fe-exchanged pillared beidellite” *Water Research*, 37: 1154-1160, (2003).
- Cha, J. M., Yang, S., Carlson, K. H., “Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry”, *Journal of Chromatography A*, 1115: 46-57, (2006).
- Chandrika, L. P., Shahidi, F., “Optimization of Extraction of Phenolic Compounds from Wheat using Response Surface Methodology”, *Food Chemistry*, 93(1): 47-56, (2005).
- Choi, K. J., Kim, S. G., Kim, C., Kim, S. H., “Determination of antibiotic compounds in water by on-line SPE-LC/MSD”, *Chemosphere*, 66: 977-984, (2007).

- Choi, K. J., Kim, Y., Park, J., Park, C. K., Kim, M. Y., Kim, H. S., Kim, P., “Seasonal variations of several pharmaceutical residues in surface water and sewage treatment plants of Han River, Korea”, *Science of the Total Environment*, 405: 120-128, (2008).
- Chowdary, G. V., Divakar, S., Prapulla, S. G., “Modeling on isoamyl isovalerate from *Rhizomucor miehii* lipase in organic media: optimization studies”, *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 18: 179-185, (2002).
- Chen, C. F., Binh, N. T., Chen, C. W., Dong, C. D., “Removal of polycyclic aromatic hydrocarbons from sediments using sodium persulfate activated by temperature and nanoscale zero-valent iron”, *Journal of the Air and Waste Management Association*, 65:4, 375-383, (2015).
- Comninellis, C., Kapalka, A., Malato, S., Parsons, S. A., Poulios, I., Mantzavinos, D., “Advanced oxidation processes for water treatment: advances and trends for R&D”, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 83: 769-76, (2008).
- Daneshvar, N., Salari, D., Khataee, A. R., “Photocatalytic degradation of azo dye acid red 14 in water on ZnO as an alternative catalyst to TiO₂”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 162: 317-322, (2004).
- Daskalaki, V. M., Timotheatou E.S., Katsaounis A., Kalderis D., “Degradation of Reactive Red 120 using hydrogen peroxide in subcritical water”, *Desalination*, 274: 200-205, (2011).
- Debellefontaine, H., Chakchouk, M., Foussard, J.N., Tissot, D., Striolo, P., “Treatment of organic aqueous wastes: wet air oxidation and wet peroxide oxidation” *Environmental Pollution*, 92 (2): 155-164, (1996).
- Deng, J., Shao, Y., Gao, N., Deng, Y., Zhou, S., Hu, X., “Thermally activated persulfate (TAP) oxidation of antiepileptic drug carbamazepine in water”, *Chemical Engineering Journal*, 228: 765-771, (2013).
- Deshpande, A. D., Baheti, K. G., “Degradation of β -lactam antibiotics”, *Current Science*, 87 (12): 1684-1695, (2004).
- De Witte, B., Van Langenhove, H., Demeestere, K., Dewulf, J., “Advanced oxidation of pharmaceuticals: chemical analysis and biological assessment of

- degradation products”, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 41: 215-242, (2011).
- Diender, M.B., Straathof, A.J.J., T., vander Does, Ras, C., Heijnen, J.J., “Equilibrium modelling of extractive enzymatic hydrolysis of penicillin G with contaminant 6-aminopenicillanic acid crystallization”, *Biotechnology and Bioengineering*, 98 (4): 395-402, (2002).
- Duong, H. A., Pham, N. H., Nguyen, H. T, Hoang, T. T., Pham, H. V., Pham, V. C., Berg, M., Giger, W., Alder, A.C., “Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam”, *Chemosphere*, 72: 968-973, (2008).
- Dutta, M., Baruah, R., Dutta, N.N., Adsorption of 6-aminopenicillanic acid on activated carbon, *Separation and Purification Technology*, 12: 99-108, (1997).
- Dükkancı, M., “Catalytic Wet Air Oxidation and Sonolytic Degradation of Some Carboxylic Acids Dissolved in Water”, *Ege Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü, Doktora Tezi*, 11. s., (2010).
- Elmolla, E. S., Chaudhuri, M., “Comparison of different advanced oxidation processes for treatment of antibiotic aqueous solution”, *Desalination*, 256: 43-47, (2010a).
- Elmolla, E. S., Chaudhuri, M., “Degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution by the UV/ZnO photocatalytic process”, *Journal of Hazardous Materials*, 173: 445-449, (2010b).
- Elmolla, E. S., Chaudhuri, M., “Photocatalytic degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution using UV/TiO₂ and UV/H₂O₂/TiO₂ photocatalysis”, *Desalination*, 252: 46-52, (2010c).
- Ersöz, G., “Catalytic wet air oxidation of nitrogen containing aqueous pollutants by nano-structured catalysts”, *Ege Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü, Doktora Tezi*, 26. s., (2009).
- Fatta-Kassinos, D., Vasquez, M.I., Kümmerer, K., “Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes - degradation, elucidation of by products

