



**T.C.
BURSA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**FAVİPİRAVİRİN ELEKTROOKSİDASYONU: YANIT YÜZEY YÖNTEMİYLE
OPTİMİZASYON**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Resul ÖZDEŞ

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

HAZİRAN 2023

T.C.
BURSA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**FAVİPİRAVİRİN ELEKTROOKSİDASYONU: YANIT YÜZEY YÖNTEMİYLE
OPTİMİZASYON**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Resul ÖZDEŞ
(19278033006)**

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet AYGÜN

HAZİRAN 2023



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü tezi, Bursa Teknik Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

İNTİHAL BEYANI

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belgelediğimi, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Resul ÖZDEŞ

İmzası:

X X X X



Eşime ve çocuklarıma,

ÖNSÖZ

Başta, yüksek lisans eğitimimde ve akademik hayatımda desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyip bilgisi ile bu çalışmanın oluşmasının ışık tutan danışmanım Doç. Dr. Ahmet AYGÜN'e ve Çevre Mühendisliği Bölüm Başkanı Prof. Dr. Mehmet İŞLEYEN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans Eğitimim süresince destek veren, çalışmalarımın ilerlemesi konusunda imkan sağlayan, özveriyle çalışan donanımlı bir kadroya sahip ALKA Laboratuvarları'na ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü maddi ve manevi yardımlarını benden esirgemeyen sevgili eşime, anneme, babama, ablamlarıma ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Mayıs 2023

Resul ÖZDEŞ
(Kimyager)

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
SEMBOLLER.....	x
ÇİZELGE LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	4
2.1. Koronavirüs	4
2.2. Türkiye’de Covid-19	6
2.3. Covid-19 İlacı: Favicovir.....	7
2.4. Favipiravir.....	8
2.5. Atıksuda Antibiyotiklerin Tespiti ve Arıtılması	9
2.6 Elektrokimyasal Prosesler	10
2.7. Elektrooksidasyon Prosesi	12
2.8 Elektrooksidasyon Prosesini Etkileyen Faktörler	20
2.8.1. pH	20
2.8.2. Elektrolit türü.....	21
2.8.3. Elektrot malzemesi	22
2.8.4. Akım yoğunluğu	23
2.8.5. Elektroliz süresi	24
2.8.6. Sıcaklık	25
2.8.7. Elektrotlar arası mesafe	25
2.9. İlaç Etken Maddelerin Arıtımında Elektrooksidasyon Uygulamaları	266
3. MATERYAL VE YÖNTEM	344
3.1. Materyal.....	344
3.2. Deney Düzenegi.....	344
3.3. Deneylerin Yürütülüşü.....	355
3.4. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar.....	355
3.4.1. Kimyasallar.....	355
3.4.2. LC-MS/MS (Shimadzu LCMS-8040)	355
3.5. Yanıt Yüzey Metodu (YYM).....	399
4. DENEYSEL BULGULAR.....	42
4.1. Favipiravirin BDD Elektrot Kullanılarak Elektrooksidasyonu	42
4.2. Favipiravirin Persülfat Varlığında BDD Elektrot Kullanılarak Elektrooksidasyonu.....	47
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR.....	59
ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR

ACN	: Asetonitril
Al⁺³	: Alüminyum
Al(OH)₃	: Alüminyum Hidroksit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BDD	: Bor Katkılı Elmas
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CH₄O	: Metanol
C₅H₄FN₃O₂	: Favipiravir
CO₂	: Karbondioksit
dk	: Dakika
EC	: Elektrokoagülasyon
EF	: Elektroflotasyon
EO	: Elektrooksidasyon
Fe⁺³, Fe⁺²	: Demir
Fe(OH)₂	: Demir(II) Hidroksit
Fe(OH)₃	: Demir(III) Hidroksit
g	: Gram
H₂O	: Su
HPLC	: Yüksek Basıncılı veya Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi
H₂SO₄	: Sülfirik Asit
LC-MS/MS	: Likit Kromatografisi Kütle Spektrometresi/Kütle Spektrometresi
m	: Metre
m/z	: kütle/yük
mg	: Miligram
mg/L	: Litredeki miligram cinsinden kütle miktarı
mL	: Mililitre
NaOH	: Sodyum Hidroksit
Na₂SO₄	: Sodyum Sülfat
R	: Recovery (Geri Kazanım)

PCR	: Sürüntü
RdRp	: RNA Polimeraz
RNA	: Ribonükleik Asit
rRT-PCR	: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSM	: Yanıt Yüzey Metodu
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
T-705	: r (T-705; 6-Floro-3-Hidroksi-2-Pirazinkarboksamid)
SARS CoV-2	: Koronavirüs
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YYM	: Yanıt Yüzey Metodu
µg/L	: Litredeki mikrogram cinsinden kütle miktarı
µL	: Mikrolitre

SEMBOLLER

A : Akım
t : Süre
V : Volt



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Favipiravir bileşiğinin fiziksel ve kimyasal özellikleri.	9
Çizelge 3.1 : LC-MS/MS Favipiravir kütle geçiş iyonları.	366
Çizelge 3.2 : Favipiravir analizi için kütle spektrometresi parametreleri.	366
Çizelge 3.3 : LC-MS/MS analiz şartları.	377
Çizelge 3.4 : Favipiravir düşük konsantrasyon aralığı için kalibrasyon çalışması. .	377
Çizelge 3.5 : Favipiravir yüksek konsantrasyon aralığı için kalibrasyon çalışması.	388
Çizelge 3.6 : Deney tasarımı ve favipiravir giderim verimi (BDD).	40
Çizelge 3.7 : Deney tasarımı ve favipiravir giderim verimi (BDD/PS).	41
Çizelge 4.1 : Favipiravir etken maddesinin elektrooksidasyonu için model uygunsuzluğu test sonuçları (BDD).	42
Çizelge 4.2 : ANOVA test sonuçları (BDD).	43
Çizelge 4.3 : İstatiki parametreler (BDD).	444
Çizelge 4.4 : Favipiravir giderimi için model uygunluğu testi (BDD/PS)	488
Çizelge 4.5 : Favipiravir giderim verimi için ANOVA test sonuçları (BDD/PS)....	499
Çizelge 4.6 : İstatiki parametreler (BDD/PS)	51

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : SARSr-CoV viriyonunun görünümü	4
Şekil 2.2 : Koronavirüs kesit modeli.....	5
Şekil 2.3 : Dünya bölgelerine göre kümülatif doğrulanmış Covid-19 vakaları	5
Şekil 2.4 : Dünya bölgelerine göre kümülatif doğrulanmış Covid-19 ölümleri	6
Şekil 2.5 : Dallanmış favipiravir (T-705) yapısı	9
Şekil 2.6 : Elektrokimyasal proses hücre şekli.	11
Şekil 2.7 : Kirleticinin elektrot yüzeyinde doğrudan oksidasyonu.	13
Şekil 2.8 : Organik bileşiklerin aktif (a, c, d ve f reaksiyonları) ve aktif olmayan (a, b ve e reaksiyonları) anot yüzeyinde eş zamanlı olarak anodik oksidasyonu	14
Şekil 2.9 : Organik bileşiklerin ortamda klor bulunması durumunda anot yüzeyinde dolaylı anodik oksidasyonu	15
Şekil 2.10 : Kirleticinin elektrot yüzeyinde dolaylı oksidasyonu.	16
Şekil 2.11 : Elektro-oksidasyonu etkileyen parametreler.	17
Şekil 2.12 : Elektrokimyasal oksidasyon prosesinde kirleticilerin anot ve katot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlar.	17
Şekil 2.13 : Kirleticilerin doğrudan ve dolaylı elektrokimyasal oksidasyonu	18
Şekil 2.14 : Aktif (a) ve aktif olmayan (b) anotta meydana gelen oksidasyon.....	19
Şekil 2.15 : Elektro-oksidasyonu etkileyen faktörler.....	20
Şekil 2.16 : Elektrot türleri.....	22
Şekil 3.1 : Elektroksidasyon deney düzeneğinin şematik gösterimi	344
Şekil 3.2 : LC-MS/MS (Shimadzu LCMS-8040) görüntüsü	366
Şekil 3.3 : Favipiravir düşük konsantrasyon aralığı için kromatogram ve kalibrasyon eğrisi.	388
Şekil 3.4 : Favipiravir yüksek konsantrasyon kromatogram ve kalibrasyon eğrisi .388	
Şekil 4.1 : Favipiravir giderimi deney sonuçları ile tahmini değerlerin karşılaştırılması (BDD)	444
Şekil 4.2 : Faviripavir giderimi üzerine pH ve akım etkisi - BDD elektrot (elektroliz süresi: 75 dk) a) Yüzey yanıt grafiği b) Kontur grafiği.....	466
Şekil 4.3 : Faviripavir giderimi üzerine pH ve elektroliz süresi etkisi - BDD elektrot (Akım: 0,75 A) a) Yüzey yanıt grafiği b) Kontur grafiği.....	466
Şekil 4.4 : Faviripavir giderimi üzerine akım ve elektroliz süresi etkisi - BDD elektrot (pH: 3,5) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği	477
Şekil 4.5 : Favipiravir giderimi için deney sonuçları ve tahmini değerlerin kıyaslanması (BDD/PS).....	50
Şekil 4.6 : Favipiravir giderim verimi üzerine pH ve akım etkisi – BDD/PS (Elektroliz süresi: 30 dk, Persülfat Konsant: 0,75 mM) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği	52

Şekil 4.7 : Favipiravir giderimi üzerine pH ve persülfat konsantrasyonu etkisi (BDD/PS) (Elektroliz süresi: 30 dk, Akım: 0,75 A) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği.....	53
Şekil 4.8 : Favipiravir giderimi üzerine pH ve elektroliz süresinin Etkisi – BDD/PS (Akım: 0,75 A, Persülfat konsant:0,75 mM) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği	54
Şekil 4.9 : Favipiravir giderimi üzerine akım ve elektroliz süresinin etkisi – BDD/PS (pH: 3,5, Persülfat konsantrasyonu: 0,75 Mm) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği	54
Şekil 4.10 : Favipiravir giderimi üzerine akım ve persülfat konsantrasyonunun etkisi - BDD/PS (pH: 3,5, Elektroliz süresi: 30 dk) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği	555
Şekil 4.11 : Favipiravir giderimi üzerine persülfat konsantrasyonu ve elektroliz süresinin etkisi - BDD/PS (pH: 3,5, Akım: 0,75 A) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği.....	555



FAVİPİRAVİRİN ELEKTROOKSİDASYONU: YANIT YÜZEY YÖNETİMİYLE OPTİMİZASYON

ÖZET

2020 yılı aralık ayında Çin’ in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan ve günümüzde hala devam eden Koronavirüs salgını çevre ve insan sağlığı açısından büyük risk oluşturmaktadır. Koronavirüs, hayvanlarda ve insanlarda konaklayan tek sarmallı RNA virüsleridir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs (SARS CoV-2), ciddi hastalıklara neden olan koronavirüs türüdür. Salgın sırasında bakanlık tarafınca onaylanan hasta olan kişilerin hafif atlatmasını sağlayan Covid-19 ilacı kullanıldı. Favicovir’ in içerisinde yer alan etken madde Favipiravir bileşiğidir. Favipiravir, influenza virüsü RNA polimeraz inhibitör özellikleri nedeniyle griple mücadelede kullanılan bir antiviral ilaçtır.

Elektro-oksiasyon oldukça etkili bir arıtma yöntemi olarak farklı çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok farklı elektrotun kullanıldığı elektro-oksiasyon prosesinde, son yıllarda özellikle bor katkılı elmas (BDD) ile organiklerin gideriminde oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. Favipiravir bileşiğinin uzaklaştırılması için elektrooksiasyon prosesi tercih edilmektedir.

Bu çalışmada elektrooksiasyon yöntemi ile BDD elektrot ve persülfat ilavesi ile aktive edilmiş hali kullanılarak Covid-19 ilacı olan Favicovir’in etken maddesi “Favipiravir” bileşiğinin arıtılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmalar RSM ile optimize edilmiştir. BDD elektrot kullanılması durumunda, optimum işletme koşulları pH 3,4 akım 0,8 A ve elektroliz süresi 98,7 dakika iken favipiravir giderim verimi %98,5’dir. BDD ile elektrooksiasyonda persulfat aktivasyonu uygulandığında daha kısa elektroliz sürelerinde daha yüksek favipiravir giderim verimi elde edilmiştir. Optimum çalışma koşullar, pH 3,6 akım 1 A, persülfat konsantrasyonu 0,5 mM ve elektroliz süresi 40 dakika iken favirpavir giderim verimi %98,5’dir.

Anahtar kelimeler: BDD, Elektrooksiasyon, Favipiravir, Optimizasyon, Persülfat, RSM,

ELECTROOXIDATION OF FAVIPIRAVIR: OPTIMIZATION BY RESPONSE SURFACE METHODOLOGY

SUMMARY

The coronavirus epidemic, which emerged in Wuhan, China in December 2020 and spread all over the world and still continues today, poses a great risk in terms of environment and human health. Coronaviruses are single-stranded RNA viruses that reside in animals and humans. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS CoV-2) is the type of coronavirus that causes serious illness. During the epidemic, the Covid-19 drug, which was approved by the ministry, was used to help people who are sick to recover slightly. The active ingredient in Favicovir is the Favipiravir compound. Favipiravir is an antiviral drug used to combat influenza due to its influenza virus RNA polymerase inhibitory properties.

Electro-oxidation is widely used in different studies as a highly effective treatment method. In the electro-oxidation process, in which many different electrodes are used, very good results have been obtained in recent years, especially in the removal of organics with boron doped diamond (BDD). The electrooxidation process is preferred for removal of the favipiravir compound.

In this study, the refinability of the "Favipiravir" compound, the active ingredient of the Covid-19 drug Favicovir, was investigated by using the electrooxidation method and the activated form with the addition of BDD electrode and persulfate. Studies are optimized with RSM. In the case of using BDD electrodes, the optimum operating conditions are pH 3.4, current 0.8 A, and electrolysis time 98.7 minutes, while favipiravir removal efficiency is 98.5%. When persulfate activation was applied in electrooxidation with BDD, higher favipiravir removal efficiency was obtained in shorter electrolysis times. Optimum operating conditions were pH 3.6, current 1 A, persulfate concentration 0.5 mM, and electrolysis time 40 minutes, while favirpavir removal efficiency was 98.5%.

Keywords: BDD, Electrooxidation, Favipiravir, Optimization, Persulphate, RSM,

1. GİRİŞ

Hayat kaynağı olan su, bitki, hayvan ve insan yaşamı için vazgeçilmezlerden biri sayılmaktadır. Buna rağmen, kısıtlı kaynaklarla elde edilen su, yanlış uygulamalarla kullanılamaz hale gelmekte, doğru ve etkili yöntemler kullanmak ve kaynakların verimli tüketimini sağlamak suyun devamlılığı için hayati önem taşımaktadır. Kimyasal maddeler endüstriyel sektörler tarafından alıcı ortamlara deşarj edilmekte ve bunun sonucu olarak su kaynaklarının kirlenmesi ile sonuçlanmaktadır.

Çevreye zarar veren atıklar, kaynakları bakımından üç grupta toplanabilir;

1. Tehlikeli atıklar
2. Evsel atıklar
3. Özel atıklar

Ülkemizde de hızlı sanayi gelişmesi ve nüfus artışı sonucu çevre kirliliği önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Ülkemizdeki çevre kirlenmesinin en önemli iki etkeni, düzensiz kentleşme ve bilinçsiz sanayileşmedir.

Su kirliliği konusunun ciddiyetini anlayabilmek için etkilerinden bahsetmek daha aydınlatıcı olabilmektedir. Örneğin, suyun kirlenmesi, bitkilerin fotosentez için ihtiyaç duyduğu maddeleri almasını, gelişmesini imkânsız hale getirmektedir. Ayrıca, kirli suyla beslenen bitkiler, virüs, bakteri ve mikroplara konukluk olmakta, bu bitkilerin tüketimi, insan ve hayvanlarda birçok hastalığa, salgına davetiye çıkarmaktadır.

Su kirliliğinin artmasıyla beraber denizdeki algler büyümekte ve oksijen miktarı azalmaktadır. Böylelikle balıklar ve diğer deniz canlıları, su altında yaşayamaz hale gelmektedir. Bugün dünyanın birçok yerinde sualtı ekosisteminin bozulduğundan söz edilmektedir.

Balıkların eskiden görüldükleri alanlarda artık yaşamamaları, farklı deniz canlılarının daha önce olmadıkları yerlerde yuvalanması değişen ekosistemin sonucu olarak belirtilmektedir. Zehirli suların tüketimi, sualtı ekosisteminin bozulması, aşırı avlanma ve yanlış teknoloji kullanımıyla, birçok canlı türünün yok olma tehdidi altında

olduğunu görülmektedir. Özellikle denizlerde, göllerde, nehir ve iç sularda canlı yaşamı, sayı ve tür bakımından azalmaktadır.

Günümüzde plansız nüfus artışı ve bu artıştan kaynaklı doğal kaynakların tüketimi, göç hayatı, sanayi ve teknolojik gelişmeler sonucu hayvan ve bitki türlerinin azalması, tatlı su kaynakların sınırlı olması, iklim değişikliği gibi konularının suyun kirlenmesine olumsuz etki oluşturmaktadır. Bu sebeple atıksu arıtımına ve yeniden kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Antiviral ilaçlar günümüzde yaşamsal faaliyeti sürdürme de önemli bir rol üstlenmektedir. Dünyada ve ülkemizde salgın hastalıkların artması, insanların antiviral ilaç kullanımını arttırmaktadır. Özellikle son yıllarda artan hastalıklar antiviral ilaç kullanımını arttırmıştır. Bu ilaçların kullanımı sonucu atıksu içerisinde çevre ve insan sağlığını tehdit edebilecek kimyasal maddeler bulunmaktadır. Antiviral ilaçların sık kullanımı dünyada istenmeyen çevre kirliliğine neden olmaktadır. Son zamanlarda ortaya çıkan antiviral ilaçlar çevresel kirleticilerden biri kabul edilmiştir. Antiviral ilaçların amacı, viral hastalık semptomlarını tedavi etmek ve bulaşıcılığı en aza indirmektir. Antiviral ilaçlar HIV, hepatit B ve C virüsleri, influenza ve herpes virüslerine bağlı ölümcül hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Algül, 2019).

Günümüzde antiviral ilaçların kullanımı çevre üzerinde olumsuz etki göstermektedir. Mevsimsel değişiklikler, grip enfeksiyonları, pandemik salgınlar gibi antiviral ilaçların tüketim oranını arttırmaktadır. Antiviral ilaçların kullanımı sonucu atıksularda, yüzey sularında, yeraltı sularında ve içme sularında antiviral ilaç kalıntılarına rastlanmıştır.

Antiviral ilaçların salgın döneminde yoğun bir şekilde tüketilmesi atık sularda, yüzey sularında, yeraltı sularında ve içme sularında farmakolojik kalıntıların deşarjını arttırmıştır. Bu ilaçların atıksuda bulunması atıksu arıtma tesisinin verimli bir şekilde ortadan kaldırmasını engellemiştir. Son zamanlarda ortaya çıkan Covid 19 salgını antiviral ilaç kullanımını arttırmıştır. Koronavirüs, 2019 yılı Aralık ayında Çin' in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan bir salgın dönemi haline gelmiştir ve halen devam etmektedir. Koronavirüs, insandan insana yayılan ve kişilerde solunum yolu enfeksiyonuna neden olan bulaşıcı bir virüstür. Tüm dünyaya hızla yayıldığı için Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir salgın ilan edilmiştir.

Koronavirüs yuvarlak bir şekle benzediği için taç anlamına gelen ‘korona’ olarak adlandırılmıştır (Gürlevik, 2020).

Favipiravir, pürin nükleik asit analogu olup Japonya'da influenza tedavisi için onaylanmış geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Favipiravir influenza virüsüne ek olarak, hemorajik ateşe neden olan arenavirüs, bunyavirüs, flavivirüs ve filovirüsler gibi çok çeşitli RNA virüsleri üzerinde inhibe edici etki göstermektedir.

Covid 19 tanısı konulan hastalarda antiviral ilaç tedavisi uygulanmaktadır. İlaç tedavisinde bir antiviral ilaç olan favicovir kullanılmıştır. Favipiravirin arıtılmasında fiziksel arıtma yöntemleri yetersiz kalmıştır. Düşük çözünme özelliği nedeniyle ileri arıtım yöntemleri uygulanmaktadır. Favipiravirin arıtılması fotodegradasyon ve elektrooksidasyon yöntemleri uygulanmaktadır (Budak ve Korkmaz, 2020).

Elektrooksidasyon yöntemi, biyolojik olarak parçalanamayan organik maddelerin ara ürünlere veya CO₂ ve H₂O'ya oksitlenmesidir. Proseste anot ve katot içeren elektrokimyasal hücreye akım uygulanmaktadır. Çözünmeyen (metal/metal oksit) oksitlerle kaplı elektrotlar kullanılarak gerçekleştirilen bu proseste atıksuda bulunan kirleticiler anotta yükseltilerek hidroksil radikal oluşumuna neden olmaktadır.

Elektrooksidasyon prosesinde pH, akım yoğunluğu, sıcaklık, difüzyon hızı gibi etkenler proseste gerçekleşen reaksiyonlarda değişim göstermektedir. Yapılan literatür çalışmaları incelendiğinde elektrooksidasyon yöntemi ile ileri arıtım uygun görülmüştür (Solak, 2019).

