



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**İLAÇ ETKEN MADDELERİN SUBKRİTİK SU
DEGRADASYONU VE DENEYSEL ŞARTLARIN
OPTİMİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serpil BORA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Berkant KAYAN

AKSARAY, 2017



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**İLAÇ ETKEN MADDELERİN SUBKRİTİK SU
DEGRADASYONU VE DENEYSEL ŞARTLARIN
OPTİMİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serpil BORA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Berkant KAYAN

AKSARAY, 2017

AKSARAY ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY BELGESİ

Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 142305404 numaralı Tezli Yüksek Lisans öğrencisi, "Serpil BORA", ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "İLAÇ ETKEN MADDELERİN SUBKRİTİK SU DEGRADASYONU VE DENEYSEL ŞARTLARIN OPTİMİZASYONU" başlıklı tezini, aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Berkant KAYAN**
Aksaray Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Yrd. Doç. Dr Ersan TURUNÇ**
Mersin Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Yrd. Doç. Dr Erkut YILMAZ**
Aksaray Üniversitesi

Teslim Tarihi:

Savunma Tarihi: 5 Mayıs 2017

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden olduğunu ve bu eserleri her kullarışımda alıntı yaparak yararlandığımı belirtir; bunu şerefimle doğrularım.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Serpil BORA

ÖNSÖZ

Günümüzde muhtelif maksatlarla çok çeşitli ilaçlar kullanılmakta ve bunlara her geçen gün yeni ilaçlar eklenmektedir. İlaçların etkili olan kısımları etken maddeleridir. Gerek üretim, gerek piyasa kontrolleri sırasında ilaç etken maddelerin miktarlarının doğru olarak tayini kullanım açısından önem arz etmektedir. Eksik etken madde içeren ilaçlar gereken yararı göstermemekte ve ilaçların yan etkileri dikkate alındığında, fazla ilaç etken maddeli olanlar ise pek çok zararlı yan etkilere yol açmaktadır. İlaç endüstrisi, endüstriyel atık suların arıtımında sorunların yoğun olarak görüldüğü endüstrilerden biridir. Bu sorunlar ilaç üretimindeki maddelerin ve kullanılan proseslerin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada ilaç etken maddelerinin subkritik su degradasyonu yöntemi ile giderimi çalışmaları yapılmıştır. İlaç etken maddeleri olarak; kullanım alanı oldukça geniş olan kumarin, sülfametoksazol ve ibuprofen bileşikleri seçilmiştir. Etken maddelerinin degradasyon çalışmaları kemometrik olarak yüzey yanıt yöntemi kullanılarak dizayn edilmiş ve deneysel optimizasyonu yapılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda subkritik su ortamında kumarin, sülfametoksazol ve ibuprofen bileşiklerinin yüksek oranda degrade oldukları tespit edilmiştir. Degradasyon sonucu ortaya çıkan ara ve son ürünler gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile analiz edilmiştir. Yapılan bu çalışmalar sonucu, subkritik su ortamında yapılan çalışmaların ilaç etken maddelerinin giderimin etkili olduğu tespit edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen ve bu süre zarfında her türlü kolaylığı sağlayan, bana yol gösteren değerli danışmanım Doç. Dr. Berkant KAYAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yüksek lisansım sırasında bilgisinden faydalandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr Erkut YILMAZ'a da teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım esnasında bilgisi ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım doktora öğrencisi Sema AKAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Bütün hayatım boyunca maddi ve manevi fedakârlıkları ile bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her konuda beni destekleyen ve her zaman da destekleyeceklerine inandığım canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
SİMGELER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	4
2.1 İlaç.....	4
2.2 İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar.....	5
2.2.1 Doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlar.....	5
2.2.2 Sentetik ilaçlar.....	6
2.3 İlaç Etken Madde.....	6
2.4 Çalışmalarda Kullanılan İlaç Etken Maddeler İle İlgili Bilgiler.....	7
2.4.1 Kumarin.....	7
2.4.2 İbuprofen.....	9
2.4.3 Sülfametoksazol.....	10
2.5 Subkritik Su Ve Özellikleri.....	11
2.6 Subkritik Su Oksidasyonu (Islak Hava Oksidasyonu-WAO).....	13
2.7 Kimyasal Oksidasyon Prosesi.....	14
2.7.1 Ozon.....	15
2.7.2 Potasyum permanganat.....	16
2.7.3 Hidrojen peroksit.....	16
2.8 Yanıt Yüzey Yöntemi (ResponseSurfaceMethodology, RSM).....	18
2.8.1 Deneysel tasarım.....	19
2.8.2 Cevap yüzeyleri.....	20
2.8.3 Tasarım çeşitleri.....	20
2.8.3.1 Box-Behnken tasarımları.....	21
2.9 İlaç Etken Maddelerin Subkritik Su Degredasyonu ile İlgili Önceki Çalışmalar.....	22
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	28
3.1 Kullanılan Malzemeler.....	28
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	28
3.3 Yöntem.....	29
3.4 Analizlerde Kullanılan Kromatografik Yöntemler.....	30
3.4.1 Ultra performanslı sıvı kromatografisi.....	30
3.4.2 Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi.....	30
3.5 Deneysel Dizayn ve Optimizasyonu.....	31
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	71
ÖZGEÇMİŞ.....	77



ÖZET

İLAÇ ETKEN MADDELERİN SUBKRİTİK SU DEGRADASYONU VE DENEYSEL ŞARTLARIN OPTİMİZASYONU

Son yıllarda, tıbbi kaynaklı atık sularda bulunan ilaç etken maddeleri ve bunların metabolik atıkları insan ve ekosisteme yönelik ciddi tehdit oluşturmaktadır. İlaç etken maddelerinin atık sulardan giderimi için pek çok yöntem kullanılmaktadır. Subkritik su degradasyonu bu teknikler arasında gösterilmektedir.

Aşırı ısıtılmış su veya subkritik su belirli basınç altında ve sıcaklığı 100 °C ile suyun kritik sıcaklığı 374 °C olan sıcaklık aralığındaki suya verilen addır. Subkritik su, sıcaklığın artması ile dielektrik sabiti, yüzey gerilimi ve viskozitesinin azalması gibi eşsiz karakteristik özelliklere sahiptir. Bu durum organik maddelerin çözünmesine ve reaksiyonuna olanak vermektedir.

Bu çalışmada, Kumarin, Sülfametoksazol ve İbuprofen ilaç etken maddelerinin, yüksek basınç reaktöründe farklı sıcaklık ve zamanlarda, hidrojen peroksit varlığındaki bozunma reaksiyonları incelenmiştir. İlaç etken maddelerinin degradasyon çalışmaları kemometrik olarak yüzey yanıt yöntemi kullanılarak dizayn edilmiş ve optimizasyonu yapılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda subkritik su ortamında sülfametoksazol maksimum % 99 oranında, ibuprofen maksimum % 89 oranında ve kumarin molekülünün maksimum % 88 oranında degrade oldukları tespit edilmiştir. Degradasyon sonucu ortaya çıkan ara ve son ürünler gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile analiz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Subkritik su, Degradasyon, İlaç etken madde, Optimizasyon

ABSTRACT

SUBCRITICAL WATER DEGRADATION OF DRUG ACTIVE SUBSTANCE AND THE OPTIMIZATION OF THE EXPERIMENTAL CONDITIONS

In recent years, drug active substances in the waste water of medical resources and the irmetabolic waste can cause a serious threat on the human and ecosystem. A lot of techniques have been used for removal of drug active substance from wastewaters. Subcritical water degradation are shown in these techniques.

Water is named high temperature water or subcritical water which is under pressure and temperature between 100 °C – 374 °C which is critical point's water. Subcritical water (<374 °C and <221 bar) has unique characteristics such as dramatically decreased dielectric constant, surface tension, and viscosity with increasing temperature, allowing for dissolution and reaction of organics in high-temperature water to occur.

In this study, degradation rates of drug active substances such as coumarin, sulfamethoxazole, and ibuprofen were investigated in the presence of hydrogen peroxide in high pressure reactor at different temperature and time. Degradation studies of the drug active substance were designed and optimized by using chemometric response surface methodology. The degradation rates were found maximum 99, 89 and 88 % for sulfamethoxazole, ibuprofen and coumarin, respectively under subcritical water medium. Final and intermediate products were analyzed by gas chromatography-mass spectrometry.

Keywords: Subcritical water, Degrade, Drug active substance, Optimization

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1: Kumarinin molekül yapısı.....	8
Şekil 2.2: İbuprofen Yapısı.....	10
Şekil 2.3: Sülfametoksazol Molekül Yapısı.....	11
Şekil 2.4: Suyun dielektrik sabitinin sıcaklıkla değişimi	12
Şekil 3.1: Deneylerde Kullanılan Yüksek Basınç Reaktörü.....	28
Şekil 4.1: Sülfametoksazol için artık değerlerin normal olasılık grafiği.....	40
Şekil 4.2: Sülfametoksazol için artık değerlerin - tahmini değer grafiği.....	41
Şekil 4.3: Sülfametoksazol için gerçek değerlerin - tahmini değer grafiği.....	41
Şekil 4.4: Sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin sülfametoksazolün degradasyon sürecine etkisi.....	42
Şekil 4.5: Sıcaklık ve zaman faktörlerinin sülfametoksazolün degradasyon sürecine etkisi.....	43
Şekil 4.6: Sıcaklık ve oksidant faktörlerinin sülfametoksazolün degradasyon sürecine etkisi.....	44
Şekil 4.7: Sülfametoksazol degradasyonu sonucu oluşan son ürünler.....	45
Şekil 4.8: Sülfametoksazol degradasyon sonucu oluşan son ürünleri.....	46
Şekil 4.9: Sülfametoksazol degradasyon sonucu oluşan son ürünler.....	47
Şekil 4.10: İbuprofen için artık değerlerin normal olasılık grafiği.....	51
Şekil 4.11: İbuprofen için gerçek değerleri- tahmini değer grafiği.....	52
Şekil 4.12: İbuprofen için artık değerlerin - tahmini değer grafiği.....	52
Şekil 4.13: Sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin İbuprofenin degradasyon sürecine etkisi.....	53
Şekil 4.14: Sıcaklık ve zaman faktörlerinin İbuprofenin degradasyon sürecine etkisi.....	54
Şekil 4.15: Sıcaklık ve oksidant faktörlerinin İbuprofenin degradasyon sürecine etkisi.....	55
Şekil 4.16: İbuprofenin degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler.....	58
Şekil 4.17: İbuprofenin degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler.....	58
Şekil 4.18: Kumarin için artık değerlerin normal olasılık grafiği.....	62
Şekil 4.19: Kumarin için artık değer – tahmini değer grafiği.....	63
Şekil 4.20: Kumarin için tahmini değer – gerçek değer grafiği.....	63
Şekil 4.21: Sıcaklık ve zaman faktörlerinin Kumarinin degradasyon sürecine etkisi.....	64
Şekil 4.22: Sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin Kumarinin degradasyon sürecine etkisi.....	65
Şekil 4.23: Sıcaklık ve Oksidant faktörlerinin Kumarinin degradasyon sürecine etkisi.....	66
Şekil 4.24: Kumarinin degradasyonu sonucu elde edilen ürünler.....	67

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1: Önemli oksidasyon ajanlarının oksidasyon potansiyelleri.....	15
Çizelge 3.1: Sülfametoksazol bağımsız değişkenler için deneysel aralık ve seviyeler...	31
Çizelge 3.2: Sülfametoksazol için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.....	31
Çizelge 3.3: İbuprofen bağımsız değişkenler için deneysel aralık ve seviyeler.....	33
Çizelge 3.4: İbuprofen için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.....	33
Çizelge 3.5: Kumarin bağımsız değişkenler için deneysel aralık ve seviyeler.....	35
Çizelge 3.6: Kumarin için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.....	35
Çizelge 4.1: Sülfametoksazol için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.....	37
Çizelge 4.2: Sülfametoksazol için degradasyon varyans regresyon modelinin analizi...	39
Çizelge 4.3: İbuprofen için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.....	48
Çizelge 4.4: İbuprofen için degradasyon varyans regresyon modelinin analizi.....	50
Çizelge 4.5: İbuprofen bileşiğinin degradasyonu sonucu oluşan olası ürünlerin isimleri.....	58
Çizelge 4.6: Kumarin için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.....	59
Çizelge 4.7: Kumarin için degradasyon varyans regresyon modelinin analizi.....	61

SİMGELER DİZİNİ

dk	Dakika
g	Gram
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hz	Hertz
k	Kinetik hız sabiti
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
O₃	Ozon
pH	Hidrojen iyonlaşmasının aktivitesi
ppm	Miligram Çözünen/Litre
T	Sıcaklık (K)
°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
µm	Mikrometre

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AOP	İleri Oksidasyon Yöntemleri
ANOVA	Varyans Analizi
BBD	Box-Behnken Dizayn
CCD	Merkezi Kompozit Dizayn
EDC	Endokrin/Üreme Sistemini Bozan Kimyasallar
GC/MS	Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HRT	Hidrolik Alıkonma Süresi
IBP	Ibuprofen
KOI	Kimyasal Oksijen İhtiyacı
SMX	Sülfametoksazol
TOK	Toplam Organik Karbon
UPLC	Ultra Performanslı Sıvı Kromatografisi
US	Ultrases
UV	Mor Ötesi ışın (ultra viole)
WAO	Islak Hava Oksidasyonu

1. GİRİŞ

İlaç endüstrisi, endüstriyel atık suların arıtımı noktasında sorunların yoğun olarak görüldüğü endüstrilerden biridir. Bu sorunlar ilaç üretimindeki ürünlerin ve kullanılan proseslerin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır.

Günümüzde muhtelif maksatlarla çok çeşitli ilaçlar kullanılmakta ve bunlara her geçen gün yeni ilaçlar eklenmektedir. İlaçların etkili olan kısımları etken maddeleridir. Gerek üretim, gerek piyasa kontrolleri sırasında ilaç etken maddelerin miktarlarının doğru olarak tayini kullanım açısından önem arz etmektedir. Eksik etken madde içeren ilaçlar gereken yararı göstermemektedir. Bununla birlikte ilaçların yan etkileri dikkate alındığında, fazla ilaç etken maddeli olanlar ise pek çok zararlı yan etkilere yol açmaktadır (Küçükolbaşı, 2003).

Son yıllarda ilaç endüstrisinin gelişimi ve özellikle yüksek miktarlarda ilaç kullanımı bu maddelerin doğada bulunan su ortamlarına bulaşmasına ve ekosisteme yayılmasına neden olmaktadır. İlaç endüstrisinden kaynaklanan atık sular, organik madde ve organik azot bakımından oldukça yüksek değerlere ulaşabilmekte ve bu atık sular çoğunlukla bünyelerinde çözünmüş formda kirleticiler içermektedir. Atık su yapısındaki çoğu organik madde biyolojik olarak ayrıştırılamayan formdadır. İlaç kökenli bu bileşikler, aynı zamanda biyolojik olarak yeterince parçalanmaya uğramamakta ve bu şekilde ekosistemde bulunmaktadır.

Piyasaya devamlı yeni ilacın ve kişisel bakım ürünlerinin eklenmesi ve sucul ortamda tespit edilmeleri sonucunda diğer kimyasallarla birlikte anılmaya başlanmıştır. İlaçlar insan ve hayvan sağlığını korumak, hastalıkların tanısı ve tedavisinde, hastalıkların önlenmesinde kullanılan kimyasallardır. İlaçların etken maddeleri atık sulara insan dışkılarında ve hastane atık sularından ulaşmakta ve atık su sisteminden de yer altı sularına sızabilmektedir. Hastane atıklarının toplandığı depo alanları ve ilaç üretim yerlerinde meydana gelen atık sular diğer olası kaynaklardır. Bu maddelerin büyük bir

kısmı arıtma tesislerinde giderilemedikleri için atık sular ile sulara, oradan da yeraltı sularına sızmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar, su kaynaklarına ve besin zincirine karışan ilaç aktif maddelerinin ve metabolitlerinin ekosistem ve insan sağlığı için gerçek bir tehdit unsuru olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde son yıllarda çok yoğun bir şekilde antibiyotik, analjezik, antiinflamatuvar ve antidepresan sınıfı ilaçların alımı ve tüketiminde artış söz konusu olmaktadır. Bununla birlikte bu ilaçların direkt veya indirekt olarak çevre ile temasa geçmesi ve yer altı sularına karışması sağlık açısından büyük bir tehdit unsurudur.

Son yıllarda zehirli ve toksik bileşiklerin zararsız hale gelmesi için birtakım yeni yöntemler geliştirilmiştir. Organik kirleticilerin temizlenmesi, giderilmesi veya daha zararsız organiklere ya da inorganik bileşiklere dönüştürülmesi veya parçalanması için birçok yöntemin çalışmaları yapılmıştır. Bu yöntemler ileri oksidasyon yöntemleri (AOPs) olarak bilinmektedir. Elektrokimyasal oksidasyon, ozonlama, H₂O₂ ile oksidasyon, Fenton reaksiyonu, UV ışını ile oksidasyon, subkritik su oksidasyonu ve süperkritik su oksidasyonu bu yöntemlerin bir kısmıdır.

Bu yöntemler arasında subkritik su oksidasyonu ve süperkritik su oksidasyonu çevreci yöntemler arasındadır. Bu yöntemlerde farklı sıcaklık, basınç ve farklı katalizörler kullanılarak çalışmalar yapılmış ve verimli sonuçlar alınmıştır.

200 °C ve üzerindeki subkritik su ve süperkritik su organik kimyada bir çevre olarak düşünülmüştür. Birçok reaksiyon için suyun tercih edilmesi onun temiz, güvenli olmasından dolayı çevre dostu yöntemler olmasına neden olmuştur.

Subkritik su oksidasyonu, oksidant kullanıldığı ve kullanılmadığı durumlarda sudaki potansiyel kirliliklerin giderilmesinde verimli bir yöntemdir. Bunun dışında subkritik su, hidrojen peroksit, permanganat ve oksijen gibi oksidantlarla birlik de kullanılarak, oldukça zor degrade olan bileşiklerin degradasyonunda kullanılabilir. Bu yöntem kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı sıcaklık, basınç ve farklı katalizör koşullarında, etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak en yüksek verimin elde edildiği en uygun koşullar sağlanmaktadır.

Bu nedenle son yıllarda, ilaç etken maddelerin degradasyonunda subkritik su oldukça yaygın tercih edilmektedir (Buser vd., 1998; Heberer, 2002).

Bu çalışmada, ilaç etken maddelerin tıbbi atık sular için model seçilerek suda çözünebilen miktarlarının farklı sıcaklık, ve basınç kullanılarak bozunma ve oksidasyon reaksiyonları ve ortaya çıkan ara ürünler araştırılmıştır. Çalışmanın diğer kısmında, yüzey yanıt yöntemi kullanılarak optimum çalışma şartlarını belirlemek için yaklaşımlarda bulunulmuştur.



2. LİTERATÜR ÖZETİ

Dünya nüfusunun atması ve artan nüfusla birlikte hastalıklarında artışından dolayı ilaç tüketiminde ciddi artışlar meydana gelmektedir. Günlük hayatımızda büyük miktarlarda ilaç kullanılmaktadır. Bunlar çoğunlukla tespit edilebilen biyolojik aktif maddeler olup çok çeşitli kimyasal yapılarda olabilmektedir. Günümüze kadar sucul sistemlerde çeşitli ilaç gruplarına ait 100'den fazla tıbbi ilaç ve metabolitleri tespit edilmiştir (Jones vd., 2002; Heberer, 2002). En fazla tespit edilen ilaç grupları ağrı kesiciler, kolestrol, sara, antibiyotik ve kalp ilaçlarıdır ve bunların yanında veteriner ilacı olarak da çok miktarda ilaç tüketilmektedir. Bu ilaçların yapımında yaklaşık 3.000 farklı etken madde kullanılmaktadır (Fent vd., 2005).

2.1 İlaç

İlaç canlılarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi veya bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da çevre yararına değiştirilmesi için kullanılan, genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etkin madde veya maddeleri içeren kimyasal bileşimdir.

Dünya Sağlık örgütü ilacı şu şekilde tanımlamaktadır; fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları insanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılabilen bir maddedir.

İlaç, etken madde (drog) ve taşıyıcı (sıvağı) olmak üzere, iki kısımdan oluşur:

1. Etken madde: Canlıda fizyolojik etki gösteren bir veya birkaç kimyasal madde karışımıdır.
2. Taşıyıcı: Etkin maddenin hasta tarafından kolay alınabilmesi ya da iyi harmanlanması için dolgu maddesi olarak katılan, fizyolojik etkisi olmayan kimyasal maddedir (glikoz, sorbitol, mannitol, parafin talk gibi) (Cingi ve Erol, 1996; Çetin, 1999).

İlaçlar belli bir standartta aktif madde içeren biyolojik etkinliğe sahiptir ve çoğunlukla bitkisel veya hayvansal kaynaklıdır. İlaçların ne zaman, hangi dozda, hangi nitelikte kullanılması gerektiği önem arz eder. Bundan dolayı ilaçlar hem sağlık hizmetlerinde hem de sağlık sorunları içerisinde önemli bir yere sahiptir. İlaç içerdiği kimyasal maddelerden dolayı tamamen zararsız değildir, kullananın yararına olacaksa kullanılmalıdır. İnsan vücudunda beklenen etkilerin yanında, beklenmeyen ve istenmeyen yan etkilere de yol açabilir.

2.2 İlaçların Elde Edildiği Kaynaklar

Yakın zamanlara kadar ilaçların büyük bir bölümü doğal kaynaklardan elde edilmekteydi. Günümüzde ise kullanılan ilaçların birçoğu bileşiklerden meydana gelmektedir.

2.2.1 Doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlar

1. Bitkilerden elde edilen ilaçlar: Bitkisel kaynaklı ilaçlar bitkilerin kök, yaprak, kabuk, çiçek, meyve gibi çeşitli kısımlarından elde edilmektedir. Bitkiler farmakolojik tesirlere sahip çeşitli etken maddeler içerirler. Bunların en önemlilerini alkaloidler ve glikozidler teşkil ederler; bellodon ve afyon alkaloidleri, dijitalis glikozidleri vs. Ayrıca bakteri ve mantarlardan elde edilen antibiyotikler de bu gruba girer (Başar, 2006). Bitkisel kaynaklı kanser tedavisinde kullanılan bazı antineoplastik ilaçlar da dahil, çok sayıda ilaç elde edilmektedir (Cingi ve Erol, 1996).
2. Hayvanlardan elde edilen ilaçlar: Bunların önemli bir bölümünü hormonlar, enzimler, serumlar ve organlardan hazırlanan preparatlar teşkil eder; pankreas hormonu insülin, diastaz, lipaz vb. çeşitli sindirim sistemi enzimleri; difteri veya tetanozun tedavi ve profilaksisinde kullanılan serumlar; pernisiyöz anemide kullanılan karaciğer eksresi gibi (Başar, 2006).
3. Mineral kaynaklı ilaçlar: Kükürt, iyot, demir vb. elementler; alüminyum hidroksit (antacid), magnezyum sülfat (müshil), amonyum klorür (diüretik) vb. tuzlar ile radyoaktif ışınlar yayan elementler gibi mineral kaynaklı ilaçlar

da yine doğal kaynaklardan elde edilen ilaçlardandır (Başar, 2006).

2.2.2 Sentetik ilaçlar

Tıpta kullanılan ilk sentetik ilaçlar, genel anesteziklerden eter ve azot protoksit olmuştur. Kimya bilimindeki gelişmeler sayesinde doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların birçoğunu da sentez suretiyle elde etmek mümkün olmuştur (Cingi ve Erol, 1996). Teknik ve mali avantajlar sebebiyle sentetik ilaçlar çoğu zaman doğal kaynaklı ilaçlara göre daha çok tercih edilmektedir (Başar, 2006).