- and assessment of their biological potency”, *Chemosphere*, 85: 693-709, (2011).
- Feitosa-Felizzola, J., Chiron, S., “Occurrence and distribution of selected human-used antibiotics in a small Mediterranean stream (Arc River, Southern France)”, *Journal of Hydrology*, 364: 50-57, (2009).
- Ferreira, S. L. C., Bruns, R. E., Ferreira, H. S., Matos, G. D., David, J. M., Brandao, G. C., da Silva, E. G. P., Portugal, L. A, dos Reis, P. S., Souza, A. S., dos Santos, W. N. L.,” Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods”, *Analytica Chimica Acta*, 597: 179-186, (2007).
- Gai, P., Roper, R, White, M. G., “Recent advances in nanocatalysis research”, *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 6: 401-406, (2002).
- Garrido-Vidal, D., Pizarro, C. and González-Sáiz, J., “Study of process variables in industrial acetic fermentation by a continuous pilot fermentor and response surfaces”, *Biotechnology Progress*, 19: 1468-1479, (2003).
- Gemeay, A.H., Mansour, I.A., El-Sharkawy, R.G., Zaki, A.B., “Kinetics and mechanism of the heterogeneous catalyzed oxidative degradation of indigo carmine”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 193: 109-120, (2003).
- Gokulakrishnan, S., Parakh, P., , Prakash, H., “Degradation of Malachite green by Potassium persulphate, its enhancement by 1,8-dimethyl-1,3,6,8,10,13-hexaazacyclotetradecane nickel(II) perchlorate complex and removal of antibacterial activity”, *Journal of Hazardous Materials*, 213-214: 19-27, (2012).
- Gole J. L., White, M.G., “Nanocatalysis: selective conversion of ethanol to acetaldehyde using mono-atomically dispersed copper on silica nanospheres”. *Journal of Catalysis*, 204: 249-252, (2001).
- Golet, E. M., Strehler, A., Alder, A. C., Giger, W., “Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction”, *Analytical Chemistry*, 74: 5455-5462, (2002).
- Gong, S. Y., “Hydrodechlorination of Polyvinyl Chloride in Sub-critical Water”, yüksek lisans tezi, McGill University, s., 27, (2005).

- Gözmen, B., Kayan, B., Gizir, A. M., Hesenov, A., “Oxidative degradations of reactive blue 4 dye by different advanced oxidation methods”, *Journal of Hazardous Materials*, 168: 129-136, (2009).
- Göbel, A., McArdell, C. S., Suter, M. J. F., “Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry”, *Analytical Chemistry*, 76: 4756-4764, (2004).
- Gros, M. Petrovic, M., Barcelo, D., “Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters”, *Talanta*, 70: 678-690, (2006).
- Gunaraj, V., Murugan, N., “Application of response surface methodologies for predicting weld base quality in submerged arc welding of pipes”, *Journal of Materials Processing Technology*, 88: 266-75, (1999).
- Gunawan, E. R., Basri, M., Rahman, M. B., Salleh, A. B. Rahman, R., “Study on response surface methodology of lipase-catalyzed synthesis of palm-based wax ester”, *Enzyme and Microbial Technology*, 37: 739-744, (2005).
- Halling-Sørensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lützhft, H. C. H., Jørgensen, S. E., “Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review”, *Chemosphere*, 36: 357-393, (1998).
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K. L., “Occurrence of antibiotics in the aquatic environment”, *Science of the Total Environment*, 225: 109-118, (1999).
- Hofmann, J., Freier U., Wecks, M., Hohmann, S., “Degradation of diclofenac in water by heterogeneous catalytic oxidation with H₂O₂”, *Applied Catalysis B: Environmental*, 70: 447-451, (2007).
- Hosseini, S. D., Asghari, F. S., Yoshida, H., “Decomposition and decoloration of synthetic dyes using hot/liquid (subcritical) water”, *Water Research*, 44:1900-1908, (2010).