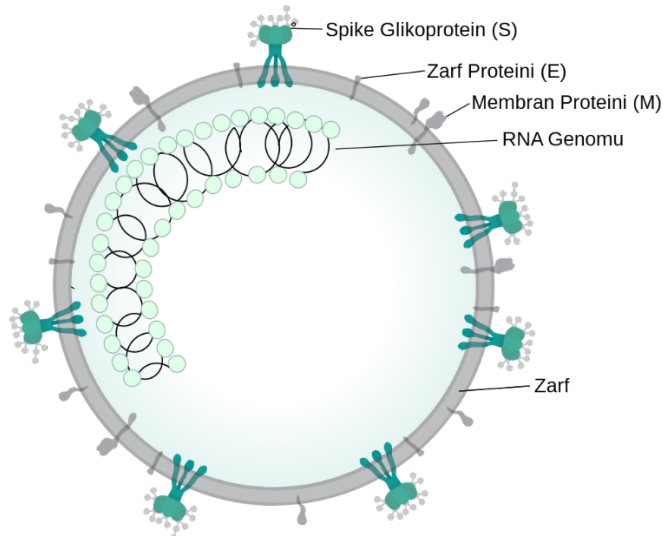
Bu çalışmanın amacı, salgın döneminde kullanılan Covid-19 ilacının atıksuya karışması ve atıksudan uzaklaştırılması için BDD elektrotlarla teşkil edilmiş elektrooksidasyon prosesinin ve persülfat aktivasyonu uygulanması durumunda etkinliğinin araştırılması, yanıt yüzey metodu (RSM) kullanılarak optimize edilmesi ve en uygun işletme koşullarının belirlenmesidir. BDD elektrotlar ile yürütülen çalışmalarda pH, akım (A, amper), elektroliz süresi (t, dakika) değişken olarak seçilmiş, persülfat aktivasyonunun etkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise persülfat miktarı ilave değişken olarak belirlenmiştir.

Hazırlanan favipiravir çözeltisinde elektrooksidasyon prosesi ile favipiravirin giderimi sağlanmıştır. Alınan numuneler LC-MS/MS (Yüksek basınçlı veya yüksek performanslı sıvı kromatografisi kütle spektrometresi/kütle spektrometresi) cihazında analiz edilmiştir.

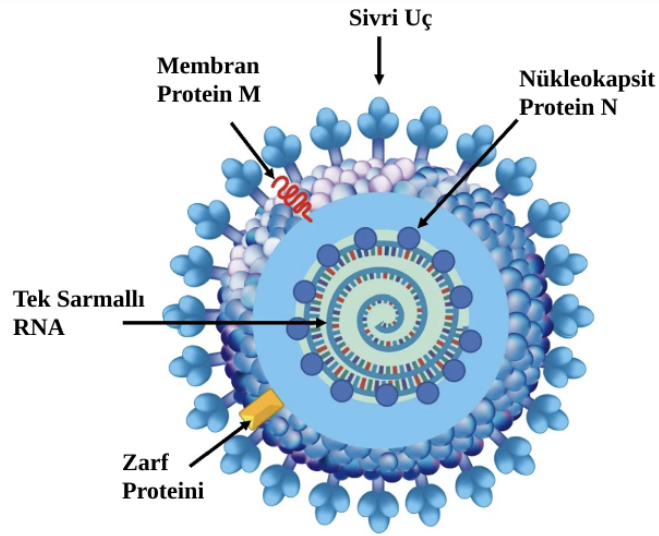
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1. Koronavirüs

Koronavirüs, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntıların Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere koronavirüs (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Favipiravir, RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzim inhibitörü olma özelliğine sahip bir ilaçtır. Favipiravir etken maddesini içeren ilk farmasötik preparat, bir influenza antiviral ajan olarak ve Japonya menşeli tablet formunda bir ilaçtır (Avigan® 200 mg Tablet). Bu ilaç yalnızca diğer anti-influenza virüs ajanlarının etkin olmadığı veya yeterince etkin olmadığı yeni veya yeniden ortaya çıkan influenza virüsü enfeksiyonu salgınlarında kullanımı düşünülen ve hükümetin bu tür virüslere karşı önlem olarak kullanmaya karar verdiği bir ilaçtır. SARSr-CoV viriyonunun ve koronavirüs kesit modeli Şekil 2.1 ve Şekil 2.2' de verilmiştir.

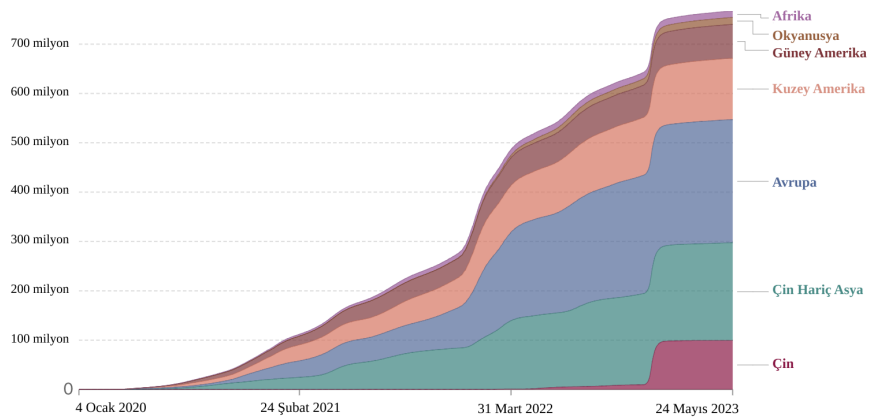


Şekil 2.1 : SARSr-CoV viriyonunun görünümü



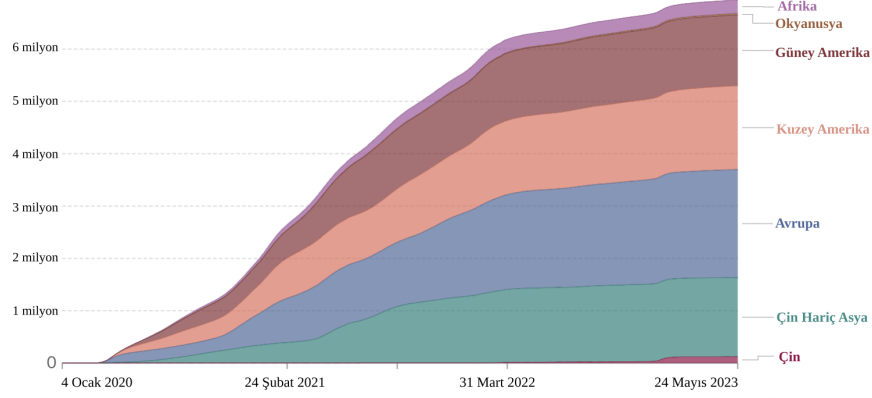
Şekil 2.2 : Koronavirüs kesit modeli

Koronavirüs ilk olarak Çin'in Wuhan Eyaleti'nde Aralık ayında ortaya çıkmıştır. Bu bölgedeki deniz ürünleri ve hayvan pazarlarında tespit edilmiştir. Ardından insandan insana bulaşarak Çin başta olmak üzere dünyaya yayılmıştır. O zamandan beri yayılmaya devam eden bir salgına sebep olmuştur. Çin hükûmeti 23 Ocak 2020 tarihinden itibaren şehri karantina altına aldı. Şehirde yapılan uluslararası uçuşlar iptal edildi. Birçok ülke Çin Halk Cumhuriyetinden gelen tüm yolcuları kontrol etmeye başladı. Vakaların hızla çoğalması nedeniyle şehre 1 hafta içinde hastaneler yapılmaya başlandı ve şehir ekonomisi durma noktasına geldi. Salgının yayılmasından sonra 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), küresel bir salgın ilan etti. Türkiye başta olmak üzere yaklaşık 200'den fazla ülke etkilendi. Dünya genelinde Covid-19 salgını sebebiyle koronavirüsten hayatını kaybedenlerin sayısı 5 milyonu geçti. Şekil 2.3'de dünya bölgelerine göre kümülatif doğrulanmış Covid-19 vakaları gösterilmiştir.



Şekil 2.3 : Dünya bölgelerine göre kümülatif doğrulanmış Covid-19 vakaları

Dünya genelinde ve en çok etkilenen ve ölümlerin en fazla olduğu ülkelerin başında Amerika Birleşik Devletleri gelmektedir. Dünya bölgelerine göre kümülatif doğrulanmış Covid-19 ölüm sayıları Şekil 2.4'te verilmiştir.



Şekil 2.4 : Dünya bölgelerine göre kümülatif doğrulanmış Covid-19 ölümleri

Koronavirüs hayvanlarda ve insanlarda konaklayan tek sarmallı RNA virüsleridir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs (SARS CoV-2), ciddi hastalıklara neden olan koronavirüs türüdür. Covid-19 semptomları değişkenlik göstermekle birlikte en çok karşılaşılan belirtiler; ateş, öksürük, yorgunluk, boğaz ağrısı, tat, koku kaybı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve nefes darlığıdır. Enfekte olan kişilerde ortalama beşte biri kadar semptom göstermemektedir.

Bazı durumlarda enfekte olan kişilerde daha sonradan semptom göstermeye başlar. Çoğu insanda hafif belirtiler göstermesine rağmen bazı insanlarda akut solunum sıkıntısı sendromu görülmesine neden olmaktadır. Özellikle akciğer ve kalpte uzun süreli kalıcı hasarlar tespit edilmiştir. İlk semptomlarının ortaya çıkması kuluçka dönemi olarak adlandırılan bir sürede gerçekleşir. Bu sürede bulaşıcılık daha fazladır. Covid 19'un kuluçka dönemi ortalama 4-6 gündür. Çoğu kişi de iki ila yedi gün arasında belirti göstermeye başlar ve tamamı on iki gün boyunca semptom gösterir.

2.2. Türkiye'de Covid-19

2019 yılında Çin'den gelen ve tüm dünyaya bulaşan Koronavirüs hastalığı 11 Mart 2020 tarihinde resmi olarak ülkemizde görüldü. Ardından alınan önlemler ve kısıtlamalar ile birlikte yeni bir döneme girildi. İnsanlar evlerine kapandı ve sosyal yaşam durduruldu.

Hastalık insandan insana hapşırma, öksürme gibi damlacık yoluyla bulaştığı duyurulmuştur. Salgının kontrol altına alınması için maskenin kullanılması, ellerin yıkanması ve mesafenin oluşturulup (1-2 m) hasta olan kişilerin izole edilmesi koronavirüsten en iyi korunma yollarından birisidir. Hastaların izole süresi değişkenlik göstermekle birlikte 14 gün olarak Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmiştir.

Türkiye’de toplam vaka sayısı 21 Mart itibariyle 1000’e yaklaşmış, ilk ölüm vakası 17 Mart’ta gerçekleşmiştir. Nisan sonunda toplam vaka sayısı 100 bini aşmıştır. Türkiye’de Covid-19 salgını hala devam etmektedir.15 Haziran 2022 toplam vaka ve ölen sayısı ise 15,1 milyon toplam vaka 98.996 bin kişi ise yaşamını yitirmiştir.

Türkiye’de vaka hızı sabit olmamakla birlikte %2,2 oran gibi bir hızla yayılım göstermektedir. Tedavi süresince aşının uygulanması ve virüsün mutasyon değişmesi itibariyle bu oran değişmektedir. 65 yaş üstü kişilerde hastalık daha ağır seyrederken genç nüfusta bu oran düşmektedir. Ayrıca belirti gösterip testi negatif çıkan kişilerde toplam vaka sayısını önemli oranda etkilemektedir. Bu yüzden ülkede vaka sayısını net değerlendirilebilmesi pek mümkün değildir (Memikoğlu, 2020).

2.3. Covid-19 İlacı: Favicovir

Covid-19 salgını döneminde influenza tipi virüslerin neden olduğu virüs enfeksiyonlarına karşı kullanılan antiviral ilaçtır. Favicovir devletin bu salgın dönemini önlemek için bu tıbbi ürünü kullanım kararı alması sonucu kullanılmaya başlanmıştır. Favicovir bakterilere karşı etkili bir ilaç değildir. Kişilerde influenza benzeri belirtilerin görülmesi sonucu hemen kullanılmalıdır.

Favicovir, 200 mg tablet bir miktar su ile yutularak alınır. Favicovir aç karna veya yemekten sonra uygulanmasında herhangi bir sakınca görülmemiştir. Erişkinlerde 1. gün: sabah 1600 mg 8 tablet ve akşam 1600 mg 8 tablet olmak üzere günde iki kez 2-5.günler: sabah 600 mg 3 tablet ve akşam 600 mg 3 tablet olmak üzere günde iki kez verilir. Kullanım süresi ise 5 gündür. FAVİCOVİR, sarı renkli, bikonveks film kaplı tablet şeklinde, 40 tane film tablet Alu/PVC Sayfa 2/8 blister ambalajda piyasaya sunulmaktadır.

Povidon K30, mikrokristalin selüloz, krospovidon, kolloidal silikon dioksit, magnezyum stearat, sarı kaplama maddesi (Hidroksipropilmetil selüloz, titanyum dioksit, polietilen glikol, kinolin sarısı, alüminyum lake, sarı demir oksit) gibi maddeler yardımcı maddeler olarak bilinmektedir.

Favicovir kullanımında en sık rastlanan belirtiler arasında; diyare, serum ürik asit düzeyinde artış, serum transaminaz (aspartat aminotransferaz AST ve alanin aminotransferaz ALT) düzeylerinde artış, daha az belirtiler arasında; mide bulantısı, karın ağrısı, ciltte kızarıklık, kaşıntı, kusma, ishal, psikiyatrik semptomlar gibi semptomlar yer almaktadır (Morales-Paredes ve diğ., 2021).

Hayvan deneylerinde kullanılan Favicovir, elde edilen sonuçlara göre gebe ve emziren anne ve çocuklara dair çok az sayıda klinik çalışmalar mevcuttur. Bu gruplarda yapılan çalışmaların sonucunda Covid-19 ilacının kullanımına dair bir bilgiye rastlanmamıştır.

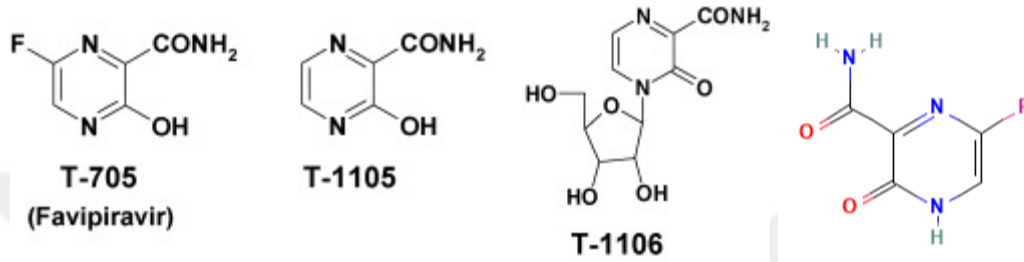
Favicovir kullanan kişilerde 116 hastanın %8,6' sında karaciğer fonksiyon testleri, %4,3 psikiyatrik semptomlar, %13,8 gastrointestinal sistem semptomları ve %13,8 oranında serum ürik asit artışı olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak bakıldığında Covid-19 salgının seyri sırasında, hastaneye yatan hastalarda karaciğerde %14 ile %53'ünde ALT, AST ve hafif düzeyde bilirubin seviyelerinde yükselme olduğu bildirilmiştir (Demiray, 2021).

2.4. Favipiravir

Favipiravir, bir guanozin pürin nükleotid analogu olan hücre içinde fosforibozilasyona uğrayarak ribofuranosil-5B-trifosfat (Favipiravir- RTP) olarak isimlendirilen aktif formuna dönüşür. Favipiravir-RTP RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'ın potent bir inhibitörüdür (Köktürk, 2020).

Favipiravir, influenza virüsü RNA polimeraz inhibitör özellikleri nedeniyle griple mücadelede kullanılan bir antiviral ilaçtır. Favipiravir, influenza virüsü RNA polimeraz inhibitör özellikleri nedeniyle griple mücadelede kullanılan bir antiviral ilaçtır (Morales-Paredes ve diğ., 2021).

T-705 (r (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid), ribonükleik asit (RNA), Avigan veya favilavir olarak bilinen Favipiravir, 2014 yılında Fujifilm Toyama firması tarafından Japonya’ da geliştirilmiştir. İlk kez Ebola ve Norovirüs enfeksiyonlarının tedavinde kullanılmaya başlanmıştır. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV’ a benzediği için Covid-19 tedavisinde etkili olacağı düşünüldüğü için kullanılmaya başlanmıştır (Furuta, 2009). Şekil 2.5’te Favipiravirin dallanmış yapısı Çizelge 2.1’de ise Favipiravirin fiziksel ve kimyasal özellikleri verilmiştir (Azuma, 2006).



Şekil 2.5 : Dallanmış favipiravir (T-705) yapısı

Çizelge 2.1 : Favipiravir bileşiğinin fiziksel ve kimyasal özellikleri.

Molekül Formülü	C ₅ H ₄ FN ₃ O ₂
Favipiravir Kimyasalın Adı	6-Floro-3-okso-3,4-dihidro-2-pirazinkarboksamid
Çözünürlük (25 C°)	Az çözünür
Pka	5,1
Yoğunluk(g/m³)	1,6

2.5. Atıksuda Antibiyotiklerin Tespiti ve Arıtılması

Zamanla gelişen dünyada su kaynakları hızlı bir şekilde kirlenmektedir. Kirlenen suların arıtılması ve kontrol altına tutulması gerekmektedir. Antibiyotikler, ilaçlar, dezenfeksiyon yan ürünleri, kişisel bakım ürünleri, veteriner ilaçları, metabolizma atıklar, kısaca endokrin bozucu kirleticiler günümüzde suları kirleten önemli bileşiklerdir. Bu kirleticiler ekzojen madde ve türevleridir. Bu bileşikler birçok karışımın içerisinde yer almaktadır. Dünyada ve ülkemizde en tehlikeli kirletici türü (antibiyotik) olarak karşımıza çıkmaktadır. Antibiyotikler; bakteriler ve bazı parazitler gibi birçok mikrop türünün neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilacın adıdır. Antibakteriyel ve antimikrobiyal olarak da isimlendirilebilir. Antibiyotikler tüm dünyada en fazla kullanılan ilaç grubu arasındadır. Antibiyotik

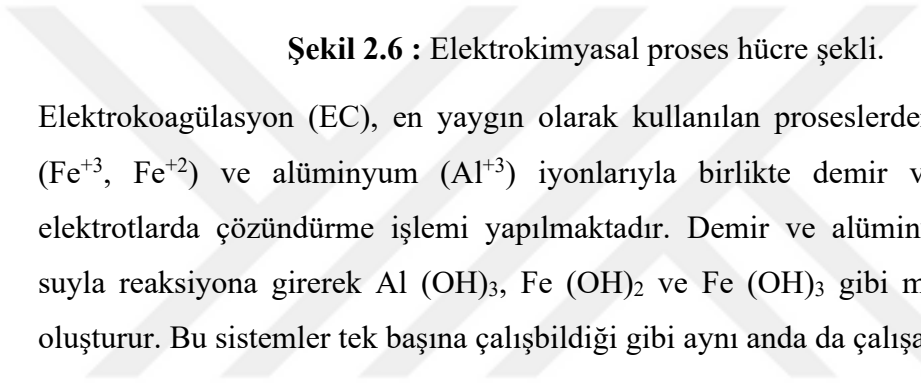
kullanımı ve sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Bazı ülkelerde reçetesiz bir şekilde satılmaktadır (Topal, 2013).

Antibiyotiklerin kullanımı sonucu kanalizasyona ulaşan ilaç kalıntıları atıksu arıtımında problemlere sebep olmaktadır. Biyolojik olarak bozunamayan antibiyotikler aktif çamurda mikroorganizmalar üzerinde inhibasyon etkisi yaratmaktadır. Antibiyotiklerin alıcı ortama verilmeden önce tespit edilip fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılarak arıtılması gerekmektedir. Antibiyotiklerin yeterli arıtımı sağlanamamaktadır. Arıtımı için uygulanan prosesler; ozonlama, UV, membran ve aktif karbon sistemleri, ters osmoz, nanofiltrasyon ve ileri oksidasyon yöntemleri olarak sıralanabilir. Yüzey sularında ve atıksularda antibiyotiğin tespiti ve arıtılması çalışmalarına başlanıp yeni metotlar test edilip denenmiştir (Yonar, 2017).

Son yıllarda kullanılan klasik arıtma yöntemleriyle arıtılamayan biyolojik olarak direnç gösteren ilaç kalıntıları için elektrokimyasal proseslerinin kullanımı yaygınlaşmaktadır.

2.6 Elektrokimyasal Prosesler

Türkiye’de ve dünyada, son yıllarda ortaya çıkan salgınlara karşı alınan önlemler sonucunda antiviral ilaç kullanımı artmıştır. Bu ilaçların arıtımı gün geçtikçe daha büyük sorun oluşturmaktadır. Artan artışlara göre de yeni arıtım teknikleri uygulanmaktadır. Araştırmalar sonucu ortaya çıkan arıtma teknikleri verimli ve uygulanabilir olmasına dikkat edilmektedir. Son yıllarda atıksu arıtma metotlarından biri olan elektrokimyasal arıtma yöntemleri kullanılmaktadır. Elektrokimyasal reaksiyon prosesleri, elektrolitten gelen iyonik bileşiklerin anotta ve katotta yükseltgendiği veya indirgendiği heterojen iyon transferi tepkimeleridir. Anot ve katot kullanılan elektrotlar genellikle karbon, metal veya yarı iletken özellikte olmaktadır. Elektrokimyasal arıtma yöntemleri, elektrokoagülasyon (EC), elektroflotasyon (EF) ve elektrooksidasyon (EO) olmak üzere üç çeşittir. Şekil 2.6’da EO prosesin hücre şekli gösterilmiştir.