Doğal yollarla elde edilen ilaçların kimyasal yapılarında bazı yapay değişikliklere gidilerek semisentetik (yarı sentetik) ilaç şekilleri de elde edilmektedir. Antibiyotiklerin semisentetik türevleri oldukça fazladır. Özellikle, penisilin gibi mide asidine dayanıksız ve yan etkileri olan bazı antibiyotiklerin, bu etkilerden arınmış çok sayıda semisentetik preparatları elde edilmiştir (Dökmeci, 1992).

2.3 İlaç Etken Madde

İlaç, fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları alanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılabilen bir maddedir. Farmakolojinin konusu içinde geçen ilaç etken maddesi ise tedavi amacıyla kullanılan her türlü kimyasal maddeyi içine alır. Dolayısıyla ilaç, bir veya birkaç ilaç etken maddesini içeren veya hastaya uygulanabilecek şekilde getirilmiş tedavi edici son üründür (Cingi, M. İ.; Erol, K., 1996).

Dünya sağlık örgütü farmakoloji kapsamındaki ilaç etken maddesini şöyle tanımlar; Dokuların yada organizmaların biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerini değiştiren bir kimyasal maddedir (World Health Organization, 1994). İlaç etken maddeleri doğal kaynaklardan ya da sentez yoluyla elde edilebilir. Kimyasal yapılarına ve terapötik etkilerine göre iki şekilde sınıflandırılırlar. Kimyasal yapıya göre sınıflandırma, fonksiyonel gruplarda ya da halka sistemlerindeki benzerliğe dayanır. Asitler, alkoller, fenoller, eterler, esterler, nitro bileşikleri, amino bileşikleri, amitler, amino alkoller, amino eterler, aminoasitler, karbonhidratlar, tiyoürelere, alkaloidler ve steroidler belirli fonksiyonel grup yada grupların temel alındığı bileşiklerin bazı kategorileridir ve benzer

özellikler göstermektedirler. Birçok durumda terapötik etkileri aynı olan ilaç etken maddelerinin kimyasal yapıları çok farklı olduğundan, bu kategorilerden hangisine ait olduklarını kesin olarak belirlemek zordur. Aynı şekilde, kimyasal yapısı benzer olan ilaç etken maddeleri farklı terapötik özellikler gösterebilirler.

Bahsedilen sınırlamalara rağmen, bu tip sınıflandırma kimyasal özelliklerin ve sentetik yöntemlerin araştırılmasında kullanılır (David vd., 2004).

Terapötik etkiye göre sınıflandırmada ise, üç ana sınıf vardır (David vd., 2004).

Kemoterapötik maddeler: Kemoterapi kelimesi, ilaçların bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılması olarak tanımlanabilir ve sorun yaratan parazitlerin ya da organizmaların konakçı dokuya zarar verilmeden yok edilmesini amaçlar. Patojenin sebep olduğu hastalığa bağlı olarak şu kategorilere ayrılırlar: antimalaryal, antibakteriyel, antibiyotik, antifungal, antiprotozoal, antihelmentik, antiseptik, antitüberküloz, antileprozi.

Farmakodinamik maddeler: Vücudun biyokimyasını değiştiren ya da düzenleyen ilaç etken maddeleri bu grubu oluşturur. Merkezi sinir sistemi (merkezi sinir sistemi depresanları, merkezi sinir sistemi uyarıcıları, anestetikler, antipiretikler ve analjezikler), periferik sinir sistemi (antispazmodikler, antihistaminikler), kardiyovasküler sistem (kardiyovasküler maddeler), hematopoetik sistem (antikoagülanlar, anti-anemikler), renal sistem (diüretikler) gibi vücudun herhangi bir sistemi üzerinde seçici etki sahibi olan maddelerdir. Vücut dokularındaki özel reseptörler ile etkileşerek biyokimyasal fonksiyonları değiştirir ya da düzenlerler.

Vitaminler ve hormonlar.

2.4 Çalışmalarda Kullanılan İlaç Etken Maddeler ve İlaçlarla İlgili Bilgiler

2.4.1 Kumarin

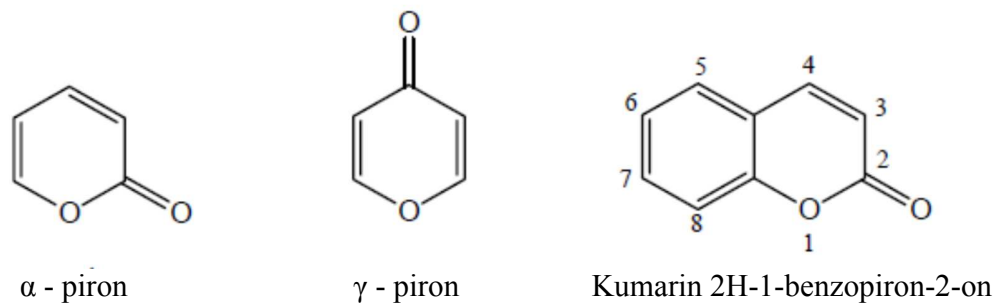
Kumarin ilk defa 1822 yılında Vogel tarafından “*Semen tonca*” adı verilen drog’dan izole edilmiştir. Drog Güney Amerikada’da yetişen Fabaceae familyasından *Dipteryx odorata* (*Coumarouna odorata*) isimli ağacın kurutulmuş tohumlarından meydana

gelmektedir. 3-4 cm büyüklüğünde ve siyahımsı mor renkli olan tohumlar, toz edildikten sonra seyreltik H₂SO₄ ile muamele edilmiş, süzülerek etken parçalarından ayrılan asitli çözeltinin eterle karıştırılıp çalkalanması ve eterli fazın uzaklaştırılması ile renksiz, prizmatik billurlar halinde kuvvetli kokuya sahip bir madde sentezlenmiştir. Sentezlenerek elde edilen bu maddeye ilk defa bu *Semen tonca* bitkisinden izole edildiği için bitkinin cins adına dayanarak kumarin adı verilmiştir (Maggi vd., 2011).

Kumarin (2H-1-benzopiran-2-on), bir çok bitki türünde ve özellikle tarçında bulunan, doğal uçuculuğa sahip fitokimyasal sınıfta bir organik bileşiktir (Maggi vd., 2011). En çok vanilyaya benzeyen kokusuyla bilinir ve yeni biçilmiş çimlerin güzel kokmasının nedeni yapısında bulunan kumarin bileşiğinden kaynaklanmaktadır. Tonka fasülyesi, akasya, lavanta, lovage (yaban kerevizi), sarıyonca, geyikdili, kayısı, çilek, kiraz ve tarçını içine alan birçok bitkinin meyve, kabuk, gövde, yaprak ve dallarında, yeşil çayda bulunan doğal kaynaklı bir üründür.

Kapalı formülü C₉H₆O₂, molekül ağırlığı 146.15 g/mol olan kumarin, parlak, beyaz kristal yapıya sahip bir maddedir. Erime noktası 68-70 °C ve kaynama noktası 297-299 °C dir. Kumarin kloroformda çözündüğünde UV'de 272 nm'de maksimum absorpsiyon gösterir. Etanol, kloroform, dietileter ve yağlarda kolaylıkla çözünür, kaynar suda az, 20 °C 'deki suda çok az miktarda çözünme göstermektedir (Sethna ve Shah, 1945).

Yapısında oksijen bulunduran hetero halkalar olarak bilinen kumarinler benzopiron bileşiğidirler ve bir piron halkasına bağlı benzen halkasından meydana gelmektedirler. Kumarinin yapısındaki oksijen atomunun pozisyonuna göre α - γ - pironlar mevcuttur. Kumarinler benzo- α - pironlardır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Kumarinin molekül yapısı (Rodrigues vd., 2008).

Çok yönlülüklerinden dolayı ilaç endüstrisinde antibiyotik, antiviral, antimikrobiyal ve antikoagulant ajan olarak, biyolojik sistemlerde pH indikatörü olarak ve bunun yanında tıp biliminde de kullanılabilir (Karaliota vd., 2001; Georgieva vd., 2010). Tıpta kanın pıhtılaşmasını engellemesi nedeniyle kullanılırken, kumarin türevleri asetilkolin esterlerini inhibe ederek ve beyindeki asetilkolin dozajını arttırarak öğrenme ve anlama hafıza fonksiyonları ile bağlantılı hastalıkların (Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklar) tedavisinde kullanılmaktadır (Zhou vd., 2010). Kumarin ve kumarin türevleri son yıllarda potansiyel olarak kanser hastalığının tedavisinde ve HIV inhibitörü olarak AIDS hastalığının tedavisinde de önemli bir yer edinmiştir. Damarlardaki kan akışını arttırmakta ve kapiler geçirgenliği azaltmaktadır. Kumarinin uzun süre fazla miktarda kullanımı vücutta toksik etki oluşturmakta ve karaciğeri tahrip edebilmektedir (Rodrigues vd., 2008).

Kumarin ve türevleri güzel kokulu olmaları sebebiyle parfüm sanayinde koku verici olarak kullanılmaktadırlar. Aynı zamanda güzel kokularından dolayı kötü kokuları maskelemek amacıyla da haricen kullanılabilir (Guenther, 1975).

Kumarinler; bilim ve teknolojinin farklı dallarında da kullanılmaktadır. Sentetik ipliklerin boyanmasında, kumarin türevleri doğrusal olmayan optiklerde, kumarinli polimerlerde, sürekli dalga modülasyonu için elektrooptik malzemelerde, diyot lazerlerin frekanslarını arttırmada ve fotorefraktif malzemelerde, kromatografide belirteç olarak, protein çalışmalarında biyolojik alanda kullanılmaktadır. Kumarin ve türevlerinin bu kadar çok çeşitli alanda kullanılmasının nedeni, antrasen ve piren aromatik halka sistemlerinden farklı halka yapılarına ve farklı absorpsiyon-emisyon özelliklerine sahip olmaları nedeniyledir (Nenkowich vd.,1997; Christie ve Lui, 1999; Kozyra vd., 2002).

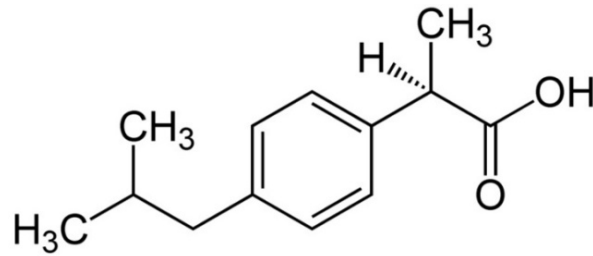
2.4.2 İbuprofen

İbuprofen, propiyonatlar grubundan bir ilaçtır ve Pirofen adlı ilacın aktif maddesidir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardandır ve 400 mg, 600 mg, 800 mg'lık tabletler halinde piyasada bulunmaktadır. Ticari ismi Advil, Motrin ve Nuprin olarak geçmektedir. Analjezik (ağrı giderici), antiinflamatuvar (ateş düşürücü) ve antipiretik

(İltihap azaltıcı) etkilere sahip nonsteroidal antiinflamatuvar bir madde olup fenilpropionik asit türevidir (Başar, H. M., 2006).

İbuprofen, etil 4-izobutilfenilasetatın, sodyum etoksit ve dietilkarbonatla kondenzasyonu sonucu oluşan ürün 4-izobutilfenil malonatın, metil iyodürle metillenmesi ve dekarboksilasyonu sonucu elde edilir (Şekil 2.2). Kapalı formülü $C_{13}H_{18}O_2$ molekül ağırlığı 206.29 g/mol olan İbuprofen, karakteristik meyve kokusunda beyaz kristalize yapılı toz halindedir. Erime noktası $75-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dir (Kelly vd., 1999; Lau vd., 2011).

İbuprofen'in, diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi, siklooksijenaz (COX-1) ve (COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini baskılamak suretiyle etki gösterdiği düşünülmektedir. COX-1 sadece endoplazmik retikulumda; COX-2 ise % 80-90 membran çekirdeğinde kalanı ise endoplazmik retikulumda, golgide ve sitoplazmada bulunur. İbuprofen, suda çok az çözünürken ($<1\text{ mg/ml}$), metanol, etanol ve aseton gibi organik çözücülerde kolay çözünmektedir. Romatizmal, sırt, baş, diş, kas, soğuk algınlığı ve ateşin düşürülmesi sebebiyle sıkça kullanılabilir. İbuprofenin büyük bir bölümü karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve alınan dozun % 10'dan daha azı değişmeden vücuttan idrarla dışarı atılır (Başar, H.M., 2006).



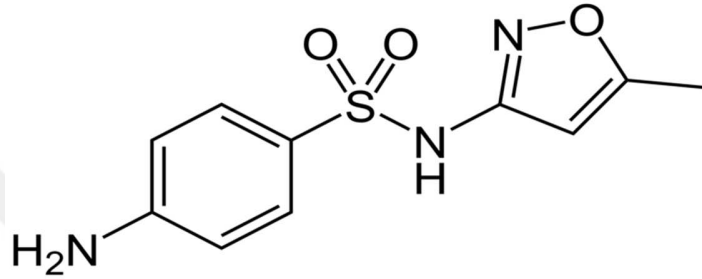
Şekil 2.2: Ibuprofen yapısı (Kelly vd., 1999; Lau vd., 2011).

2.4.3 Sülfametoksazol

Sülfametoksazol, sülfonamid grubuna aittir ve en çok tercih edilen antibiyotik maddelerden birisidir. Etki süresine göre, orta etki süreli bir antibiyotik olarak sınıflandırılır. Kimyasal ismi 4-amino-N- (5-metiloksazol-3-il)-benzensülfonamid'dir

(Şekil 2.3). Kapalı formülü $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ ve molekül ağırlığı da 253.3 g/mol'dür (Budavari vd., 1996).

Beyaz veya sarımsı beyaz renkte, kokusuz, kristal tozdur. pKa'sı 5.6'dır. Kloroform ve eterde çözünmez. Fakat suda çok az, etanolde 1:50, asetonunda 1:30 oranlarında çözünme göstermektedir. Alkali hidroksit çözeltilerinde ise iyi derecede çözünür (Kaya vd., 2007).



Şekil 2.3: Sülfametoksazol molekül yapısı (Connor, 1998).

İlaçlarda sülfametoksazol + trimetoprim karışımı (ko-trimoksazol) halinde kullanımı oldukça yaygındır. Trimetoprim ile birlikte kullanıldığında yüksek bir sinerjistik bakterisit etki oluştururlar ve birçok gram (+) ve gram (-) bakteriyi etkilerler yani spektrumu çok geniştir (Connor, 1998).

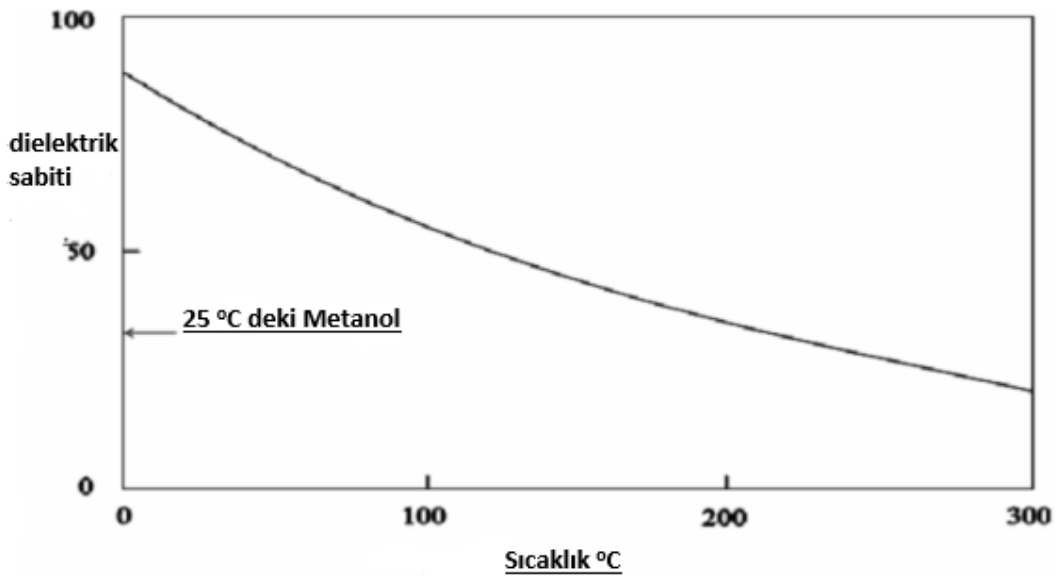
Bakteriyostatik etkilidir. Özellikle idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere, enfeksiyon tedavisi uygulamalarında kullanılır. Sülfametoksazol ağızdan alındıktan sonra sindirim kanalından yavaş yavaş emilir ve vücuttan da yavaş atılır (Altıntaş ve Yarsan, 2009). İlaç plazma proteinlerine % 60-70 arasında bağlanır. Yüksek oranda asetillenmeye (% 30-70) maruz kalır. Vücuttaki asetille metaboliti, serbest ve glukronid şeklinde idrarla terk eder; idrarla atılan değişmemiş ilaç oranı ise artar (Booth ve McDonald, 1988; Adams, 2001).

2.5 Subkritik Su Ve Özellikleri

Suyun kritik sıcaklığı 374 °C'dir. Oda koşullarında su kritik sıcaklığın ve kritik basıncın altında sıvı faz halinde bulunmaktadır. 100 °C'nin üzerinde sıcaklığa sahip olmasına

rağmen basıncın artırılması sebebiyle sıvı fazda bulunan suya subkritik su denir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda subkritik su diğer organik çözücülerin yerine kullanılmaktadır. Subkritik su ile yapılan çalışmaların çoğu 100 °C ile 250 °C arasında yapılmaktadır. Düşük sıcaklıklardaki su yüksek sıkıştırılabilirliğe sahip değildir ve orta basınçlarda daha az etkiye sahiptir. Aşırı ısıtılmış suda çözünürlük değişmektedir.

Sıcaklığın yükselmesiyle su molekülleri arasındaki hidrojen bağı bozunur ve suyun fiziko kimyasal özellikleri değişmektedir. Yüksek sıcaklıklarda suyun dielektrik sabiti azalır, bu durumda organik maddelerin çözünürlüğü artar ve su oda şartlarında çözemediği bileşikleri çözebilme özelliği kazanmaktadır. 205 °C sıcaklıkta suyun dielektrik sabiti metanol ile aynıdır. Bu nedenle 100 °C ve 205 °C arasında, subkritik su, su-metanol karışımı gibi davranış sergilemektedir (Şekil 2.4) (Clifford, 2002).



Şekil 2.4: Suyun dielektrik sabitinin sıcaklıkla değişimi (Clifford, 2002).

İkinci olarak oda şartlarında düşük çözünürlüğe sahip bir bileşik yüksek pozitif entalpiye sahip olmaktadır. Bu durumda sıcaklık artışı ile çözünürlük de değişmektedir. Subkritik suda yüksek çözünürlük gösteren bileşikler sık sık polarizlenebilir. Bu bileşiklere örnek olarak aromatik bileşikler ya da çok polar karaktere sahip olan bileşikler gösterilebilir.

Kritik sıcaklık 374 °C (647 K) ve kritik basınç 217,5 atm (22 MPa) üzerinde suyun bazı

özellikleri değişmektedir. Süperkritik suda H-bağı bozunması nedeniyle yoğunluk ve viskozite azalır. İyonlaşma sabitide sıcaklığa bağlıdır. Süperkritik suda iyonlaşma sabiti azalır. Saf suyun dielektrik sabiti 78.460 iken süperkritik suyun 3.530 dur (Gizir vd., 1998). Sıcaklığın yükselmesiyle dielektrik sabitinin azalması suyun organik maddeler için çözücü özelliğini yükseltir. Dielektrik sabiti basınç değişiminden pek etkilenmez. Suyun kritik noktasında organik maddeler ve oksijen yüksek bir çözünürlüğe sahip olduğundan, reaksiyon şartlarında organik maddeler, oksijen ve su tek faz halindedir.

2.6 Subkritik Su Oksidasyonu

Subkritik su oksidasyonu, organik bileşiklerin yüksek sıcaklıkta (398-593 K) ve basınç altında (0.5-20 Mpa) sulu fazda oksidasyon işleminden oluşur. Oluşan oksidasyonda farklı katalizörlerin kullanılması reaksiyon hızını önemli derecede arttırmaktadır. Zararlı organik bileşikler ve mikro kirleticilerin CO₂ ve H₂O gibi zararsız anorganik bileşiklere dönüşümü subkritik su oksidasyonu ile mümkün olmaktadır.

Subkritik su oksidasyonun da, oksitleyici olarak çoğunlukla suda çözülmüş oksijen veya hidrojen peroksit, potasyum permanganat ve klor oksit gibi oksitleyicilerde kullanılır. Subkritik su oksidasyonu şartlarında (398-593 K ve 0.5-20 MPa) oksijenin su içerisindeki çözünürlüğünün artması ve suyun çok iyi bir ısı transferi sağlaması, bileşiklerin oksidasyonu için mükemmel bir ortam meydana getirmektedir. Subkritik su oksidasyonu heterojen gaz-sıvı sisteminde oluşmakta ve sırasıyla şu adımlardan oluşmaktadır.

1. Oksijenin gaz fazından sıvı gaz ara fazına transferi
2. Sıvı-gaz ara fazında çözülmüş oksijenin ana çözeltiye transferi
3. Çözülmüş oksijen ve kimyasal madde arasındaki tepkimeler

Subkritik su oksidasyonu yakma işlemi için çok seyreltik, biyolojik parçalanma için ise genelde toksik olan organik atıklar içeren suların temizliğinde kullanılmaktadır. Oksidasyonda, organik bileşiklerin büyük bir çoğunluğu stokiometrik olarak yükseltgenmektedir; karbon karbondioksit, hidrojen suya, halojenler halojenürlere, sülfürler sülfat, fosfor fosfata, azot ise amonyak veya elementel azota dönüşmektedir.

Uzun zincir yapısına sahip molekül bileşikler ise farklı ara ürünlere dönüşmekte fakat bu ara ürünler kararlı olmamakta, daha sonra son ürünlere yükseltgenmektedir (Gloyne, Li, L., 1991).

Subkritik su oksidasyonu üzerine yapılan çalışmalar, tepkimenin birinci dereceden bir hız denklemine sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır.

$$dc/dt=-kc \quad (2.1)$$

bu eşitlikte, t reaksiyon süresini, k reaksiyon hız sabitini ve c oksitlenen maddenin yoğunluğunu ifade etmektedir. Subkritik su oksidasyon hızı sıcaklığa önemli ölçüde bağlı olmakla birlikte, basınç değişimine karşı aşırı duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

2.7 Kimyasal Oksidasyon Prosesi

Su ve atık su uygulamalarında “oksidasyon”, oksijen, ozon, hidrojen peroksit ve sodyum hipoklorit gibi oksitleyici kimyasalların kullanılması sonucu kirleticinin daha oksijenli bir forma dönüştürülmesi işlemine verilen genel addır (Eckenfelder, 1989; Birgül, 2006).

Kimyasal Oksidasyon Prosesi, endüstriyel atık sularının arıtımında, içme suyunun dezenfeksiyonunda, dezenfeksiyona dayanıklı mikroorganizmaların gideriminde, yeraltı ve yüzeysel suların arıtımında, atık suların yeniden kullanımında, pestisitler, endokrin bozucu kimyasallar, farmasötikler ve biyotoksinler gibi mikrokirleticilerin, biyolojik olarak zor ayrışan/ayrışmayan bileşiklerin oksidasyonunda veya mineralizasyonunda, ultra saflıkta su üretiminde, evsel ve endüstriyel çamurların minimizasyonunda, sızıntı sularının arıtımı gibi pek çok alanda uygulanmaktadır (Parsons vd., 2004).