- Hua, L. Ma, H. R., Zhang, L., “Degradation process analysis of the azo dyes by catalytic wet air oxidation with catalyst CuO/ γ -Al₂O₃”, *Chemosphere*, 90: 143-149, (2013).
- Jin F., Cao J., Kishita A., Enomoto H., Moriya T., “Oxidation reaction of high molecular weight dicarboxylic acids in sub- and supercritical water”, *Journal of Supercritical Fluids*, 44: 331-340, (2008).
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., Guwy, A. J., “Multi-residue method for the determination of basic/neutral pharmaceuticals and illicit drugs in surface water by solid phase extraction and ultra performance liquid chromatography-positive electrospray ionisation tandem mass spectrometry”, *Journal of Chromatography A*, 1161: 132-145, (2007).
- Kayan, B., Gözmen, B., “Degradation of Acid Red 274 using H₂O₂ in subcritical water: Application of response surface methodology”, *Journal of Hazardous Materials*, 201-202: 100-106, (2012).
- Keng, P. S., Basri, M., Rahman, M. B., Salleh, A. B., Rahman, R. N., Ariff, A., “Optimization of palm based wax esters production using statistical experimental designs”, *Journal of Oleo Science*, 54: 519-528, (2005).
- Khodja, A. A., Sehili, T., Pilichowski, J. F., Boule, P., “Photocatalytic degradation of 2-phenylphenol on TiO₂ and ZnO in aqueous suspensions”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 141: 231-239, (2001).
- Kincl, M. Turk, S., Vrečer, F., Application of experimental design methodology in development and optimization of drug release method”, *International Journal of Pharmaceutics*, 291: 39-49, (2005).
- Klavariotia, M., Mantzavinos, D., Kassinos, D., “Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes”, *Environment International*, 35: 402-417, (2009).
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. R., Buxton, H. T., “Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: A National Reconnaissance”, *Environmental Science and Technology*, 36: 1202-1211, (2002).

- Körbahti, B., K., Rauf, M, A, “Response surface methodology (RSM) analysis of photoinduced decoloration of toluidine blue,. Chemical Engineering Journal, 136: 25-30, (2008) .
- Kumar, K., Gupta, S. C., Chander, Y., Singh, A. K., “Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment”, Advances in Agronomy, 87: 1-54, (2005).
- Kumar, A., Prasad, B., Mishra, I. M., “Optimization of process parameters for acrylonitrile removal by a low-cost adsorbent using Box-Behnken design”, Journal of Hazardous Materials, 150: 174-182, (2008).
- Kümmerer, K. “Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I”, Chemosphere, 75: 417-434, (2009).
- Kümmerer, K., Henninger, A., “Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluents”, Clinical Microbiology and Infection, 9: 1203-1214, (2003).
- Kümmerer, K., “Resistance in the environment”, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 54: 311-320, (2004).
- Kwak, J. S., “Application of Taguchi and response surface methodologies for geometric error in surface grinding process”, International Journal of Machine Tools and Manufacture”, 45: 327-34, (2005).
- Larsson, D.G., de Pedro, C., Paxeus, N., “Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals” Journal of Hazardous Materials, 148: 751-755, (2007).
- Lathasree, S., Nageswara, R., Sivasankar, B., Sadasivam, V., Rengaraj, K., “Heterogeneous photocatalytic mineralization of phenols in aqueous solutions”, Journal of Molecular Catalysis A: Chemistry, 223: 101-105, (2004).
- Levec, J, Pintar, A., “Catalytic wet-air oxidation processes: a review”, Catalysis Today, 124: 172-84, (2007).
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Zhang, Y., Chang, H., Jin, F., “Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river”, Water Research, 42: 307-317, (2008a).

- Li, D., Yang, M., Hu, J., Ren, L., Zhang, Y., Li, K., “Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river”, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27: 80-86, (2008b).
- Li, M., Feng, C., Zhang, Z., Chen, R., Xue, Q., Gao, C., Sugiura, N., “Optimization of process parameters for electrochemical nitrate removal using Box-Behnken design”, *Electrochimica Acta*, 56: 265-270, (2010).
- Liang, C., Bruell, C. J., “Thermally activated persulfate oxidation of trichloroethylene: experimental investigation of reaction orders”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 47: 2912-2918, (2008).
- Lin, A. Y. C., Tsai, Y. T., “Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities”, *Science of the Total Environment*, 407: 3793-3802, (2009).
- Lindberg, R. H., Jarnheimer, P. A., Olsen, B., Johansson, M., Tysklind, M., “Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards. *Chemosphere* 57: 1479-1488, (2004).
- Lindsey, M. E., Meyer, M., Thurman, E. M., “Analysis of trace levels of sulfonamide tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry”, *Analytical Chemistry*, 73: 4640-4646, (2001).
- Liotta, L. F., Gruttadauria, M., Carlo, G. D., Perrini, G., Librando, V., “Heterogeneous catalytic degradation of phenolic substrates: catalysts activity,” *Journal of Hazardous Materials*, 162 (2-3) 588-606, (2009).
- Liou, R. M., Chen, S. H., “CuO impregnated activated carbon for catalytic wet peroxide oxidation of phenol”, *Journal of Hazardous Materials*, 172: 498-506, (2009).
- Levec, J., Pintar, A., “Catalytic wet-air oxidation processes: a review”, *Catalysis Today*, 124: 172-84, (2007).
- Loos, R., Wollgast, J., Huber, T., Hanke, G., “Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters

- around Lake Maggiore in Northern Italy”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387: 1469-1478, (2007).
- Macedo, G. A., Pastore, G. M., Rodrigues, M. I., “Optimizing the synthesis of isoamyl butyrate using *Rhizopus* sp. lipase with a central composite rotatable design”, *Process Biochemistry*, 39: 687-692, (2004).
- Malintan, N. T., Mohd, M. A., “Determination of sulfonamides in selected Malaysian swine wastewater by high-performance liquid chromatography, . *Journal of Chromatography A*, 1127: 154-160, (2006).
- Managaki, S., Murata, A., Takada, H., Tuyen, B., Chiem, N., “Distribution of macrolides, sulfonamides and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of veterinary antibiotics in the Mekong delta”, *Environmental Science and Technology*, 41: 8004-8010, (2007).
- Manahan, S. E., “Fundamentals of Environmental Chemistry”, CRC Press LLC, Boca Raton, ch. 26.4, (2001).
- Mantzavinos, D., Psillakis E., “Enhancement of biodegradability of industrial wastewaters by chemical oxidation pre-treatment”, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 79: 431-54, (2004).
- Martins, A. F., Vasconcelos, T. G., Henriques, D. M., Frank, C. S., Konig, A., Kümmerer, K., “Concentration of ciprofloxacin in Brazilian hospital effluent and preliminary risk assessment: A case study”, *Clean*, 36: 264-269, (2008).
- Mead, R., Pike, D. J., “A Biometrics Invited Paper. A Review of Response Surface Methodology from a Biometric Viewpoint”, *Biometrics*, 31(4): 803-851, (1975).
- Melero, J.A., Martínez, F., Botas, J.A., Molina, R., Pariente, M.I., “Heterogeneous catalytic wet peroxide oxidation systems for the treatment of an industrial pharmaceutical wastewater”, *water research* 43:4010-4018, (2009).
- Miao, X. S., Bishay, F., Chen, M., Metcalfe, C. D., “Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada”, *Environmental Science and Technology*, 38: 3533-3541, (2004).
- Moghaddam, S. S., Alavi Moghaddam, M. R., Arami, M., “Response surface optimization of acid red 119 dye from simulated wastewater using AI based

- waterworks sludge and polyaluminium chloride as coagulant”, *Journal of Environmental Management*, 92: 1284-1291, (2011).
- Molina, V. G., Arias, M. L., Florczyk, M., Chamarro, E, Esplugas, S., “Wet peroxide oxidation of chlorophenols”, *Water Research*, 39: 795-802, (2005).
- Molina, C. B., Casas, J. A., Pizarro, A. H., Rodriguez, J. J., “Pillared Clays as green chemistry catalysts: application to wastewater treatment,” in *Clay: Types, Properties and Uses*, (Editör: Humphrey, J. P. and Boyd, D. E.) Nova Science, New York, NY, USA, 435-474 (2011).
- Mutalik, S. R., Vaidya, B. K., Joshi, R.M., Desai, K. M., Nene, S., N., “Use of response surface optimization for the production of biosurfactant from *Rhodococcus* spp”, *Bioresource Technology*, 99: 7875-7880, (2008).
- Myers, R. H., Montgomery, D. C., “*Response Surface Methodology: Process and Product Optimization using Designed Experiments*”, Wiley, New York, (1995).
- Nakata, H., Kannan, K., Jones, P. D., Giesy, J. P., “Determination of fluoroquinolone antibiotics in wastewater effluents by liquid chromatography-mass spectrometry and fluorescence detection”, *Chemosphere*, 58: 759-766, (2005).
- Namal Senanayake, S.P.J. Shahidi, F., “Lipase-catalyzed Incorporation of Docosahexaenoic Acid (DHA) into Borage Oil: Optimization using Response Surface Methodology”, *Food Chemistry*, 77(1): 115-123, (2002).
- Nemukula, A., Mutanda, T., Wilhelmi, B. S., Whiteley, C. G. “Response surface methodology: Synthesis of short chain fructooligosaccharides with a fructosyltransferase from *Aspergillus aculeatus*”, *Bioresource Technology* 100: 2040-2045, (2009).
- Oberlé, K., Capdeville, M.J., Berthe, T., Budzinski, H., Petit, F., “Evidence for a complex relationship between antibiotics and antibiotic-resistant *Escherichia coli*: from medical center patients to a receiving environment”, *Environmental Science and Technology*, 46: 1859-1868, (2012).
- Pena, A., Chmielova, D., Lino, C. M., Solich, P., “Determination of fluoroquinolone antibiotics in surface waters from Mondego River by high performance liquid