Elektrokoagülasyon (EC), en yaygın olarak kullanılan proseslerden biridir. Demir (Fe^{+3} , Fe^{+2}) ve alüminyum (Al^{+3}) iyonlarıyla birlikte demir veya iyon kaplı elektrotlarda çözündürme işlemi yapılmaktadır. Demir ve alüminyum elektrotları suyla reaksiyona girerek $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Fe}(\text{OH})_2$ ve $\text{Fe}(\text{OH})_3$ gibi metal hidroksitler oluşturur. Bu sistemler tek başına çalıştığı gibi aynı anda da çalışabilmektedir.

Elektroflotasyon (EF), elektrotlardan gaz kabarcıklarının oluştuğu prosestir. Suyun elektrolizi sırasında hidrojen ve oksijen gaz kabarcıklarının yüzdürüldüğü işlemidir. Elektroflotasyon (EF) prosesinde oluşan reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.

Elektroflotasyon (EF), elektrotlardan gaz kabarcıklarının oluştuğu prosestir. Suyun elektrolizi sırasında hidrojen ve oksijen gaz kabarcıklarının yüzdürüldüğü işlemidir. Elektroflotasyon (EF) prosesinde oluşan reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.

$$2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O}_2(\text{g}) \uparrow + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^- \quad (2.1)$$
$$4\text{H}^+ + 4\text{e}^- \rightarrow 2\text{H}_2 \quad (2.2)$$

2.7. Elektrooksidasyon Prosesi

Favipiravir bileşiğinin atıksudan uzaklaştırılması için elektrooksidasyon prosesi tercih edilmektedir. Elektrooksidasyon prosesi, bor katkılı elmas (BDD), kaplanmış titanyum, platin, rubidyum, grafit gibi çözünmez elektrotlar ile atıksu ortamındaki kirleticilerin hidroksi radikallerinin oluşumu ile okside edildiği prosestir (Solak, 2019).

Elektro-oksidasyon prosesi, iletken bir çözelti ortamına iki elektrod yerleştirilerek doğru akım kaynağı sayesinde elektrik akımı yaratmak ve geçen akım ile elektrokimyasal reaksiyonları başlatmak olarak tanımlanmaktadır. Bu proseste temel prensip, çözünmeyen elektrotlar (Ti, Ru, Pt, paslanmaz çelik vb.) kullanılarak elektrotlardan çıkan gazlar (O_2 ve H_2) ile istenilen oksidasyonun sağlanmasıdır. Birçok madde bu işlemle oksitlenebilirken, biyolojik olarak parçalanabilirliği zor olan bileşikler ise biyolojik olarak kolay parçalanabilir organik bileşiklere veya CO_2 ve H_2O gibi son ürünlere dönüşmektedir. Bu süreçte aktif rol oynayan elektrot anottur. Anodun katalitik aktivitesi bu süreçte en etkili parametrelerden birisidir.

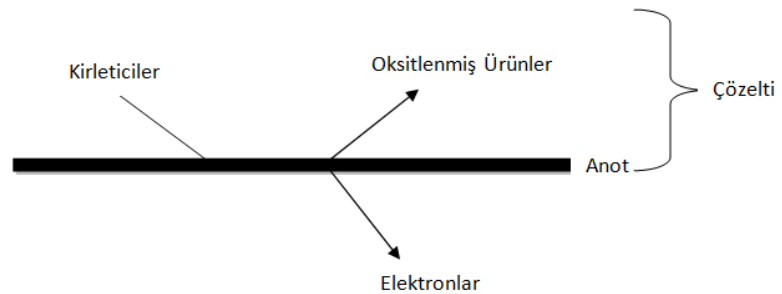
Organik molekülerin elektrooksidasyonunda, elektrot metalinin katalitik etkisi önemlidir. Organik maddeler elektrooksidasyon yöntemiyle parçalanarak ortamdan uzaklaştırılabilir ya da bir başka organik maddeye dönüşmesi söz konusu olabilir. Tüm oksidasyon tepkimeleri elektron kaybı ile gerçekleşmektedir. Elektrooksidasyon da elektrokimyasal olarak yürütülen bir oksidasyon tepkimesidir. Birçok organik maddenin elektrooksidasyonu değişik şekillerde gerçekleşebilir. Bunlardan ilki organik molekülün metal yüzeyinde adsorbsiyonu ve doğrudan elektron transferinin gerçekleşmesi ile maddenin başka ürünlere dönüşmesidir. Elektrooksidasyon ürünleri son basamak olan H_2O ve CO_2 olabileceği gibi ara kademelerde oluşan değişik ürünler ya da radikaller de olabilir. Bu durumda, kararlı ara ürünlerin oluşması elektrooksidasyonun son basamağa kadar gitmeyeceğini gösterir. Ara ürün olarak radikaller oluşursa bu radikallerin elektrooksidasyonu homojen sıvı fazda sürdürmesi mümkündür.

Elektrooksidasyonun gerçekleşmesini sağlayacak ikinci bir yol ise organik molekülün dışında bazı iyon ya da moleküllerin elektrokimyasal tepkimeye katılması ve bu tepkime sonucu oluşan radikallerin oksidasyonu sürdürmesidir. Bu durumda organik

maddenin oksidasyonu metal yüzeyindeki elektrokimyasal tepkimeden sonra ama dolaylı olarak elektrokimyasal tepkimenin devamı şeklinde çözeltide gerçekleşecektir. Böyle bir oksidasyonu doğrudan elektrooksidasyon olarak adlandırmak yerinde bir tanım olmayabilir. Olay bir kimyasal oksidasyon olup elektrokimyasal bir tepkimenin devamı niteliğindedir.

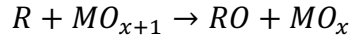
Organik kirlilikler elektrokimyasal oksidasyon yöntemiyle anot yüzeyinde parçalanabilmektedir. Elektro-oksidasyon prosesi anot yüzeyinde gerçekleşen doğrudan oksidasyon ya da anotta oluşan uygun yükseltgeyiciler ile çözeltide gerçekleşen dolaylı oksidasyon olmak üzere iki şekilde ilerlemektedir. Anot yüzeyi için genellikle; Ti/PbO₂, Ti/SnO₂, Ti/IrO₂, PbO₂/SnO₂, PbO₂, SnO₂, TiO₂/TiRuO₂, Ti/Pt-Ir, Ti/PdO-CO₃O₄, Ti/RhO_x-TiO₂, Ti-SnO₂/Pt nikel, grafit, demir, alüminyum, cam karbon gibi elektrotlar kullanılmaktadır (İlhan ve diğ., 2007). Elektro-oksidasyon prosesinin gerçekleşmesi doğrudan veya dolaylı oksidasyonlar ile olmaktadır.

❖ *Doğrudan Oksidasyon*; Bu oksidasyonda kirlitici anot yüzeyine adsorbe olduktan sonra yüzeyden elektron transferi ile taşınmaktadır. Doğrudan oksidasyon verimi anodun aktivitesine, organik bileşiklerin anot yüzeyine difüzyon miktarına ve uygulanan akım yoğunluğuna bağlıdır. (Gotsi ve diğ., 2005). Organik kirliticilerin direk oksidasyon hızı, anodun aktif noktalarına organik bileşiklerin difüzyon hızı ve uygulanan akım şiddeti yardımıyla anodun katalitik aktivitesine bağlıdır. Doğrudan oksidasyonda organik madde kolayca mineralize olabilmektedir. Çok fazla kimyasal ilavesi olmadığından ve katotta fazla oksijen varlığı olmadığından avantajlı bir oksidasyon türüdür. Doğrudan oksidasyonun şematik anlatım Şekil 2.7’de verilmektedir. Organik kirliticilerin anodik oksidasyonu elektrokimyasal dönüşüm ve elektrokimyasal parçalanma ile gerçekleşmektedir.

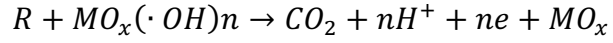


Şekil 2.7 : Kirleticinin elektrot yüzeyinde doğrudan oksidasyonu.

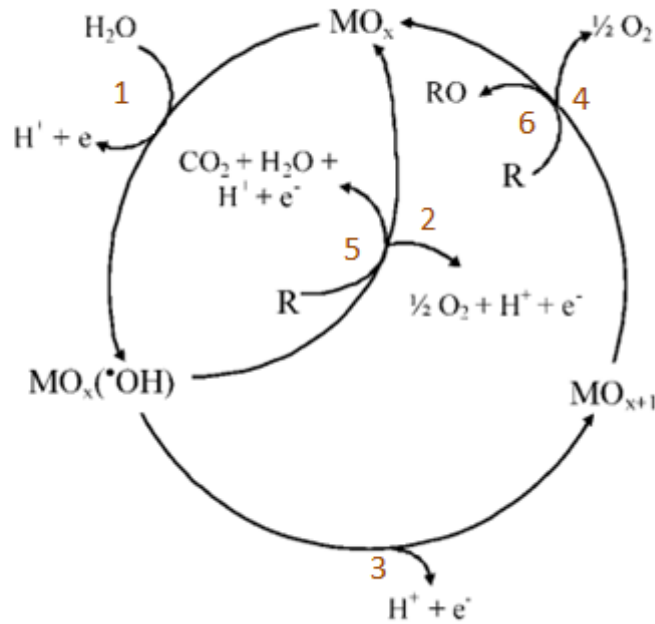
Elektrokimyasal dönüşüm: Toksik biyolojik olarak parçalanamayan kirliticilerin biyolojik olarak parçalanabilir organik bileşiklere dönüştürülmesidir.



Elektrokimyasal parçalanma: Organik bileşiklerin H₂O, CO₂ ve diğer inorganik bileşenlere dönüştürülmesidir.



Elektroliz süresince aktif oksijenin iki oksit türü anot yüzeyinde elektrokimyasal olarak üretilabilmektedir (MO_x). Kimyasal adsorplanmış aktif oksijen ise (MO_{x+1}) elektrokimyasal çevrimden sorumludur. Elektrokimyasal parçalanmadan sorumlu olan fiziksel olarak adsorplanmış oksijen ise (·OH)'dır. Diğer simgelerden R organik bileşikler, n ise anot yüzeyinde adsorbe edilmiş olan hidroksil radikallerin (·OH) sayısını vermektedir. Her iki oksidasyon mekanizması için reaksiyon şemaları Şekil 2.8'de ve Şekil 2.9'da verilmiştir (Panizza ve Cerisola, 2009).



Şekil 2.8 : Organik bileşiklerin aktif (a, c, d ve f reaksiyonları) ve aktif olmayan (a, b ve e reaksiyonları) anot yüzeyinde eş zamanlı olarak anodik oksidasyonu

Şekil 2'de belirtilen numaralarda öncelikle ilk adım olarak (1) Hidroksil radikallerin oluşumu (·OH) gözlenmektedir. Daha sonra ikinci adımda Hidroksil radikallerinin elektrokimyasal oksidasyonu tarafından oksijen dönüşümü ve üçüncü adımda da daha aktif metal oksit oluşumu (MO) gözlenmektedir. Daha aktif metal oksidin kimyasal ayrışmasından oksijenin dönüşümü dördüncü adımda verilirken, Hidroksil radikalleri vasıtasıyla organik bileşiklerin (R) elektrokimyasal parçalanması ise beşinci adımda

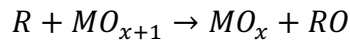
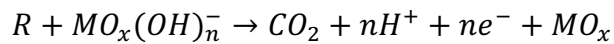
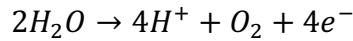
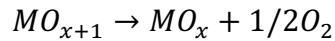
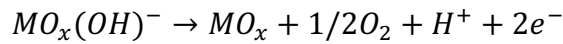
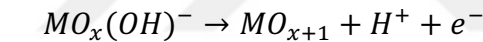
Şekil 2.9 : Organik bileşiklerin ortamda klor bulunması durumunda anot dolaylı anodik oksidasyonu

Elektro-oksidasyon prosesinde gerçekleşen reaksiyonlar;

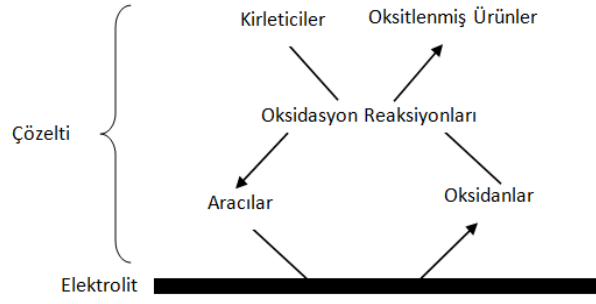
$$MO_x + H_2O \rightarrow MO_x(OH)^- + H^+ + e^-$$

$$MO_x(OH)^- \rightarrow MO_{x+1} + H^+ + e^-$$

Elektro-oksidasyon prosesinde gerçekleşen reaksiyonlar;

$$MO_x + H_2O \rightarrow MO_x(OH)^- + H^+ + e^-$$


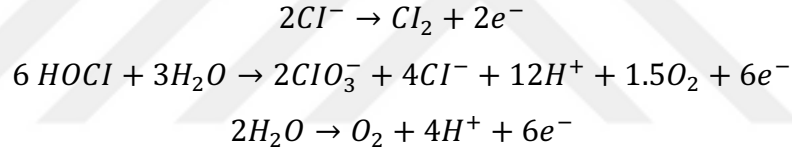
15



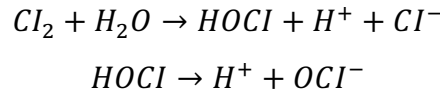
Şekil 2.10 : Kirleticinin elektrot yüzeyinde dolaylı oksidasyonu.

Dolaylı oksidasyon ile toksik ve biyobozunurluğu düşük kirleticilerin giderimi yapılabilmektedir. Anodik olarak üretilen klor pek çok organik ve inorganik ürünün parçalanmasında etkilidir. Fakat son ve ara ürün olarak klorlu organik bileşiklerin oluşması bu prosesin en önemli kısıtlaması olarak gösterilmektedir. Dolaylı oksidasyon esnasında oluşan reaksiyonlar ise anotta, katotta ve çözeltide meydana gelen reaksiyonlardır.

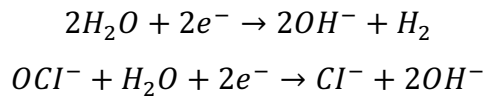
Anotta Gerçekleşen Reaksiyonlar;



Çözelti Reaksiyonları;

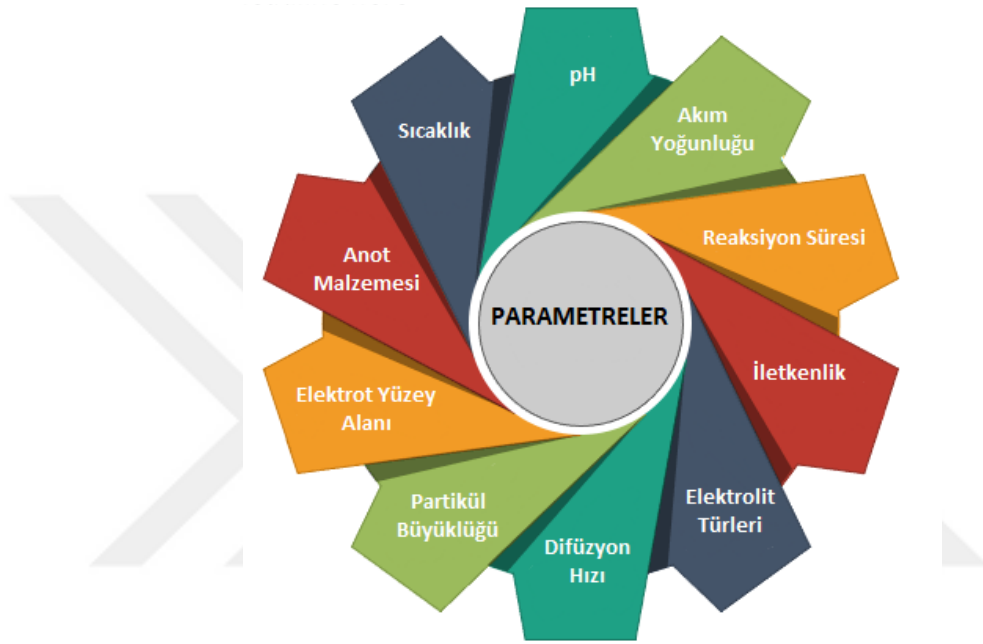


Katotta Gerçekleşen Reaksiyonlar;



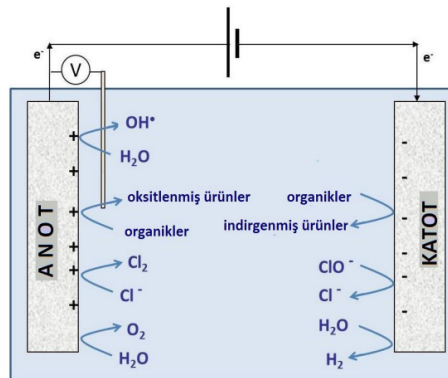
Elektrokimyasal oksidasyon işlemindeki diğer bir elektro-oksidasyon işlemi, katodik oksidasyon işlemidir. Bu proses; ağır metallerin sulu ortamdan uzaklaştırılması ve metal bileşenlerinin geri kazanılmasında tercih edilmektedir (Köleli, 1996). Anodik oksidasyon işleminde, organik moleküllerin ayrışması doğrudan oksijen (O₂) veya ozon gazı (O₃) ile veya sodyum klorür eklenmiş çözelti içindeki Klor gazı (Cl₂) veya Hipoklorit (OCI) ile oksidasyon yoluyla gerçekleşmektedir (Zeren, 1999).

Elektrokimyasal reaksiyonlar elektrot ile çözelti arasındaki ara yüzde meydana gelen reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlamadan yola çıkılarak anotta gerçekleşen işlemlere elektro-oksidasyon, katotta gerçekleşen işlemlere ise elektro indirgenme denmektedir. Bu iki olayın gerçekleşmesi de çözelti ve anot arasındaki ara yüze, iyonların veya moleküllerin elektrot yüzeyinde adsorpsiyonuna ve bunların elektrokimyasal reaksiyonuna, elektrot malzemesinin özelliklerine gibi faktörlere bağlıdır. Şekil 2.11’de elektro-oksidasyonu etkileyen parametreler verilmiştir.



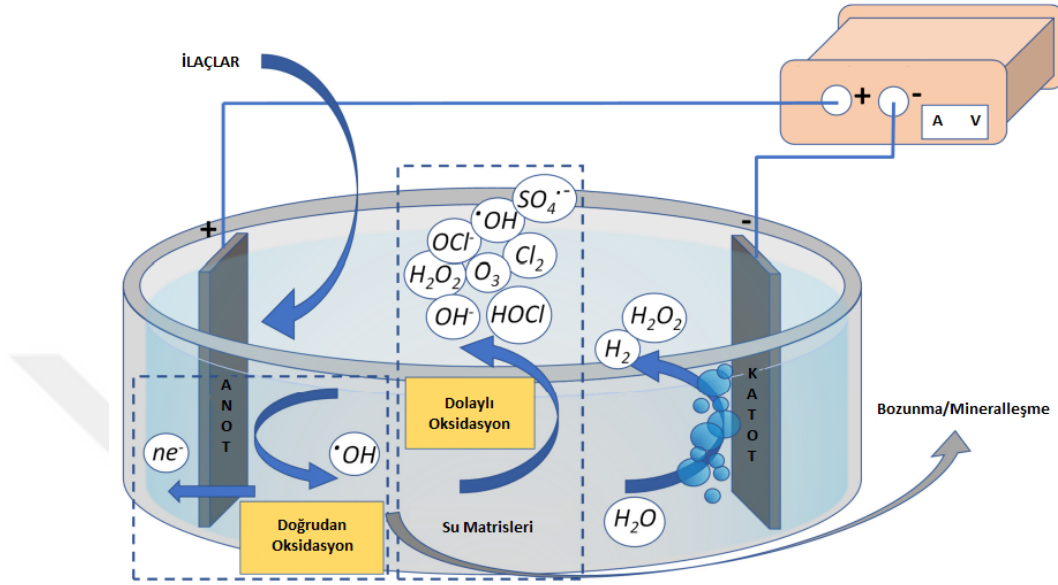
Şekil 2.11 : Elektro-oksidasyonu etkileyen parametreler.

Elektrokimyasal oksidasyon prosesinde kirleticilerin anot ve katot yüzeyinde parçalanma mekanizması ise Şekil 2.12’de gösterilmiştir (Grimm ve diğ., 1998).



Şekil 2.12 : Elektrokimyasal oksidasyon prosesinde kirleticilerin anot ve katot yüzeyinde gerçekleşen reaksiyonlar.

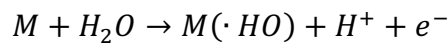
İlaçların elektrokimyasal oksidasyonu Şekil 2.13'te de belirtildiği gibi, elektrokimyasal hücrenin anodik elektrotunun yüzeyinde (doğrudan) veya anot yüzeyinde gerçekleştirilen su oksidasyonundan üretilen dolaylı oksidasyon aracılığıyla gerçekleştirilebilmektedir (Bampos ve diğ.,2021).