Kimyasal oksidasyon prosesi; kimyasal türler arasında elektronların transferine dayanır. Bu proses indirgenme yükseltgenme işlemi olarak da bilinir. Kimyasal oksidasyonun amacı, su içerisinde bulunan organik maddelerin oksidatif olarak parçalanması için hidroksil radikallerinin (OH•) üretilmesi prensibine dayanır. Bunun yanı sıra oksidasyon yan ürünlerini kendiliğinden parçalanabilir hale getirirken, aynı zamanda toksik ve kalıcı özellikteki organik maddeleri zararsız son ürünlere kadar dönüşmelerini sağlayabilmektedir. Kimyasal oksidasyon işleminde genellikle klor, potasyum

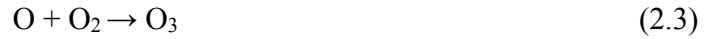
permanganat, ozon ve hidrojen peroksit gibi spesifik oksitleyiciler oksidant olarak kullanılır. Çizelge 2.1'de oksidasyonda kullanılan oksidantların potansiyelleri verilmiştir (Lorraine ve Glaze, 1992).

Çizelge 2.1: Önemli oksidasyon ajanlarının oksidasyon potansiyelleri.

Oksidant	Oksidasyon Potansiyeli (eV)
Flor	3,0
Hidroksil radikali	2,8
Ozon	2,1
Hidrojen Peroksit	1,8
Potasyum permanganat	1,7
Klor dioksit	1,5
Klor	1,4

2.7.1 Ozon

Ozon (O₃), oksijenin üç atomlu bir allotropudur. Fosfor ve Kükürt dioksiti andıran kendine has keskin bir kokusu vardır. Mavimsi renge sahiptir. Normalde gaz halindedir. Ozonun sudaki çözünürlüğü ve kararlılığı, ozonun sıcaklığına, pH ve kısmi basıncına bağlıdır. Kararsız bir madde olan ozon havanın oksijeninden meydana gelir. Meydana gelen radikal maddeler havanın oksijeni ile reaksiyona girer ve ozon molekülünü oluşturmaktadır (Aydın, 2002).



Ozon yüksek aktiviteye ve oksitleme gücüne sahip olduğundan, içme suyu dezenfeksiyonunda, biyolojik olarak parçalanabilirliği zor olan bileşiklerin gideriminde ve organik madde kontrolünde kullanılmaktadır. Renk gideriminde de kuvvetli oksidant

olan ozon ve ozonla birlikte ultraviyole ışığı kullanılarak yüksek verim elde edilebilmektedir.

2.7.2 Potasyum permanganat

Potasyum permanganat kristal halde, kullanımı kolay ve suda % 5 oranına kadar çözünen bir bileşiktir. En önemli mangan bileşiklerinden biri olan potasyum permanganat yüksek derecede kuvvetli bir oksitleyici ajandır. Klora göre daha güçlü bir oksidanttır. Potasyum permanganat; metal temizleme, serpileme ve agartma proseslerinde oksidant olarak, dezenfektan olarak ayrıca çiçek ve meyvelerin tazeliğini korumak için kullanılır. Bunlarla birlikte tat ve koku giderimi için de su arıtma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Raveendran vd., 2001).

2.7.3 Klor

Hem dezenfektan madde hem de oksidanttır. Klor inorganik bir bileşiktir. Organik maddelerle oksitlendiği zaman klorlu organik maddeler oluşmaktadır. Klorlu organik maddeler toplam halojenli maddeleri oluşturur. Toplam halojenli maddeler kanserojen özellik taşıyan bileşiklerdir. Klorun başlıca bileşikleri (Cl_2), sodyum hipoklorit ($NaOCl$), hipoklorit ($HOCl$) ve klordioksittir (ClO_2).

Sodyum hipokloritin sudaki reaksiyonları aşağıdaki gibidir (Aydın, 2002);



Klor biyolojik olarak arıtılacak atık suya uygulandıktan sonra, sudaki KOİ yükünü düşürür ve toksik etki meydana getirir. Bu yüzden içme suyu dezenfeksiyonunda ve organik madde kontrolünde kullanılır.

2.7.4 Hidrojen peroksit (H_2O_2)

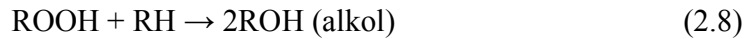
Islak hava oksidasyonu şartlarında oksijen yerine hidrojen peroksit kullanıldığı zaman yöntemin adı Islak Peroksit Oksidasyonu adını almaktadır. Yüksek sıcaklıklarda

hidrojen peroksitin degradasyonu sonucu meydana gelen serbest radikallerin hızlı oksidasyonlarda büyük rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Hidrojen peroksit çözeltisi yüksek sıcaklıkta öncelikle tersinmez bir şekilde su ve oksijene dönüşür, sıcaklığın yükselmesiyle oksijen reaktif duruma gelir ve su içerisindeki organik maddeler ile reaksiyona girer. Islak hava oksidasyonu ve süperkritik su oksidasyon sistemlerinde hidrojen peroksit kullanımının avantajı, oksidant olarak sisteme oksijenden daha kolay bir şekilde verilmesi ve yine sulu fazdaki reaksiyonlar için iyice karışabilmesidir. Islak Peroksit yöntemi ile organik maddelerin parçalanması 3 aşamadan oluşabilmektedir:

1. OH radikal oluşumu: Hidrojen peroksit bozunduğu zaman hidroksil radikali oluşturur. Hidrojen peroksitin bozunması genelde metal rektörün yüzeyinde veya kullanılıyorsa ortamdaki homojen-heterojen katalizör yüzeyinde gerçekleşmektedir.



2. Zincir reaksiyonları ve organik bileşiğin oksidasyonu: Bu aşamada hidroksil radikali yardımıyla organik madde daha az küçük bileşiklere zincir reaksiyonu ile oksidasyon gerçekleşir.
3. Final Reaksiyon: Zincir reaksiyonu ortamda hidroperoksit oluştuğunda sonlanır ve oluşan hidroperoksit organik madde ile reaksiyona girerek alkol meydana gelir veya hidroperoksit ketona dönüşerek daha sonra aside parçalanır.



Bu yüzden hidrojen peroksit oksijene alternatif bir oksidant olarak atık suların temizlenmesi amacıyla bazı çalışmalarda kullanılmıştır. Hidrojen peroksit, klor, potasyum permanganat ve klordioksitten güçlü olan bir oksidanttır ve ortamda bir katalizör varlığında reaktivitesi flordan sonra gelen hidroksil radikaline dönüşmektedir.

Subkritik su degradasyonu ile kısa zamanda ilaç etken maddelerinin degrade oldukları ve son ürüne kadar parçalanmaya başladıkları tespit edilmiştir. Subkritik su ortamı yüksek sıcaklıkta işlem gerektiren bir proses olduğundan dolayı, bu şartlarda kullanılan

oksidant (H_2O_2) ayrışarak $OH\bullet$ radikaline dönüşmekte ve hedef moleküllerin hızlı bir şekilde parçalanmasına olanak tanımaktadır (Bishop vd., 1968).

2.8 Yanıt Yüzey Yöntemi (Response Surface Methodology, RSM)

Günümüzde bilgisayar, yazılım, istatistik ve uygulamalı matematik alanlarındaki gelişmeler, kimya alanında, özellikle de analitik kimyada kompleks sistemlerin çözümü için kemometri adı verilen yeni bir disiplinin doğuşuna neden olmuştur (Dinç, E., 2007). Bu gelişmeler, analitik kimya ve komşu branşlardaki araştırmacılara, analitik problemlerin çözümünde yeni olanaklar sağlayan çok boyutlu ve çok değişkenli parametrelerin kullanıldığı kemometrik yöntemlerle yeni çalışma alanları doğurmuştur. Kemometri, istatistik ve matematik ile birlikte bilgisayar kullanarak kimyasal verilerin işlenmesini kapsayan bir kimya disiplini. Kemometri, kimyasal analizlerde, kimyasal verilerden gerçek bilginin ekstraksiyonunu veya saklı bilgilerin açığa çıkarılmasına olanak tanıyan güçlü bir araçtır. Bu kemometrik yöntemlere rağbet edilmesi, kimya ve de analitik kimyada kompleks numunelerin analizinde hızlı, doğru, kesin ve güvenilir sonuçlara ulaşmak için esnek ve çok yönlü çözümler sunmasına bağlanabilir. Yüksek verimli deneysel çalışmalar, deneysel tasarım ve kantitatif değerlendirme yöntemlerine dayanır. Deneysel tasarım ve kantitatif değerlendirmeler matematiksel modeller veya tasarımlar vasıtasıyla başarılabilir (Dinç, E., 2007; Montgomery, 1996).

Yanıt yüzey yöntemi (RSM), temel bilimler ve mühendislik prosesleri ile ilgili problemlerin çözülmesinde araştırmacılara yardımcı olan matematiksel ve istatistiksel metotların kullanıldığı bir tasarımdır. Yöntemin en yoğun uygulamaları çok sayıda değişkenin sistemin davranışını etkilediği endüstriyel araştırmalarda olmuştur. Bu yöntemde reaksiyon verimi, üretim maliyeti gibi nitelikler cevap olarak adlandırılır. Genellikle sürekli çalışan sistemlerde ölçülen cevaplar sistemin çok önemli işlevini temsil eden değişkenlerdir. Cevap üzerinde etkisi olan sisteme girilen bağımsız değişkenler ise araştırmacının kontrolündedir. Deneysel strateji, matematiksel yöntemler ve istatistiksel yaklaşımların bir arada değerlendirildiği yanıt yüzey yöntemi incelenen sistem üzerinde etkili deneysel araştırmaların yapılmasını sağlar. Yöntemde bir araştırmacı X_1, X_2, X_3, X_k bağımsız değişkenlerine bağlı olan (Y) cevabını içeren bir

sistemle ilgilenmekte ve sistemde yer alan X'ler kendisi tarafından deneysel hatalarla birlikte kontrol edilmektedir. Örneğin, araştırmacı bir kimyasal reaksiyonun verimi (Y) ile ilgileniyorsa verim reaksiyon sıcaklığına (X₁), reaksiyon basıncına (X₂), girenlerin derişimine vb. bağılı olabilir (Montgomery, 1996; Brereton, 2003; Körbahti, 2007). Genellikle bu ilişki Eşitlik 2.10 ile ifade edilir:

$$Y=f(X_1, X_2, \dots, X_n) + \varepsilon \quad (2.10)$$

Genelde f fonksiyonu öngörülemez ve çoğu zaman çok karmaşıktır. Yanıt yüzey yönteminin başarısı, f fonksiyonunu bağımsız değişkenleri kullanarak yaklaşımla düşük dereceli polinom olarak belirleyebilmesidir. Örneğin, fonksiyon tasarım değişkenleriyle yaklaşık olarak lineer değişiyorsa Eşitlik 2.11 ile belirlenir;

$$Y= \beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ii} X_i^2 + \sum \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon \quad (2.11)$$

Yanıt yüzey yönteminin amacı bir prosesin gelecekteki cevabını tahmin edebilmek için öncelikle uygun bir yaklaşım fonksiyonu elde etmek ve bağımsız değişkenlerin en iyi cevabı veren optimum değerlerini belirlemektir. Problemin optimizasyon aşamasında cevabı maksimize eden X₁, X₂, X_n değerleri belirlenir. Yüksek verim elde edilmek istenen kimyasal proseslerde bu geçerlidir, ancak yanıt yüzey prosedürleri araştırmacının sistemin veya prosesin mekanizmasını anlamasını sağlamak amacıyla kullanılamaz. Yöntemin amacı daha çok optimum çalışma parametrelerini belirlemek veya değişkenlerin belirli işletim koşulları altında en uygun çalışma bölgesini saptamaktır. Sonuç olarak yanıt yüzey analizinin amacı bir sistemdeki tasarım noktaları ve değişken seviyeleri ile ilgili sorulabilecek soruları cevaplamaktır (Montgomery, 1996; Brereton, 2003; Körbahti, 2007).

2.8.1 Deneysel tasarım

Deney tasarımı ilk olarak 1920'lerde tarımda verimlilik incelemelerinde R. A. Fisher ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde deney tasarımı kalite geliştirmede, parametre optimizasyonu ve süreç gelişimini elde etmek için kullanılabilir (Şirvancı, 1997). Ürünlerin kalitesini ya da işlevsel süreci etkileyen bağımsız

değişkenler, tasarım değişkenleri ve gürültü değişkenleridir. Bu bağlamda yöntemin mantığı, gürültü değişkenlerinden etkilenmeyen tasarım değişkenlerinin, cevap değişkenleri üzerine etkilerini belirleyerek çıktıların gözlenmesi ve analiz edilebilmesidir (Montgomery, 2005).

Doğada her olay bir ya da birden çok etkenin etkisi ile gerçekleşmektedir ve bu durum deneyi daha da karmaşık duruma getirebilmektedir. Bağımlı değişken üzerinde istenmeyen etkenlerin etkisini ortadan kaldırma ya da bunları denetim altında tutabilmek uygulamada çok zorlaşmaktadır. Deney tasarımı bu sorunlara yanıtlar arayan bir yöntemler topluluğudur (Muluk vd., 2009).

2.8.2 Cevap yüzeyleri

Cevap yüzeyi yöntemi, bazı etkenlerin değerlerinin, cevap değişkeni üzerindeki etkisini ortaya koymak ve etken değerlerinin kombinasyonları arasından cevap değişkenini maksimum (ya da minimum) yapan değeri (değerleri) bulmak amacıyla kullanılır. Bu yöntem cevap ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin tanımlanması için kullanılan bir dizi matematiksel ve istatistiksel teknikten oluşmaktadır. Bu teknikler işlemdeki bağımsız değişkenlerin (etkenlerin) tek başına ya da kombinasyonlu olarak cevap üzerindeki etkilerini araştırır. Cevap yüzeyi yönteminde ilk adım cevap değişkeni üzerinde etkisi olduğu düşünülen etkenleri yani bağımsız değişkenleri belirlemektir. Bu adımdan sonra, cevap yüzeyi yönteminde deney tasarımı, regresyon modelleme ve optimizasyon teknikleri içiçe kullanılır (Baş ve Boyacı, 2007).

Cevap Yüzey Yöntemi ilk olarak Box ve Wilson tarafından endüstriyel deneyler için geliştirilmiştir. Box ve Wilson'dan önceki çalışmalarda genel olarak modelleme çalışmaları üzerinde durulmuştur. İlgilenilen alan cevap yüzeyleri değil cevap eğrileri olmuştur. Cevap eğrileri ilk olarak bitki ve hayvanların büyümelerini göstermek için büyüme eğrileri yerine kullanılmıştır. Daha sonraki yıllarda Mead ve Pike (1975) tarafından ziraat ile ilgili çalışmalarda, Carter, Wampler ve Stablein (1983) tarafından tıbbi çalışmalarda ve Vining ve Myers (1990) tarafından süreç dışı kalite kontrolünde kullanılmıştır.

2.8.3 Tasarım çeşitleri

Deneysel çalışmaların tasarlanmasında ve optimizasyonunda kullanılan tasarım türleri uygun bir yazılıma sahip paket programlar yardımıyla oldukça anlaşılır ve kolay hale gelmiştir. Söz konusu yazılımların bünyesinde oldukça fazla sayıda ve ihtiyaçta göre düzenlenmiş yanıt yüzey yöntemleri mevcuttur. Bunlardan bazıları; faktöriyel tasarım, merkez kompozit tasarımı, Box-Behnken tasarımı, 3 düzeyli tasarım, hibrid tasarım, bir faktör tasarımı, pentagonal tasarım, hegzagonal tasarım, D-Optimal tasarım, kullanıcı tanımlı tasarım vb. şeklinde sıralanabilir (Montgomery, 2001; Laciz, 2004; Antony, 2003).

Söz konusu tasarım yöntemlerinden hangisinin ihtiyacı karşılayacağı hususu önemli olup araştırmacının yapacağı çalışma konusuna hakim olması ile yakından ilgilidir. Çünkü çok çeşitli tasarım yöntemleri mevcut olup bunların tasarım kriterleri ve uygulama alanları farklılık göstermektedir. Örneğin, CCD (Merkez Kompozit Tasarımı) yöntemi kullanıcıya ana tasarım noktaları dışında da deneysel çalışma imkânı sağlayarak, parametreler arasındaki etkileşimin yüksek olduğu araştırmalarda kullanılmasının daha faydalı olduğu düşünülmektedir. Diğer taraftan faktöriyel tasarım yöntemi daha çok parametrelerin ana etkisini belirlemede ve doğrusal bir model denklemi elde edilmesini sağlamaktadır. Box-Behnken yöntemide çok kullanılan tasarımlardan biri olup, sadece ana tasarım noktalarında deneylerin yapılmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada yöntemler arasında en çok kullanılan tasarım çeşidi olan Box-Behnken tasarımı kullanılmıştır.

2.8.3.1 Box Behnken tasarımları

İkinci derece model parametrelerinin tahminlenmesinde kullanılan üç seviyeli tamamlanmamış çok etkenli tasarımlardan, dönersel tasarımların bir çeşidi olan Box-Behnken tasarımları 1960 yılında Box ve Behnken tarafından geliştirilmiştir. Box-Behnken tasarımlarında her bir etken üç düzeye sahiptir. Box-Behnken tasarımları merkezsel bileşik tasarımlara kıyasla daha ekonomik bir tasarım sınıfıdır (Köksoy, 2001). Box-Behnken tasarımlarının avantajlarından bir tanesi küresel bir tasarım olması ve sadece üç düzeyde verilere sahip olmasıdır. Box-Behnken tasarımları, tamamlanmamış bir blok tasarımının uygun bir şekilde iki düzeyli çok etkenli bir tasarımla

birleştirilmesi sonucunda ortaya çıkarlar (şehirlioğlu, 1997).

Özetle Box-Behnken tasarımları, ikinci dereceden modellerin tahminine, ardışık tasarımların kurulumuna, modelin güven eksikliğinin analizine ve bloklara izin verdiği için kullanılan bir cevap yüzeyi tasarımıdır. Box Behnken ve merkezi bileşik tasarımların genel olarak kullanıldığı alanlar ve bunlarla ilgili makaleleri özetleyecek olursak; Biyoloji alanında merkezi bileşik tasarım (CCD) dönersellik ile beraber sunulmuştur. Biyoteknoloji, kimya, kimya mühendisliği, çevre, gıda teknolojileri, imalat ve eczacılık alanlarında her iki tasarım da kullanılmıştır (Tania ve Deborah, 2002).

2.9 İlaç Etken Maddelerin Degredasyonu İle İlgili Yapılan Önceki alışmalar

Son yıllarda analitik metodların gelişmesiyle birlikte, önemli miktarlarda kullanılan ilaç ve benzeri maddelerin yüzeysel sular, yeraltı suları gibi alıcı ortamlarda bulunması, bu maddelerin çevreye taşınmaları ve çevresel etkileri üzerindeki ilginin artmasına sebep olmuştur (Jorgensen ve Halling-Sorensen, 2000).

İlaç etken maddelerin gerek atık sulardan giderimi gerekse degradasyonu adsorpsiyon, koagölasyon, flokülasyon, ozonlama, biyolojik oksidasyon, fenton, elektro-fenton, subkritik su oksidasyonu, gibi ileri oksidasyon metotları olarak adlandırılan metotlarla araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Yapılan literatür taraması sonucu birçok kaynağa ulaşılmıştır. Bunlar genellikle çalışmada kullanılan ilaçların giderim verimleri ile ilgilidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda aynı ilaç türlerinde farklı giderim verimleri elde edilmiştir. Bu farklı giderim verimlerinin görölme nedeninin kullanılan proses ve teknolojilerin, bekletme sürelerinin, iklim ve tesislerin performanslarının farklı olması gösterilmiştir (Ternes, 1998; Stumpf vd., 1999).

Kullanılan birçok tıbbi ilaç klasik atık su arıtma tesislerinde farklı kimyasal yapılarından dolayı bir miktar arıtılabilmekte veya hiç arıtılamamaktadır. Arıtma tesislerindeki ilaçların giderim oranları üzerindeki çalışmalar çoğunlukla giriş-çıkış suyundaki ilaç konsantrasyonlarının ölçölmesi esasına dayanmaktadır. Giderim oranları kullanılan arıtma teknolojisine, hidrolik bekletme süresine, mevsimsel şartlara ve arıtma tesisinin çalışma performansına bağlı olarak büyük değişiklikler gösterebilir (Clara vd., 2004).

Balcıoğlu ve Ötker (2002), tarafından ileri oksidasyon proseslerinin antibiyotiklerin atık sularından gideriminde etkili olduğu araştırmalar sonucunda bulunmuştur. Formülasyon atık sularında tipik konsantrasyonlarda bulunan Sefalosporin grubu, Penisilin grubu ve Kinolon grubu antibiyotik içeren, sentetik olarak hazırlanmış üç farklı atık su numunesinin biyolojik arıtılabilirliğini artırmak amacı ile bu atık suların ozonlama ile kimyasal ön arıtımı incelemişlerdir. Yöntemde H₂O₂ ilavesinin etkisini araştırmak üzere 5 farklı H₂O₂ konsantrasyonunun da çalışılmış (10 mM, 20 mM, 50 mM, 75 mM ve 100 mM) ve çalışmada 20 mM H₂O₂ optimum konsantrasyon olarak bulunmuştur.

Elmolla ve Chaudrhuri (2012), tarafından yaptıkları çalışmada amoksisilin ve kloxacillin adlı antibiyotikleri içeren atık suyun Fenton prosesi ile ön arıtımında işletme koşullarının etkisini incelemişlerdir. Optimum H₂O₂/KOI ve H₂O₂/Fe²⁺ molar oranlarını sırayla 2,5 ve 20 olarak tespit etmişlerdir. Optimum çalışma şartlarında antibiyotiklerin 1 dakikada tamamen bozunduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmanın ikinci kısmında ise Fenton ile arıtılmış atık su ile beslenen ve 239 gün süren ardışık kesikli reaktör farklı işletme şartlarında denenmiştir. 12 saatlik hidrolik alıkonma süresinin (HRT) uygun olduğu tespit edilmiştir.

Clara vd., (2005), tarafından Avusturyada üç tane atık su arıtma tesisinde sekiz farklı ilaç, iki deodorant ve dokuz EDC analiz çalışması yapılmıştır. Ultrafiltrasyon membran biyoreaktörü, atık su arıtma tesislerinden her hangi biriyle birleştirilmiş ve farklı katı bekletme sürelerinde işletilmiştir. Elde edilen araştırmalar sonucunda karbamazepin'in hiçbir arıtma tesisinde giderilemediği fakat bisphenol-A, ibuprofen ve bezafibrat'ın yaklaşık olarak % 90 oranında giderildiği tespit edilmiştir. Diklofenak'ın gideriminde üç tesisden birinde % 70 giderim varken diğer iki tesisde hiç giderim meydana gelmemiştir. İki tesisde giderim olmamasının nedeni araştırmacılar tarafından açıklanamamıştır.

Jennings, Bryson ve Gibson (2002), tarafından yaptıkları çalışmada olefinleri doymuş hidrokarbonlara indirgemişlerdir. Reaksiyonlar 300 °C sıcaklıkta ve 1200-1300 psi basınçta 316 paslanmaz çelik reaktörde gerçekleştirilmiştir. Katalizör olarak % 10 Pd/Cd kullanılmıştır.

Çokay ve Şengül (2006), yaptıkları çalışmada sentetik atık sularda toplam organik karbon (TOK) giderimi ve fenol/2,4-diklorofenol giderim çalışması yapılmıştır. Giderim verimini yükseltmek için UV ve UV/H₂O₂ kullanılmış, hidrojen peroksitin UV kombinasyonu ile gerçekleştirilen denemelerin doğrudan UV yöntemine göre daha etkili olduğunu tespit ederek, bu kombinasyonun gerek degradasyon gerekse mineralizasyon verimi, fenol için 15 mM H₂O₂ ve 0.27 mM Fe⁺² dozlarında % 89, 2.4-diklorofenol için 7.5 mM H₂O₂ ve 0.014 mM Fe⁺² dozlarında % 100 olarak tespit edilmiştir. Fenton yöntemi ile atık sulardaki giderimin tamamlanması için 120 dakika gibi bir reaksiyon süresi gerekirken foto-Fenton yöntemi ile tam parçalanmanın gerçekleşmesi için 2,5-5 dakika arasında bir sürede gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Perez-Moya vd. (2010), yaptıkları bu çalışmada antibiyotik olan sulfamethazinin atık suda giderimi yapılmıştır. Deneyde kullanılan parametreler 50 mg/L başlangıç konsantrasyonunda, ortam pH değeri 3 olan, 600 mg/L H₂O₂ ve 50 mg/L Fe⁺² derişimindeki Fenton prosesi kullanılarak 2 dakikalık sürede tamamen giderim çalışması yapılmıştır.