- chromatography using a monolithic column”, *Journal of Separation Science*, 30: 2924-2928, (2007).
- Perathoner, S. Centi, G., “Wet hydrogen peroxide catalytic oxidation (WHPCO) of organic waste in agro-food and industrial streams,” *Topics in Catalysis*, 33: 207-224, (2005).
- Pollice A., Laera G., Cassano, D., Diomede, S., Pinto, A., Lopez, A., Mascolo, G. “Removal of nalidixic acid and its degradation products by an integrated MBR-ozonation system”, *Journal of Hazardous Materials*, 203-204: 46-52, (2012).
- Rbeida, O., Chiap, P., Lubda, D., Boos, K.S., Crommen J., Hubert, Ph., “Development and validation of a fully automated LC method for the determination of cloxacillin in human plasma using anion exchange restricted access material for sample clean-up”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36: 961-968, (2005).
- Rodrigues, R. C., Volpato, G., Antonio, M., Ayub, Z., Wada, K., “Lipase-catalyzed ethanolysis of soybean oil in a solvent-free system using central composite design and response surface methodology”, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 83: 849-854, (2008).
- Rogatis, L. D., “Design of Nanostructured Catalysts for H₂ Production and CO₂ Hydrogenation”, *Università degli Studi di Trieste, PhD Thesis*, (2007).
- Romero, A., Santos, A., Vicente, F., González, C., “Diuron abatement using activated persulphate: Effect of pH, Fe(II) and oxidant dosage”, *Chemical Engineering Journal*, 162: 257-265, (2010).
- Rozas, O., Contreras, D., Mondaca, M.A., Pérez-Moya, M., Mansilla, H.D., “Experimental design of Fenton and photo-Fenton reactions for the treatment of ampicillin solutions”, *Journal of Hazardous Materials*, 177: 1025-1030, (2010).
- Sanabria, N. R., Molina, R., Moreno, S., “Development of Pillared Clays for Wet Hydrogen Peroxide Oxidation of Phenol and Its Application in the Posttreatment of Coffee Wastewater”, *International Journal of Photoenergy*, 17: (2012). Doi:10.1155/2012/864104

- Schlüsener, M. P., Bester, K., “Determination of steroid hormones, hormone conjugates and macrolide antibiotics in influents and effluents of sewage treatment plants utilising high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry with electrospray and atmospheric pressure chemical ionization”, *Rapid Communications In Mass Spectrometry*, 19: 3269-3278, (2005).
- Sharma, M., Rastogi, N. K., Lokesh, B. R. “Synthesis of structured lipid with balanced omega-3: Omega-6 ratio by lipase-catalyzed acidolysis reaction: Optimization of reaction using response surface methodology”, *Process Biochemistry*, 44: 1284-1288, (2009).
- Sharma, V. K., Liu, F., Tolan, S., Sohn, M., Kim, H., Oturan, M. A., “Oxidation of β -lactam antibiotics by ferrate (VI)”, *Chemical Engineering Journal*, 221: 446-451, (2013).
- Shetti, N.P., Malode, S.J., Nandibewoor, S.T., “Oxidation of 6-aminopenicillanic acid by an alkaline copper(III) periodate complex in the absence and presence of ruthenium(III) as a homogeneous catalyst”, *Polyhedron*, 30: 1785-1798, (2011).
- Song, W., Chen, W., Cooper, W.J., Greaves J., Miller, G.E., “Free-radical destruction of β -lactam antibiotics in aqueous solution”, *The Journal of Physical Chemistry A*, 112: 7411-7417, (2008).
- Sorour, N.,, “Lipase-Catalyzed Synthesis of Phenolic Lipids in Solvent-Free Medium Using Selected Edible Oils and Phenolic Acids” McGill University, Doktora tezi, s., 32, (2010).
- Swaminathan, J., Ramalingam, M., Sethuraman, V., Sundaraganesan, N., Sebastian, S., Kurt, M., “FT-IR, FT-Raman, ab initio and DFT structural and vibrational frequency analysis of 6-aminopenicillanic acid”, *Spectrochimica Acta Part A*, 75:183-190, (2010).
- Tagiri-Endo, M., Suzuki, S., Nakamura, T., Hatakeyama, T., Kawamukai, K., “Rapid determination of five antibiotic residues in swine wastewater by online solid-phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393: 1367-1375, (2009).