Şekil 2.13 : Kirlenmelerin doğrudan ve dolaylı elektrokimyasal oksidasyonu

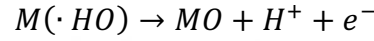
Elektrotlar, katalitik özelliklerine bağlı olarak yüksek O₂ oluşum aşırı potansiyeline sahip aktif olmayan (pasif) elektrotlar ve düşük O₂ oluşum aşırı potansiyeline sahip aktif elektrotlar olmak üzere 2'ye ayrılmaktadırlar. Elektrot materyali seçilirken, anot yüzeyi ile adsorblanmış hidroksil radikalının etkileşimi sebebiyle kullanılacak olan anot materyallerinin aktif ve aktif olmayan (pasif) elektro katalitik özelliklerine bağlı olarak reaksiyon verimleri değişmektedir (Paździor ve diğ., 2018).

Aktif olmayan (pasif) anotlar, reaktif oksijen türlerinin reaksiyon esnasında üretilen anot yüzeyi üzerinde adsorblanmış hidroksil radikallerinin reaktifliği ve organik kirlenmelerin tamamen mineralizasyonu için daha yüksek oksidasyon gücü sunmaktadır (Paździor ve diğ., 2018). Dolayısıyla yüksek O₂ aşırı potansiyeline sahiptirler. PbO₂, SnO₂ ve BDD elektrotlar ise tipik örnekleridir. Kullanılan anot materyalinin, M ve adsorblanmış hidroksil radikalının $M(\cdot HO)$ simgeleriyle ifade edildiği reaksiyon aşağıdaki gibi gerçekleşmektedir (Gillpavas ve diğ., 2018).

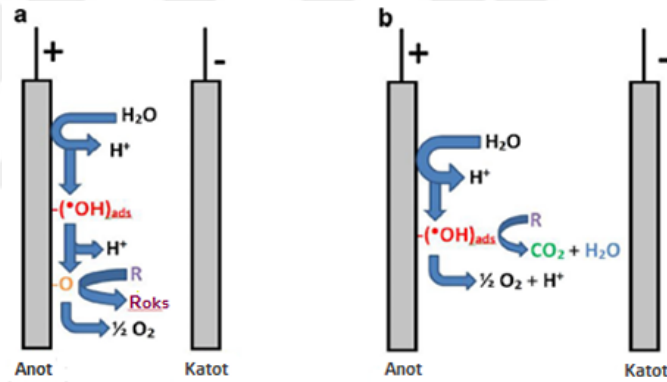


Aktif anotlar ise, sadece kompleks yapılı birleşiklerin kısa zincirli karboksilik asitler gibi daha biyo giderilebilir moleküllerin organik maddelere dönüşümü olarak gerçekleşmektedir. Bu sebeple tamamen mineralizasyon (CO_2 ve H_2O oluşumu) meydana gelmesi beklenmemektedir (Comninellis ve Vercesi, 1991).

Dolayısıyla düşük O_2 aşırı potansiyeline sahiptirler. Pt, grafit, RuO_2 , IrO_2 gibi boyutlu sabit anotlar, titanyum üst katmanının TiO_2 , IrO_2 , RuO_2 , SnO_2 gibi metalik oksitler ile kaplandığı gibi elektrotlar ise tipik örnekleridir. Anot yüzeyinde adsorplanarak üretilen $M(\cdot\text{HO})$ aşağıdaki reaksiyonda yer alan daha yüksek oksit olan MO 'ya dönüştürülmüştür (Moreira, ve diğ., 2017).



Şekil 2.14'te ise aktif ve aktif olmayan anotta meydana gelen reaktif oksijen türlerinin mekanizması verilmektedir (Garcia-Segura ve Brillas, 2011).



Şekil 2.14 : Aktif (a) ve aktif olmayan (b) anotta meydana gelen oksidasyon.

Elektro-oksidadasyon prosesinin sıklıkla kullanılmasının sebepleri (Hege, 2002);

- ❖ Kimyasal bir reaksiyon oluşturmak için herhangi bir kimyasal madde ilavesi gerektirmez, istenilen kimyasal maddeler sadece elektronların yardımıyla elde edilmektedir.
- ❖ Düşük sıcaklık ve düşük basınçta çalışma gerçekleştirildiğinde enerji ve maliyette avantaj sağlamaktadır.
- ❖ Elektrotların devamlılığının sağlanması için ucuz ve uzun ömürlü olanlar tercih edilmektedir.

2.8 Elektrokoksidasyon Prosesini Etkileyen Faktörler

Elektro-oksidasyon prosesinin veriminde, elektrot seçimi kadar pH, akım yoğunluğu, reaksiyon süresi, partikül büyüklüğü, elektrot yüzey alanı, iletkenlik gibi diğer parametreler de önemli etkilere sahiptir. Elektrot seçimi, anodun katalitik aktivitesi üzerinden verimi etkileyen önemli bir faktördür. Ancak parametrelere bağlı olarak verim değişebilmektedir. Bu parametrelerin dikkatlice optimize edilmesi, elektro-oksidasyon prosesinin verimini artırmaya yardımcı olmaktadır (Sivri, 2020).

Elektro-oksidasyon proseslerinde akım yoğunluğunun optimize edilmesi önemlidir, çünkü akım yoğunluğunun artması maliyeti azaltmaktadır. Akım yoğunluğu ve giderim süresi arasındaki ilişik; yüksek akım yoğunluğu hassasiyetinde arıtma süresi kısalmaktadır. Elektro-oksidasyon işleminde $\bullet\text{OH}$ radikallerinin oluşumunda pH önemli rol oynamaktadır. Arıtma proseslerinin sonucu pH'da değişiklikler olabilmekte ve elektro-oksidasyon ile arıtma proseslerinin ardından pH düşüşleri gözlenebilmektedir. Tüm giderim süreçleri için uygun arıtma sürelerinin belirlenmesi önemlidir. Bu süre için optimizasyon uygulaması yapılmaktadır. İşlemin arıtma süresi, proses için en uygun süreyi temsil etmelidir. Yetersiz arıtma süresinde düşük giderim değerleri elde edilir. Atıksu arıtma süresi belirlenirken, kullanılan proses ve atıksuyun özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır (Ardalı, 2021).



Şekil 2.15 : Elektro-oksidasyonu etkileyen faktörler

2.8.1. pH

Elektrokimyasal prosesler için pH, elektrolitik reaksiyonların yürütülmesi sırasında etkili olan önemli bir parametre olarak kabul edilmiştir. EO işlemi sırasında, pH değeri, ortamda OH radikallerinin oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Arıtım

prosesleri sonucunda ortam pH'sında değişiklikler olabilmektedir. EO ile arıtım işlemi gerçekleştirildiğinde, genellikle pH düşüşü gözlenmektedir (Kahraman, 2019).

Pulgarin ve diğ. (1994), araştırmalarında 1,4 benzokinonun elektrokimyasal oksidasyonunda 150 mL hacimli kesikli reaktör içinde platin spiral katot ve Ti/IrO₂ - Ti/SnO₂ anotlar kullanmışlardır. Akım yoğunluğunun 50 mA/cm² , pH değerinin 2.5 olduğu deney koşullarında Ti/SnO₂ anottan 40 A, IrO₂ anottan 100 A elektrik yükü geçerken 1,4 benzokinonun tamamı giderilmiştir.

pH parametresinin elektro-oksidasyon düzenleyici süreçler üzerinde önemli bir etkisi mevcuttur. Protonların akışıyla birçok radikal zincir etkilemektedir. Giderim kontrol parametrelerini (KOİ, TOK ve AMP) gözlemlemek için pH 3-10 aralığında çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda pH parametresinin elektro-oksidasyon reaksiyonlarını önemli ölçüde sınırladığı görülmektedir.

Antibiyotiğin doğal pH değeri olan 8, daha yüksek giderim verim değerleri elde edildiği için optimum değer olarak belirlenmiştir. Alkali pH değerlerinde, klor gazı ve hipoklorit iyonu oluşum potansiyelleri, organik olarak belirgin olanın sudan uzaklaştırılmasını olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle, ampisilin içeren su ve atıksularda, pH ayarlama adımının gereksiz olduğu varsayılarak yeni nesil Sn/Sb/Ni anotlarla işletme maliyetleri açısından daha kolay ve pratik olduğu düşünülmüştür (Kurt ve diğ., 2023).

2.8.2. Elektrolit türü

Elektrolit olarak kullanılan çözelti, genellikle su bazlı olup çeşitli tuzlar veya asit-baz tamponlarını gidermektedir. Elektrolit seçimi, elektrokimyasal tepkimelerin türü, ilgili ilaç etken maddelerin özelliklerine ve arıtmanın özelliklerine bağlıdır.

Elektrolit seçimi, öncelikle kullanılan ilaç etken maddesinin özelliklerine bağlıdır. Bazı ilaçlar, belirli iyonlara ihtiyaç duyar veya belirli pH değerini dengede tutarlar. Bu durumda uygun tuzlar veya tampon çözeltiler kullanılır. Sonuç olarak, maruz kalma olarak kullanılan çözeltinin seçimi, elektro-oksidasyon tepkimelerin türü, ilgili ilaç etken ürünlerinin özelliklerine ve arıtma gereksinimlerine bağlıdır (Pal ve diğ., 2019).

2.8.3. Elektrot malzemesi

Malzeme seçimi proses verimliliğine etki etmektedir. Elektrot materyali özellikleri;

- Yüksek kimyasal ve fiziksel kararlılık; korozyona karşı dirençli olmalıdır.
- Yüksek elektriksel iletkenliğe sahip olmalıdır.
- Katalitik aktivitesi ve seçiciliği olmalıdır.
- Pahalı olmayan ve dayanıklı olanların tercih edilmesi gerekmektedir.

Elektrokimyasal proseslerde kullanılan elektrot tipi, prosesin belirlenmesinde önemli bir paya sahiptir. Elektrot, malzeme işlerinin yürütülmesi üzerinde büyük bir kullanım özelliğine sahiptir. Elektrotların yüzey özellikleri, iletkenlikleri katalitik davranışlar ve dayanıklılıkları, elektro-oksidasyon prosesinin performansını etkileyen faktörlerdir (Solak, 2019). Elektro-oksidasyon proseslerinde farklı elektrotlar kullanılmaktadır Şekil 2.16’da verilmiştir.



Şekil 2.16 : Elektrot türleri

Atıksuyun iletkenliğini arttırmasından dolayı etkinliğini ve hızını arttırmak için sisteme elektrolitler dahil edilmektedir. İlave edilen elektrolit konsantrasyonu ise oluşacak oksidant miktarını arttıran bir parametre olup elektrooksidasyonun iletkenliğinin de artmasına sebep olmaktadır (Derel, 2022).

Elektrokimyasal su arıtımı üzerine yapılan araştırmalar, elektrokimyasal işlemin verimliliğinin yalnızca elektrotların yüzey reaktivitesi ve reaksiyonlarından değil, aynı zamanda elektrolitin fiziksel ve/veya kimyasal özellikleri üzerindeki geçici değişikliklerden de etkilendiğini göstermiştir (Ciblak, ve diğ., 2014).

Yaygın olarak kullanılan örneklerden biri bor katkılı elmas (BDD) elektrotlarıdır. BDD elektrotlar, yüksek katalitik aktiviteye sahip olmaları, geniş potansiyel penceresi ve kimyasal ve termal olarak stabil olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Ayrıca titanyum, platin ve alüminyum oksit gibi elektrotlar da elektro-oksidadasyon prosesinde yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Titanyum elektrotlar, düşük maliyetler, iyi iletkenlikleri ve yüksek korozyon dirençleri nedeniyle tercih edilmektedir. Platin elektrotlar, yüksek katalitik aktiviteye sahip olmaları ve geniş bir potansiyel penceresine sahip olmalarıyla bilinmektedirler. Alüminyum oksit elektrotlar ise termal ve kimyasal olarak stabil olmaları, yüksek aşınma direnci ve iyi iletkenlikleri nedeniyle tercih edilmektedirler. Farklı örnekler olarak; PbO_2/SnO_2 , PbO_2/Ti , PbO_2 , SnO_2 , $TiO_2/TiRuO_2$, $Ti/Pt-Ir$, $Ti/PdO-CO_3O_4$, Ti/RhO_xTiO_2 , $Ti-SnO_2/Pt$ elektrolitler kullanılabilmektedir (Andrade ve diğ., 2007).

Elektrokimyasal reaktörlerde anot olarak uygulanan bor katkılı elmas (BDD) anotları, su moleküllerinin ayrışması nedeniyle hidroksil radikalleri üretir. Elektrokimyasal olarak üretilen bu radikaller, yüksek bir oksidadasyon potansiyeline sahiptir ve seçici olmayan oksitleyicilerdir. BDD anotlar aracılığıyla elektrokimyasal oksidadasyon, hidroksil radikalleri oluşturarak çok verimli bir oksitleyici ortam meydana getirmekte ve kalıcı kirleticilerin verimli giderimi için etkili su arıtma sağlamaktadır (Woisetschlager ve diğ., 2013).

Bunlar dışında, elektro-oksidadasyon prosesinin yapısını izleyen diğer önemli veriler arasında elektrot yüzey alanı, elektrot geometrisi, elektrot aralığı, elektrot sıcaklıkları, akım yoğunluğu ve titreşim grupları gibi faktörler de yer almaktadır. Bu parametrelerin optimize edilmesi, elektro-oksidadasyon prosesinin kazancını artırmak için önemlidir. Bu nedenle, elektro-oksidadasyon proseslerde kullanılan elektrot tipi seçimi, prosesin başarısı için önemli bir karardır.

2.8.4. Akım yoğunluğu

Elektrotun birim alan başına düşen elektrik akımı yoğunluğudur. Bu parametre arıtılacak atıksuyun özelliklerine bağlı olarak değişmektedir. Akım tüketimi; arıtmanın verim üzerindeki etkisi, atıksuyun aralığı, pH değeri, iyon iletimi, iletkenlik ve diğer faktörlere bağlıdır. Elektro-oksidadasyon proseslerinde, akım yoğunluğunun optimize edilmesi büyük önem taşımaktadır. Akım yoğunluğu, elektrik akımının birim alanda

yoğunluğu ifade etmektedir. Akım yoğunluğunun artması arıtma süresinin kısalmasına yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda maliyette bir artışa neden olabilmektedir. Yüksek akım yoğunluğu uygulandığında arıtma süresi genellikle kısalmaktadır. Bu nedenle, elektrik enerjisi tüketimi ve işletme maliyetleri göz önünde bulundurularak akım yoğunluğu dikkatlice optimize edilmelidir. Amacı, arıtma süresini etkili bir şekilde kısaltırken, maliyeti en aza indirmektedir (Yazıcı, 2017).

Arslantaş ve ark. (2023), akım şiddeti arttıkça tetrasiklin giderimi önemli ölçüde artmaktadır. 100 mA akım şiddetine ulaşıldığında %55,35 oranında tetrasiklin giderimi elde edilmektedir. Bu davranış, anotta oluşan oksijen gazının artmasıyla açıklanabilmektedir. Oksijen miktarındaki artış, çıkış suyundaki çözünmüş organik madde miktarında azalmaya neden olmaktadır. Ancak, oluşan oksijen miktarı kullanılan anot malzemesinin doğasına bağlıdır.

Örneğin, BDD gibi aktif anot malzemeleri daha yüksek oksijen oluşturma potansiyellerine sahiptir. Daha yüksek akım şiddeti değerleri uygulandığında (120 mA), tetrasiklin gideriminde bir azalma gözlenmektedir. Daha önce bahsedilen parazitik reaksiyonlar nedeniyle, akım şiddetinin belirli bir değerden yüksek olması durumunda giderim verimlerinin düşmesi beklenmektedir. Bu nedenle, anodik oksidasyon deneylerinde optimum akım şiddeti değeri 100 mA olarak belirlenmiştir.

Elektro-oksidadasyon reaksiyon sürelerini önemli ölçüde gösteren bir diğer parametre akım yoğunluğudur. Akım yoğunluğu, döngü kinetiğinde aktif rol oynamaktadır. Akım bağlantı değerleri kontrol parametreleri (KOİ, TOK ve AMP) üzerinde etki etmektedir. Örnek olarak; 10-50 mA/cm² aralığındaki değerler için 750 mg/L⁻¹ KCl eklenmesi ile pH 8'deki reaksiyon koşulları incelenmiştir. 60 dakika süre sonunda en yüksek giderim verimlerini sağlama nedeniyle, 50 mA/cm² akım yoğunluğu değeri en etkili değer olarak belirlenmiştir.

2.8.5. Elektroliz süresi

Elektrokimyasal alıcıları kullanma, arıtma ürünlerini ve davranışlarını kullanma süresidir. Elektrolit süresi, buharlaşma hızı ve buharlaşma hacmi gibi faktörlere bağlıdır. Daha uzun bir yanma süresi, elektrokimyasal nöronları etkileyebilir, çünkü daha fazla zaman ve iyon etkileşimi sağlar. Ancak, çok uzun bir ısınma süresi, proses sıcaklıklarını olumsuz yönde etkileyebilmekte ve gereksiz bir enerji ve maliyet artışına yol açabilmektedir.

Tüm arıtım prosesleri için uygun arıtma süresinin belirlenmesi önemlidir ve bu süre için optimizasyon işlemi uygulanmalıdır. Uygulanan arıtma süresi, proses için en uygun süreyi temsil etmelidir.

Yetersiz arıtma süresi uygulandığında düşük giderim değerleri elde edilirken, gereğinden fazla süre arıtım yapıldığında ise gereksiz maliyetler ortaya çıkmaktadır. Atıksu arıtım süresi belirlenirken, uygulanan prosesler ve atıksuyun karakteristik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu değerlere dayanarak, optimal giderim süresi belirlenmelidir.

Her atıksu kaynağı farklı özelliklere sahip olabileceğinden sürenin belirlenmesi sürecin etkinliği için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, prosesler ve atıksuyun özellikleri dikkate alınarak, uygun arıtma süresi belirlenmelidir.

2.8.6. Sıcaklık

Elektro-oksidasyonda sürecin seyrinde sıcaklık önemli bir faktördür. Elektro-oksidasyon tepkileri genellikle belirli sıcaklık aralığında gerçekleşmektedir. Sıcaklığın elektro-oksidasyon üzerindeki etkisi, değişkenlere ve kullanılan örneklerle bağlı olarak değişmektedir. Sıcaklık, hız ve ürün seçiciliği üzerinde doğrudan etkilidir. Elektro-oksidasyon çeşitleri genellikle belirli bir sıcaklık aralığında optimize edilmektedir. Bu aralık; davranış hızı, seçicilik ve enerji tüketimi açısından en uygun koşulları sağlamaktadır. Optimum sıcaklık aralığının ayarlanması, verimli ve seçici elektro-oksidasyon çeşitlerinin gerçekleştirilmesi için önemlidir.

Doğrudan oksidasyon proseslerinin genellikle sıcaklıktan etkilenmediği varsayılmaktadır. Diğer elektrokimyasal arıtım türlerine göre daha düşük sıcaklıklarda çalışabilmektedir (Silva ve diğ., 2020).

2.8.7. Elektrotlar arası mesafe

Elektrik alan yoğunluğu elektrotlar arası mesafeye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Elektrokimyasal iletim sürecindeki elektrik dağılımını etkilemektedir. Daha geniş mesafede, daha düşük bir elektrik alan yoğunluğu oluşmaktadır. Bu durumdaki elektro-oksidasyon hızı azalıp işletme süresi uzayabilmektedir. Bunun yanı sıra, daha geniş bir elektrotlar arası mesafe, akımın homojen bir şekilde dağılmasını engelleyebilmekte ve buna bağlı arıtma sisteminde tutmalıklara sebebiyet verebilmektedir. Daha dar mesafede, daha yüksek bir elektrik alan yoğunluğu artar ve

daha homojen bir akım dağılımı sağlanır. Bu durumdaki elektro-oksidasyon etkileri daha hızlı gerçekleşebilir ve işletme süresi kısalabilir. İstenen işletim ve akım dağılımını sağlayacak şekilde belirlenmelidir. Mesafe, elektrotlar arasındaki uzaklıkla birlikte elektrotların boyutu ve düzeni gibi faktörlerle birlikte dikkate alınmalıdır.

2.9. İlaç Etken Maddelerin Arıtımında Elektrokoksidasyon Uygulamaları

Elektrokoksidasyon yöntemi, su arıtma tesislerinde suyun kimyasal bileşimine bağlı olarak, organik ve inorganik kirleticileri sudan uzaklaştırmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Elektrokoksidasyon ile, elektrokimyasal reaksiyonları kullanarak, sudaki kirleticilerin oksidasyonu gerçekleşmektedir. Bu işlem ile, suyun pH seviyesi kontrol altında tutularak istenmeyen kirleticiler sudan uzaklaştırılmaktadır.

Elektrokoksidasyon yöntemi, diğer su arıtma yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir. Bu yöntem, suyun arıtımında kimyasal ilaçların kullanımını azaltırken, atık ürünler oluşuma sebebiyet vermemektedir. Ayrıca, elektrokoksidasyon yöntemiyle arıtılan su, diğer yöntemlere göre daha yüksek bir kaliteye sahip olmaktadır.

Elektrokoksidasyon yöntemi, endüstriyel atık sularının arıtımında da sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem, endüstriyel atık sularındaki organik kirleticilerin ve ağır metallerin giderilmesinde etkili olabilir. Elektrokoksidasyon yöntemi, endüstriyel tesislerde oluşan atık suların arıtımında da çevreye duyarlı bir seçenek olarak tercih edilmektedir.