Zwiener ve Frimmel (2000), tarafından yapılan bir çalışmada yüzeysel sularda evsel atık sulardan, ilaç üretim tesislerinden, tarım alanlarından, insan ve hayvanların metabolik artıklarından kaynaklanan ilaç kirleticileri tespit edilmiştir. Çalışmada sularda en fazla bulunan İbuprofen, Diklofenak (ağrı kesici) ve Klofibrik asit (lipid düşürücü) gibi maddelerin oksidasyonu incelenmiştir. Deneylerde oksidasyon mekanizması olarak O₃ ve O₃/H₂O₂ prosesleri kullanılmıştır. Çalışmada ozon kullanımı ile sadece Diklofenak'ın yüksek verimde giderimi sağlanmıştır. O₃/H₂O₂ prosesinin uygulanmasında giderim artmıştır. O₃/H₂O₂ = 1 mg/L / 0,4 mg/L oranında uygulanması sonucu Klofibrik asit ve İbuprofen konsantrasyonlarında, yaklaşık olarak % 50 giderim sağlandığı, Diklofenakın tamamen ayrıştığı görülmüştür. O₃/H₂O₂ = 3,7 mg/L / 1,4 mg/L oranında uygulanması sonucu ise Klofibrik asit ve İbuprofen konsantrasyonlarında % 90 giderim sağlanmıştır.

Ali vd., (2016), İbuprofen ilaç etken maddesinin sudan giderimi kompozit demir nanoadsorbanı kullanılarak yapılmıştır. Kompozit demir nanoadsorban yeşil teknoloji ile

hazırlanıp karakterize edilmiştir. Deneyde kullanılan parametreler (konsantrasyon (60 µg/ L), temas süresi (30 dk), pH (7.0), adsorban miktarı (1.0 g), sıcaklık (25.0 ° C)) ve nanoadsorban ile sudan % 92 oranında ibuprofen giderimi yapılmış ve desorpsiyonun kolay olması adsorbanın tekrar kullanılabilir olduğunu göstermiştir. Çalışmada kullanılan bu yöntemin hızlı, çevre dostu ve ucuz olduğu yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir.

Joss vd., (2005)'de yaptıkları atık su arıtma tesislerinde 7 ilaç ve 2 kozmetik bakım ürününün giderimini çalışması yapılmıştır. Yapılan çalışmada ilaçların gideriminin büyük olasılıkla biyolojik ayrışma sonucu gerçekleştiği ve giderim oranlarının ilaça göre değiştiği ve ilaçların yapısı ile giderim verimleri arasındaki ilişkinin tespit edilemediği bildirilmiştir. Yapılan çalışmada kullanılan ilaçlardan ibuprofenin % 90 oranında, naproksenin % 50-80 arasında, diklofenak'ın ise % 20-40 arasında deney sürelerine bağlı olarak giderildiği yapılan çalışmalar sonucunda bulunmuştur.

Vieno vd., (2006)'da yaptıkları çalışmada içme suyu arıtımında farmasötiklerin giderimini ve koagülasyonun etkilerini araştırmışlardır. Farklı pH değerlerinde alüminyum ve demir sülfat koagülant olarak kullanılmış ve 4 adet farmasötik madde (Diklofenak, Bezafibrate, Karbamazepin ve Sülfametoksazol) çalışılmıştır. Sonuçta % 77'ye varan giderim elde edilmiştir.

Zheng vd., (2013), γ -ışınlama ile sulu çözeltilerdeki sulfametoksazolün degradasyonu üzerine çalışma yapmışlar ve sulfametoksazol'un başlangıç konsantrasyonu, çözelti pH'sı ve çeşitli katkı maddelerinden ((H₂O₂ (Hidrojen Peroksit), CH₃OH (Metanol), hümik asit ve tiyoüre)) oluşan değişkenlerin parçalanma üzerine etkilerini araştırmışlardır. Eklenen CH₃OH, % 0.9 H₂O₂ ve tiyoüre gibi katkı maddeleri sulfametoksazolün parçalanma etkinliği önemli ölçüde inhibe ederken, hümik asit veya % 0.3 H₂O₂ eklenmesi sulfametoksazolün parçalanmasını arttırmıştır. Parçalanmanın nötr veya alkali ortamdaki daha çok asidik şartlarda gerçekleştiği belirtilmiştir.

Atık su iyileştirmede ultrason (US) dalgalarının kullanılması umut verici sonuçlarıyla dikkat çekmiştir. Mendez-Arriaga vd., (2008), tarafından yapılan çalışmada suda bulunan ve yaygın olarak kullanılan dirençli ilaçlardan ibuprofenin (IBP)

degradasyonuna ultrason işlemindeki çeşitli parametrelerin etkisi değerlendirilmiş ve sonikasyon (300 kHz) altında uygulanan ultrason gücü, çözülmüş gaz, pH ve Ibuprofen başlangıç konsantrasyonu gibi parametreler incelenmiştir. Ultrasonda, 30 dakika içinde Ibuprofen degradasyonu % 30'dan % 98'e kadar artış göstermiştir. En uygun parçalanma asidik pH'da gerçekleşmiştir ve Ibuprofen'nin tamamen parçalandığı belirtilmiştir.

Kafeik asit, 160-240 °C aralığında ve 5 MPa sabit basınçta subkritik su şartları altında sürekli boru şeklinde bir reaktör içinde bozunmaya tabi tutulmuştur. Kafeik asit bu sıcaklıklarda hızla bozunmuş; oluşan ana ürünler (hidroksitrosol, protokateşuik aldehit ve 4-vinilkatekol) sıvı kromatografisi-DAD/MS ile tespit edilmiştir (Khuwijişjaru vd., 2014).

Ternes vd., (2002), tarafından içme suyunda Karbamazepin, Diklorofenak Bezafibrat ve Klofibrin asit gibi ilaçların giderim çalışması yapılmıştır.Çalışmada 5 mg/L ozon konsantrasyonunda % 90'ın üzerinde Karbamazepin ve Diklorofenak giderimi sağlanmış. 1,5 mg/L ozon konsantrasyonunda % 50 bezafibrat giderimi sağlanırken, 3 mg/L ozon konsantrasyonunda klofibrin asitin hala sabit olduğu görülmektedir. Klofibrin asit hariç, ozonlama prosesi bu bileşiklerin sudan gideriminde oldukça etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiştir.

Martinez vd., (2003), KOİ değeri oldukça yüksek (362000 mg/L) ilaç atık suyuna ön arıtma olarak Fenton prosesini uygulamışlardır. Fe⁺² iyonları ve H₂O₂ konsantrasyonları ile giderimde % 56,4 verim elde etmişlerdir. Fe⁺² iyonları ve H₂O₂ konsantrasyonları yanında sıcaklığın da giderim üzerinde az da olsa pozitif etki yarattığı gözlenmiş, KOİ gideriminin % 90'ının ilk 10 dakika içinde gerçekleştiği saptanmıştır. Fenton prosesinin ilaç hammaddesi üreten endüstrilerin atık sularına ön arıtma olarak uygulanabilecek bir yöntem olduğunu belirtilmiştir.

Caviglioli vd., (2002), oksidasyon ve fotodegradasyona duyarlı olan Ibuprofenin, oksidatif ve termal parçalanmalarını incelemişlerdir. Yapılan işlemlerde 13 parçalanma ürünü elde edilmiş ve bunlardan 7 tanesi (hidratropik asit, 4-etilbenzaldehit, 4- (1-karboksietil) benzoik asit, 1- (4-izobütilfenil) -1-etanol, 2-[4- (1-hidroksi-2-

metilpropil) fenil] propanoik asit, 1-izobütül-4-vinilbenzen, 4-izobütülfenol) daha önce hiç rapor edilmemiştir ve elde edilen tüm parçalanma ürünlerini belirlemek için, RP-HPLC yöntemleri ve GC-MS prosedürü kullanılmıştır.

Malato vd., (2002), suda çözünebilir özellikteki 4 çeşit pestisidin TiO_2 ile heterojen fotokataliz ve homojen Foto-Fenton prosesleri ile arıtılabilirliğini incelemiştir. Bu pestisitlerin arıtılmasında Foto-Fenton prosesinin TiO_2 'e göre daha hızlı ve etkili bir arıtma yöntemi olduğunu bulmuşlardır. Foto-Fenton prosesinin yüksek toksik ve kalıcı bileşiklerin biyolojik arıtmaya verilmeden önce ön arıtımı için etkili bir yöntem olduğunu kanıtlamışlardır.

Alaton ve Doğruel (2004), çalışmalarında penisilin üreten fabrikanın atık suyuna ön arıtma olarak ileri oksidasyon proseslerini (O_3/OH^- , H_2O_2/UV , Fe^{+2}/H_2O_2 , Fe^{+3}/H_2O_2 , $Fe^{+2}/H_2O_2/UV$, $Fe^{+3}/H_2O_2/UV$) uygulamışlardır. Penisilin aktif maddesini içeren atık sulara, sırasıyla foto-fenton ($pH=3$, $Fe^{+2} : H_2O_2$ molar oran = 1:20) ardından alkali ($pH=11$ ' de) ozonlama ile ileri oksidasyon prosesi uygulandığında sudaki antibiyotiklerin tamamen elimine edildiğini belirtmişlerdir.

Gürel vd., (1998), tarafından yapılan araştırmada kimyasal sentez ile üretim yapan bir ilaç endüstrisinde Mephenoksalon ve Omeprazol üretiminden ortaya çıkan atık sulara biyolojik arıtma öncesi, organik madde giderimi için kimyasal oksidasyonun etkisi araştırılmıştır. Oksidant olarak $NaOCl$ ve H_2O_2 kullanılmış, kimyasal oksidasyon sonucu Mephenoksalon bulunan atık su numunesinde % 25 Omeprazol bulunan atık su numunesinde ise % 30 oranında toplam organik karbon giderim çalışması yapılmıştır. Parasetamol ve ön oksidasyona maruz kalmış Omeprazol atık sularında biyolojik arıtma sonrası ulaşılan $KOİ$ giderimi % 80 olarak bulunmuştur, fakat Mephenoksalon bulunan numunenin oksidasyondan sonra da biyolojik arıtmaya direnç gösterdiği tespit edilmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Malzemeler

Deneysel çalışmalarda % 30'luk H₂O₂ oksidant olarak kullanılmış ve Merck firmasından temin edilmiştir. İlaç etken maddeleri olarak Kumarin, Sülfametoksazol (SMX) ve İbuprofen (IBP) Sigma/Aldrich'ten (Steinheim, Almanya) satın alınmıştır. Ultra saf su (18.2 MΩ- cm) MilliPore Milli- Q Gradient su arıtma sistemi (Billerica, MA, ABD) kullanılarak hazırlanmıştır.

3.2 Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalarda Berghof Ins.-Heidolph MR Hei-Standard marka yüksek basınç reaktörü kullanılmıştır (Şekil 3.1). Kumarin, sülfametoksazol ve ibuprofen bileşiklerinin subkritik su degradesyonu yüksek basınç reaktöründe gerçekleştirilmiştir. Paslanmaz çelikten yapılmış reaktörün içine, çeliğin katalitik etkisini ve reaktörün korozyonunu engellemek amacıyla, reaksiyonlar cam hücrede gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1: Deneysel çalışmalarda kullanılan yüksek basınç reaktörü.

Yüksek basınç reaktörü kapak ve gövde olarak iki parçadan oluşmaktadır. Ayrıca reaktörün kapak kısmında iç basıncı gösteren bir manometre ve emniyet valfi bulunmaktadır.

Analiz işlemleri ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) ile gaz kromatografisi-kütle spektrometresinde (GC-MS) gerçekleştirilmiştir.

3.3 Yöntem

Deneysel dizayn ve optimizasyon için Yanıt Yüzey Yöntemi (RSM-Response Surface Methodology) kullanılarak, Box-Behnken dizayn yöntemi seçilmiş ve işlemler bu optimizasyona göre gerçekleştirilmiştir.

Kumarin, sülfametoksazol (SMX) ve ibuprofen (IBP) yüksek sıcaklık ve basınçta oksidasyonu ve oksidasyon ürünlerini incelemek amacıyla yapılan deneyler yüksek basınç reaktöründe gerçekleştirilmiştir.

İlaç etken maddesi olarak seçilen moleküllerden kumarin ve sülfametoksazol için 10-100 ppm arası ve İbuprofen için 10-20 ppm arası derişiminde stok çözeltiler hazırlanmış ve daha sonra çalışma koşullarına göre farklı derişimlere seyreltilmiştir. İlaç etken maddelerin yüksek sıcaklıktaki bozunma ve oksidasyonu değişik sıcaklıklarda ve farklı oksidant miktarları kullanılarak incelenmiştir. Oksidant (H_2O_2) miktarı 50-250 mM arası, sıcaklık 100-250 °C ve deney zamanı 15-180 dakika aralığında olacak şekilde degradasyon deneyleri yapılmıştır. İlaç etken maddelerinin degradasyonun ardından bileşiklerin son konsantrasyonları UPLC'de C-18 kolon kullanılarak, kumarin için asetonitril-su (10:90) mobil faz sisteminde, dalga boyu 254 nm de, ibuprofen ve sülfametoksazol için asetonitril-su (40:60) mobil faz sisteminde 270 nm UV dedektör ile gerçekleştirilmiştir. Degradasyonda oluşan parçalanma ürünleri GC-MS ile tayin edilmiştir ve yapıların reaksiyon mekanizma çalışmaları yapılmıştır.

3.4 Analizlerde Kullanılan Kromatografik Yöntemler

3.4.1 Ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC)

Kumarin molekülü subkritik degradasyondan sonra son konsantrasyonu belirlemek için Agilent 1100 model ultra performanslı sıvı kromatografisi (UPLC) yöntemi ile su-asetonitril (90:10) mobil faz sisteminde, dalga boyu 254 nm olacak şekilde UV dedektör ile, ACE C18 marka kolon, ve kolon sıcaklığı 40 °C, akış hızı 1 mL/dk, ve enjeksiyon miktarı 10 µL kullanılarak belirtilen koşullarda degradasyon sonucunda son konsantrasyonlar tespit edilmiştir.

Sülfametoksazol ilaç etken maddesinin degradasyondan sonra son konsantrasyonu Agilent 1100 model ultra performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile tespit edilmiştir. Analiz şartları olarak ACE C-18 marka kolon kullanılmış olup, asetonitril-su (40:60) mobil faz sisteminde, dalga boyu 270 nm olacak şekilde UV dedektör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İbuprofen ilaç etken maddesinin degradasyondan sonra son konsantrasyonu Agilent 1100 model ultra performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile tespit edilmiştir. Analiz şartları olarak ACE C-18 marka kolon kullanılmış olup, asetonitril-su (40:60) mobil faz sisteminde, dalga boyu 270 nm olacak şekilde UV dedektör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.4.2 Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS)

Kumarin, Sülfametoksazol ve İbuprofen için gaz kromatografisi-kütle spektrometresinde (GC-MS) uygulanan kromatografik yöntem şartları, Agilent 7890A serisi gaz kromatografisi-kütle spektrometresinde, HP5-MS kapiler kolon (30 m × 0.25 mm × 0.25 µm) kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak 2 mL/dak'lık akış hızında Helyum gazı kullanılmıştır. Enjektör sıcaklığı 250 °C ve enjeksiyon modu bölmeli (1/5)'dir. Başlangıç kolon sıcaklığı 70 °C'de 5 dakika bekletildi. Sonra kolon sıcaklığı 120 °C'ye kadar 5 °C /dk'lık ısıtma hızında 1 dakika beklenmiştir, 200 °C 'ye kadar 8 °C /dk'lık

ısıtma hızında 5 dakika beklenmiştir, 280 °C'ye kadar 5 °C /dk'luk ısıtma hızında 10 dakika beklenmiştir.

3.5 Deneysel Dizayn ve Optimizasyon

Sülfametoksazol ilaç etken maddelerinin degradasyonu için deneysel dizayn oluşturulmasında Box-Behnken Dizayn yöntemi kullanılmıştır. Deneysel değişkenler ile seviyeleri Çizelge 3.1'de gösterilmiştir

Çizelge 3.1: Sülfametoksazol bağımsız değişkenler için deneysel aralık ve seviyeler.

Değişkenler	Faktör	Aralık ve Seviye		
		-1	0	+1
Konsantrasyon(ppm)	X ₁	10	55	100
Sıcaklık (°C)	X ₂	100	175	250
Zaman (Dakika)	X ₃	30	105	180
H ₂ O ₂ (mM)	X ₄	50	150	250

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_{12} x_1 x_2 + \beta_{13} x_1 x_3 + \beta_{23} x_2 x_3 + \beta_{11} x_1^2 + \beta_{22} x_2^2 + \beta_{33} x_3^2 + \varepsilon \quad (3.1)$$

Çizelge 3.2'de Sülfametoksazol ilaç etken maddelerin degradasyonu için gerekli olan deneysel dizayn modeli gösterilmiştir. Bu deneysel dizayn yöntemine göre toplam 29 deney 3 tekrarlı olarak yapılmakta ve elde edilen sonuçların ortalaması alınarak aşağıda belirtildiği şekilde bir lineer denklem oluşturulmaktadır. Dizayn yöntemi için Design Expert 9.0.1 programı kullanılmıştır.

Çizelge 3.2: Sülfametoksazol için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.

Std	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4
	Konsantrasyon ppm	Sıcaklık °C	Zaman dk	Oksidant mM
1	10	100	105	150
2	100	100	105	150
3	10	250	105	150

Çizelge 3.2 (devam): Sülfametoksazol için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.

4	100	250	105	150
5	55	175	30	50
6	55	175	180	50
7	55	175	30	250
8	55	175	180	250
9	10	175	105	50
10	100	175	105	50
11	10	175	105	250
12	100	175	105	250
13	55	100	30	150
14	55	250	30	150
15	55	100	180	150
16	55	250	180	150
17	10	175	30	150
18	100	175	30	150
19	10	175	180	150
20	100	175	180	150
21	55	100	105	50
22	55	250	105	50
23	55	100	105	250
24	55	250	105	250
25	55	175	105	150
26	55	175	105	150
27	55	175	105	150
28	55	175	105	150
29	55	175	105	150

Ibuprofen ilaç etken maddesinin degradasyonu için deneysel dizayn oluşturulmasında Box-Behnken Dizayn yöntemi kullanılmıştır. Deneysel değişkenler ile seviyeleri Çizelge 3.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.3: Ibuprofen bağımsız değişkenler için deneysel aralık ve seviyeler.

Değişkenler	Faktör	Aralık ve Seviye		
		-1	0	+1
Konsantrasyon(ppm)	X ₁	10	15	20
Sıcaklık (°C)	X ₂	100	175	250
Zaman (Dakika)	X ₃	30	105	180
H ₂ O ₂ (mM)	X ₄	50	150	250

Çizelge 3.4'te ibuprofen ilaç etken maddesinin degradasyonu için gerekli olan deneysel dizayn modeli gösterilmiştir. Bu deneysel dizayn yöntemine göre toplam 29 deney 3 tekrarlı olarak yapılmakta ve elde edilen sonuçların ortalaması alınarak aşağıda belirtildiği şekilde bir lineer denklem oluşturulmaktadır. Dizayn yöntemi için Design Expert 9.0.1 programı kullanılmıştır.

Çizelge 3.4: Ibuprofen için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.

Std	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4
	Konsantrasyon ppm	Sıcaklık °C	Zaman dk	Oksidant mM
1	10	100	105	150
2	20	100	105	150
3	10	250	105	150
4	20	250	105	150
5	15	175	30	50
6	15	175	180	50
7	15	175	30	250

Çizelge 3.4 (devam): Ibuprofen için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.

8	15	175	180	250
9	10	175	105	50
10	20	175	105	50
11	10	175	105	250
12	20	175	105	250
13	15	100	30	150
14	15	250	30	150
15	15	100	180	150
16	15	250	180	150
17	10	175	30	150
18	20	175	30	150
19	10	175	180	150
20	20	175	180	150
21	15	100	105	50
22	15	250	105	50
23	15	100	105	250
24	15	250	105	250
25	15	175	105	150
26	15	175	105	150
27	15	175	105	150
28	15	175	105	150
29	15	175	105	150

Kumarin ilaç etken maddesinin degradasyonu için deneysel dizayn oluşturulmasında Box-Behnken Dizayn yöntemi kullanılmıştır. Deneysel değişkenler ile seviyeleri Çizelge 3.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5: Kumarin bağımsız değişkenler için deneysel aralık ve seviyeler.

Değişkenler	Faktör	Aralık ve Seviye		
		-1	0	+1
Konsantrasyon(ppm)	X ₁	10	55	100
Sıcaklık (°C)	X ₂	100	150	200
Zaman (Dakika)	X ₃	15	37,5	60
H ₂ O ₂ (mM)	X ₄	50	150	250

Çizelge 3.6'te kumarin ilaç etken maddesi degradasyonu için gerekli olan deneysel dizayn modeli gösterilmiştir. Bu deneysel dizayn yöntemine göre toplam 29 deney 3 tekrarlı olarak yapılmakta ve elde edilen sonuçların ortalaması alınarak aşağıda belirtildiği şekilde bir lineer denklem oluşturulmaktadır. Dizayn yöntemi için Design Expert 9.0.1 programı kullanılmıştır.

Çizelge 3.6: Kumarin için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.

Std	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4
	Konsantrasyon Ppm	Sıcaklık °C	Zaman dk	Oksidant mM
1	10	100	37,5	150
2	100	100	37,5	150
3	10	200	37,5	150
4	100	200	37,5	150
5	55	150	15	50
6	55	150	60	50
7	55	150	15	250

Çizelge 3.6 (devam): Kumarin için Box-Behnken deneysel dizayn sonuçları.

8	55	150	60	250
9	10	150	37,5	50
10	100	150	37,5	50
11	10	150	37,5	250
12	100	150	37,5	250
13	55	100	15	150
14	55	200	15	150
15	55	100	60	150
16	55	200	60	150
17	10	150	15	150
18	100	150	15	150
19	10	150	60	150
20	100	150	60	150
21	55	100	37,5	50
22	55	200	37,5	50
23	55	100	37,5	250
24	55	200	37,5	250
25	55	150	37,5	150
26	55	150	37,5	150
27	55	150	37,5	150
28	55	150	37,5	150
29	55	150	37,5	150

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Sülfametoksazol ilaç etken maddesinin degradasyon deneyleri yüksek basınç reaktöründe hidrojen peroksit oksidantı kullanılarak deneyler yapıldı. Yapılan bu deneylerin deney sonucunda belirlenen deney zamanlarında numuneler alınmış ve UPLC ile kromatografik analizleri yapılarak son konsantrasyonları ve % degradasyon miktarları hesaplanmıştır. Box-Behnken deneysel dizayn yöntemine uygun olarak gerçekleştirilen deneyler ile elde edilen % degradasyon sonuçları Çizelge 4.1’de belirtilmiştir.

Çizelge 4.1: SMX için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.

Std	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4	Yanıt
	Konsantrasyon ppm	Sıcaklık °C	Zaman dk	Oksidant Mm	Degradasyon %
1	10	100	105	150	28
2	100	100	105	150	26
3	10	250	105	150	97
4	100	250	105	150	90
5	55	175	30	50	71
6	55	175	180	50	74
7	55	175	30	250	90
8	55	175	180	250	84
9	10	175	105	50	81
10	100	175	105	50	76
11	10	175	105	250	87
12	100	175	105	250	82
13	55	100	30	150	25

Çizelge 4.1 (devam): SMX için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.