- Tellez-Luis S. J., Moldes, A. B., Alonso, J. L., Vazquez, M., “Optimization of Lactic Acid Production by *Lactobacillus Delbrueckii* through Response Surface Methodology”, *Journal of Food Science*, 68(4): 1454-1458, (2003).
- Tamtam, F., Mercier, F., Le Bot, B., Eurin, J., Dinh, Q., Clement, M., Chevreuil, M., “Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions”, *Science of the Total Environment*, 393: 84–95, (2008).
- Ternes, T. A., Stumpf, M., Schuppert, B., Haberer, K., “Simultaneous determination of antiseptics and acidic drugs in sewage and river water”, *Vom Wasser*, 90: 295-309, (1998).
- Ternes, T. A., Bonerz, M., Herrmann, N., Teiser, B., Andersen, H. R., “Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: An option to remove pharmaceuticals and musk fragrances”. *Chemosphere*, 66, 894-904, (2007).
- Thomas, K.V., “The relevance of different point sources”, *First International Conference on Sustainable Pharmacy*, Osnabrück, Germany, 24-25, (2008). <http://www.dbu.de/550artikel27307_135.html>.
- Tromans, D., “Temperature and pressure dependent solubility of oxygen in water: a thermodynamic analysis”, *Hydrometallurgy* 48: 327-342, (1998).
- Uslu H. M. Ö., “Removal of Antibiotics From Animal Waste by Chemical Oxidation Processes”, *Boğaziçi University, Çevre Bilimleri, Doktora Tezi*, 18.s., (2009).
- Villasenor, J., Mansilla, H. D., “Effect of temperature on Kraft Black liquor degradation by ZnO-photoassisted catalysis”, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 93: 205-209, (1996).
- Waldemer, R. H., Tratnyek, P. G., Johnson, R. L., Nurmi, J. T., “Oxidation of chlorinated ethenes by heat-activated persulfate: kinetics and products”, *Environmental Science and Technology* 41: 1010-1015, (2007).
- Wang, G., Mu, Y., ve Yu, H., “Response Surface Analysis to Evaluate the Influence of pH, Temperature and Substrate Concentration on the Acidogenesis of Sucrose-rich Wastewater”, *Biochemical Engineering Journal*, 23(2): 175-184, (2005).
- Wang J., “Response Surface Modeling for Analog and Mixed-signal Design”, *Mellon Üniversitesi, Doktora Tezi*, 9-12 s., (2008).

- Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D., “Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling”, *Water Research*, 41: 4164-4176, (2007).
- Watkinson, A. J., Murby, E. J., Kolpin, D. W., Costanzo, S. D., “The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water”, *Science of the Total Environment*, 407: 2711-2723, (2009).
- Watts, R. J., Teel, A. L., “Treatment of contaminated soils and groundwater using ISCO”, *Practise Periodical Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste Management*, 10 (1): 2-9, (2006).
- Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Loeffler, J., Reincke, H., Schmidt, R., Stach, B., Von Tuempling, W., Wanke, A., “Pharmaceuticals in the River Elbe”, *Chemosphere*, 57: 107-126, (2004).
- Wise, R., “Antimicrobial resistance: priorities for action”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49: 585-586, (2002).
- Yabalak, E., Gizir A. M., “Subcritical and supercritical fluid extraction of heavy metals from sand and sewage sludge”, *Journal of Serbian Chemical Society*, 78 (7): 1013-1022 (2013).
- Yabalak, E., Görmez, Ö., Gözmen, B., Gizir, A. M., “The solubility of sebacic acid in subcritical water using the response surface methodology”, *International Journal of Industrial Chemistry*, 1(6): 23-29, (2015).
- Yalfani, M.S., Contreras, S., Medina, F., Sueiras, J., “Direct generation of hydrogen peroxide from formic acid and O₂ using heterogeneous Pd/ γ -Al₂O₃ catalysts”, *Chemical Communications*, 33: 3885-3887, (2008).
- Yalfani, M. S., “New Catalytic Advanced Processes For Wastewater Advanced Oxidation Wastewater Treatment”, *Universitat Rovira, Doctoral Thesis*, 2 s., (2011).
- Yang, S., Cha, J., Carlson, K., “Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry”, *Journal of Chromatography A*, 1097: 40-53, (2005).