İlaç etken maddeleri, tedavi tedavisi, hastalık kontrolü ve sağlık tabloları gibi önemli amaçlarla kullanılan aletlerdir. Bununla birlikte, cihazların kullanımı sonucunda oluşan sular, ilaç etken maddelerinin yollarının kaynaklarından biri haline gelmiştir. Bu atıksuları arındırmak için elde ettiklerin etkili bir şekilde uzaklaştırılması, tahribatı azaltma ve su tasarruflarını korumak için büyük önem taşımaktadır.

Elektrokoksidasyon yöntemi, ilaç etken maddelerinin atıksulardan arıtılması için umut vaat eden bir teknolojidir. Bu yöntemde, elektrik akımının çalıştırıcı etken maddeler tüketicilere maruz kalır ve daha az toksik veya zararsız ürünlere dönüşürler.

Elektrooksidasyon süreci, ilaç etken maddelerinin işleyişini bozarak veya parçalayarak etkin bir arıtma sağlar.

Su kaynaklarında ilaç etken maddelerin varlığı, bu mikro kirleticilerin birincil deşarj kaynağı olarak kabul edilen atık sudan uzaklaştırılması için fiziko-kimyasal, biyolojik ve hibrit arıtmaları değerlendirmeye alınmıştır. Bu kirleticilerin giderim verimliliği, kirletici konsantrasyonuna, fiziko-kimyasal özelliklere ve hedef kirleticinin diğer atık su bileşenleriyle etkileşimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Atıksu arıtma tesislerinde ilaç etken maddeleri, sudaki organik bileşenleri bile etkileyebilecek kadar güçlü bir kirleticidir. Bu sebeple ilaç etken maddelerinin sudan uzaklaştırılması oldukça zor bir süreçtir. Ancak elektrooksidasyon yöntemi, ilaç etken maddelerinin atıksudan giderilmesi için etkili bir yöntem olarak görülmektedir.

Günümüzde gelişmiş oksidasyon süreçleri, ilaç etken maddeler de dahil olmak üzere farklı mikro kirleticilerin yüksek uzaklaştırma verimliliklerini göstermiştir. Oksidan türler bu işlemleri başlıca flordan sonra en fazla oksidatif potansiyele sahip olan hidroksil radikali ($\bullet\text{OH}$) gerçekleştirmektedir (Sir'es ve Brillas, 2012).

Elektrooksidasyon yöntemi, ilaç etken maddelerinin arıtılmasında diğer geleneksel arıtma yöntemlerine göre bazı avantajlar sunmaktadır. süreci, diğer arıtma tekniklerinin zorlandığı düşük performanslarda bile etkili olabilmektedir.

İlaç etkin maddeler, yaygın üretim ve tüketimleri nedeniyle ekolojik çevre ve insan sağlığını tehdit eden kirleticiler haline gelmiştir. Antibiyotikleri sudan ve atık sudan uzaklaştırmak için biyolojik, fiziksel ve kimyasal yöntemler de dahil olmak üzere çeşitli teknikler üzerinde çalışılmış, bunların arasında, su ortamlarında antibiyotiklerin parçalanmasında etkili olan, hızlı reaksiyon hızları ve güçlü oksidasyon kapasiteleri nedeniyle oksidasyon süreçleri giderek daha fazla ilgi gören yöntem olmuştur. Aşağıda elektrokimyasal oksidasyon yöntemi ile atıksulardan ilaç etken maddelerin giderimini içeren çalışmalar özetlenmiştir.

Meng ve ark. (2022), çevre ve sağlık risklerinden kaçınmak için favipiraviri atık suda etkili bir şekilde parçalanmasına yönelik elektrokimyasal ileri oksidasyon yöntemi ile deneysel çalışmalar gerçekleştirmiştir. Çalışmada; magneli titanyum suboksit Ti_4O_7 , iyi elektriksel iletkenliği ve kimyasal kararlılığı nedeniyle elektrot malzemesi olarak

seçilmiş, Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇ anodu için etkili elektrokatalitik aktivite ve kararlılık sağlamak amacıyla ara katman olarak TiO₂ nanotüp dizileri (TiO₂-NTA) kullanılmıştır. TiO₂ nanotüp dizilerinin (TiO₂-NTA), elektrodun oksijen oluşum potansiyelini ve elektrokatalitik performansını önemli ölçüde iyileştirebilen, düzenli bir dikey yapıya ve geniş spesifik yüzey alanına sahip olduğu görülmüştür. Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇, anodik oksidasyon ve plazma püskürtme teknolojileri kullanılarak üretilmiş ve taramalı elektron mikroskobu (SEM), X-ışını kırınımı (XRD), N₂ adsorpsiyon/desorpsiyonu, lineer tarama voltametri (LSV) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ile sistematik olarak karakterize edilmiştir. Akışlı elektrokimyasal reaksiyon sistemi, gözenekli Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇ anodu kullanılarak inşa edilmiştir. Favipiravir solüsyonunun elektrokimyasal oksidasyonu, manyetik bir karıştırma çubuğuna sahip geleneksel tek bölmeli bir elektrolizörde (akımlı) düz levha elektrotlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Gözenekli filtre anotları elektrokimyasal filtrasyon sisteminde (flow-through) gerçekleştirilmiş ve hazırlanan gözenekli Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇ ve titanyum parçaları sırasıyla anot ve katot olarak kullanılmıştır. Elektrokimyasal oksidasyon prosesinde optimum işletme şartları; başlangıç pH değeri 5,40, başlangıç akım yoğunluğu 2 mA, elektroliz süresi 30 dakika olarak belirlenmiştir. Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇ anot Ti/Ti₄O₇ anot ile karşılaştırıldığında, daha yüksek oksijen oluşum potansiyeli (2,40 V), daha geniş aktif spesifik yüzey alanları (1,81 m²g⁻¹), daha güçlü radikal oluşturma kapasitesi (64,42 µM), daha uzun hızlandırılmış hizmet ömrü (56,0 saat) ve daha fazla favipiravir giderme oranı sergilemiştir. Favipiravirin akışlı elektrokimyasal sistemdeki giderim oranı, TOK giderim oranı ve mineralizasyon akımı verimliliği, geleneksel akışlı elektrokimyasal sistemle karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileştirildiği ve enerji tüketiminin azaldığı görülmüştür. Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇ anot malzemesi ile oluşturulan elektrokimyasal sistem ile favipiraviri gerçek atık sudan önemli ölçüde uzaklaştırma verimi %87,7 olarak gözlenmiş ve çok çeşitli tipik PPCP kirleticileri için verimli ve çok yönlü olacağı belirtilmiştir.

Shakır (2019) yılında yaptığı çalışmada; ampisilin (AMP) antibiyotigini içeren sentetik atıksuların elektrokimyasal oksidasyon yöntemi ile arıtılmasında Sn/Sb/Ni-Ti anotların kullanılabilirliğini araştırmıştır. Çalışma kapsamında; 0.05 g AMP antibiyotigi 1000 ml saf su içerisinde çözülerek sentetik atıksu numunesi hazırlanmıştır. Nikel ve antimon kalay oksit kaplı anotlar anodik materyal olarak

seçilmiş, Sn/Sb/Ni-Ti anotları 500:8:1 oranında piroliz yöntemiyle kaplanmıştır. Çalışma kapsamında tuz tipi ve konsantrasyonunun diğer parametrelerden (akım yoğunluğu, pH) daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmış, NaCl ve KCl tuzlarının arıtılabilirliği araştırılmıştır. Arıtım sürecinde AMP parametresi ile birlikte KOİ ve TOK parametrelerinin de analizleri gerçekleştirilmiştir. Ampisilin giderim etkinliği, Ultra-Performans Sıvı Kromatografisi (UPLC) kullanılarak ölçülmüştür. NaCl tuzu ile gerçekleştirilen arıtılabilirlik çalışmasında, 500:8:1 oranda Sn/Sb/Ni-Ti anot üretiminden sonra 50 mg/L AMP içeren sentetik atıksularda giderim verimleri değerlendirilmiştir. Elektrooksidasyon prosesinde; pH= 8,1, akım yoğunluğu 50 mA/cm², 2000 mg/L NaCl olarak optimum koşullar belirlenmiştir. 120 dakikalık anodik elektrooksidasyon sonucunda sırasıyla %100 ve %99,8 KOİ eliminasyonu ve TOK mineralizasyonu sağlanmıştır. 5. Dakikada ise %100 AMP giderimi gerçekleşmiştir. KCl tuzu ile gerçekleştirilen arıtılabilirlik çalışmasında, 500:8:1 oranda Sn/Sb/Ni-Ti anot üretiminden sonra 50 mg/L AMP içeren sentetik atıksularda giderim verimleri değerlendirilmiştir. Elektrooksidasyon prosesinde; pH= 8,1, akım yoğunluğu 50 mA/cm², 750 mg/L KCl olarak optimum koşullar belirlenmiştir. 60 dakikalık anodik oksidasyon sonucunda TOK parametresi için %100, 90 dakikalık anodik oksidasyon sonucunda KOİ parametresi için %100 giderim sağlanmıştır. Çalışma sonucunda, KCl tuzunun NaCl tuzuna göre KOİ, TOK, ve AMP giderimi açısından daha avantajlı olduğu gözlenmiştir.

Güngördü (2018), sentetik atıksuda amoksisilin, kloramfenikol ve tetrasiklin antibiyotiklerinin arıtımı amacıyla deneysel çalışmalar gerçekleştirmiştir. Elektrooksidasyon yöntemi ile atıksuda antibiyotik arıtımında anot olarak bor katkılı elmas plaka (BDD) ve katot olarak demir elektrot kullanarak, Ph, akım yoğunluğu ve başlangıç antibiyotik derişimi parametrelerin giderim verimi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışmada 250 mL antibiyotik içeren sentetik atıksular hazırlanarak elektrooksidasyon işlemi 40 dakika devam ettirilmiştir. pH (2, 3, 4), akım yoğunluğu (2 mA/cm², 3 mA/cm², 4 mA/cm²), başlangıç antibiyotik derişimi (100 mg/L, 200 mg/L, 300 mg/L) gibi çeşitli işletme parametrelerinin arıtım verimine etkileri değerlendirilmiştir. Asidik pH'larda yüksek giderim verimleri elde edilmiş, akım yoğunluğu ile giderim verimi doğru orantılı olarak artış göstermiştir. En yüksek antibiyotik giderim verimi 4 mA/cm² akım yoğunluğu, pH 2 ve 100 mg/L başlangıç

derişimi koşullarında amoksisilin, kloramfenikol ve tetrasiklin için sırasıyla %99,39, %88,98, %97,78 olacak şekilde elde edilmiştir.

Hussain ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada; yaygın olarak kullanılan antibiyotik sülfametoksazolün (SMX) ticari bir karışık oksit anot (Ti/Ru0.3Ti0.7O2) ve tek bölmeli filtre pres tipi akış reaktörü kullanılarak elektrokimyasal oksidasyonu yönetim ile giderimi incelenmiştir. Bu alışmada Ti/Ru0.3Ti0.7O2 elektrodu, NaCl, Na2SO4 veya H2SO4 içeren destekleyici elektrolitlerde SMX'in giderimi karakterize edilmiştir. Elektrokimyasal oksidasyon prosesinde optimum şartlar; pH 3, akım yoğunluğu $\geq 20 \text{ Ma cm}^{-2}$, 0,1 mol L⁻¹ NaCl zeltisi ve elektroliz süresi 30 dakika olarak şekilde belirlenmiştir. Deney sonuçlarında SMX'in H2SO4 ortamında bozulmadığı ve mineralleşmediği gözlenmiştir. Na2SO4 ortamında ise SMX gideriminin oldukça düşük olduğu ve 120 dakikalık elektroliz işleminden sonra %5'ten fazla mineralleşmediği olmadığı grlmştir. Uygulanan akım yoğunluğundaki ve elektrolitteki NaCl konsantrasyonundaki artışların, artan yük taşınması ve daha fazla oksitleyici tür oluşumundan kaynaklı daha yüksek seviyelerde SMX ve TOC giderimine sebep olduğu gözlenmiştir. NaCl elektrolitinde, SMX'in giderimi, reaksiyonlara göre anot üzerinde üretilen klor/hipoklorit oksidan türlerinin teşvik ettiği dolaylı oksidasyon ile gerçekleşmiştir. SMX'in, NaCl ortamında 30 dakikalık elektrolizden sonra %100 gideriminin sağlandığı ve reaksiyonun 120 dakikası içinde meydana gelen %28'e kadar mineralizasyonla TOC gideriminde önemli bir artışın eşlik ettiği gözlenmiştir. Cl konsantrasyonu arttıkça SMX'in bozunma hızı da artmıştır Antibiyotik, kullanılan elektrolitik koşullar altında kısmen mineralize edildi ve NO₃⁻ ve SO₄²⁻ dahil olmak üzere bazı inorganik iyonlar tanımlanabilmiştir.

Karaoğlu (2016) yaptığı çalışmada; parasetamol (PST) içeren sentetik atık suyunun anodik oksidasyon ve ultrases hibrit prosesi ile arıtılmasını araştırmıştır. PST içeren sentetik atık suyunun elektrooksidasyon prosesi ile arıtılması amacıyla, anot olarak bor katkılı elmas (BDD), Ti/PbO2 ve Ti/Pt elektrotları ve katot olarak paslanmaz elik elektrotları kullanarak deneysel çalışmalar gerçekleştirmiştir. Arıtma prosesi, arıtım veriminin artması amacıyla ultrases (US) ile desteklenmiştir. Yöntemler ayrı ayrı ele alındığında; EO prosesinin US prosesine göre PST ve TOK gideriminde daha etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. pH 6, iletkenlik 4500 $\mu\text{S/cm}$, 100 A/m² ve 100 ppm PST olacak şekilde standart şartlarda çözelti hazırlanmıştır. Yapılan çalışmalarda pH 6 ve

5500 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (0,026 M) iletkenlik, 100 A/m^2 akım yoğunluğu optimum şartlar olarak belirlenmiştir. BDD elektrodunun diğer elektrotlara göre daha yüksek kirletici giderimi sağladığı, PST'nin mineralizasyonunu gösteren TOK gideriminin en iyi BDD elektrotunda gerçekleştiği gözlenmiştir. Akım yoğunluğu arttıkça PST ve TOK giderim veriminin arttığı tespit edilmiştir. En düşük kirletici konsantrasyonunda en yüksek PST ve TOK giderimi gerçekleşmiştir.

Helvacıoğlu (2019), Sefalosporin grubu esaslı sefaleksine (CLX) antibiyotiklerini içeren atıksuların, Sn/Sb/Ni-Ti anotlar kullanılarak elektrokimyasal oksidasyon yöntemi ile arıtılabilirliğini incelemiştir. Sn/Sb/Ni-Ti anotlar, 500:8:1 oranında piroliz solüsyonu ile muamele edilerek hazırlanmış, elektrolit olarak NaCl ve KCl tuzları kullanılmıştır. 250 mg/L konsantrasyona sahip sentetik atıksuyun arıtımında farklı pH, akımsal yoğunluk ve tuz çeşitleri denenerek pH:7,1, KCl tuz miktarı 750 mg/L ve 50 mA/cm^2 olmak üzere optimum şartlar belirlenmiştir. Çalışmada, TOK ve CLX'in benzer eğilimler göstermesi sebebi ile ana parametre olarak KOI seçilmiştir. NaCl ile yapılan arıtım işleminde optimum şartlar; 1500 mg/L NaCl tuzu, 7,1 pH ve 50 mA/cm^2 akım yoğunluğu olarak belirlenmiştir. İlave edilen tuz miktarı arttıkça, KOI giderim veriminin de zamanla arttığı gözlenmiş, optimum şartlarda 60 dk sonunda KOI için %100 giderim verimi elde edilmiştir. KOI, TOK ve CLX parametrelerinin 60. dakikada en yüksek uzaklaştırma verimlerine sahip olduğu gözlenmiştir. KCl ile gerçekleştirilen arıtım işleminde optimum şartlar; 750 mg/L KCl tuzu, 7,1 pH ve 50 mA/cm^2 akım yoğunluğu olarak belirlenmiş, en verimli CLX arıtımının gerçekleştirildiği görülmüş, 60 dk sonunda KOI için %100 giderim verimi elde edilmiştir. Dolayısıyla düşük dozdaki KCl tuzu ile nötr pH'ta çalışarak maliyet açısından tasarruf edildiği belirtilmiştir.

Arslandaş ve Gökkuş (2023); tetrasiklin etken maddesinin doğrudan elektrooksidasyon yöntemlerinden birisi olan anodik oksidasyon prosesi ile giderimini araştırmıştır. Titanyum anot ve paslanmaz çelik katot elektrot kullanarak deneysel çalışmalar gerçekleştirmiştir. Titanyum anot kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda optimum işletme şartları; 10 mg/l tetrasiklin, uygun pH 3, akım şiddeti 20 mA, destek elektrolit konsantrasyonu 100mM, elektroliz süresi ise 60 dk olarak belirlenmiştir. Optimum işletme şartlarında %55,35 tetrasiklin, %25,8 TOK giderimi sağlandığı gözlenmiştir. Başlangıç tetrasiklin konsantrasyonunun arttırılması durumunda giderim veriminin azaldığı görülmüştür. Çalışma kapsamında aynı zamanda toksisite analizleri

yaptırılarak belirlenen konsantrasyon için herhangi bir toksisite özelliği tespit edilmemiştir.

Brito ve ark. (2021); sentetik bir atık su ile antibiyotik rifampisin ile kirlenmiş atık suyun elektrokimyasal oksidasyon ile arıtımını incelemiştir. Bor katkılı elmas, (BDD), Pt ve PbO₂ anot elektrotlar ile karbon keçe (CF), grafit (Gr), paslanmaz çelik (SS) ve titanyum (Ti) gibifarklı katot elektrot malzemeleri denenmiştir. Gerçekleştirilen deneyler kapsamında rifampisin oksidasyonunun, BDD anot (BDD>PbO₂>Pt) ve CF katot (CF>Ti>SS≈Gr) olarak kullanılarak daha iyi sonuçlar edildiği gözlenmiştir. Uygulanan akım yoğunluğundaki değişikliklerin antibiyotik giderimi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Tüm denenen akım yoğunluklarında tam renk giderimi sağlanmıştır. KOİ ve TOC giderimi açısından organik madde gideriminin, uygulanan akım yoğunluğunun artmasıyla artış göstermiştir. Çalışmada, NaCl, Na₂SO₄ veya Na₂CO₃ gibi destekleyici elektrolitler kullanılmış, NaNO₃ veya NaClO₄ kullanımına kıyasla COD ve TOC giderimlerini ve bozunma oranını güçlü bir şekilde arttırdığı gözlenmiştir. TOK, KOİ, renk ve rifampisin konsantrasyonu, 3 saatlik elektrokimyasal oksidasyon sonrasında etkili bir şekilde azalmıştır.

Hai ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada sülfametoksazolün (SMX) Bor katkılı elmas (BDD) anot ve Paslanmaz Çelik (SS) katot ile elektrokimyasal oksidasyonu sistematik olarak incelenmiştir. Optimum işletme şartları; pH 7, akım yoğunluğu 39 mA/cm², destek elektroliti olarak 0,1 M Na₂SO₄, olarak belirlenmiştir. 3 saatlik elektroliz sonrasında SMX'in %100 giderildiği gözlenmiştir. KOİ giderim verimliliği, akım verimi ve enerji tüketimi sırasıyla %65,6, %40,1, 72 kWh kg KOİ-1 olarak elde edilmiştir.

Garcia-Gomez ve ark. (2022), atıksuda en sık tespit edilen farmasötik aktif bileşiklerden (PhAC'ler) biri olan karbamazepin (CBZ), sulu ortamda oksidatif giderimini incelemiştir. Çalışmada, kesikli bir elektrokimyasal reaktörde elektrolit olarak Na₂SO₄ varlığında Ti/PbO₂ ve Ti/BDD dairesel anot elektrotları kullanılarak elektrooksidasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. CBZ giderim veriminde, Akım yoğunluğu (1 ila 2 A), elektroliz süresi (60 ila 120 dakika), devridaim akış hızı (167 ila 333 ml dk⁻¹) ve anot malzemesi (PbO₂ ve BDD) gibi farklı parametrelerin etkisi araştırılmıştır. Elektroliz süresi ve akım yoğunluğu, CBZ giderme verimini etkileyen ana parametreler olarak belirlenmiştir. Ardından, karbamazepin giderimi için optimal deneysel parametreler, bir Merkezi Kompozit Dizayn (CCD) kullanılarak

araştırılmıştır. Optimum şartlar; koşulların Ti/PbO₂ anot, akım yoğunluğu 1,37 A, elektroliz süresi 101 dakika ve devridaim akış hızı 232 ml dk⁻¹ olarak belirlenmiştir. Bu koşullar altında %88 ± 1,2 CBZ giderimi elde edilmiştir.