14	55	250	30	150	92
15	55	100	180	150	23
16	55	250	180	150	95
17	10	175	30	150	84
18	100	175	30	150	78
19	10	175	180	150	81
20	100	175	180	150	75
21	55	100	105	50	19
22	55	250	105	50	89
23	55	100	105	250	29
24	55	250	105	250	99
25	55	175	105	150	82
26	55	175	105	150	85
27	55	175	105	150	84
28	55	175	105	150	84
29	55	175	105	150	83

Box-Behnken deneysel dizayna göre yapılan degradasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar irdelendiğinde, sülfametoksazol başlangıç konsantrasyonu arttıkça % degradasyon azalmaktadır. Bununla birlikte Sıcaklık, zaman ve oksidant faktörlerinin % degradasyonu arttığı gözlemlenmiştir.

Deneysel dizayn yapılarak elde edilen sonuçlara göre deneye etki eden faktörlerin etki değerlerinin hesaplanması ve hipotez testlerinin kontrol edilmesi amacıyla bileşikler için varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirilmiştir. Yanıt yüzey yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen degradasyon deneylerinden elde edilen değerlerin varyans analiz sonuçları Çizelge 4.2’de belirtilmiştir.

Çizelge 4.2: SMX için degradasyon varyans regresyon modelinin analizi.

Kaynak	Kareler Toplamı	df	Ortalama Kareler	F-Değeri	P-Değeri
Model	17993.35	14	1285.24	277.75	<0.0001
A-Konsantrasyon	60.75	1	60.75	13.13	0.0028
B-Sıcaklık	14145.33	1	14145.33	3056.88	<0.0001
C-Zaman	5.33	1	5.33	1.15	0.3012
D-Oksidant	310.08	1	310.08	67.01	<0.0001
AB	20.25	1	20.25	4.38	0.0552
AC	0.000	1	0.000	0.000	0.000
AD	0.000	1	0.000	0.000	0.000
BC	6.25	1	6.25	1.35	0.2646
BD	0.000	1	0.000	0.000	1.0000
CD	20.25	1	20.25	4.38	0.0552
A ²	6.06	1	6.06	1.31	0.2716
B ²	3310.60	1	3310.60	715.44	<0.0001
C ²	43.57	1	43.57	9.42	0.0083
D ²	13.95	1	13.95	3.02	0.1044
Artık	64.78	14	4.63		
Uyum Eksikliği	59.58	10	5.96	4.58	0.0777
Teorik Hata	5.20	4	1.30		
Toplam	18058.14	28			

$$R^2 = 0.9964, R^2_{düz} = 0.9828, CV\% = 2.98, \text{Yeterli kesinlilik} = 50.956$$

Design Expert 9.1 programı kullanılarak yapılan Box-Behnken deneysel dizayn ile elde edilen sonuçlara göre yapılan deneyler sonucunda elde edilen veriler ve tahmini veriler sülfametoksazol subkritik su degradasyonu için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

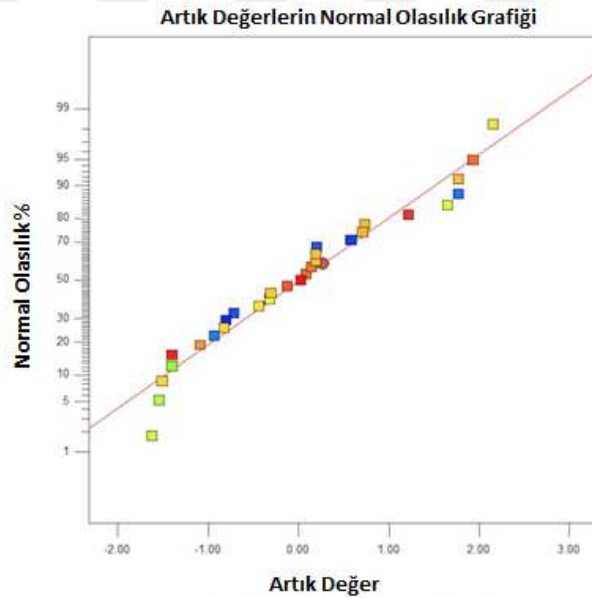
Varyans Analizi sonuçlarına göre sülfametoksazol için $R^2 = 0.9964$ değeri bulunmuştur. Bulunan bu değerlerin $R^2 = 1.0$ değerine yakın olması yüksek korrelasyon sağlandığının göstergesi olmaktadır. F değerinin yüksek (277.75) ve p değerinin $p < 0.0001$ olması

deneyde faktörlerinin önemli olduğunu göstermektedir. Varyans analizi sonucunda yeterli kesinlik değerinin 4 değerinin üzerinde olması beklenmektedir. Deney sonucunda bulunan yeterli kesinlik değerleri sülfametoksazol için 50.95 bulunmuştur. Box-Behnken deneysel dizaynına göre elde edilen model eşitlikleri aşağıda belirtilmiştir.

$$Y = 83.60 - 2.25x_1 + 34.33x_2 - 0.67x_3 + 5.08x_4 - 2.25x_1x_2 + 1.25x_1x_3 - 2.25x_2x_3 - 0.97x_1^2 - 22.59x_2^2 - 2.59x_3^2 - 1.47x_4^2 + \varepsilon \quad (4.1)$$

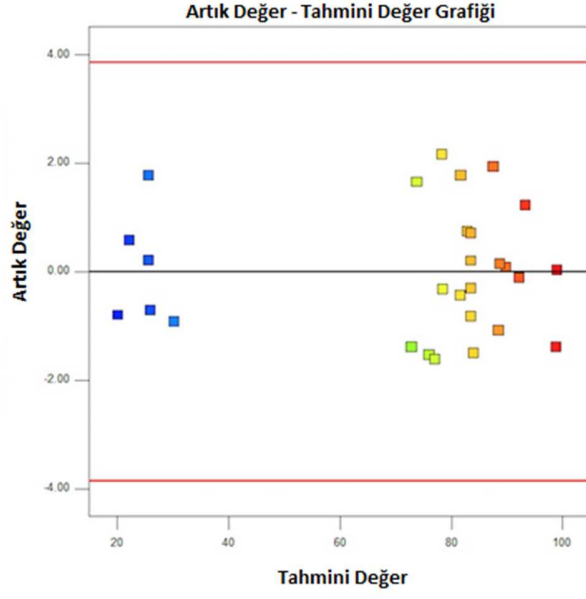
Bütün ANOVA değerleri göz önüne alındığında belirtilen deneysel dizayn modelinin uygun ve deneysel parametrelerin sülfametoksazolun subkritik su ortamında degradasyonu için önemli parametreler olduğu tespit edilmiştir.

Box-Behnken deneysel dizayn metodunun degradasyon çalışmalarıyla uyumluluğu aşağıdaki grafiklerde belirtilmiştir (Şekil 4.1.; Şekil 4.2.; Şekil 4.3).

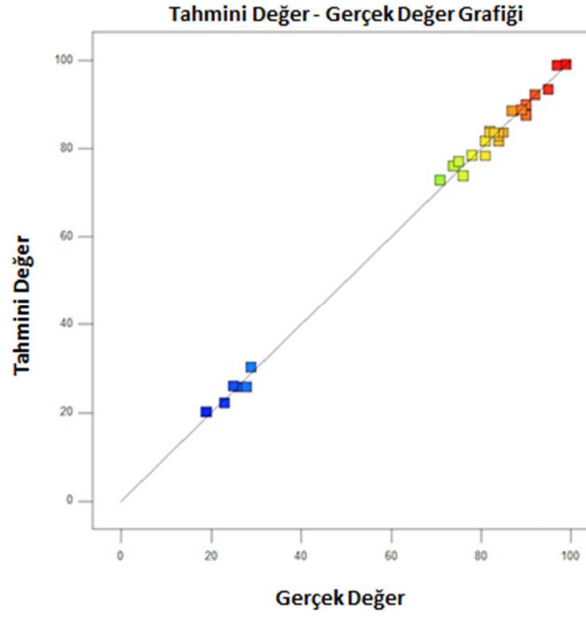


Şekil 4.1: Sülfametoksazol için artık değerlerin normal olasılık grafiği.

Şekil 4.1’de normal olasılık grafiğinde değerlerin doğru üzerinde bulunması gerçek değerlerin normal dağılım izlediğini göstermektedir.



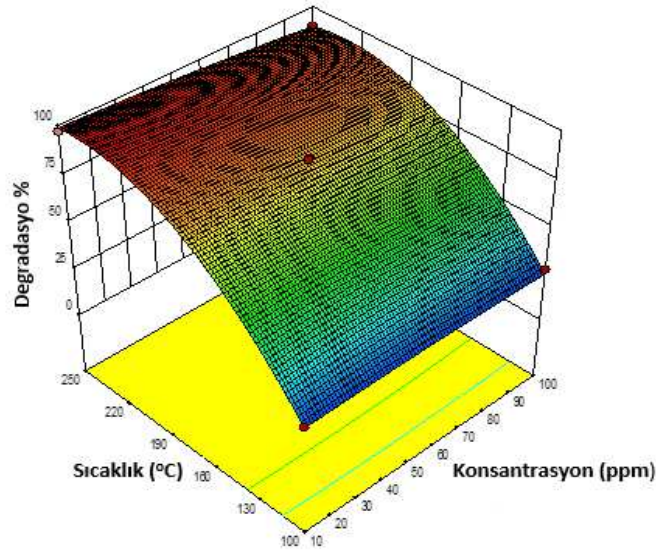
Şekil 4.2: Sülfametoksazol için artık değerlerin - tahmini değer grafiği.



Şekil 4.3: Sülfametoksazol için gerçek değerlerin - tahmini değer grafiği.

Şekil 4.3'de tahmini ve gerçek değer verilerinin birbirine yakın olduğu ve fazla dağılmadığı görülmüştür. Gerçek ve tahmini veriler oldukça tutarlıdır.

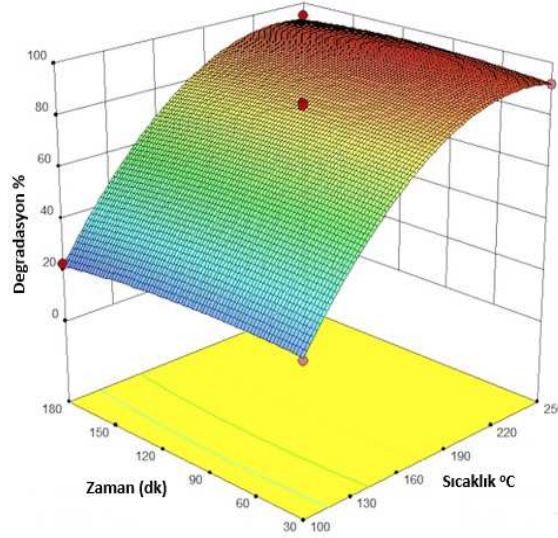
Sulfametoksazol bileşiminin subkritik su ortamında degradasyonu sonucunda elde edilen veriler 3 boyutlu grafik çizilerek gösterilmiştir. Bu grafiklerde deneysel faktörlerin ilaç etken maddelerinin degradasyonu üzerine etkileri görülmektedir. Elde edilen grafikler (Şekil 4.4., Şekil 4.5., Şekil 4.6) aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.4: Sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin sulfametoksazolün degradasyon sürecine etkisi.

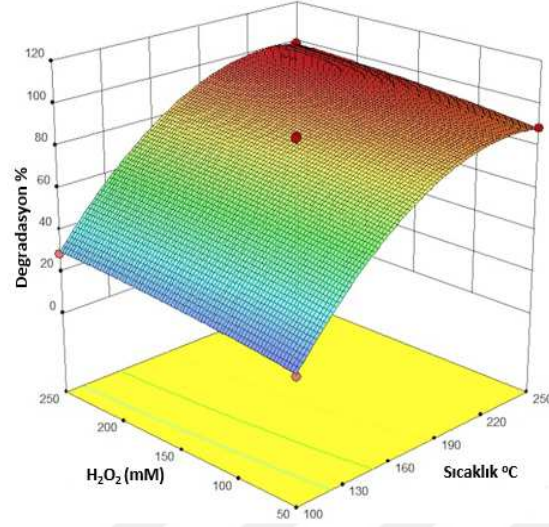
Şekil 4.4’de sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin % degradasyon üzerine etkisi incelenmiştir. Sıcaklık, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulduğunda konsantrasyon 10 ppm’de degradasyon % 28 iken konsantrasyon 100 ppm yapıldığında degradasyonun % 26’ya düştüğü gözlemlenmiştir. Konsantrasyon, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup sıcaklık 100 °C’ den 250 °C’ye artırıldığında degradasyonda % 29 ‘dan % 99’a arttığı gözlemlenmiştir. Konsantrasyonun artmasıyla degradasyon azalırken, sıcaklığın artmasıyla degradasyon önemli derecede artmıştır. Subkritik su ortamı yüksek sıcaklıkta işlem gerektiren bir proses olduğundan bu şartlarda kullanılan H₂O₂ ayrışarak OH• radikaline dönüşmekte ve ilaç etken maddelerinin % degradasyon verimini arttırmaktadır. Konsantrasyondaki ilaç etken madde yükü arttığı için degradasyon verimini olumsuz yönde etkilemektedir. Yüksek konsantrasyondaki ilaç etken maddelerin hızlı ve seçici olmaksızın OH• radikalleri ile reaksiyona girmesi, ilaç etken madde ile reaksiyona girecek OH• derişimini azalttığından % degradasyon veriminide

düşürmektedir. Konsantrasyonun artmasıyla degradasyon azalırken, sıcaklığın artmasıyla degradasyon önemli derecede artmıştır.



Şekil 4.5: Sıcaklık ve zaman faktörlerinin sülfametoksazolün degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.5 incelendiğinde konsantrasyon, sıcaklık ve oksidant miktarının sabit tutulup zamanın 30 dakikadan 180 dakikaya çıkarıldığında % degradasyonda % 71'den % 74'e çok az bir miktar artış yaptığı görülmektedir. Konsantrasyon, zaman ve oksidant faktörleri sabit tutulup sıcaklık 100 °C'den, 250 °C'ye arttırıldığında % degradasyonda % 25'den % 92'ye artış yaptığı tespit edilmiştir. Konsantrasyon ve oksidant sabit tutulup sıcaklık 250 °C'den 100 °C'ye azaltılıp, zaman 30 dakikadan 180 dakikaya arttırıldığında degradasyonda % 92'den % 23'e azaldığı gözlemlenmiştir. Subkritik su ortamı yüksek sıcaklıkta işlem gerektiren bir proses olduğundan dolayı sıcaklık arttıkça ilaç etken maddelerin degradasyonu artmaktadır. Yüksek sıcaklıkta degradasyon gerçekleştiğinden, sıcaklık ve kullanılan oksidant miktarı arttığında ilaç etken madde kısa sürede okside olacağından, zaman azalmaktadır. Yüksek sıcaklık ve oksidantla OH• radikalleride arttığından ilaç etken maddelerin % degradasyon verimini olumlu etkilemektedir, ve hedef moleküllerin hızlı bir şekilde parçalanmalarını sağlamaktadır. Bu grafik için sıcaklık faktörü degradasyon verimi üzerinde son derece etkilidir, fakat zaman faktörünün degradasyon üzerinde az etki ettiği görülmüştür.



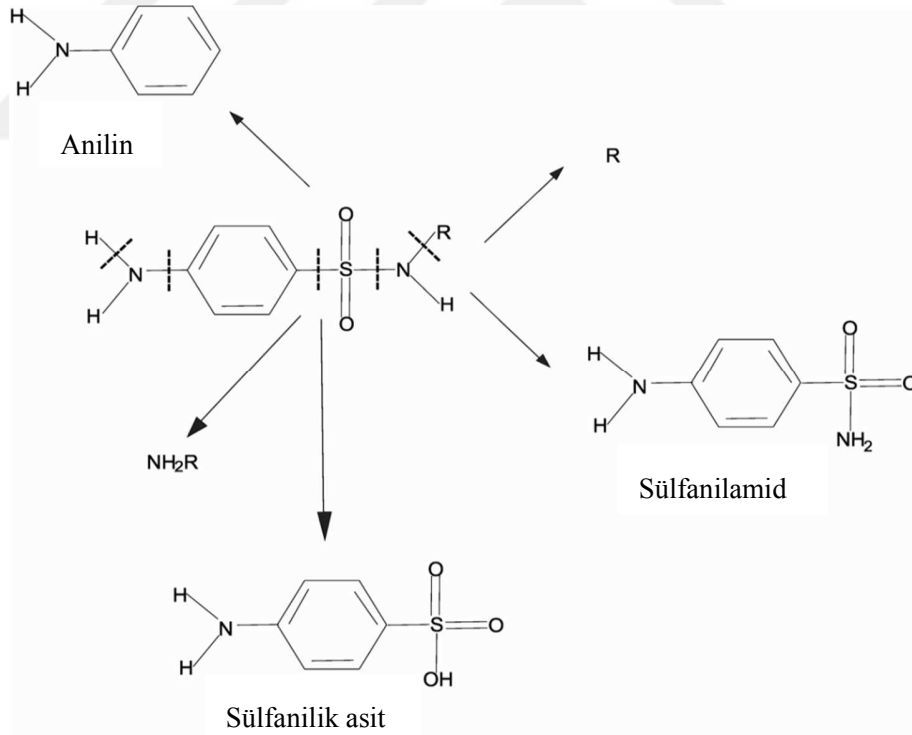
Şekil 4.6: Sıcaklık ve oksidant faktörlerinin sülfametoksazolün degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.6’da hem sıcaklığın hemde oksidant olarak kullanılan H_2O_2 miktarının degradasyon verimi üzerine etkisi incelenmiştir. Grafik incelendiğinde konsantrasyon, sıcaklık ve zaman sabit tutulup oksidant miktarı 50 mM’den 250 mM’a arttırıldığında, % 71’den degradasyon veriminin % 90’a arttığı görülmektedir. Konsantrasyon, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup sıcaklık 100 °C’den 250 °C’ye arttırıldığında degradasyon % 28’den % 97’ye arttığı tespit edilmiştir. Konsantrasyon ve zamanın sabit tutulup sıcaklığın 250 °C’den 100 °C’ye düşürülmesi ve oksidant miktarının 50 mM’den 250 mM’a arttırılması degradasyon veriminin % 89’dan % 29’a azaldığı görülmektedir. Bu proses yüksek sıcaklıkta gerçekleştiği için degradasyonu arttırmaktadır. Hidrojen peroksit yüksek sıcaklıkta hızlı radikalik tepkimeler vermesinden dolayı % degradasyon artmaktadır. Kullanılan hidrojen peroksit $OH\cdot$ radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır, oluşan $OH\cdot$ radikalleri ilaç etken maddelerini okside ederek son ürüne kadar parçalanmalarını hızlandırmaktadır. Belirli bir konsantrasyon için kullanılan başlangıçtaki H_2O_2 miktarı arttıkça, ilave üretilen $OH\cdot$ radikalleri nedeni ile ilaç etken maddelerin degradasyon verimi de artmaktadır. Ancak optimum miktardan daha fazla ortamda bulunan H_2O_2 , $OH\cdot$ radikalleri ile reaksiyona girerek çok daha düşük oksidasyon potansiyeline sahip olan $OH_2\cdot$ radikallerinin

oluşmasına neden olur, OH• radikallerinin, H₂O₂ tarafından tüketildiği için oksidasyon potansiyeli dolayısıyla % degradasyon veriminde azalır. Bu grafik sonucunda sıcaklığın degradasyon verimini arttırmada önemli bir parametre olduğu gözlenmiştir.

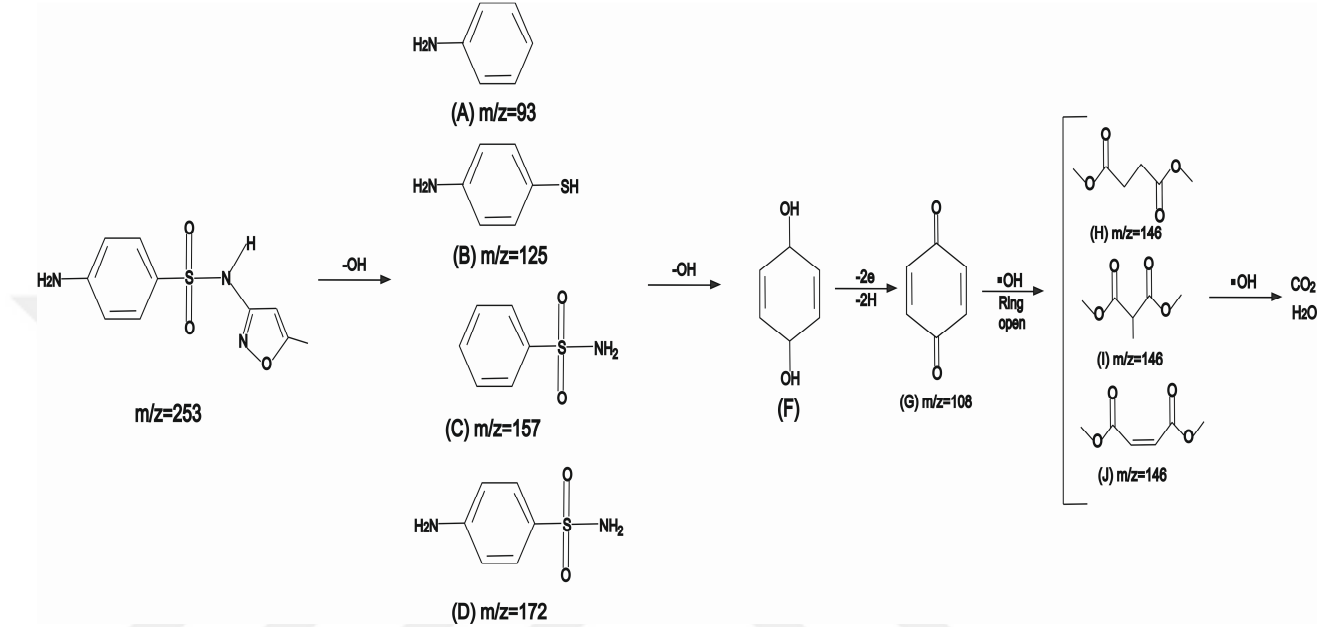
Eşitlik 4.1'e bakıldığında faktörlerin önündeki katsayılar incelendiği zaman konsantrasyonun negatif etki ettiği sıcaklığın + 34.33'le degradasyon sürecine pozitif etki ettiği, zamanın - 0.67'le negatif etki ettiği ve + 5.08 'le pozitif etki ettiği tespit edilmiştir. Sülfametoksazolun subkritik su degradasyonunda sıcaklık ve oksidant miktarının degradasyon üzerine en fazla etki ettiği anlaşılmıştır. İki faktörün degradasyon sürecini hızlandırdığı tespit edilmiştir.

Sülfametoksazol molekülünün subkritik su ortamında degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayin edilmiş ve literatür çalışması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.7 ve Şekil 4.8).



Şekil 4.7: Sülfametoksazol fotodegradasyonu sonucu oluşan son ürünler (Barcelo vd., 2008).