- Zaman, S., A. Zainelabdin, G., Amin, Nur, O., Willander, M., “Efficient catalytic effect of CuO nanostructures on the degradation of organic dyes”, *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 73: 1320-1325, (2012).
- Zhang, J., Fu, D., Xu, Y., Liu, C., “Optimization of parameters on photocatalytic degradation of chloramphenicol using TiO₂ as photocatalyst by response surface methodology”, *Journal of Environmental Sciences*, 22(8): 1281-1289, (2010).
- Zhang, T., Li, B., “Occurrence, transformation, and fate of antibiotics in municipal wastewater treatment plants”, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 41: 951-998, (2011).
- Zhang, B. T., Zhao, L. X., Lin, J. M., “Study on superoxide and hydroxyl radicals generated in indirect electrochemical oxidation by chemiluminescence and UV-Visible spectra”, *Journal of Environmental Sciences*, 20: 1006-1011, (2008).
- Zhang, B. T., Zhang, Y., Teng, Y., Fan, M., “Sulfate Radicals and Its Application In Decontamination Technologies”, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 45:1756-1800, (2015).
- Zheng, Y., Wu, X., Branford-White, C., Quan, J., Zhu, L. “Dual response surface optimized process for feruloylated diacylglycerols by selective lipase-catalyzed transesterification in solvent free system”, *Bioresource Technology*, 100: 2896-2901, (2009).
- Zhou, M., He, J., “Degradation of azo dye by three clean advanced oxidation processes: wet oxidation, electrochemical oxidation and wet electrochemical oxidation - a comparative study”, *Electrochimica Acta*, 53: 1902-1910, (2007).
- Zwiener, C., Frimmel, F. H., “oxidative treatment of pharmaceuticals in water”, *Water Research*, 34(6): 1881-1885, (2000).

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: Erdal YABALAK

Ünvanı: Araştırma Görevlisi

E-Posta: yabalakerdal@gmail.com

Doğum Tarihi: 01/01/1984

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	Mersin Üniversitesi	2003-2008
Yüksek Lisans	Kimya	Mersin Üniversitesi	2008-2011
Doktora	Kimya	Mersin Üniversitesi	2011-2015

(Varsa) Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Arş. Gör.	ME. Ü. Fen-Ed. Fakültesi Kimya Ana Bilim Dalı	2008-

TEZLER

1. Subkritik ve Süperkritik Akışkanlarla Kum ve Arıtma Çamurundan Ağır Metal Ekstraksiyonu, Danışman: Dr. AHMET MURAT GİZİR, Mersin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, mersin, Türkiye, 2011

ESERLER

MAKALELER

Uluslararası - SCI/SCI-Expanded Kategorisine Giren:

1. YABALAK, E.; GİZİR, A., Subcritical and supercritical fluid extraction of heavy metals from sand and sewage sludge, Journal of the serbian Chemical society, **2013**, 78, 1013-1022.
<https://dx.doi.org/10.2298/JSC120321123Y>
2. YABALAK, E.; GUNAY, F.; KASUMOV, V.; ARSLAN, H., The molecular structure and vibrational spectra of N-(3-tert-butyl-2-hydroxybenzylidene)-2,6-diphenyl-4-hydroxyaniline, Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular spectroscopy, **2013**, 110, 291 -303.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2013.03.003>

3. YABALAK, E.; GÖRMEZ, Ö.; GÖZMEN, B.; GİZİR, A.; The solubility of sebacic acid in subcritical water using the response surface methodology, International Journal of Industrial Chemistry, **2015**, 6, 23-29.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40090-014-0028-2>

Uluslararası - Uluslararası Diğer Indexlerde Taranan

1. ERDOGAN, E. A., YABALAK, E., EVEREST, A., GİZİR, A. M.; Mutagenic and antimicrobial evaluation of methanol extract from Allium kharputense Freyn Et. Sint, SPATULA DD, **2015**, 5(2), 83-87.
<http://dx.doi.org/10.5455/spatula.20151124063207>