Körbahti ve Taşyürek (2015) yaptığı çalışmada, Sülfadiazin antibiyotiğinin elektrokimyasal oksidasyonu ve proses optimizasyonunu, bor katkılı elmas (BDD) anot kullanarak kesikli bir elektrokimyasal reaktörde araştırmıştır. Reaksiyon koşulları, 200–1.000 mg/L sülfadiazin konsantrasyonu, 0–8 g/L destek elektrolit (NaCl), 4–20 mA/cm² akım yoğunluğu ve 25–45°C reaksiyon sıcaklığında, 120 dakikalık reaksiyon süresi olarak belirlenmiştir. İşlem optimizasyonu, merkezi bileşik tasarımlı deneylerde yanıt yüzeyi metodolojisi ile gerçekleştirilmiş; 13,4 mA/cm² akım yoğunluğu, 618 mg/L sülfadiazin konsantrasyonu, 3,6 g/L elektrolit konsantrasyonu ve 36°C sıcaklık olmak üzere optimum çalışma koşulları belirlenmiştir. Yanıt yüzeyi optimize edilmiş koşullarda çalıştırılan proseste %100,0 sülfadiazin giderimi, %95,5 KOİ giderimi, 0,0617 ara maddeler ve yan ürünlerin ortalama ölçümü (EOX) ve 94,3 kWh/kg KOİ enerji tüketimi elde edilmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

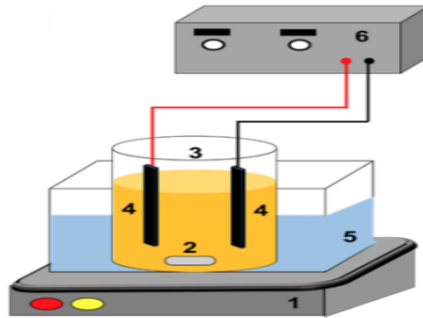
3.1. Materyal

Bu tez çalışması kapsamında hedef kirletici Favipiravir seçilmiştir. Favipiravir, ticari favicovir adlı tabletten (favicovir, ATABAY) temin edilmiş olup bu tablet 200 mg favipiravir içermektedir. Doğrulama deneylerinde kullanılan kimyasal ise %100 saflıkta favipiravir standardı olup Toronto Research Chemical'dan (TRC) temin edilmiştir.

Deneyisel çalışmalarda, Favipiravir çözeltisinin hazırlanması aşamasında ilk önce 200 mg ticari tablet 100 ml'lik balon jojeye eklenmiştir. Üzerine 100 ml metanol 900 ml ultra saf su eklenmiştir. Balon jojeye aktarılan karışım-manyetik karıştırıcıda homojen hale getirilmiştir. Bu işlemlerde ışık girişi engellenmesi için balon joje alüminyum folyo ile kaplanmıştır. Deneyisel çalışmalarda belirlenen 10 mg/L'lik favipiravir hedef konsantrasyonu için, 10 ml'lik pipetle 50 ml homojen sıvıdan örnek alınır. 1000 ml'lik behere konulmuş ve saf su ile çözelti 1000 ml'ye tamamlanmıştır. Favipiravir çözeltisinin pH değeri 4,85 olarak kaydedilmiştir.

3.2. Deney Düzeneği

Boyutları 6 cm genişlik x 8.3 cm uzunluk ve etkili alanı 50 cm² olan Bor katkılı elmas (BDD) anot ve paslanmaz çelik katot olarak kullanılmıştır. UNI-T (UTP3305C, 0–30 V, 0–3 A) marka DC Güç Kaynağı kullanılmıştır. Deney düzeneği Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 0.1 : Elektroksidasyon deney düzeneğinin şematik gösterimi

3.3. Deneylerin Yürütülüşü

Deneysel çalışmalarda 10 mg/L faviripiravir içeren çözeltisinin ilk önce iletkenliği sağlamak amacıyla 0,01 molar olacak şekilde Na_2SO_4 (sodyum sülfat) tuzu eklenmiştir. 1 dakika karıştırdıktan sonra 10 ml giriş numunesi alınarak giriş konsantrasyonu kontrolü yapılmıştır. Ardından çalışması planlanan pH değeri 0,01 N H_2SO_4 (Sülfirik asit) veya 0,01 N NaOH (Sodyum Hidroksit) ile ayarlanmış, daha sonra güç kaynağında istenen akım değeri set edilmiş ve belirlenen elektroliz süresi boyunca elektrokoksidasyona tabi tutulmuştur. Deney boyunca her 5, 10, 15, 25 ve 30 dakika aralıklarla volt değerleri okunup kaydedilmiştir.

Deney süresinin sonunda çözeltide gerçekleşen hidroksi radikal tepkimeleri durdurmak için antioksidan özellikte olan 0, gram askorbik asit hassas terazide ölçüldükten sonra çözeltiye ilave edilmiştir ve 1 dakika sonra 10 ml çıkış numunesi alınarak deney tamamlanmıştır.

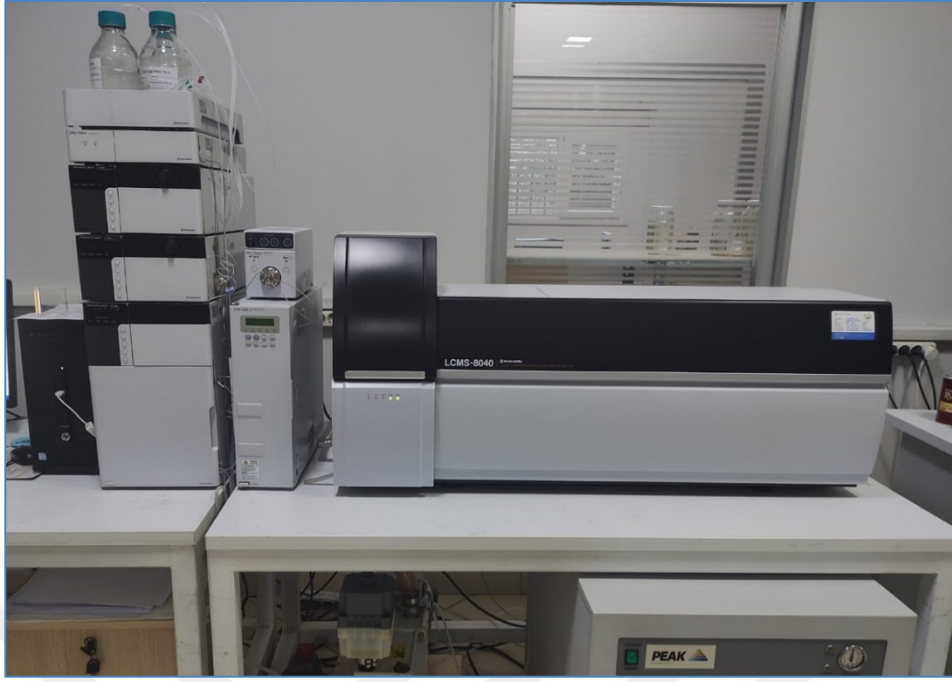
3.4. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

3.4.1. Kimyasallar

Bu çalışma için çözeltilerin hazırlanmasında, ultra saf su (Merck Direct-Q 8 UV system, 18.2 M Ω cm) kullanılmıştır. Analitik saflıkta sodyum persülfat (persülfat kaynağı), 0,1 M sülfirik asit (H_2SO_4) ve 0,1 M sodyum hidroksit (NaOH) (pH ayarlama), 0,01M sodyum sülfat (iletkenlik kaynağı olarak) ve askorbik asit (reaksiyonu durdurmak için, antioksidan amaçla) Merck marka kimyasallardan temin edilmiştir.

3.4.2. LC-MS/MS (Shimadzu LCMS-8040)

Faviripiravir tespiti amacıyla elektrosprey iyonizasyon (ESI) kaynağı, Shimadzu LC20AD pompası, Shimadzu CTO-10ASvp kolon fırını, Shimadzu Nexera X2 SIL-30AC otomatik örnekleyici, Peak marka azot jeneratörü ve PC yazılımı, LabSolutions versiyon ile birleştirilmiş bir Shimadzu LCMS-8040 üçlü kuadrapol kütle spektrometresi kullanılmıştır. Kullanılan LC-MS/MS cihazının görseli Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2 : LC-MS/MS (Shimadzu LCMS-8040) görüntüsü

LC-MS/MS cihazı favipiravir analizi ile ilgili parametreler çizelge 3.1’de, Favipiravir analizi için kütle spektrometresi parametreleri Çizelge 3.2’de, LC-MS/MS cihazı analiz şartları Çizelge 3.3’de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1 : LC-MS/MS Favipiravir kütle geçiş iyonları.

Adı	Precursor iyon(m/z)	Product iyon(m/z)	CAS No
Favipiravir	156,1	113	259793-96-9
	156,1	80,9	
Dwell Time(msec)	Q1 Pre Bias(V)	CE	Q3 Pre Bias(V)
100	15	17	11
100	30	13	13

Çizelge 3.2 : Favipiravir analizi için kütle spektrometresi parametreleri.

Nebulize edici gaz akışı	2 L/dak
Kurutucu gazı akışı	10 L/dak
DL sıcaklığı	250° C
Isı bloğu sıcaklığı	400° C
CID gaz	230 kpa

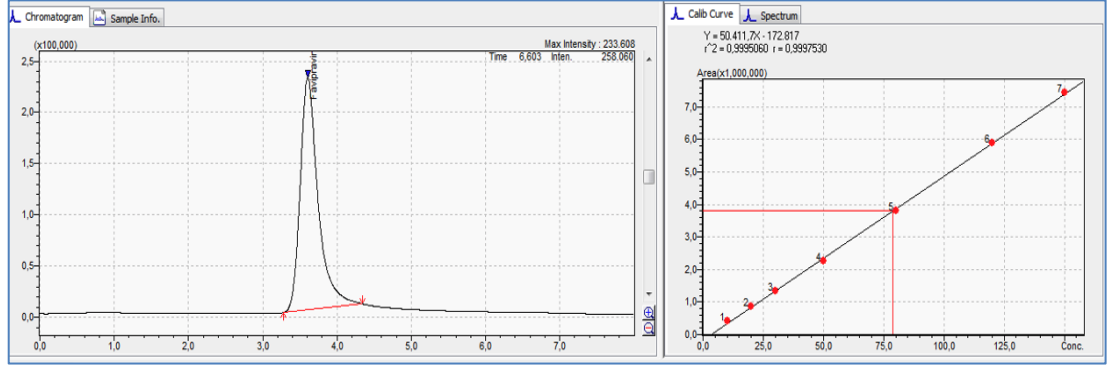
Çizelge 3.3 : LC-MS/MS analiz şartları.

Bileşenler	Özellikler																								
Analitik Kolon	GL Sciences ODS-4 3,5µm*2,1mm 150 mm																								
Kolon sıcaklığı	40° C																								
Enjeksiyon hacmi	20 µL																								
Hareketli faz A	(%1 ‘lik formik asit + 1 g/L amonyum format) saf su içerisinde																								
Hareketli faz B	%1 ‘lik Formik Asit) 1:1 asetonitril:metanol içerisinde																								
Akış hızı	0,7 mL/dk.																								
Geçiş zamanı	10 dakika																								
	<table><tr><th>Time</th><th>Modül</th><th>Komut</th><th>Değer</th></tr><tr><td>1</td><td>pumps</td><td>B hattı</td><td>10</td></tr><tr><td>2</td><td>pumps</td><td>B hattı</td><td>40</td></tr><tr><td>6</td><td>pumps</td><td>B hattı</td><td>100</td></tr><tr><td>8</td><td>pumps</td><td>B hattı</td><td>10</td></tr><tr><td>10</td><td>pumps</td><td>stop</td><td></td></tr></table>	Time	Modül	Komut	Değer	1	pumps	B hattı	10	2	pumps	B hattı	40	6	pumps	B hattı	100	8	pumps	B hattı	10	10	pumps	stop	
Time	Modül	Komut	Değer																						
1	pumps	B hattı	10																						
2	pumps	B hattı	40																						
6	pumps	B hattı	100																						
8	pumps	B hattı	10																						
10	pumps	stop																							
Hareketli faz akışı programı																									

Favipiravir çalışması için LC-MS/MS cihazında düşük ve yüksek aralık olmak üzere 2 adet kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Favipiravir düşük aralık için 7 noktalı kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Elde edilen değerler Çizelge 3.4' de verilmiştir. Kalibrasyon eğrisi ve kromatogram Şekil 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.4 : Favipiravir düşük konsantrasyon aralığı için kalibrasyon çalışması.

Kalibrasyon Noktaları(ppb)	Alan
10	416299
20	852354
30	1327998
50	2258166
80	3804344
120	5881517
150	7439001

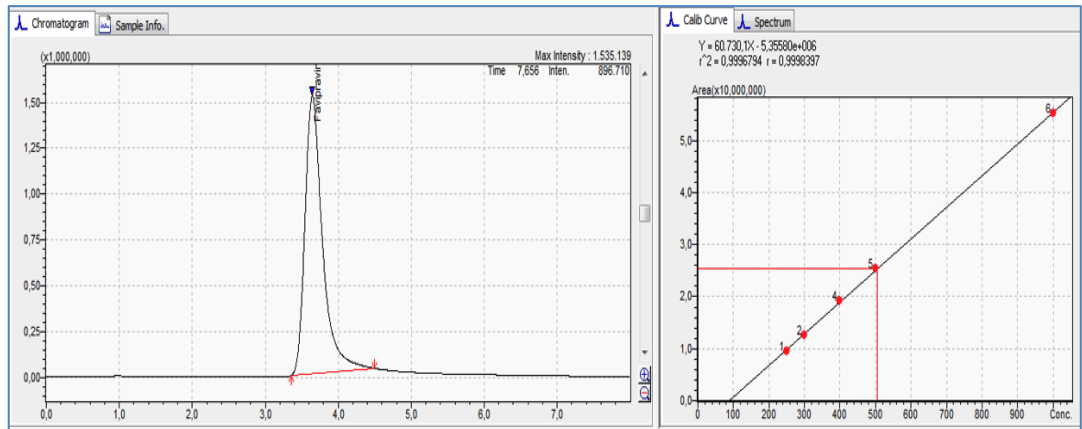


Şekil 0.3 : Favipiravir düşük konsantrasyon aralığı için kromatogram ve kalibrasyon eğrisi.

Favipiravir yüksek konsantrasyon aralığı için 5 noktalı kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Elde edilen değerler Çizelge 3.5’te verilmiştir. Kalibrasyon eğrisi ve kromatogram Şekil 3.4’te verilmiştir.

Çizelge 0.5 : Favipiravir yüksek konsantrasyon aralığı için kalibrasyon çalışması.

Kalibrasyon Noktaları(ppb)	Alan
200	9470865
250	12699321
400	19268290
500	25374006
1000	55197207



Şekil 3.4 : Favipiravir yüksek konsantrasyon kromatogram ve kalibrasyon eğrisi

3.5. Yanıt Yüzey Metodu (YYM)

Geleneksel deney tasarım yöntemlerinde bağımlı değişken üzerine etki eden bağımsız değişkenlerden yani faktörlerden herhangi birinin etkisi araştırılırken diğer tüm faktörler sabit tutulmaktadır. Bu nedenle geleneksel yöntemler yerine kaynakların verimli kullanılması yani deney sayısının azaltılması, zamandan ve maliyetten tasarruf edilmesi için alternatif deneysel tasarım yöntemlerinin uygulanması gerekliliktir.

Proseste değişkenlerin seviyelerini belirleme ve geliştirme de Yanıt yüzey metodu kullanılabilir. Bu yöntemle sistemin doğru yanıtlara cevap verebilmesi ve deneyde amaçlanan hedefe ulaşılabilmesi için istenilen tasarım parametrelerinin kontrol edilmesi amaçlanır. Bu bilgilerin ulaşılmasıyla istenilen parametreler kullanılarak deneye başlanır. Deneysel zaman, deney süreleri, proses verimi ve maliyet gibi parametreler belirlenerek proses oluşturulur.

YYM, dört adım sonucunda deneyin çalışma metodu olarak ortaya çıkmaktadır. İlk adımda, deneyin belirlenmesi ve tasarımı kısmı oluşturulmalıdır. İkinci adımda modelin uygunluğu tespit edilmeli ve model oluşturulur. Üçüncü adımda modele uygun parametrelerin belirlenmesi ve deneyde bu parametrelere uygun çalışma yapılmasıdır. Son adımda deney sonuçlarına göre grafik çizilir.

Yanıt yüzey yönteminde çoklu regrasyon modeli geliştirilerek kullanılır. İkinci dereceden model ile tasarımı ile regrasyon katsayıları kullanılarak değişken üzerinde yanıt sayısı kadar yanıt denklemi kullanılarak sürecin girdi ve çıktıları arasındaki ilişkiyi belirlemek için YYM kullanılır. Bu model aşağıda verilmiştir.

$$Y = \beta_o + \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=i+1}^k \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon \quad (2.1)$$

Burada Y; Yanıt değişken, X_i ve X_i^2 ($i=1,2,\dots,k$), bağımsız değişkenler, β_o , β_i , β_{ii} ($i=1,2,\dots,k$), β_{ij} ($i=1,\dots,k-1; j=i+1,\dots,k$); regrasyon katsayıları ve ε ; rastgele hata terimidir.

Ön deneysel çalışmalar ve literatür taraması neticesinde elektrokodasyon prosesinde kirlenici parametrelerin gideriminde etki eden işletme parametreleri (bağımsız değişkenler) ve çalışma aralıkları belirlenmiştir. Deneysel tasarımda Yanıt yüzey yöntemi (YYY) tercih edilmiştir. Yanıt Yüzey Metodu ile deneysel tasarım yapılırken Design Expert 11.1.2.0 versiyonu kullanılmıştır. BDD elektrot kullanılarak yürütülen

çalışmalarda oluşturulan deney tasarımı (bağımsız değişkenler akım, pH ve elektroliz süresi) favipiravir giderim verimi Çizelge 3.6’da, Favipiravirin BDD elektrot yüzeyinde elektrooksidasyonu üzerine persülfat etkisinin araştırıldığı çalışmanın deney tasarımı (bağımsız değişkenler akım, pH, elektroliz süresi ve persülfat konsantrasyonu) ve favipiravir giderim verimi Çizelge 3.7’de verilmiştir.

Çizelge 3.6 : Deney tasarımı ve favipiravir giderim verimi (BDD).

Deney No	pH	Amper (A)	Elektroliz süresi (dk)	Favipiravir giderim verimi (%)
1	3	1	45	81,65
2	4	0,5	105	80,46
3	3,5	0,75	75	92,46
4	4	0,5	45	56,47
5	3	0,5	45	68,27
6	3	0,5	105	87,61
7	3,5	0,75	75	92,68
8	3,5	0,75	135	94,34
9	3	1	105	97,25
10	3,5	0,25	75	58,64
11	3,5	0,75	75	92,54
12	3,5	0,75	15	62,46
13	3,5	1,25	75	87,22
14	4	1	105	84,42
15	4	1	45	68,46
16	2,5	0,75	75	75,12
17	4,5	0,75	75	62,00

Çizelge 3.7 : Deney tasarımı ve favipiravir giderim verimi (BDD/PS).

Deney No	pH	Amper (A)	Persulfat konsantrasyonu (mM)	Elektroliz süresi (dk)	Favipiravir giderim verimi (%)
1	3,5	1,25	0,75	30	93,22
2	3	1	1	40	83,96
3	4	0,5	1	20	57,46
4	3,5	0,75	0,75	30	70,75
5	3,5	0,75	0,75	30	72,72
6	4	1	0,5	40	91,05
7	3	0,5	1	20	49,97
8	3	0,5	0,5	40	65,42
9	2,5	0,75	0,75	30	61,05
10	3	0,5	1	40	62,44
11	4	1	0,5	20	73,54
12	4	0,5	1	40	74,22
13	4	1	1	40	88,45
14	3,5	0,75	0,75	30	71,06
15	3,5	0,75	0,75	50	72,46
16	3,5	0,25	0,75	30	43,15
17	3,5	0,75	1,25	30	89,37
18	4	0,5	0,5	40	69,88
19	4	0,5	0,5	20	43,19
20	3	1	0,5	20	63,47
21	3	1	0,5	40	89,04
22	4	1	1	20	76,28
23	3,5	0,75	0,25	30	70,15
24	3,5	0,75	0,75	10	36,12
25	3	0,5	0,5	20	37,45
26	3	1	1	20	65,88
27	4,5	0,75	0,75	30	63,04

4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Favipiravirin BDD Elektrot Kullanılarak Elektrooksidasyonu

Favipiravir ilaç etken maddesinin elektrooksidasyon yöntemiyle giderimi üzerine işletme koşullarının etkisi incelenmiştir. Bağımsız değişkenler olarak, pH, akım ve elektroliz süresi belirlenmiştir. Çizelge 3.6’da verilen deney tasarımına göre yürütülen deneysel çalışmalarda elde edilen favipiravir giderim verimleri verilmiştir.

Deneysel koşulların favipiravir giderim verimi üzerine etkisinin belirlenmesi ve etki eden faktörlerin tahmin edilmesi için tahmin modeli geliştirilmesi için Design Expert 11.1.2.0 versiyonu kullanılmıştır.

Merkezi kompozit dizayna göre oluşturulmuş tasarıma göre elde edilen deneysel verilerin favipiravir etken maddesinin giderimini tahmin etmek üzere analiz edilmesi durumunda en iyi tanımlamanın kuadratik model ile yapılabildiği görülmüştür. Model uygunsuzluğu test sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1 : Favipiravir etken maddesinin elektrooksidasyonu için model uygunsuzluğu test sonuçları (BBD)

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	S.D.	Kareler Ortalaması	F Değeri	p>F
Doğrusal	930,18	11	84,56	6819,49	0,0001
İki Faktörlü Etkileşimli	903,48	8	112,93	9107,63	0,0001
Kuadratik	52,65	5	10,53	849,27	0,0012
Kübik	0,0063	1	0,0063	0,5054	0,5509
Saf Hata	0,0248	2	0,0124		

S.D. Serbestlik Derecesi

Elde edilen kuadratik modelde kullanılan bağımsız değişkenlerin modele olan etkisi varyans analizi (ANOVA) tablosu ile ifade edilmiştir. Favipiravir giderimi için ANOVA testi Çizelge 4.2’de verilmiştir. Anlamsız model terimlerinin elenmesi için backward eliminasyon yöntemi kullanılmıştır.