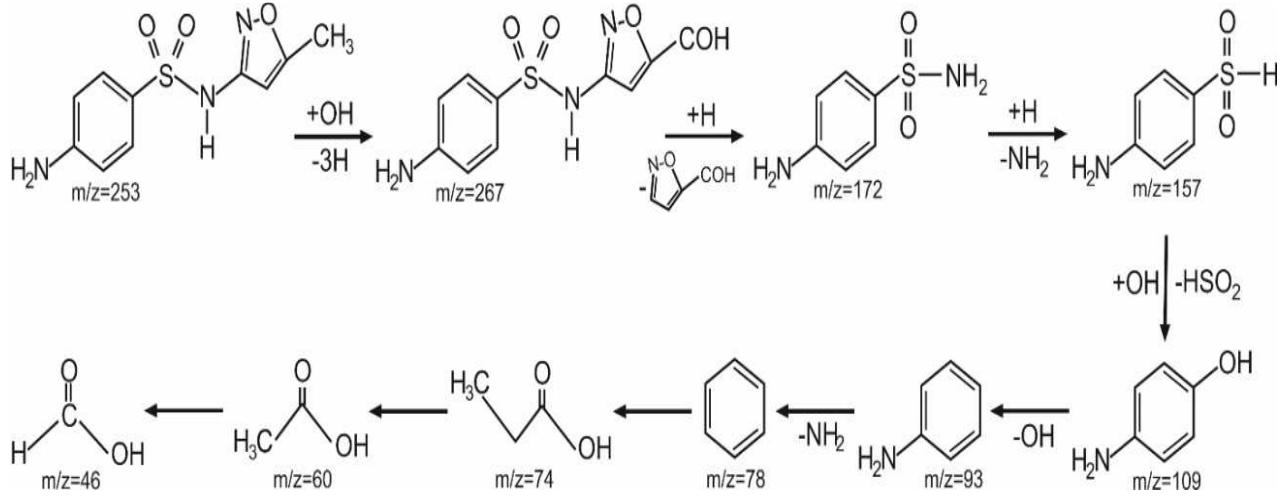
Şekil 4.7 incelendiğinde sülfametoksazol bileşiğinin degradasyonu sonucunda oluşan son ürünler anilin, sülfanilamid ve süfanilik asit bu literatür çalışmasında ortaya çıkan son ürünlerdir.



Şekil 4.8: Sülfametoksazol degradasyon sonucu oluşan son ürünleri (Amorim vd., 2013).

Şekil 4.8 incelendiğinde sülfametoksazol bileşiğinin degradasyonu sonucunda oluşan son ürünler anilin, tio aniline, m-Aminobenzensülfanamid 1,4-Benzenediol, kinon ve organik asitler bu literatür çalışmasında ortaya çıkan son ürünlerdir.

Yukarıda verilen literatür çalışmalarına dayanarak Sülfametoksazol molekülünün degradasyonu sonucu elde edilen yapıların mekanizma çalışması oluşturulmuştur (Şekil 4.9).



Şekil 4.9: Sülfametoksazolün degradasyon sonucu oluşan son ürünleri.

Şekil 4.9 'da sülfametoksazol bileşiğinin subkritik su ortamında degradasyonu sonucu elde edilen ürünlerin gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayin edilmiş, olası ürünlerin isimleri ve molekül ağırlıkları verilmiştir. Sülfametoksazol bileşiğinden $\text{OH}\cdot$ radikalinin metil grubuna saldırıp 3 mol hidrojenin koparılmasıyla molekül ağırlığı $m/z=267$ olan bileşik oluştu, oluşan bu bileşikten $\text{C}_4\text{NO}_2\text{H}_6$ yapının koparılıp 1 mol hidrojenin eklenmesiyle molekül ağırlığı $m/z=172$ olan m-Aminobenzenesülfanamid bileşiği oluşmuştur, oluşan bu bileşikten amin grubunun koparılmasıyla ve 1 mol hidrojenin eklenmesiyle oluşan molekül ağırlığı $m/z=157$ olan bileşik oluşmuştur, oluşan bu bileşikten HSO_2 molekülünün koparılıp $\text{OH}\cdot$ radikalinin metil grubuna saldırmasıyla oluşan molekül ağırlığı $m/z=109$ olan anilin bileşiği sentezlenmiştir, Sentez oluşumu bu şekilde devam etmektedir ve oluşan, organik ara ürünler benzen ($m/z=78$), propanoik asit ($m/z=74$), asetik asit ($m/z=60$) tespit edilen organik ara ürünler arasındadır.

İbuprofen ilaç etken maddesinin degradasyon deneyleri yüksek basınç reaktöründe hidrojen peroksit oksidantı kullanılarak deneyler yapıldı. Yapılan bu deneylerin deney sonucunda belirlenen deney zamanlarında numuneler alınmış ve UPLC ile kromatografik analizleri yapılarak son konsantrasyonları ve % degradasyon miktarları hesaplanmıştır. Box-Behnken deneysel dizayn yöntemine uygun olarak gerçekleştirilen deneyler ile elde edilen % degradasyon sonuçları Çizelge 4.3’de belirtilmiştir.

Çizelge 4.3: İbuprofen için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.

Std	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4	Yanıt
	Konsantrasyon ppm	Sıcaklık °C	Zaman dk	Oksidant mM	Degradasyon %
1	10	100	105	150	17
2	20	100	105	150	21
3	10	250	105	150	85
4	20	250	105	150	75
5	15	175	30	50	62
6	15	175	180	50	65
7	15	175	30	250	77
8	15	175	180	250	71
9	10	175	105	50	70
10	20	175	105	50	64
11	10	175	105	250	76
12	20	175	105	250	69
13	15	100	30	150	15
14	15	250	30	150	77
15	15	100	180	150	16
16	15	250	180	150	84
17	10	175	30	150	72
18	20	175	30	150	67
19	10	175	180	150	68
20	20	175	180	150	62

Çizelge 4.3 (devam): İbuprofen için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.

21	15	100	105	50	7
22	15	250	105	50	71
23	15	100	105	250	17
24	15	250	105	250	89
25	15	175	105	150	73
26	15	175	105	150	72
27	15	175	105	150	73
28	15	175	105	150	74
29	15	175	105	150	73

Box-Behnken deneysel dizayna göre yapılan degradasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar incelendiğinde, ibuprofen konsantrasyonu arttıkça % degradasyon azalmaktadır. Sıcaklık ve oksidant miktarı arttıkça % degradasyonun arttığı gözlemlenmiştir.

Deneysel dizaynı yapılarak elde edilen sonuçlara göre deneye etki eden faktörlerin etki değerlerinin hesaplanması ve hipotez testlerinin kontrol edilmesi amacıyla bileşikler için varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirilmiştir. Yanıt yüzey yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen degradasyon deneylerinden elde edilen sonuçların varyans analiz sonuçları Çizelge 4.4’de belirtilmiştir.

Çizelge 4.4: Ibuprofen için degradasyon varyans regresyon modelinin analizi.

Kaynak	Kareler Toplamı	df	Ortalama Kareler	F-Değeri	P-Değeri
Model	16512.14	14	1179.44	120.38	<0.0001
A-Konsantrasyon	75.00	1	75.00	7.65	0.0151
B-Sıcaklık	12545.33	1	12545.33	1280.45	<0.0001
C-Zaman	1.33	1	1.33	0.14	0.7177
D-Oksidant	300.00	1	300.00	30.62	<0.0001
AB	49.00	1	49.00	5.00	0.0421
AC	0.25	1	0.25	0.026	0.8754
AD	0.25	1	0.25	0.026	0.8754
BC	9.00	1	9.00	0.92	0.3541
BD	16.00	1	16.00	1.63	0.2221
CD	20.25	1	20.25	2.07	0.1725
A ²	13.80	1	13.80	1.41	0.2551
B ²	3418.93	1	3418.93	348.97	<0.0001
C ²	47.58	1	47.58	4.86	0.0448
D ²	39.20	1	39.20	4.00	0.0653
Artık	137.17	14	9.80		
Uyum Eksikliği	135.17	10	13.52	27.03	0.0031
Teorik Hata	2.00	4	0.50		
Toplam	16649.31	28			

Design Expert 9.1 programı kullanılarak yapılan Box-Behnken deneysel dizayn ile elde edilen sonuçlara göre yapılan deneyler sonucunda elde edilen veriler ve tahmini veriler ibuprofenin subkritik su degradasyonu için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

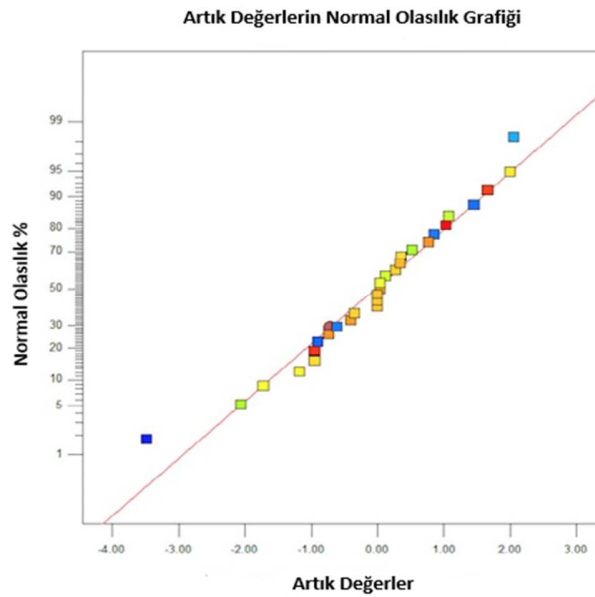
Varyans Analizi sonuçlarına göre ibuprofen için $R^2 = 0.9918$ değeri bulunmuştur. Bulunan bu değerlerin $R^2 = 1.0$ değerine yakın olması yüksek korrelasyon sağlandığının göstergesi olmaktadır. F değerinin yüksek (120.38) ve p değerinin $p < 0.0001$ olması deneyde faktörlerinin önemli olduğunu göstermektedir. Varyans analizi sonucunda

yeterli kesinlik değerinin 4 değerinin üzerinde olması beklenmektedir. Deney sonucunda bulunan yeterli kesinlik değerleri ibuprofen için 33.16 bulunmuştur. Box-Behnken deneysel dizaynına göre elde edilen model eşitlikleri aşağıda belirtilmiştir.

$$Y = 73.00 - 2.50x_1 + 32.33x_2 - 0.33x_3 + 5.0x_4 - 3.50x_1x_2 - 0.25x_1x_3 - 0.25x_1x_4 + 1.50x_2x_3 + 2.0x_2x_4 - 2.25x_3x_4 + \varepsilon \quad (4.2)$$

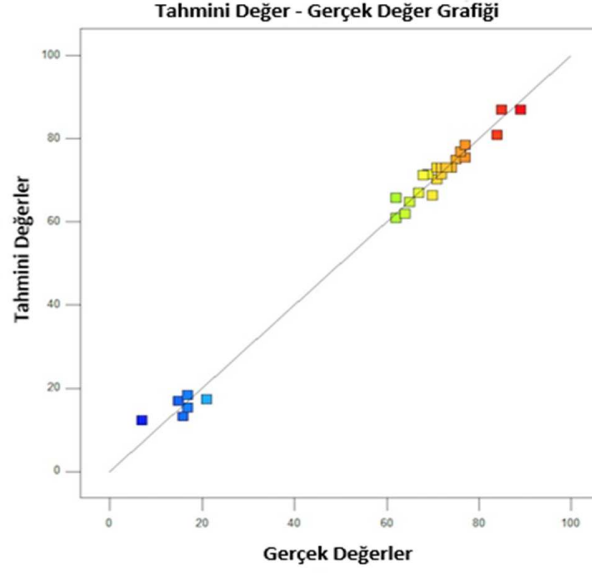
Bütün ANOVA değerleri göz önüne alındığında belirtilen deneysel dizayn modelinin uygun ve deneysel parametrelerin ibuprofenin subkritik su ortamında degradasyonu için önemli parametreler olduğu tespit edilmiştir.

Box-Behnken deneysel dizayn metodunun degradasyon çalışmalarıyla uyumluluğu aşağıdaki grafiklerde belirtilmiştir (Şekil 4.10; Şekil 4.11; Şekil 4.12)



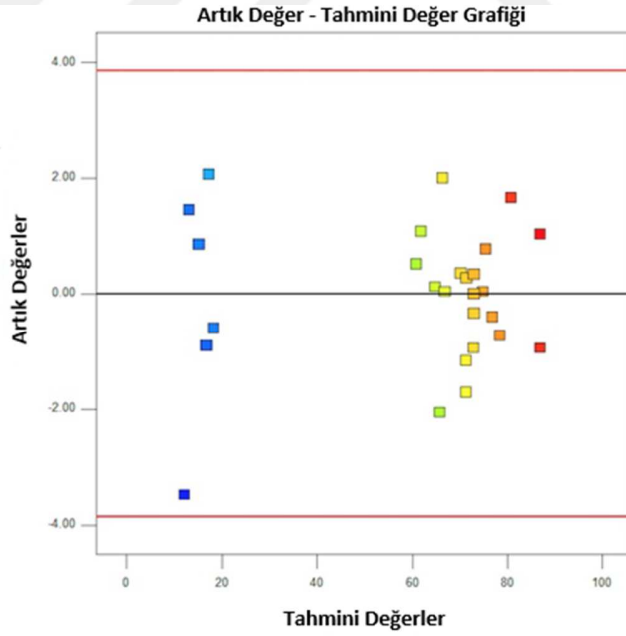
Şekil 4.10: İbuprofen için artık değerlerin normal olasılık grafiği.

Şekil 4.10'da normal olasılık grafiğinde değerlerin doğru üzerinde bulunması gerçek değerlerin normal dağılım izlediğini göstermektedir.



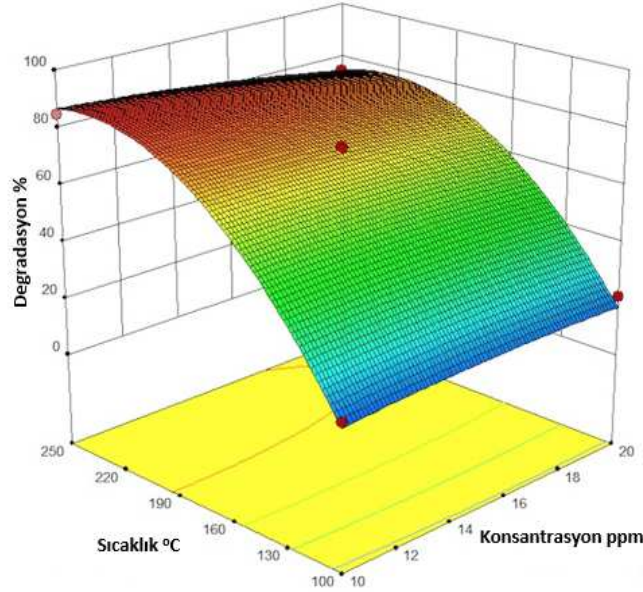
Şekil 4.11: İbuprofen için gerçek değerlerin - tahmini değer grafiği.

Şekil 4.11'de tahmini ve gerçek değer verilerinin birbirine yakın olduğu ve fazla dağılmadığı görülmüştür. Gerçek ve tahmini veriler oldukça tutarlıdır.



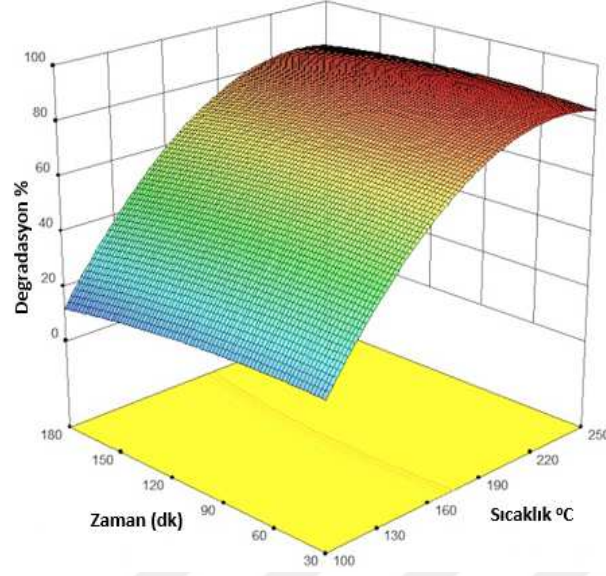
Şekil 4.12: İbuprofen için artık değerlerin - tahmini değer grafiği.

İbuprofen bileşiğinin subkritik su ortamında degradasyonu sonucunda elde edilen veriler 3 boyutlu grafik çizilerek gösterilmiştir. Bu grafiklerde deneysel faktörlerin ilaç etken maddelerinin degradasyonu üzerine etkileri görülmektedir. Elde edilen grafikler (Şekil 4.13; Şekil 4.14; Şekil 4.15) aşağıda verilmiştir.



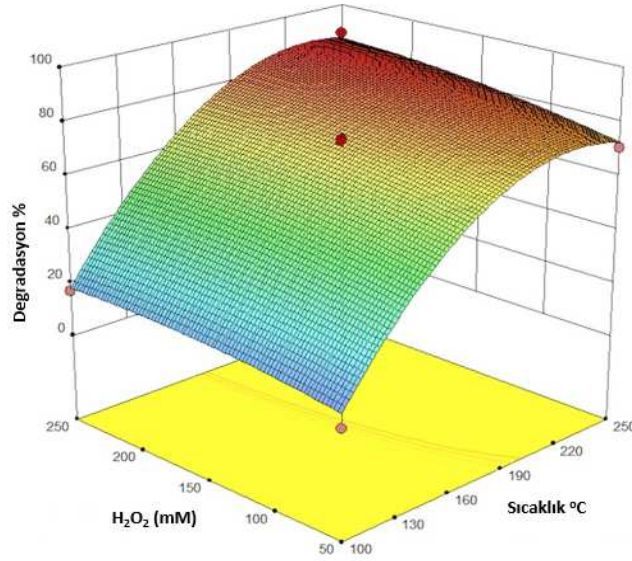
Şekil 4.13: Sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin İbuprofenin degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.13’de sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin degradasyon üzerine etkisi incelenmiştir. Konsantrasyon, zaman ve oksidant miktarı değiştirilmeden sıcaklık faktörü 100 °C’den 250 °C’ye yükseltilmesiyle degradasyon veriminin % 17’den % 89’a yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı sıcaklık, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup konsantrasyon değeri 10 ppm’den 20 ppm’e arttırıldığında % degradasyon veriminde % 17’den % 21’e arttırdığı görülmüştür. İbuprofen ilaç etken maddesinin degradasyonunda da sıcaklık arttıkça % degradasyon artmaktadır. Yüksek konsantrasyonda ilaç etken maddelerin oranı fazla olduğundan OH• radikalleri ile reaksiyona girerek OH• derişiminde azalma meydana geldiğinden % degradasyon veriminde azalmaktadır.



Şekil 4.14: Sıcaklık ve zaman faktörlerinin İbuprofenin degradasyon sürecine etkisi.

Zaman ve sıcaklık faktörlerinin degradasyon verimi üzerine etkisi incelenmiştir (Şekil 4.14). Konsantrasyon, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup sıcaklık faktörü 100 °C'den 250 °C'ye artırılmasıyla degradasyon veriminin % 17'den % 89'a arttığı görülmüştür. Konsantrasyon, sıcaklık ve oksidant miktarı değiştirilmeyip zaman 30 dakikadan 180 dakikaya yükseltildiğinde degradasyonda % 62'den % 65'e çok az bir artış gözlenmiştir. Grafikten de anlaşılacağı üzere sıcaklık faktörü degradasyon verimi üzerinde son derece etkilidir, fakat zaman faktörünün degradasyon verimi üzerinde az etki ettiği görülmüştür. Bu iki faktörü aynı anda arttırıp azaltığımızda da degradasyon verimi üzerinde azalmaya neden olmuştur. Sıcaklık 250 °C de ve 180 dakikada degradasyon % 84 iken, sıcaklık 100 °C'de ve 30 dakikada degradasyon % 15 olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak sıcaklık arttıkça degradasyonun artma nedeni bu yöntemin yüksek sıcaklıklarda meydana gelmesidir. Sıcaklık ve kullanılan hidrojen peroksit miktarının artırılması % degradasyon veriminde de artışa sebep olurken degradasyon süreside azalmıştır. Yüksek sıcaklıkta OH• radikalleri arttığından degradasyonda artmıştır ve ilaç etken maddelerin hızlı bir şekilde bozunmalarını sağlamıştır.



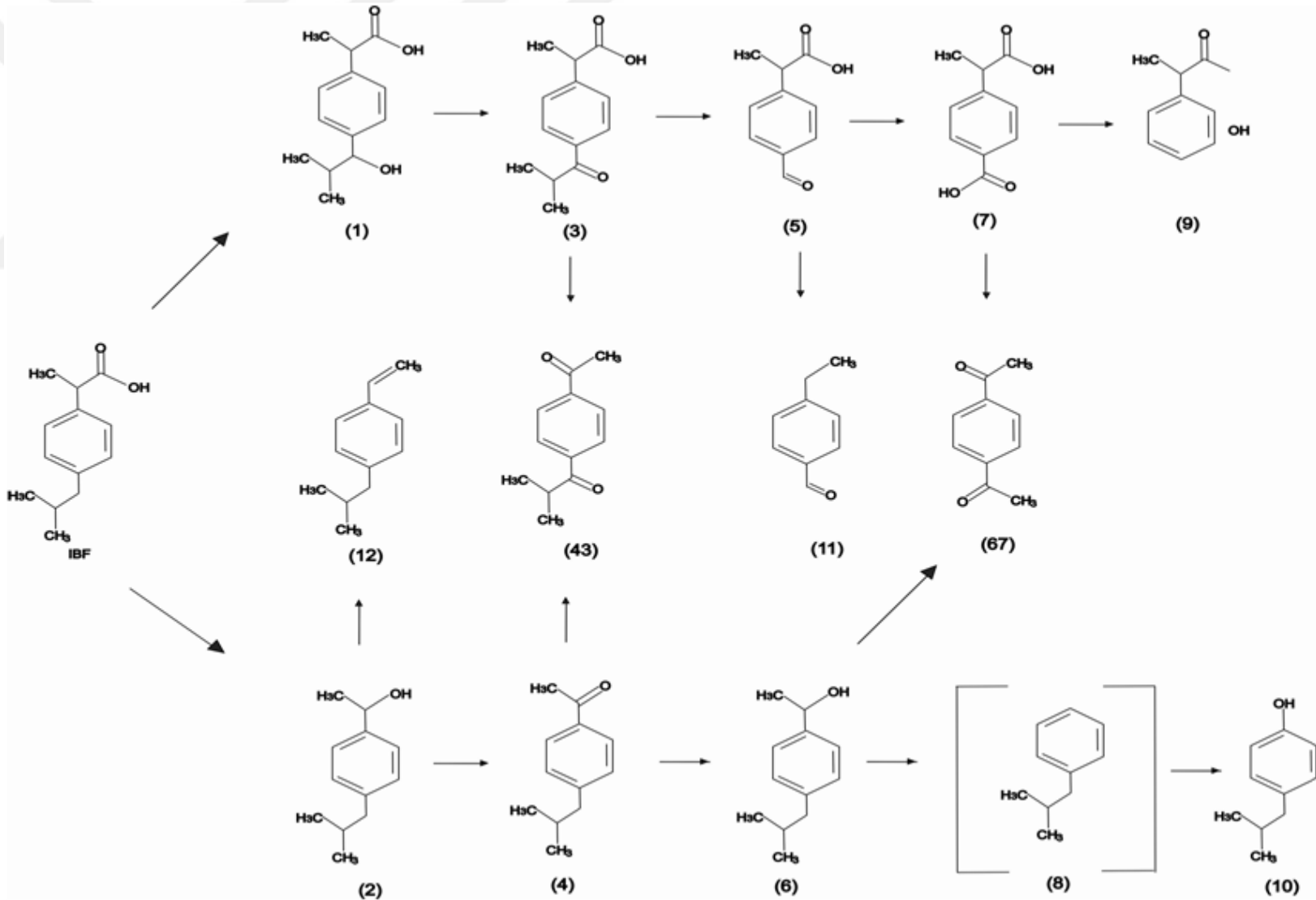
Şekil 4.15: Sıcaklık ve oksidant faktörlerinin İbuprofenin degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.15’de hem sıcaklığın hemde oksidant olarak kullanılan H_2O_2 miktarının degradasyon verimi üzerine etkisi görülmektedir. Konsantrasyon, zaman ve hidrojen peroksit miktarı sabit tutulup sıcaklık 100 °C’den 250 °C’ye arttırıldığında degradasyonunda % 17’den % 89’a yükseldiği görülmektedir. Konsantrasyon, sıcaklık ve zaman sabit tutulup hidrojen peroksit miktarının 50 mM’dan 250 mM’a arttırılması degradasyon verimini % 71’den % 89’a arttırmıştır. Grafikte görülen sıcaklık ve hidrojen peroksit miktarının aynı anda artması degradasyon verimini arttırmış, aynı anda sıcaklık ve hidrojen peroksit miktarındaki azalmada degradasyon verimi üzerinde azalmaya neden olmuştur. Sıcaklık 250 °C’de ve H_2O_2 miktarı 250 mM’da degradasyon % 89 iken, sıcaklık 100 °C ‘de ve H_2O_2 miktarı 50 mM’da degradasyon % 7 olduğu görülmektedir. Sonuçlardan anlaşılan sıcaklığın ve hidrojen peroksitin belirli oranda arttırılması % degradasyon verimini arttırmaktadır. Bunun nedeni oksidasyon sırasında oksidant olarak ilave edilen hidrojen peroksit $OH\cdot$ radikallerinin oluşumunu sağlamaktadır ve yüksek sıcaklıkta oluşan $OH\cdot$ radikalleri hızlı tepkime verdiği için degradasyonu olumlu etkilemektedir.