BİLDİRİLER

Uluslararası - Özet - Poster

1. YABALAK, E.; GİZİR, A.; GÖRMEZ, Ö.; GÖZMEN, B.; DÖNDAŞ, H., Investigation of 6-Aminopenicillanic acid and Cloxacillin degradation using subcritical water oxidation by various oxidants. 1st International Conference on Green Chemistry and Sustainable Technologies, 2015-09-30, 2015-10-03, İZMİR, Türkiye, **2015**
2. GÖRMEZ, Ö.; GÖZMEN, B.; YABALAK, E.; GİZİR, A., Single and combined effect of oxidant on sub-critical water oxidation of Basic Red 18 dye solution. 1st International Conference on Green Chemistry and Sustainable Technologies, 2015-09-30, 2015-10-03, İZMİR, Türkiye, **2015**.
3. NURAL, Y.; YABALAK, E.; GEMİLİ, M.; GİZİR, A.; DÖNDAŞ, H., Environmentally Friendly Synthesis of N-Thiazole-Pyrrolidine Derivatives in Supercritical Carbon Dioxide and Subcritical Water. 1st International Conference on Green Chemistry and Sustainable Technologies, 2015-09-30, 2015-10-03, İZMİR, Türkiye, **2015**.
4. NURAL, Y.; YABALAK, E.; BELVEREN, S.; GEMİLİ, M.; KILINÇARSLAN, R., GİZİR, A. M.; DÖNDAŞ, H. A., Synthesis of Co(III) Complexes of N-Benzoylthiourea-Pyrrolidine Derivatives in Supercritical Carbon Dioxide. 1st International Conference on Green Chemistry and Sustainable Technologies, 2015-09-30, 2015-10-03, İZMİR, Türkiye, **2015**.

Ulusal - Özet - Poster

1. ŞENSOY, T.; GÖRMEZ, Ö.; YABALAK, E.; GİZİR, A., Katalitik Islak Hava Oksidasyonunda Katalizör Olarak Kullanılan Nano-Metal Oksitlerinin Süperkritik CO₂ Ortamında Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu. V. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 2015-04-22, 2015-04-25, MERSİN, Türkiye, **2015**.
2. YABALAK, E.; GÖRMEZ, Ö.; BAYAR, H.; GÖZMEN, B.; GİZİR, A., Basic Red 46 ve Basic Red Yellow 28 Boyalarının Subkritik Su ile Oksidasyonu. VI. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, 2012-09-03, 2012-09-07, HATAY, Türkiye, **2012**.
3. GÖRMEZ, Ö.; YABALAK, E.; GİZİR, A., Süperkritik Karbondioksit Ortamında Elektrokimyasal Yöntem ile İletken Polimer Sentezi?. VI. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, 2012-09-03, 2012-09-07, HATAY, Türkiye, **2012**.
4. NURAL, Y.; İNCE, T.; YABALAK, E.; GİZİR, A.; DÖNDAŞ, H., Sub-Kritik Su Ortamında Aminokarbo-N-Tiyol Pirolidin Türevi Bileşiklerin Nikel Komplekslerinin Eldesi. VI. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, 2012-09-03, 2012-09-07, HATAY, Türkiye, **2012**.
5. YABALAK, E.; GÖRMEZ, Ö.; GÖZMEN, B.; GİZİR, A., Sebasik Asitin Subkritik Sudaki Çözünürlüğünün Cevap Yüzey Yöntemi (RSM) ile Belirlenmesi. VI. Ulusal Analitik Kimya Kongresi, Hatay, 2012-03-03, 2012-03-07, HATAY, Türkiye, **2012**.
6. BAYAR, H.; GÖRMEZ, Ö.; YABALAK, E.; GÖZMEN, B.; SÖNMEZ, Ö., Basic Yellow 28 Boyasının Sulu Çözeltilisinin Persülfat/Fe²⁺ Reaktifleri ile Oksidatif Bozunmasının Cevap Yüzey Yöntemi ile Optimizasyonu. 25. Ulusal Kimya Kongresi, 2011 -06-27, 2011 -07-02, ERZURUM, Türkiye, **2011**.
7. YABALAK, E.; GÖRMEZ, Ö.; BAYAR, H.; GİZİR, A., Subkritik ve Superkritik Akışkanlarla Kum ve Arıtma Çamurundan Ağır Metal Ekstraksiyonu. 25. Ulusal Kimya Kongresi, 2011 -06-27, 2011-07-02, ERZURUM, Türkiye, **2011**.
8. NURAL, Y.; İNCE, T.; YABALAK, E.; DÖNDAŞ, H.; GİZİR, A., Aminokarbo-N-Tiyol Pirolidin Türevi Bileşiklerin Süperkritik CO₂ Ortamında Sentezi. 25. Ulusal Kimya Kongresi, Erzurum, 2011 -06-27, 2011-07-02, ERZURUM, Türkiye, **2011**.