Çizelge 4.2 : ANOVA test sonuçları (BBD)

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	S.D.	Kareler Ortalaması	F Değeri	p>F
Model	2946,80	6	491,13	61,87	< 0.0001
A-pH	316,93	1	316,93	39,92	< 0.0001
B-Akım	577,56	1	577,56	72,76	< 0.0001
C-Elektroliz Süresi	1201,49	1	1201,49	151,36	< 0.0001
A ²	697,65	1	697,65	87,89	< 0.0001
B ²	466,78	1	466,78	58,80	< 0.0001
C ²	242,95	1	242,95	30,61	0,0003
Kalıntı	79,38	10	7,94		
Model Uygunsuzluğu	79,36	8	9,92	799,97	0,0012
Saf Hata	0,0248	2	0,0124		
Toplam	3026,18	16			

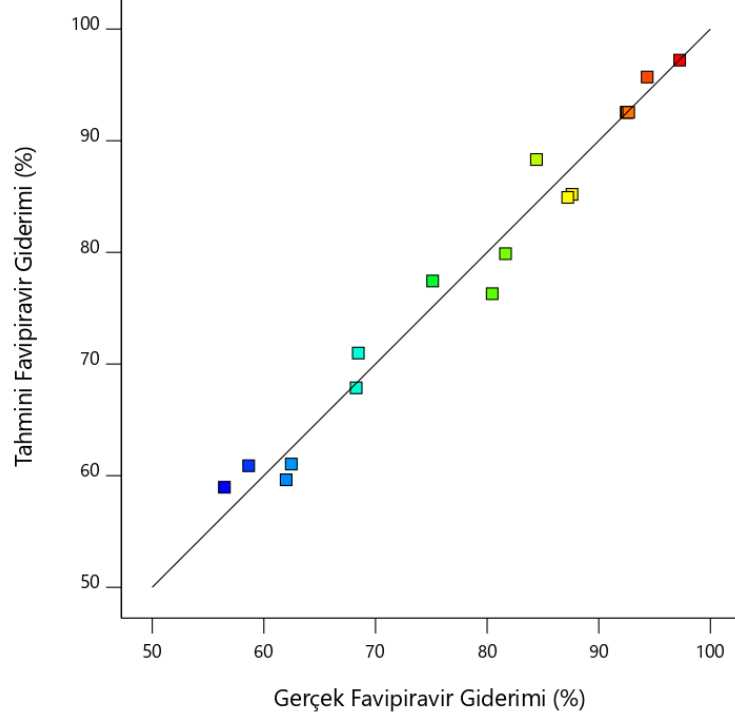
Oluşturulan modelde kullanılan her bir parametrenin önem derecesi, Çizelge 4.2’de verilen ‘F-değeri’ ve ‘p>F değeri’ ile belirlenmiştir. ‘F-değeri’ arttıkça ‘p>F değeri’ azaldıkça favipiravir giderimi üzerine etki eden parametrenin modeldeki önemi de artış göstermektedir. 61,87 Model F değeri (< 0.0001), modelin anlamlı olduğunu belirtmektedir. Gürültü nedeniyle bu kadar büyük bir F-değerinin oluşma olasılığı yalnızca %0,01’dir. 0,05’ten küçük P değerleri, model terimlerinin anlamlı olduğunu gösterir. Bu durumda A, B, C, A², B², C² anlamlı model terimleridir. 0,1000’den büyük değerler, model terimlerinin anlamlı olmadığını gösterir. Çok sayıda önemsiz model terimi olduğu durumda (hiyerarşiyi desteklemek için gerekenler hariç), model azaltma modeli geliştirebilmektedir.

Kodlanmış değerler açısından Eşitlik 4.1’de gösterilmiştir;

$$\text{Favipiravir Giderim Verimi (\%)} = +98.17 + 1.65 A - 2.86 B + 12.28 C + 1.99 AB - 1.29 AC - 1.43 A^2 - 3.79 B^2 - 10.61 C^2 \quad (\text{Eşitlik 4.1})$$

Her bir faktörün verilen seviyeleri için yanıt hakkında tahminlerde bulunmak için kullanılabilir. Varsayılan olarak, her bir bağımsız değişkenin yüksek düzeyleri +1 olarak, düşük düzeyleri ise -1 olarak kodlanmıştır. Kodlanmış denklem, faktör katsayılarını karşılaştırarak faktörlerin göreceli etkisini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Favipiravir giderimi için geliştirilen modelin gerçek verilerle uyumunu tahminin başarılı olup olmadığını anlamak için gereklidir. Tahmin gerçek deney sonuçlarının arasındaki ilişki Şekil 4.1’ de verilmiştir.



Şekil 4.1 : Favipiravir giderimi deney sonuçları ile tahmini değerlerin karşılaştırılması (BDD)

Şekil 4.1’e göre, deneysel % favipiravir giderim verimi sonuçları ile tahmin amacıyla kullanılan model sonuçları birbirini ile uyumlu olduğu görülmüştür. Model uygunluğunun istatistiki olarak ortaya konulması için Çizelge 4.3’te verilen istatistiki parametreler kullanılmıştır.

Çizelge 4.3 : İstatiki parametreler (BDD)

R²	0,9738	C.V. %	3.57
R²_{adj}	0,9580	Std. Dev.	2.82
Pred- R²	0,8847	Yeterli Hassasiyet	21.1559

Belirtme katsayısı R², bağımlı değişkenlerin yani favipiravir etken maddesinin giderim verimi üzerine etki eden bağımsız değişkenlerin yani işletme koşullarının (etkisi araştırılan parametrelerin ve etkileşimlerinin) açıklanma düzeyini göstermektedir. R² 0 ila 1 arasında değerler almaktadır. 1 değerine yaklaştıkça bağımlı değişkeni tahmin

amacıyla kullanılabilirliği ve tercih edilebilirliği armaktadır (Akın, 2009). Bu çalışmada BDD elektrot kullanılması durumunda favipiravir etken maddesinin giderim verimini tahmin etmek için oluşturulan modelin R^2 değeri 0,9738'dir ve 1' çok yakındır. Bu durum, geliştirilen modelin tahmin amacıyla kullanılabilirliğini ortaya koymaktadır.

İstatistiki olarak önemsiz model terimlerinin model tahmini için kullanılan modelden çıkarılması uygulanabilirlik açısından önemlidir. Önemsiz model terimlerinin çıkarılması ile elde edilen düzeltilmiş belirtme katsayısı R^2_{adj} değerinin R^2 değeri ile uyumunun kontrol edilmesi gerekmektedir. 0.9580 olarak hesaplanan R^2_{adj} değeri 0.9738 R^2 değeri ile oldukça yakındır.

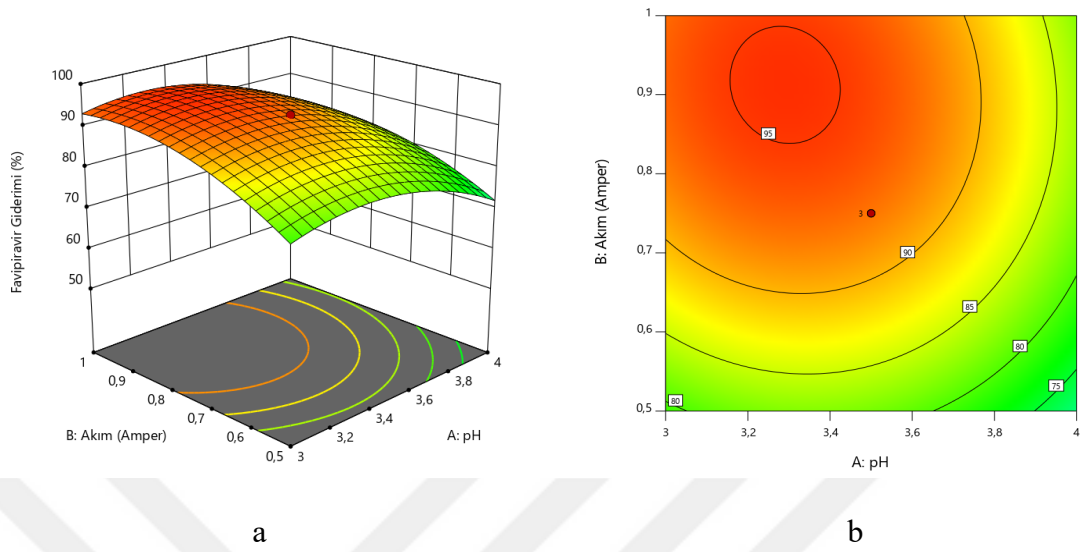
R^2_{adj} (0.9580) ile tahmin edilen belirtme katsayısı $Pred-R^2$ (0.8847) değerleri arasındaki fark en fazla 0.2 olmalıdır. Bir başka deyişle, katsayılarının açıklayıcılık oranları arasında %20'den fazla fark olması durumunda geliştirilen tahmin modelin uygun olmadığı sonucuna ulaşılmaktadır. Bu çalışmada, favipiravir etken maddesinin giderimi için geliştirilen model için R^2_{adj} (0.9580) ile tahmin edilen belirtme katsayısı $Pred-R^2$ (0.8847) değerleri arasındaki fark 0.0733 (%7.33) olduğundan geliştirilen model bu istatistiksel değerlendirme açısından uygundur.

Standart sapma değerinin ortalamaya göre yüzde kaç değişim gösterdiğini hesaplamak için varyasyon katsayısı (C.V.) kullanılmaktadır. Görece daha büyük varyasyon katsayısı değeri, veri setindeki her bir ölçümün (deneysel çalışma sonucu elde edilen favipiravir giderim verimi) ortalamadan uzaklaşıldığını, görece daha küçük varyasyon katsayısı değerlerinin ise ortalamaya yakın verilen olduğunu göstermektedir (Lazic, 2004). Geliştirilen modelin varyasyon katsayısının %3.57 olması yani küçük bir değer alması modelin tahmin için kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Regresyon modelinin uygun olabilmesi için, yeterli hassasiyet değerinin 4'ten büyük olması gerekmektedir (Myers ve Montgomery, 1995). Renk giderim verimi için yeterli hassasiyet değeri 21.1599 olarak hesaplandığından öngörülen model bu kriter açısından da uygundur.

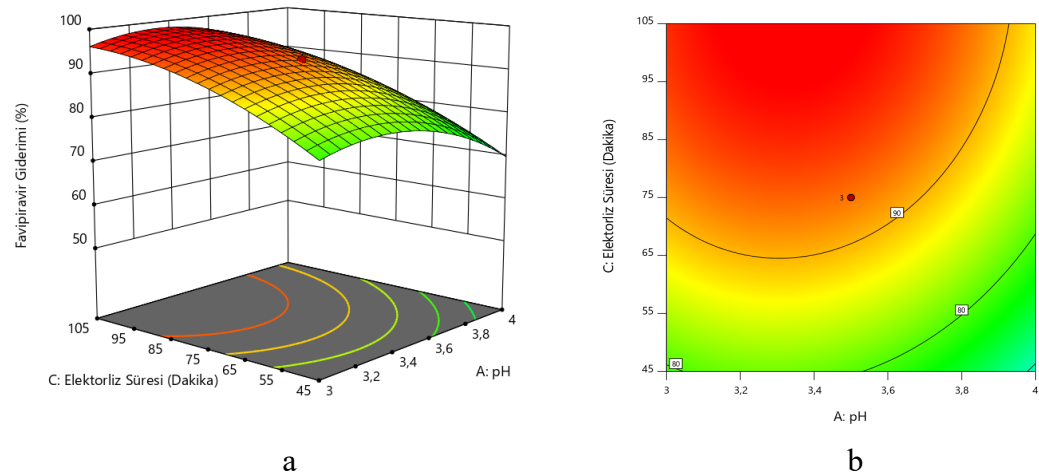
İstatistiki değerlendirmelere göre, BDD elektrot kullanılarak gerçekleştirilen favipiravirin elektrosidasyonu çalışmaları sonucu geliştirilen tahmin modelinin, bu modelin oluşturulmasında kullanılan işletme parametrelerinin yani bağımsız değişkenlerinin (pH değeri, akım ve elektroliz süresi) aralık değerleri dikkate alınmak

kaydıyla bağımlı değişkenin (favipiravir giderim verimi) tahmininde kullanılabileceğidir.



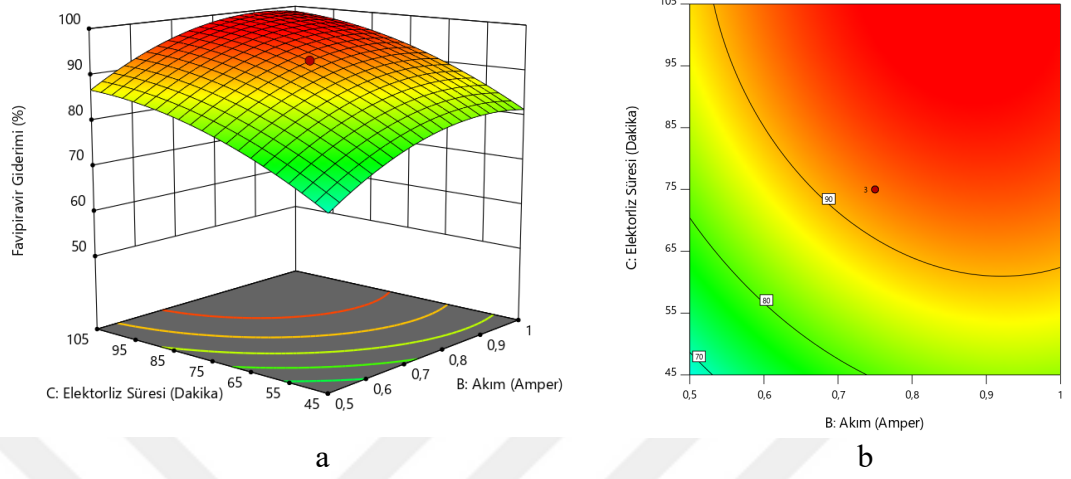
Şekil 4.2 : Favipiravir giderimi üzerine pH ve akım etkisi - BDD elektrot (elektroliz süresi: 75 dk) a) Yüzey yanıt grafiği b) Kontur grafiği

Şekil 4.2’de verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde, pH:3 0,51 A akım deney koşullarında %80 favipiravir giderim verimi elde edildiği görülmüştür. Elektroliz süresi 75 dk iken, uygulanan akımın 0,5 A’dan 1 A’e çıkarılması ile favipiravir giderim verimi %20 artış göstermiştir. pH 3,2’ye kadar Favipiravir verimi artış göstermiş, pH 3,2’den sonra favipiravir giderim veriminde azalma görülmüştür.



Şekil 4.3 : Favipiravir giderimi üzerine pH ve elektroliz süresi etkisi - BDD elektrot (Akım: 0,75 A) a) Yüzey yanıt grafiği b) Kontur grafiği

Şekil 4.3'e göre 0,75 A uygulandığı durumda elektroliz süresinin 45 dk'dan 105 dk'ya yükseltirse, Favipiravir giderim veriminde artış gözlenmiştir. Elektroliz süresinin arttırılmasının favirpiravir giderimi üzerine olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.4 : Favirpiravir giderimi üzerine akım ve elektroliz süresi etkisi - BDD elektrot (pH: 3,5) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

Şekil 4.4'te, pH 3,5 iken artan akım ve elektroliz süresine karşılık favipiravir giderim veriminin artış gösterdiği görülmektedir. Akımın 0,52 A'den 1 A'e yükseltilmesi favipiravir giderim verimini olumlu şekilde etkilemiştir. pH: 3,5; A: 0,73 A ve 70 dk'da gerçekleştirilen elektrooksidasyon deney setinde favipiravir giderim verimi yaklaşık %80 olarak belirlenirken, pH:3,5; A: 1A ve t: 105 dk' ya çıkarıldığında favipiravir giderim veriminin yaklaşık %10 arttığı tespit edilmiştir.

En uygun işletme koşulunun belirlenmesi amacıyla, BDD elektrot kullanılarak favipiravirin elektrooksidasyon deneyleri için işletme koşulları pH (3.0-4.0), akım (0.5-1.0 A), elektroliz süresi (45-105 dk) deneysel çalışma aralığında Design Expert 11.1.2.0 yazılımı kullanılarak optimizasyon yapıldığında, %98,5 favipiravir giderimi verimi için optimum işletme koşulları pH 3,4 akım 0,8 A ve elektroliz süresi 98,7 dk'dır.

4.2. Favipiravirin Persülfat Varlığında BDD Elektrot Kullanılarak Elektrooksidasyonu

Favipiravir ilaç etken maddesinin BDD elektrot yüzeyinde elektrooksidasyon ile giderimi üzerine persülfat etkisi incelenmiştir. Bağımsız değişkenler olarak, akım, pH, elektroliz süresi ve persülfat konsantrasyonu belirlenmiştir. Prosesin favipiravir

giderim performansı, elde edilen arıtım verimleri ile ifade edilmiştir. Çizelge 3.7’de, deney tasarımına göre yürütülen deneysel çalışmalarda elde edilen favipiravir giderim verimleri verilmiştir. Parametrelerin etkin giderim aralıklarını belirlemek amacıyla, pH 3,0-4,0; akım 0,5-1 A; elektroliz süresi 20-40 dk ve persülfat konsantrasyonu 0,5-1 mM aralığında olacak şekilde istatistiksel analize göre hazırlanan deney planı uygulanmıştır.

Elektrooksidasyon yönteminin atıksuların arıtımında uygulanabilirliğinin ortaya konması için, atıksu arıtımında önemli problemlerden biri olan favipiravirin persülfat varlığında BBD elektrotlar kullanılması durumu için arıtılabilirlik çalışmaları yapılmıştır. Deneysel koşulların favipiravir giderim verimi üzerine etkisinin belirlenmesi ve etki eden faktörlerin tahmin edilmesi, tahmin modeli geliştirilmesi için Design Expert 11.1.2.0 yazılımı kullanılmıştır. Favipiravir giderimi için en iyi tanımlamanın kuadratik model ile yapılabildiği görülmüştür. Persülfat varlığında favipiravir giderimi için model uygunsuzluğu testi sonuçları Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.4 : Favipiravir giderimi için model uygunsuzluğu testi (BBD/PS)

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	S.D.	Kareler Ortalaması	F değeri	p değeri
Doğrusal	1093,86	20	54,69	48,74	0,0203
İki Faktörlü Etkileşimli	919,85	14	65,70	58,55	0,0169
Kuadratik	183,48	10	18,35	16,35	0,0590
Kübik	25,64	2	12,82	11,43	0,0805
Saf Hata	2,24	2	1,12		

Elektrooksidasyon prosesi ile Favipiravirin persülfat varlığında BBD elektrot kullanılarak giderim çalışması gerçekleştirilmiştir. Favipiravir giderim verimleri, en uygun tanımlama olarak kuadratik model ile yapılmıştır. Elde edilen kuadratik modelde kullanılan bağımsız değişkenlerin modele olan etkisi, varyans analizi (ANOVA) tablosu ile ifade edilmiştir. Persülfat varlığında Favipiravir giderimi için ANOVA testi Çizelge 4.5’te verilmiştir.

Model uygunsuzluğunun (lack of fit) anlamsız ve regresyon modelinin de anlamlı olması, model uygunluğunun sağlanması için istenen şartlardır. Modelde F-Değerinin artışı, model bileşenlerinin önem seviyesini arttırmaktadır. Modelde, 0,05’ten büyük olan model değişkenleri anlamsız terim olarak nitelendirilerek modelden çıkarılmaktadır. Çok sayıda önemsiz model terimi varsa (hiyerarşiyi desteklemek için

gerekenler hariç), model azaltma modelinizi geliştirebilmektedir. 0,05'ten küçük P değerleri ise model terimlerinin anlamlı olduğunu göstermektedir (Dargahi ve diğ., 2019).

Çizelge 4.5 : Favipiravir giderim verimi için ANOVA test sonuçları (BBD/PS)

Varyasyon Kaynağı	Kareler Toplamı	S.D.	Kareler Ortalaması	F değeri	p değeri
Model	6484,98	9	720,55	57,20	< 0.0001
A-pH	152,11	1	152,11	12,07	0,0029
B-Akım	3077,68	1	3077,68	244,32	< 0.0001
C-Persulfat K.	170,99	1	170,99	13,57	0,0018
D-Elektroliz Süresi	2202,25	1	2202,25	174,82	< 0.0001
BC	58,83	1	58,83	4,67	0,0453
CD	91,49	1	91,49	7,26	0,0153
A ²	82,05	1	82,05	6,51	0,0206
C ²	159,72	1	159,72	12,68	0,0024
D ²	344,33	1	344,33	27,33	< 0.0001
Kalıntı	214,15	17	12,60		
Model Uygunsuzluğu	211,91	15	14,13	12,59	0,0760
Saf Hata	2,24	2	1,12		
Toplam	6699,13	26			

Oluşturulan modelde kullanılan her bir parametrenin önem derecesi, Çizelge 4.5'te verilen 'F-değeri' ve 'p>F değeri' ile belirlenmiştir. 'F-değeri' arttıkça 'p>F değeri' azaldıkça favipiravir giderimi üzerine etki eden parametrenin modeldeki önemi de artış göstermektedir. Çizelge 4.5'te gözlenen 57,20 Model F değeri, modelin anlamlı olduğunu göstermektedir. Gürültü nedeniyle bu kadar büyük bir F-değerinin ortaya çıkma olasılığı yalnızca %0,01 olarak belirlenmiştir. Bu durumda A, B, C, D, BC, CD, A², C², D² anlamlı model terimleridir. 0,1000'den büyük değerler, model terimlerinin anlamlı olmadığını gösterir. Model Uygunsuzluk F-değeri 12,59 olarak elde edilmiş, gürültü nedeniyle bu kadar büyük bir Uyumsuzluk F-değerinin meydana gelme olasılığı %7,60 olarak belirlenmiştir.