Eşitlik 4.2 incelendiğinde faktörlerin önündeki katsayılara bakıldığı zaman konsantrasyonun negatif etki ettiği sıcaklığın + 32.33'le degradasyon sürecine pozitif etki ettiği, zamanın - 0.33'le negatif etki ettiği ve + 5.0'la oksidant miktarının pozitif etki ettiği tespit edilmiştir. İbuprofenin subkritik su degradasyonunda sıcaklık ve oksidant miktarının degradasyon verimine en fazla etki ettiği gözlenmektedir. İki faktörün degradasyon sürecini hızlandırdığı tespit edilmiştir.

İbuprofen molekülünün subkritik su ortamında degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayin edilmiş ve olası yapıların literatür çalışmaları aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.16).



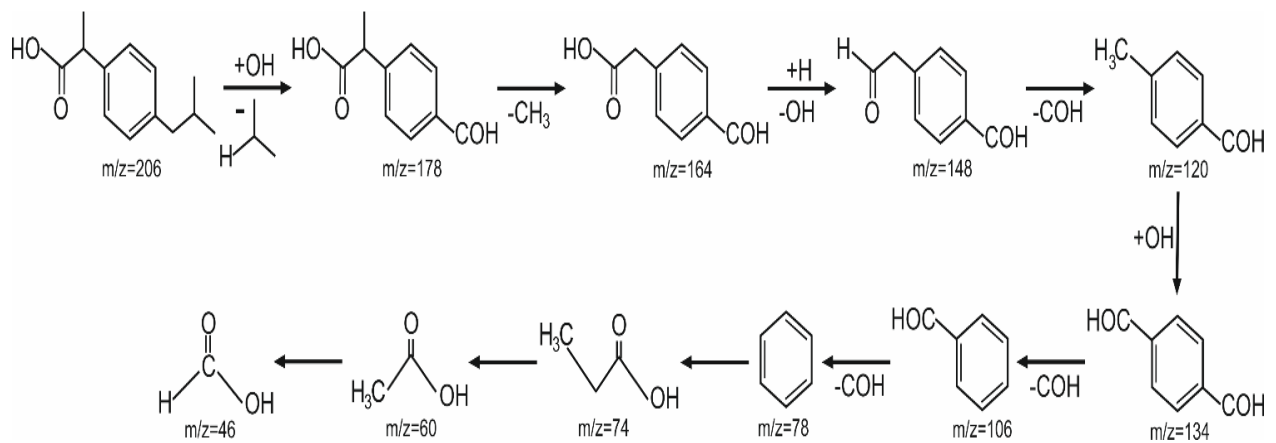


Şekil 4.16: İbuprofen degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler (Caviglioli vd., 2002).

Çizelge 4.5: İbuprofen bileşiğinin degradasyonu sonucu oluşan olası ürünlerin isimleri (Caviglioli vd., 2002).

	Molekül Adı	MW ^a
1	1-[4-(Hidroksi-2-metilpropil)fenil]propanoik asit	222
2	1-(4izobütilfenil)-1-etanol	178
3	2-(4-izobütirilfenil)propanoik asit	220
4	1-(4-Izobütilfenil)-1-etanon (or 4-izobütilaseton)	176
5	2-(4-Formilfenil)propanoik asit	178
6	4-Izobütilbenzoik asit	178
7	4-(1-Karboksietil)benzoik asit	194
9	Hydratropic asit	150
10	4-Izobütilfenol	150
11	4-Etilbenzaldehit	134
12	1-izobütil-4-vinilbenzen	160
43	1-(4-Asetilfenil)-2-metil-1-propanon	176
67	4-Asetilbenzoik asit	164
IBU	2-(4-izobütilfenil) propanoik asit	206
VAL	1-Fenil-1-pentanon (veya Valerofenon)	162

Yukarıda verilen literetür çalışmalarına dayanarak İbuprofen molekülünün degradasyonu sonucu elde edilen yapıların mekanizma çalışması oluşturulmuştur (Şekil 4.17).



Şekil 4.17: İbuprofenin degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler.

Şekil 4.17 'de ibuprofen molekülünün subkritik su ortamında degradasyonu sonucu elde edilen ürünlerin gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayin edilmiş, ürünlerin isimleri ve molekül ağırlıkları verilmiştir. İbuprofen bileşiğinden n-propan bileşiğinin koparılıp OH• radikalının eklenmesiyle m/z=178 olan 2-(4formilfenil)propanoik asit bileşiği oluşur. Oluşan bu bileşikten metil grubunun koparılmasıyla m/z=164 olan bileşik oluşmaktadır, bu bileşikten OH• radikali çıkarılıp hidrojenin eklenmesiyle m/z=148 olan Benzaldehit2-(eteniloksi) bileşiği oluşur. Benzaldehit2-(eteniloksi) bileşiğinden -COH grubunun koparılmasıyla m/z=120 bileşik elde edilir, bu bileşiğe OH• radikalının eklenmesiyle m/z=134 olan 1-4 benzen dikarboksi aldehit bileşiği elde edilmektedir sentez bu şekilde devam etmektedir, benzaldehit(m/z=106), benzen (m/z=78), propanoik asit (m/z=74), asetik asit(m/z=60), tespit edilen organik ara ürünlerdir.

Kumarin ilaç etken maddesinin degradasyon deneyleri yüksek basınç reaktöründe hidrojen peroksit oksidantı kullanılarak deneyler yapıldı. Yapılan bu deneylerin deney sonucunda belirlenen deney zamanlarında numuneler alınmış ve UPLC ile kromatografik analizleri yapılarak son konsantrasyonları ve % degradasyon miktarları hesaplanmıştır. Box-Behnken deneysel dizayn yöntemine uygun olarak gerçekleştirilen deneyler ile elde edilen % degradasyon sonuçları Çizelge 4.5'de belirtilmiştir.

Çizelge 4.6: Kumarin için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.

Std	Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Faktör 4	Yanıt
	Konsantrasyon ppm	Sıcaklık °C	Zaman dk	Oksidant mM	Degradasyon %
1	10	100	37,5	150	34
2	100	100	37,5	150	24
3	10	250	37,5	150	88
4	100	250	37,5	150	73
5	55	150	15	50	29
6	55	150	60	50	33
7	55	150	15	250	55
8	55	150	60	250	59

Çizelge 4.6 (devam): Kumarin için Box-Behnken deneysel dizayn ve degradasyon sonuçları.

9	10	150	37,5	50	38
10	100	150	37,5	50	33
11	10	150	37,5	250	62
12	100	150	37,5	250	56
13	55	100	15	150	32
14	55	200	15	150	75
15	55	100	60	150	36
16	55	200	60	150	79
17	10	150	15	150	61
18	100	150	15	150	54
19	10	150	60	150	64
20	100	150	60	150	57
21	55	100	37,5	50	16
22	55	200	37,5	50	44
23	55	100	37,5	250	23
24	55	200	37,5	250	84
25	55	150	37,5	150	59
26	55	150	37,5	150	58
27	55	150	37,5	150	59
28	55	150	37,5	150	58
29	55	150	37,5	150	57

Box-Behnken deneysel dizayna göre yapılan degradasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar incelendiğinde yüksek sıcaklık, yüksek oksidant miktarında ve kısa sürede degradasyon veriminin daha iyi olduğu gözlenmiştir.

Deneysel dizaynı yapılarak elde edilen sonuçlara göre deneye etki eden faktörlerin etki değerlerinin hesaplanması ve hipotez testlerinin kontrol edilmesi amacıyla bileşikler için varyans analizi (ANOVA) gerçekleştirilmiştir. Yanıt yüzey yöntemi kullanılarak

gerçekleştirilen degradasyon deneylerinden elde edilen sonuçların varyans analiz sonuçları Çizelge 4.6'da belirtilmiştir.

Çizelge 4.7: Kumarin için degradasyon varyans regresyon modelinin analizi.

Kaynak	Kareler Toplamı	df	Ortalama Kareler	F-Değeri	P-Değeri
Model	9959.83	14	711.42	108.30	< 0.0001
A-Konsantrasyon	208.33	1	208.33	31.71	< 0.0001
B-Sıcaklık	6440.33	1	6440.33	980.41	< 0.0001
C-Zaman	40.33	1	1540.13	185.72	0.0266
D-Oksidant	1776.33	1	1776.33	270.41	< 0.0001
AB	6.25	1	6.25	0.95	0.3459
AC	0.000	1	0.000	0.000	0.000
AD	0,25	1	0,25	0.038	0.8481
BC	0.000	1	0.000	0.000	0.000
BD	272.25	1	272.25	41.44	< 0.0001
CD	0.000	1	0.000	0.000	0.000
A ²	6.81	1	6.81	1.04	0.3257
B ²	78.33	1	78.33	11.92	0.0039
C ²	0.33	1	0.33	0.050	0.8263
D ²	1092.00	1	1092.00	166.23	< 0.0001
Artık	91.97	14	6.57		
Uyum Eksikliği	89.17	10	8.92	12.74	0.0128
Teorik Hata	2.80	4	0.70		
Toplam	10051.79	28			

$$R^2 = 0.9909, R^2_{\text{düz}} = 0.9817, CV\% = 4.96, \text{Yeterli kesinlik} = 38.337$$

Design Expert 9.1 programı kullanılarak yapılan Box-Behnken deneysel dizayn ile elde edilen sonuçlara göre yapılan deneyler sonucunda elde edilen veriler ve tahmini veriler kumarin subkritik su degradasyonu için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Varyans Analizi sonuçlarına göre kumarin için $R^2 = 0.9909$ değeri bulunmuştur.

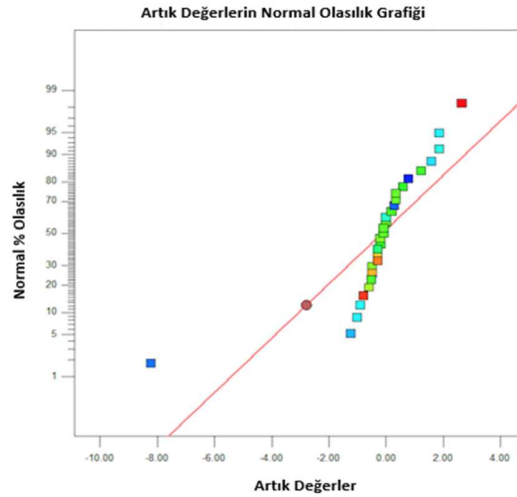
Bulunan bu değerlerin $R^2 = 1.0$ değerine yakın olması yüksek korrelasyon sağlandığının göstergesi olmaktadır. F değerinin yüksek (108.30) ve p değerinin $p < 0.0001$ olması deneyde faktörlerinin önemli olduğunu göstermektedir. Varyans analizi sonucunda yeterli kesinlik değerinin 4 değerinin üzerinde olması beklenmektedir. Deney sonucunda bulunan yeterli kesinlik değerleri kumarin için 38.337 bulunmuştur. Box-Behnken deneysel dizaynına göre elde edilen model eşitlikleri aşağıda belirtilmiştir.

$$Y = 58.20 - 4.17x_1 + 23.17x_2 + 1.83x_3 + 12.17x_4 - 1.25x_1x_2 - 0.25x_1x_4 + 8.25x_2x_4 + 1.02x_1^2 - 3.48x_2^2 - 0.25x_3^2 - 12.98x_4^2 \quad (4.3)$$

Yukarıda verilen Eşitlik 4.3'de

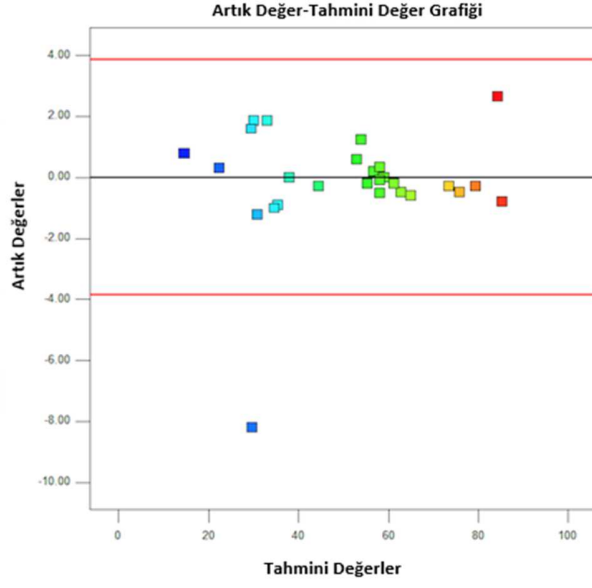
Bütün ANOVA değerleri göz önüne alındığında belirtilen deneysel dizayn modelinin uygun ve deneysel parametrelerin kumarin subkritik su ortamında degradasyon için önemli parametreler olduğu tespit edilmiştir.

Box-Behnken deneysel dizayn metodunun degradasyon çalışmalarıyla uyumluluğu aşağıdaki grafiklerde belirtilmiştir (Şekil 4.18; Şekil 4.19; Şekil 4.20).

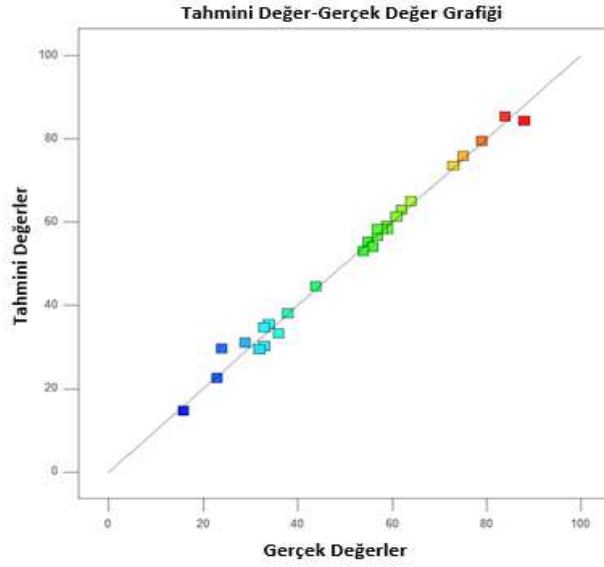


Şekil 4.18: Kumarin için artık değerlerin normal olasılık grafiği.

Şekil 4.18'de normal % olasılık ve artık değerlerinin dağılımı görülmektedir. Artık değerler, her nokta için deneysel verilerin ve hesaplanan değerlerin farkından oluşmaktadır ve modelin ANOVA varsayımlarını ne kadar doğruladığını göstermektedir.



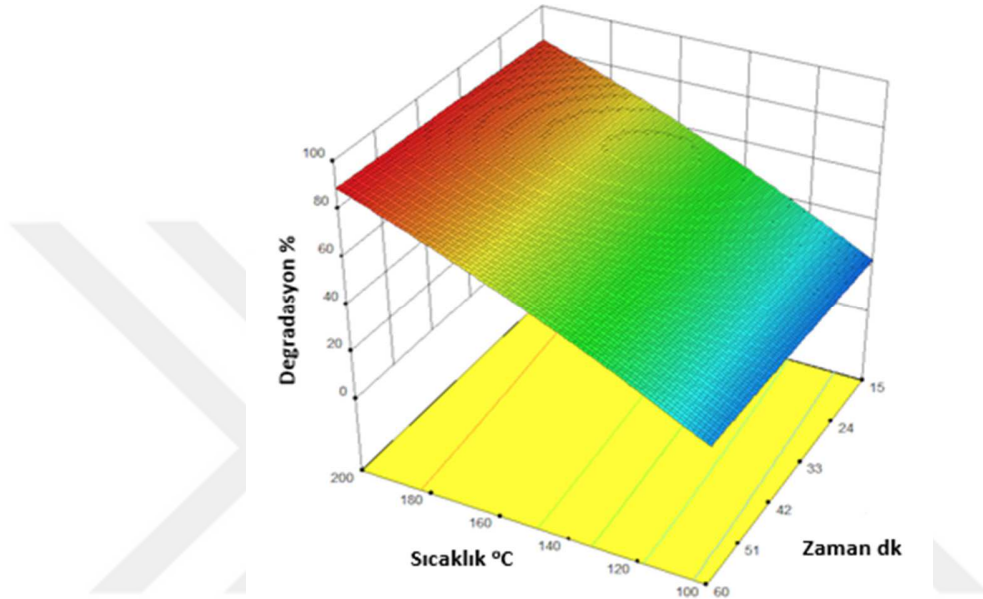
Şekil 4.19: Kumarin için artık değer – tahmini değer grafiği.



Şekil 4.20: Kumarin için tahmini değer – gerçek değer grafiği.

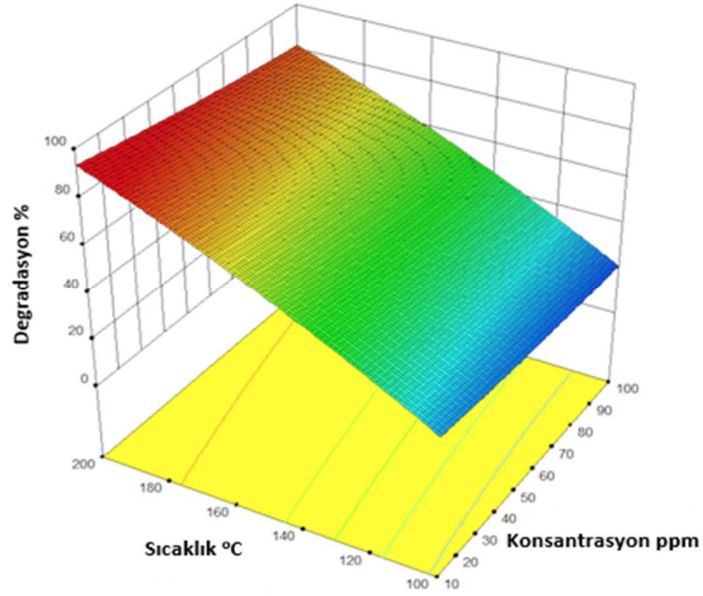
Şekil 4.20'de tahmini ve gerçek değer verilerinin birbirine yakın olduğu ve fazla dağılmadığı görülmüştür. Gerçek ve tahmini veriler oldukça tutarlıdır.

Kumarin bileşiminin subkritik su ortamında degradasyonu sonucunda elde edilen veriler 3 boyutlu grafik çizilerek gösterilmiştir. Bu grafiklerde deneysel faktörlerin ilaç etken maddelerinin degradasyonu üzerine etkileri görülmektedir. Elde edilen grafikler (Şekil 4.21; Şekil 4.22; Şekil 4.23) aşağıda verilmiştir.



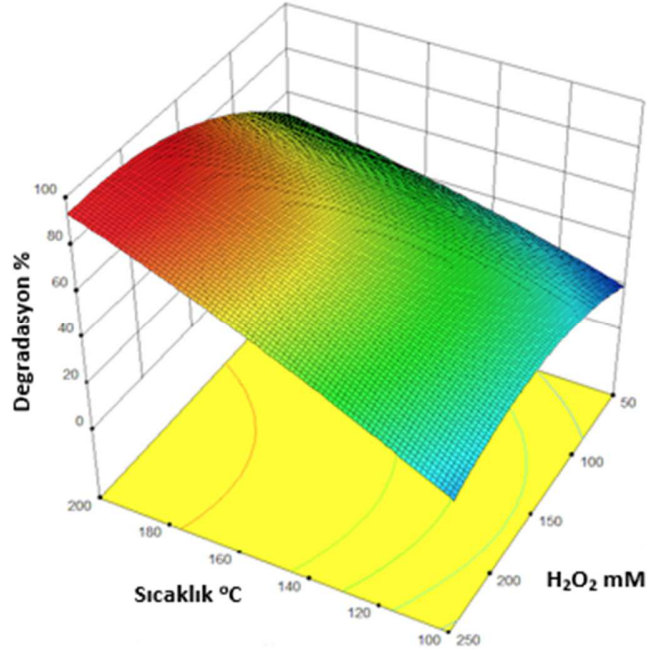
Şekil 4.21: Sıcaklık ve zaman faktörlerinin Kumarinin degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.21’de zaman ve sıcaklık faktörlerinin degradasyon verimi üzerine etkileri incelenmiştir. Konsantrasyon, zaman ve oksidant faktörleri sabit tutulup sıcaklık faktörü 100 °C’den 200 °C’ye yükseltilmesiyle degradasyon verimini % 34’den % 88’e yükselttiği tespit edilmiştir. Konsantrasyon, sıcaklık ve oksidant miktarı sabit tutulup zaman faktörü 15 dakikadan 60 dakikaya arttırılmasıyla degradasyon veriminde % 29’dan % 33’e bir artış gözlenmiştir. Degradasyon, yüksek sıcaklıkta ve belirli oranda ilave edilen hidrojen peroksit miktarı sonucunda artmaktadır, bu yöntem yüksek sıcaklıkta gerçekleştiği için degradasyona zaman pozitif etki etmektedir. Grafik incelendiğinde sıcaklığın degradasyon veriminin artmasında önemli bir parametre olduğu anlaşılırken, zamanın degradasyon verimi üzerine çok az etki ettiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.22: Sıcaklık ve konsantrasyon faktörlerinin Kumarinin degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.22 incelendiğinde konsantrasyon, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup sıcaklık faktörü 100 °C'den 200 °C'ye çıkarılması degradasyon veriminde % 34'den % 88'e bir artış olduğu gözlenmiştir. Aynı şekilde sıcaklık, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup konsantrasyon 10 ppm'den 100 ppm'e arttırıldığında degradasyonun % 88'den % 73'e azaldığı görülmektedir. Konsantrasyonun artması % degradasyon üzerinde azalmaya neden olmuştur. Düşük konsantrasyon, düşük sıcaklıkta degradasyon verimi düşüktür. Düşük konsantrasyon, yüksek sıcaklıkta degradasyon verimi yüksektir. Bunun nedeni yüksek sıcaklıkta gerçekleşen oksidasyona belirli oranda eklenen hidrojen peroksit ayrışarak OH• radikalleri oluşmaktadır, oluşan OH• radikalleri % degradasyon verimini arttırmaktadır. Ayrıca ilaç etken maddelerin konsantrasyonu fazla olursa oluşan OH• radikalleri ile reaksiyona girerek OH• derişimi azaldığı için degradasyon veriminin de azalmasına sebep olmaktadır. Son olarak konsantrasyonun artmasıyla degradasyon azalırken, sıcaklığın artmasıyla degradasyon önemli derecede artmıştır.

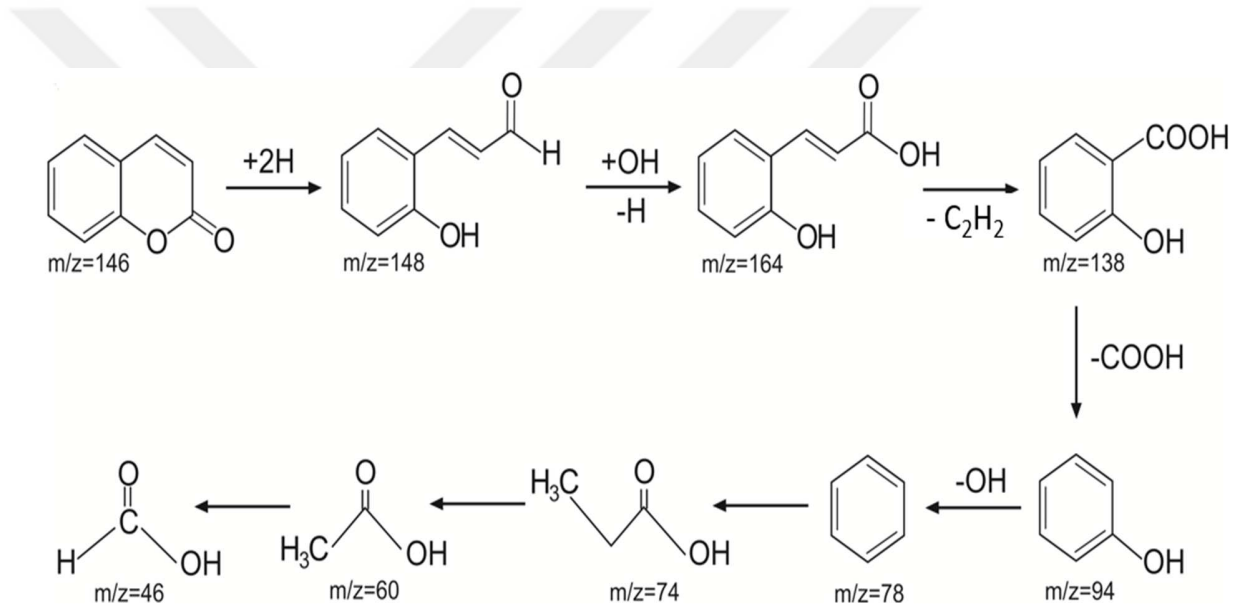


Şekil 4.23: Sıcaklık ve oksidant faktörlerinin Kumarinin degradasyon sürecine etkisi.

Şekil 4.23 incelendiğinde konsantrasyon, sıcaklık ve zaman sabit tutulup oksidant miktarı 50 mM'dan 250 mM'a artırıldığında degradasyon veriminde % 44'den % 84'e bir artış tespit edilmiştir. Konsantrasyon, zaman ve oksidant miktarı sabit tutulup degradasyon verimi % 34'den % 88'e arttığı gözlemlenmiştir. Grafiğe bakıldığında anlaşılan hem sıcaklık faktörü hemde oksidant miktarı degradasyon yüzdesini arttırmaktadır. Oksidant miktarı 50 mM ve 100 °C'de degradasyon % 16 iken, oksidant miktarı 250 mM ve 200 °C'de degradasyon % 84 olduğu gözlemlenmiştir. Oksidasyon sırasında kullanılan oksidantlar yüksek sıcaklıkta hızlı tepkime vermesinden dolayı degradasyonun artışına ve moleküllerin hızlı bir şekilde parçalanmasına sebep olmaktadır. Degradasyonda önemli olan oksidant miktarının belirlenen oranda kullanılması gerektiği fazlasının $\text{OH}\cdot$ radikalleri ile reaksiyona girerek $\text{OH}_2\cdot$ radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır buda oksidasyonun hızını dolayısıyla % degradasyonu azaltmaktadır. Sıcaklık ve belirli konsantrasyonda kullanılan oksidant miktarı degradasyonu artırırken, aynı zamanda degradasyon süresinde azaltmaktadır.

Eşitlik 4.3 incelendiğinde faktörlerin önündeki katsayılara bakıldığında zaman konsantrasyonunun negatif etki ettiği sıcaklığın + 23.17'le degradasyon sürecine pozitif etki ettiği, zamanın + 1.83'le pozitif etki ettiği ve + 12.17 ile oksidant miktarının pozitif etki ettiği tespit edilmiştir. Kumarinin subkritik su degradasyonunda sıcaklık, oksidant miktarı ve zamanın degradasyon verimine en fazla etki ettiği gözlenmektedir. Üç faktörün degradasyon sürecini hızlandırdığı tespit edilmiştir.

Kumarin molekülünün subkritik su degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayin edilmiş ve olası ürünlerin reaksiyon mekanizması çalışmaları yapılmıştır (Şekil 4.24).



Şekil 4.24: Kumarinin degradasyonu sonucu elde edilen olası ürünler.

Şekil 4.24 'de kumarin molekülünün subkritik su ortamında degradasyonu sonucu elde edilen ürünlerin gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile tayin edilmiş, ürünlerin isimleri ve molekül ağırlıkları verilmiştir. Kumarin bileşiğinden 2 mol hidrojenin eklenmesiyle molekül ağırlığı m/z=148 olan bileşik oluşmaktadır, oluşan bu bileşiğe OH• radikalının saldırıp 1 mol hidrojenin kopmasıyla molekül ağırlığı m/z=164 olan bileşik oluşmaktadır. Oluşan bu bileşikten C₂H₂ molekülünün koparılmasıyla molekül ağırlığı m/z=138 olan salisilik asit elde edilir. Salisilik asitten 1 mol karboksilik

asitin koparılmasıyla moleköl ağırlığı $m/z=94$ olan Fenol bileşii oluşmuştur, fenol bileşiiinden $\text{OH}\cdot$ radikalinin koparılmasıyla $m/z=78$ olan benzen sentezi yapılmıştır, sentez bu şekilde propanoik asit ($m/z=74$), asetik asit ($m/z=60$), tespit edilen organik ara ürünlerle son bulmuştur.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kullanılmış suların geri kazanılması ve farklı amaçlarla tekrar kullanılabilir hale getirilmesi günümüzde oldukça dikkat çeken bir konudur. Bu amaçla planlanan klasik arıtma tesisleri birçok kirletici unsur için yeterli olabilirken, biyolojik olarak bozunmaları zor olan bazı kirleticilerin giderilmesinde yeterli olamamaktadır. Bu konuda en sık karşılaşılan kirletici türleri ise canlı sağlığı için kullanılan tıbbi ilaçlar, zirai mücadelede kullanılan pestisitler, endokrin/üreme sistemini bozan kimyasallar, antibiyotikler ve kozmetik bakım ürünleridir. Özellikle tıbbi ilaçların çok küçük derişimlerde sularda bulunmalarına rağmen kalıcılıkları ve farklı ilaçların bir arada bulunması durumunda ortaya çıkabilecek zararlı etkileri bu konudaki endişeleri her geçen gün arttırmaktadır. Geçmişte tespit edilemeyen bu mikro kirleticiler ölçüm metotlarının gelişmesiyle birlikte yeraltı ve yüzey sularında günümüzde çeşitli yöntemlerle tespit edilebilmektedir.

Bu yöntemlerin çevre dostu ve ucuz yöntemler olmasına dikkat edilmiştir, bunlardan en göze çarpanı subkritik su ile yapılan çalışmalar olmuştur. Bu çalışmada subkritik su içerisinde oksidasyon ve bozunma reaksiyonlarına odaklanılmıştır.

Yüzey yanıt yöntemi (RSM) bilimin pek çok alanında kullanılan ve optimizasyonu da içeren istatistiksel bir tekniktir. Yöntemin amacı daha çok optimum çalışma parametrelerini belirlemek veya değişkenlerin belirli işletim koşulları altında en uygun çalışma bölgesini saptamaktır. Yanıt yüzey analizi bir sistemdeki tasarım noktaları ve değişken seviyeleri ile ilgili sorulabilecek soruları cevaplamaktır.

Subkritik su ortamında kumarin, sülfametoksazol ve ibuprofen ilaç etken maddelerinin yüksek basınç reaktöründe degradasyon işlemleri yapılmıştır. Degradasyon deneyleri, Design Expert 9.0.1 model program kullanılarak dizayn ve optimize edilmiştir.

Kumarin için optimum şartlar 13,48 ppm, sıcaklık 199.75 °C, zaman 34.20 dakika ve oksidant (H₂O₂) konsantrasyonu 195,95 mM olarak tespit edilmiştir.

Sülfametoksazol için optimum şartlar 34,43 ppm, sıcaklık 219 °C, zaman 90 dakika ve oksidant (H₂O₂) konsantrasyonu 142 mM olarak tespit edilmiştir.

Ibuprofen için optimum şartlar, konsantrasyon 13.19 ppm, sıcaklık 225 °C, zaman 70 dakika ve oksidant (H₂O₂) konsantrasyonu 89 mM olarak tespit edilmiştir.

İlaç kökenli bu bileşikler, aynı zamanda biyolojik olarak yeterince parçalanmaya uğramamaları ve bu şekilde ekosistemde bulunmalarından dolayı bu moleküllerin etkili bir şekilde giderimi oldukça önem arz etmektedir.

Hedef molekül olarak seçilen ilaç etken maddelerinin sulu ortamda çözünürlüğünün yeterince iyi olmaması bu tarz moleküllerin diğer ileri oksidasyon teknikleri ile derişik düzeyde çalışılmasını güçleştirmektedir. Bununla birlikte subkritik su degradasyonu şartlarında yüksek sıcaklıkta hem molekülün çözünürlüğü artmakta hem de daha derişik düzeyde degradasyon prosesi gerçekleştirilebilmektedir.

Subkritik su degradasyonu ile kısa zamanda ilaç etken maddelerinin degrade oldukları ve son ürüne kadar parçalanmaya başladıkları tespit edilmiştir. Subkritik su ortamı yüksek sıcaklıkta işlem gerektiren bir proses olduğundan dolayı, bu şartlarda kullanılan oksidant (H₂O₂) ayrışarak OH• radikaline dönüşmekte ve hedef moleküllerin hızlı bir şekilde parçalanmasına olanak sağlamaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda sıcaklık ve oksidant miktarı arttıkça degradasyon ve oksidasyon artmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adams, H.R., 2001. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th. Edition. Iowa State University Press Ames.
- Alaton, A. ve Doğruel, S., 2004. Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes, Journal of Hazardous Materials, 112, 1-2, 105-113.
- Ali, I., Al-Othman, Z.A. ve Alwarthan, A., 2016. Synthesis of composite iron nano adsorbent and removal of ibuprofen drug residue from water, Journal of Molecular Liquids, 219, 858–864.
- Altıntaş, L., Yarsan, E., 2009. Ağızdan kullanılan bazı sülfonamid preparatlarının broilerlerde biyoeşdeğerliği. Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Dergisi, 15, 2, 217-223.
- Amorim, K.P., Romualdo, L.L. ve Andrade, L.S. 2013. Electrochemical degradation of sulfamethoxazole and trimethoprim at boron-doped diamond electrode: Performance, kinetics and reaction pathway, Separation and Purification Technology, 120, 319–327.
- Antony, J., 2003. Design of Experiments for Engineers and Scientists, Elsevier Science ve Technology, Boks, ISBN: 0750647094.
- Aydın, A.F., 2002. Afyon Alkoloidleri Endüstrisi Atıksularının Biyolojik Prosesler ve Fenton Oksidasyonu ile İleri Arıtımı Doktora tezi, İ.T.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Balcıoğlu, A.I. ve Ötker, M., 2003. Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by O₃ and O₃/H₂O₂ processes, Chemosphere, 50, 1, 85-95.
- Başar, H. M., 2006. Organik kökenli doğal adsorbanlarla kontrollü ilaç salınımı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Baş, D. ve Boyacı, İ.H., 2007. “Modelling and Optimization II: Comparison of Estimation Capabilities of response Surface Methodology with Artificial Neural Networks in a Biochemical Reaction”, Journal of food engineering 78, 846-854.
- Bishop, D.F., Stern G., Fleischan, M., Marshall, L.S., 1968, Hydrogen Peroxide Catalytic Oxidation of Refractory Organics in Municipal Waste Waters, I ve E.C Proc. Des Dev. 7, 110-114.

- Birgöl, A., 2006. Tekstil endüstrisi atıksu arıtımında ileri oksidasyon proseslerinin kullanımı. Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 109, Bursa.
- Booth, N., McDonald, L., 1988. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Edition, Iowa State University Press, Ames.
- Brereton, R.G., 2003. Chemometrics-Data analysis for the laboratory and chemical plant, John Wiley ve Sons Ltd., Sussex-England.
- Budavari, S., 1996. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 12th. White House Station, N.J.: Merck-Co, Inc.
- Buser, H.R., Poiger, T., ve Muller, M.D., 1998. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: Rapid photo degradation in a lake, Environmental Science ve Technology, 32, 3449–3456.
- Caviglioli, G., Valeria, P., Brunella, P., Sergio, C., Attilia, A. ve Gaetano. B., 2002. Identification of degradation products of Ibuprofen arising from oxidative and thermal treatments, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 30, 3, 499-509.
- Christie, R. M. ve Lui, C. H., 1999. Studies of fluorescent dyes: Part 1. An investigation of the electronic spectral properties of substituted coumarins. Dyes and Pigments, 42, 1, 85-93.
- Clara, M., Strenn, B. ve Kreuzinger, N., 2004. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. Water Research, 38, 4, 947– 954.
- Clara, M., Strenn, B., Gans, O., Martinez, E., Kreuzinger, N., Kroiss, H., 2005. Removal Of Selected Pharmaceuticals, Fragrances And Endocrine Disrupting Compounds In A Membrane Bioreactor And Conventional Wastewater Treatment Plants. Water Research 39, 4797-4807.
- Cingi, M. İ. ve Erol, K., 1996. Farmakoloji. Erdoğan M. (Editör), Anadolu Üniversitesi Yayınları, No: 494, Eskişehir.
- Clifford, T., 2002. Clean Solvents Education in Chemistry-March.
- Connor, E.E., 1998. Sulfonamide antibiotics, Primary Care Update for OB/GYNS, 5, 1, 32-35.
- Çetin, H., 1999. İlaç aktif maddeler ders notları, İ.Ü. Mühendislik Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul.

- Çokay, E. ve Şengül, F., 2006. Toksik kirleticilerin ileri oksidasyon prosesleri ile arıtımı DEÜ Fen ve Mühendislik dergisi, 2, 1-9.
- David Krupadanam, G.L., VijayaPrasad, D., VaraprasadRao, K., Reddy, K.L.N., ve Sudhakar, C., 2004. Drugs, Universities Press (India) Limited, Yeni Delhi, 81-7371-386-3.
- Dökmeci, İ., 1992. Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Eckenfelder, W.W. Jr., 1989. Industrial Wastewater Pollution Control, Second Edition. Mc-Graw Hill, New York, 400 p.
- Elmolla, E.S. ve Chaudhuri, M., 2012. The feasibility of using combined Fenton-SBR for antibiotic wastewater treatment, Desalination, 285, 14-21.
- Georgieva, I., Kostova I., Trendafilova N., Rastogi V. ve Kiefer W., 2010. DFT, IR, Raman and NMR study of the coordination ability of coumarin-3-carboxylic acid to Pr(III). Journal of Molecular Structure, 979, 1-3, 115-121.
- Gizir, A.M., 1998. PhD Thesis Submitted to the School of Chemistry Leeds University, Leeds.
- Gloyna, Li, L., Bravo, E. F. 1991. General Kinetic Model for Wet Air Oxidation Of Organic Compounds, AtchE. Journal., 37, 11, 1687-1697.
- Fent, K., Weston A. A., ve Caminada D., 2005. Ecotoxicology of human pharmaceuticals: A review, Aquatic Toxicology 76, 2006, 122–159.
- Heberer, T., 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. Toxicol. Lett. 131, 1-2, 5–17.
- Jennings, J. M., Bryson, T. A. ve Gibson, J. M., 2002. Catalytic Redyction in subcritical Water, Green Chemistry, April.
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N. ve Lester, J.N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 english prescription pharmaceuticals, Water Research, 36, 20, 5013–5022.
- Jorgensen, S.E., Halling-Sorensen, B., 2000. Drugs in the environment, Chemosphere, 40,7, 691–699.
- Karaliota, A., Kretsi, O., ve Tzougraki, C., 2001. Synthesis and characterization of a binuclear coumarin-3-carboxylate copper(II) complex, Journal of Inorganic Biochemistry, 84, 1-2, 33-37.

- Kaya, S., Pirinçci, İ., ve Bilgili, A., 2007. Veteriner Farmakoloji, Cilt: 2 Baskı: 4. Medisan Yayın evi, Ankara, 329-488.
- Khuwijitjaru, P., Suaylam, B., Adachi, S., 2014. Degradation of caffeic acid in subcritical water and online HPLC-DPPH assay of degradation products, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 62, 8, 1945-1949.
- Kozyra, K. A., Heldt J. R. ve Diehl H. A., 2002. Electronic energy transfer efficiency Ofmixed solutions of the donor-acceptorpairs: Coumarin dervatives-acridine orange, Journal of Photo chemistry and Photo biology A: Chemistry, 152, 1, 199-205.
- Köksoy, O. 2001. Taguchi ve Cevap Yüzeyi Felsefelerinin Birleştirilmesi: Problem ve Çözüm Teknikleri, Hacettepe Üniversitesi
- Körbahti, B.K., Aktas, N. ve Tanyolaç A., 2007. Optimization of electro chemical treatment of industrial paint wastewater with response surface methodology, Journal of Hazardous Materials, 148, 1-2, 83-90.
- Küçükolbaşı, S., 2003. İmidazol türevi ilaçlarda etken madde tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirilmesi, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Laciz, Z.R., 2004. Desing of Experiments in Chemical Engineering Wiley-VCH Verlag GmbH-Co.KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-31142-4, 157-162.
- Lau, S.Y., Gonawan, F.N., Bhatia, S., Kamaruddin, A.H. ve Uzir, M.H., 2011. Conceptual design and simulation of a plant for the production of highpurity (S)-ibuprofen acid using innovative enzymatic membrane technology, Chemical Engineering Journal, 166, 2, 726-737.
- Loraine, G.A., ve Glaze, W.H., 1992. Destruction of vapour phase halogenated methanes by means of ultraviolet photolysis, 47th. Purdue Industrial Waste Conference Proceedings, Lewis Publishers, Inc. Chelsea, Michigan, 367-376, USA.
- Maggi, F., Barboni, L., Caprioli, G., Ricciutelli, M., Sagratini, G. ve Vittori, S., 2011. HPLC quantification of coumarin in bastard balm (*Melittis melissophyllum* L.,Lamiaceae), Fitoterapia, 82, 8, 1215-1221.
- Malato, S., Blanco, J., Caceres, J., Fernandez-Alba, A. R., Agüera, A. ve Rodriguez, A., 2002. Photo catalytic treatment of water-soluble pesticides by photo-Fenton and TiO₂ using solar energy, Catalysis Today, 76, 2-4, 209-220.

- Martinez, N.S.S., Fernandez, J.F., Segura, X.F. ve Ferrer, A.S., 2003. Pre-oxidation of an extremely polluted industrial wastewater by the Fenton reagent, *Journal of Hazardous Materials*, 101, 3, 315-322.
- Mendez-Arriaga, F., Torres-Palma, R.A., Petrier, C., Esplugas, S., Gimenez, J. ve Pulgarin, C., 2008. Ultrasonic treatment of water contaminated with ibuprofen, *Water Research*, 42, 16, 4243 – 4248.
- Montgomery, D.C., 1996. *Design and analysis of experiments*, John Wiley ve Sons Ltd., 4th. USA.
- Montgomery, D.C., 2001. *Design and Analysis of Experiments*, John Wiley ve Sons, Inc., 5th Edition, USA, ISBN: 0-471-31649-0.
- Montgomery, D.C., 2005. *Design and Analysis of Experiments*, 6th. John Wiley ve Sons.
- Muluk, F.Z., Toktamış, Ö., Kurt, S. ve Karağaoğlu, E. 2009. Hicks, C.R., *Deney Düzenlemede İstatistiksel Yöntemler*, Ege Üniversitesi Basımevi, Bornava, İzmir, 2.Baskı, 267.
- Nakada, N., Shinohara, H., Murata, A., Kiri, K., Managaki, S., Sato, N. ve Takada, H., 2007. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant, *Water Research*, 41, 4373-4382.
- Nemkovich, N. A., Reis, H. ve Baumann, W., 1997. Ground and excited state dipole moments of coumarin laser dye: Investigation by electro-optical absorption and emission methods, *Journal of Luminescence*, 71, 4, 255-263.
- Parsons, S., Williams, M., 2004. *Advanced oxidation processes for water and wastewater treatment*, IWA Publishing, Chapter 1, 5.
- Raveendran, R., Ashworth, B., Chatelier, B., 2001. Manganese removal in drinking water systems, 64th Annual Water Industry Engineers and Operators Conference, All Seasons International Hotel, Bendigo.
- Ray, M.B., Chen, P., Wang, L.K. ve Pehkonen, S.O., 2006. Volume 4: *Advanced Physicochemical Treatment Processes*, Wang, L.K., Hung, Y.T. ve Shammas, N.K.(Editor), *Handbook of Environmental Engineering*, The Humana Press Inc., Totowa, NJ.
- Perez-Moya, M., Graells, M., Castells, G., Amigó, J., Ortega, E., Buhigas, G., Pérez, L.M. ve Mansilla, H.D., 2010. Characterization of the degradation performance of the sulfamethazine antibiotic by photo-Fenton process. *Water Research*, 44, 8, 2533-2540.

- Rodrigues, F.R., Tashima, A.K., Pereira, M.S.R., Mohamed R.S. ve Cabral, F.A., 2008. Coumarin solubility and extraction from emburana (*Torreseacearensis*) seeds with supercritical carbon dioxide, *The Journal of Supercritical Fluids*, 43,3,375-382.
- Sethna, S.M. ve Shah, N.M., 1945. The Chemistry of Coumarins, *Chemical Reviews*, 36, 1, 1- 62.
- Sirtori, C., Agüera, A., Gernjak, W. ve Malato, S., 2010. Effect of water-matrix composition on Trimethoprim solar photo degradation kinetics and pathways, *Water research*, 44, 2735 – 2744.
- Stumpf, M., Ternes, T.A., Wilken, R.D., Silvana V. ve Rodrgues Baumann, W., 1999. Polar drug residues in sewage and natural waters in the State of Rio De Janeiro, *Brazilian Science ve Total Environment*, 225, 1-2, 135–141.
- Şehirlioğlu, A.K., 1997. Ürün ve süreç kalitesini iyileştirmede kullanılan istatistiksel modelleme teknikleri üzerine bir araştırma, 362.
- Şirvancı, M., 1997. Kalite için Deney Tasarımı. Literatür Yayınları, 110.
- Tania, P. and Deborah, J.S. 2002. An annotated bibliography of application papers using certain classes of fractional factorial and related designs, *Journal of Statistical Planning and Inference* 106, 245 – 269.
- Ternes, T. A., Meisenheimer, M., McDowel, D., Sacher, F., Brauch, H. J, Haist-Gulde, B., Preuss, G., Wilme, U. ve Zulei-Seibert, N., 2002. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment, *Environmental Science and Technology*, 36, 17, 3855-3863.
- Vieno, N., Tuhkanen, T. ve Kronberg L., 2006. Removal of pharmaceuticals in drinking water effect of chemical coagulation, *Environmental Technology*, 27, 2, 183-192.
- Zepp, R.G., Hoigne, J. ve Bader, H., 1987. Nitrate-Induced Photooxidation of Trace Organic Chemicals in Water, *Environ. Sci. Technol.*, 21, 443-450.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Serpil BORA

Doğum Tarihi ve Yeri: 22.09.1991 - AKSARAY

E-posta adresi : Serpil_Bora68@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Kilis 7 Aralık Üniversitesi, 2010-2014

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, 2014-2017

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

- Aksaray Halk Sağlığı Müdürlüğü / Yaz Stajı
- Kimyager, Aksaray Belediyesi İçme ve Kullanma Suyu Arıtma Tesisi, 2014-Devam ediyor