ANOVA Testi'ne göre, model için hesaplanan p değerinin p<0,05 olması ve model uygunsuzluğu için hesaplanan p değerinin p>0,05 olması istenen bir model oluşturmak için gerekli şartlardır. Çizelge 4.5'te verilen ANOVA Testi sonuçlarına göre;

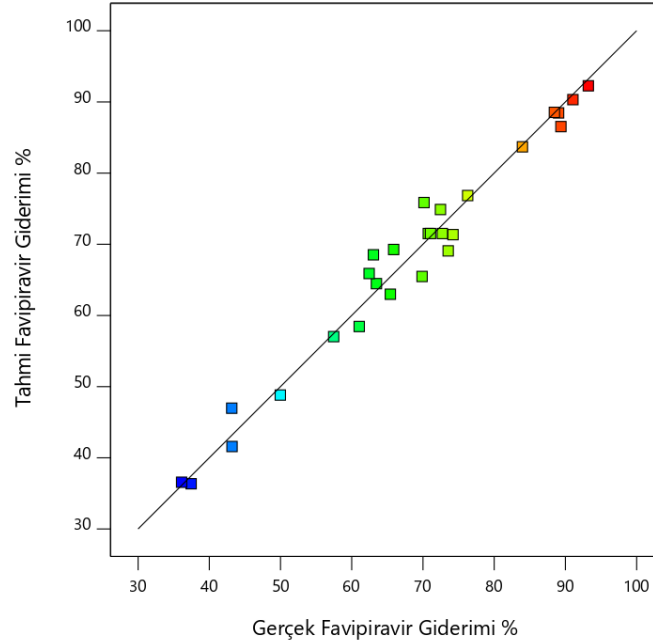
oluşturulan model için hesaplanan p değerinin $p < 0,05$ olduğu ve buna bağlı olarak anlamlı bir model olduğu gözlenmiştir.

Tüm model bileşenleri ele kapsamında anlamsız terimler, $p > F$ ve F-Değerleri incelenerek backward yöntemi ile modelden çıkartılmıştır. Oluşturulan model denklemlerinin kodlanmış faktörler açısından son hali Eşitlik' 4.2'de gösterilmiştir. Eşitlikte; pH, akım, persülfat konsantrasyonu ve elektroliz süresi sırasıyla A, B, C, D olarak ifade edilmiştir.

$$\text{Favipiravir Giderim Verimi (\%)} = +70,67 + 2,52 A + 11,32 B + 2,67 C + 9,58 D - 1,92 BC - 2,39 CD - 1,85 A^2 + 2,58 C^2 - 3,79 D^2 \quad (\text{Eşitlik 4.2})$$

Kodlanmış faktörler açısından denklem, her bir faktörün verilen seviyeleri için yanıt hakkında tahminlerde bulunmak için kullanılmaktadır. Varsayılan durumda, faktörlerin yüksek düzeyleri +1 olarak, düşük düzeyleri ise -1 olarak kodlanmaktadır. Kodlanmış denklem, faktör katsayılarını karşılaştırarak faktörlerin göreceli etkisini tanımlamak için yararlı olmaktadır.

Favipiravir giderimi için model denklemlerin gerçek değerleri kullanılarak tahmini sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar ile gerçek deney sonuçlarının arasındaki ilişki Şekil 4.5'te verilmiştir.



Şekil 4.5 : Favipiravir giderimi için deney sonuçları ve tahmini değerlerin kıyaslanması (BDD/PS)

Şekil 4.5’de, deneysel % Favipiravir veri sonuçları ile modelle tahmin edilen % Favipiravir giderim verimi sonuçları birbiri ile uyum gösterdiği görülmüştür. Favipiravir giderimi için önerilen modifiye modelin uygunluğunun kontrolünün sağlanması amacıyla Design Expert yazılımı ile; varyasyon katsayısı (C.V.), belirtme katsayısı (R^2), tahmin edilen belirtme katsayısı (Pre. R^2), düzeltilmiş belirtme katsayısı (Adj. R^2), yeterli hassasiyet (Adeq. Prec.) gibi istatistiki parametreler hesaplanmıştır. Modifiye model uygunluğunun kontrolünün sağlanmasında değerlendirilen istatistiki değerler Çizelge 4.6’da verilmiştir.

Çizelge 4.6 : İstatiki parametreler (BDD/PS)

R^2	0,9680	C.V. %	5,22
R^2_{adj}	0,9511	Std. Dev.	3,55
Pred- R^2	0,8893	Yeterli Hassasiyet	26,3693

Modeldeki bağımlı değişkenlerin değişiminin deney şartlarına göre hangi seviyede açıklanabileceğinin göstergesi olan Belirtme Katsayısı (R^2), modeldeki açıklanabilirlik düzeyini gösteren bir derece olup 0-1 aralığında değerler almaktadır. R^2 değerinin 1’e yakın olması, modelin uygun olduğunun artmasına sebep olmaktadır. Çizelge 4.6’ya göre 0,9680 olarak elde edilen R^2 değeri, modelin uygun olduğunu ve güven aralığında kaldığını göstergesidir. Ancak modele daha fazla bileşen eklenmesi R^2 değerini gittikçe arttırılabilir ve modelin anlamlı olması ile ilgili endişelere sebebiyet verebilir. Dolayısıyla model uygunluğunun yalnız R^2 değeri ile belirlenmesi doğru bulunmamakta ve R^2 değeri, önemli olmayan bileşenlerin modelden çıkarılmasından sonra modelin uygunluğunu test etmeyi amaçlayan düzeltilmiş R^2 (Adj. R^2) değeri ile kontrol edilmektedir (Aygün ve diğ., 2019). Adj. R^2 değeri 0,9511 olarak elde edilmiş, R^2 ve Adj. R^2 değerleri arasındaki fark 0,0169 olarak bulunmuştur. R^2 ve Adj. R^2 değerlerinin birbirine yakın olması, model bileşenlerinin favipiravir giderim verimi açısından model uygunluğunun başarılı olduğunu ifade etmektedir.

Çizelge 4.6’ya göre tahmin edilen Pred- R^2 değeri 0,8893 olarak bulunmuştur. Etkin model uygunluğunun sağlanabilmesi için Pred- R^2 ve R^2_{adj} değerleri arasındaki farkın 0,2’den küçük olması gerekmekte olup, bu fark 0,0618 olarak belirlenmiştir.

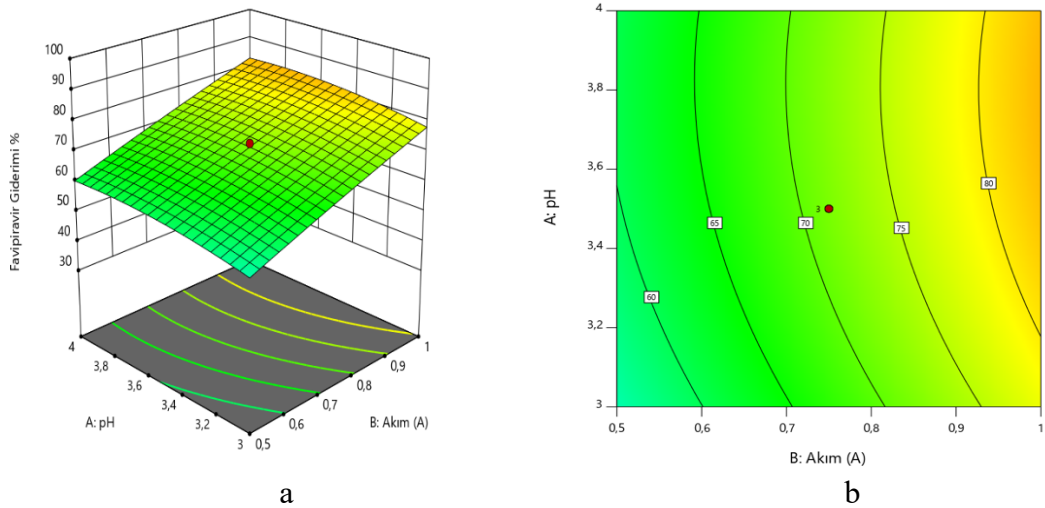
Böylelikle persülfat varlığında elektrooksidasyon prosesi ile favipiravir giderim verimi için hazırlanan modelin uygunluğu doğrulanmıştır.

Ortalamaya göre standart sapmanın yüzdesel olarak değişimini ifade eden varyasyon katsayısı C.V, Çizelge 4.6'ya göre 5,22 olarak hesaplanmıştır. C.V değerinin model üzerinde olumlu bir etki oluşturabilmesi ve tahmin edilebilirliğini daha kolay getirebilmesi için %5'ten küçük olması gerekmektedir.

Model doğruluğunun geçerliliğini belirtmek amacıyla ele alınan Yeterli Hassasiyet kavramı, sinyal-gürültü oranını temsil etmektedir. Model doğruluğu açısından bu oranın 4'ten büyük olması gerekmektedir. Çizelge 4.6'da yeterlilik hassasiyeti değerinin 26,3693 olarak hesaplandığı ve model uygunluğunun sağlandığı görülmektedir.

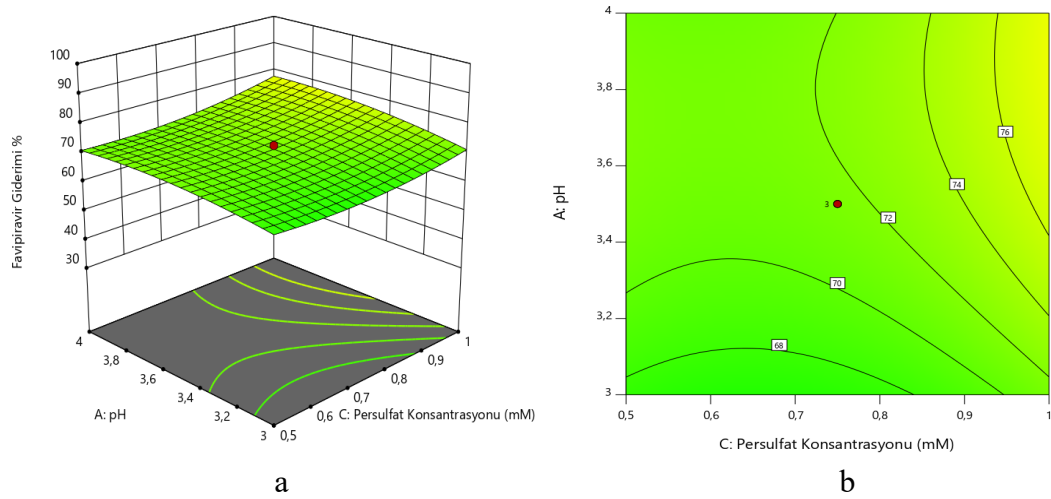
İstatistiki değerlendirmeler çerçevesinde, modelin oluşturulmasında kullanılan ve farklı aralıklarda ele alınan bağımsız değişkenlerin (akım, pH, elektroliz süresi ve persülfat konsantrasyonu) favipiravir gideriminde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Favipiravir giderim verimini etkileyen parametrelerin etki derecesini belirlemek amacıyla, Design Expert 11.1.2.0 yazılımı ile kontur ve yanıt yüzey grafikleri oluşturulmuştur. Oluşturulan grafikler yardımıyla bağımsız değişkenlerden ikisi sabit tutularak, iki parametrenin favipiravir giderim verimi (%) üzerine etkisi ortaya konulmuştur.



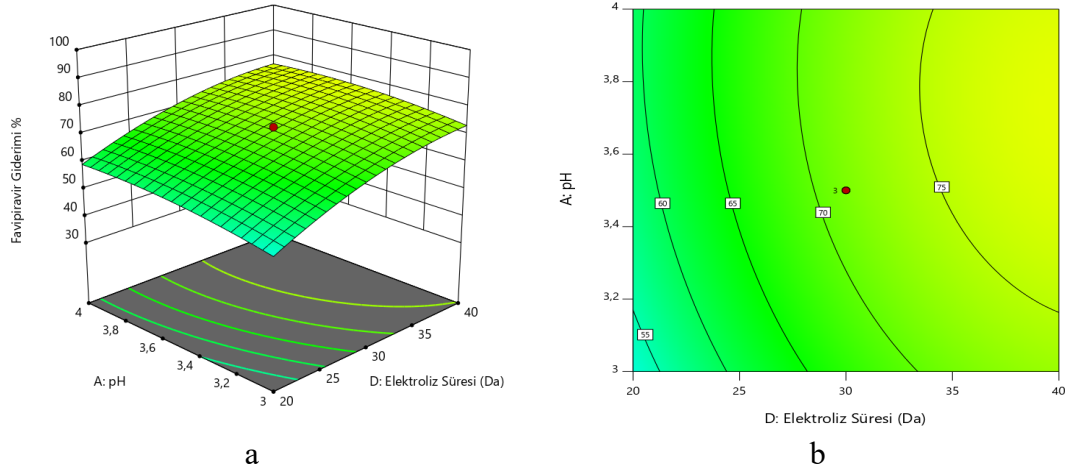
Şekil 4.6 : Favipiravir giderim verimi üzerine pH ve akım etkisi – BDD/PS (Elektroliz süresi: 30 dk, Persülfat Konsant: 0,75 mM) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

EO prosesi ile kirletici gideriminde pH ve akım parametreleri önemli etkiye sahiptir. pH parametresi, EO prosesinde hidroksil iyonlarının oluşumunda oldukça önemlidir. Şekil 4.6’da verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde; 0,75 mM persülfat konsantrasyonu ve 30 dakikalık elektroliz süresinde, pH 3,58 ve 0,6 A akım koşullarında favipiravir giderim verimi %60 iken, pH 4,0 ve 0,7 A akım koşullarında favipiravir giderim verimi %80’e yükselmiştir. Ayrıca, pH değerinin 4,0 olarak sabit kaldığı durumda, akımın 0,8 A, 0,9 A ve 1 A’ çıkarılması ile favipiravir giderim verimi sırasıyla %70, %75 ve %80’e yükselmiştir. pH değerinin 3,4-3,0, akım değerinin 0,9-1,0 A aralığında olduğu şartlarda favipiravir giderim verimi en yüksek seviyelere ulaşmıştır. Akım ile favipiravir giderim verimi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu görülmektedir. Akım arttıkça favipiravir giderim verimi artmıştır.



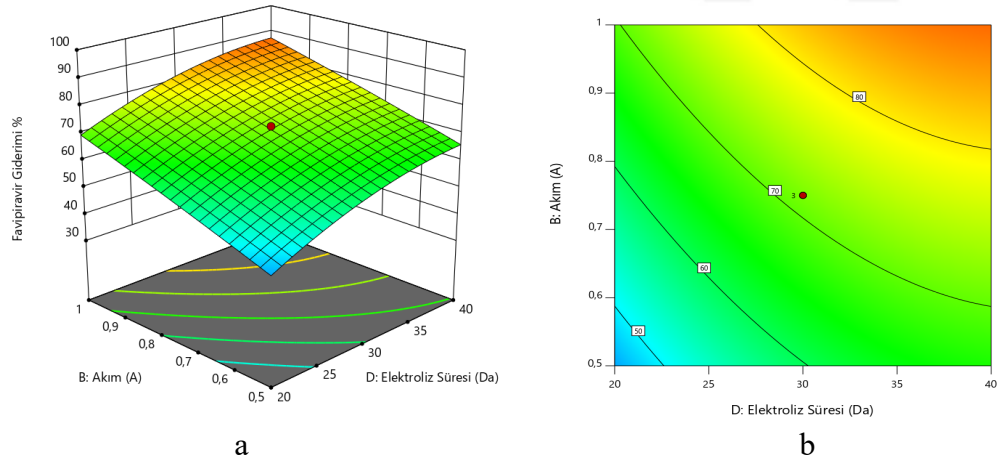
Şekil 4.7 : Favipiravir giderimi üzerine pH ve persülfat konsantrasyonu etkisi (BDD/PS) (Elektroliz süresi: 30 da, Akım: 0,75 A) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

Şekil 4.7’de verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde, 0,75 A akım ve 30 dakikalık elektroliz süresinde, pH ve persülfat konsantrasyonunun artışı ile birlikte favipiravir giderim veriminin doğru orantılı şekilde artış gösterdiği görülmektedir. pH:3,05 ve 0,83 mM persülfat konsantrasyonunda favipiravir giderim verimi %68 iken, pH:3,28 ve 0,95 mM persülfat konsantrasyonunda giderim veriminin %70’e arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, pH:4 ve 1 mM persülfat konsantrasyonda favipiravir giderim veriminin artış göstermiştir.



Şekil 4.8 : Favipiravir giderimi üzerine pH ve elektroliz süresinin Etkisi – BDD/PS (Akım: 0,75 A, Persülfat konsant:0,75 mM) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

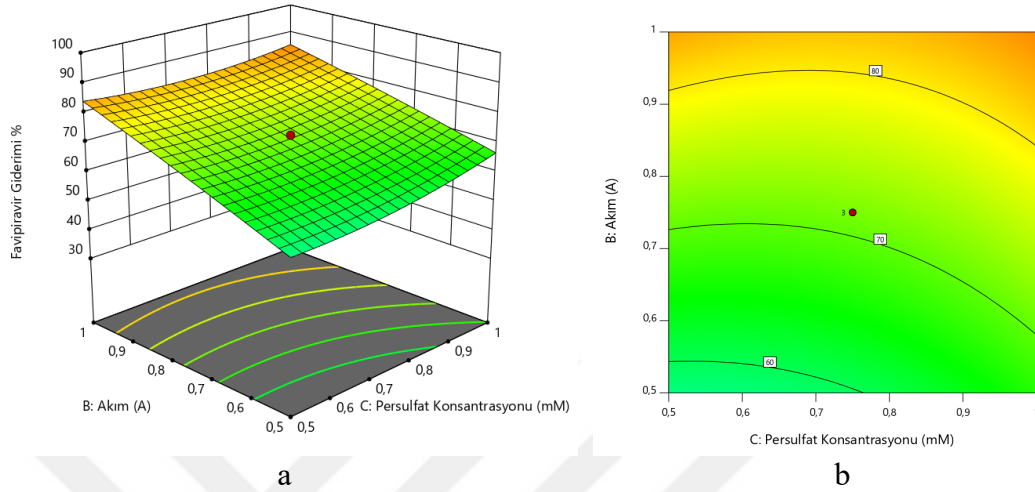
Şekil 4.8’de verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde; akım 0,75 A ve persülfat konsantrasyonu 0,75 mM ortam şartlarında, 3,2 başlangıç pH değeri ve 20 dk elektroliz süresinde elektrooksidasyon prosesi ile atıksu BDD elektrotlar kullanılarak %55 favipiravir giderimi, 4,0 başlangıç pH değeri ve 40 dk elektroliz süresinde %75 favipiravir giderimi sağlanmıştır. Grafikte, 20 dk elektroliz süresinde ve başlangıç pH değeri 3,2 olduğunda %55 ile en düşük favipiravir giderim verimi görülmüştür.



Şekil 4.9 : Favipiravir giderimi üzerine akım ve elektroliz süresinin etkisi – BDD/PS (pH: 3,5, Persülfat konsantrasyonu: 0,75 Mm) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

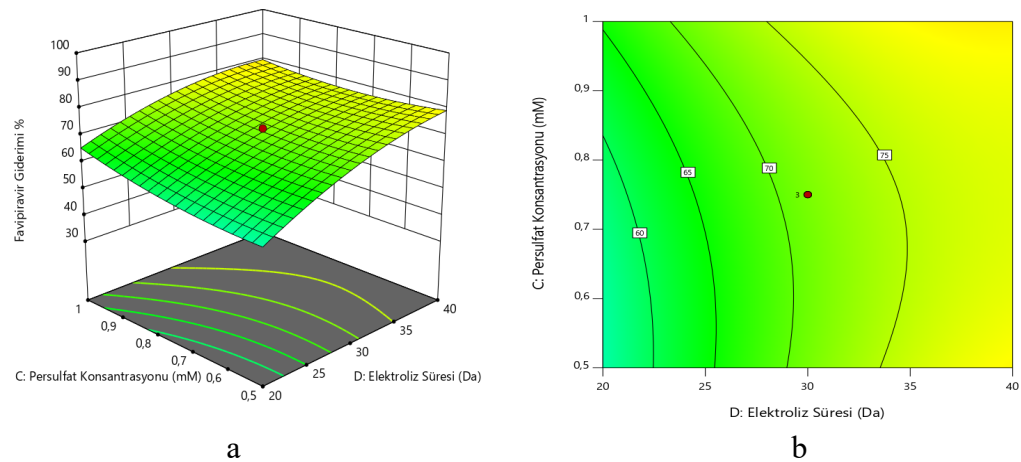
Şekil 4.9’da verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde, akım ve elektroliz süresinin artırılması favipiravir giderimini olumlu yönde etkilemiştir. 0,58 A akım ve 23 dk’lık elektroliz süresinde favipiravir giderim verimi %50 iken, akım 0,89 A’e ve elektroliz süresi 30 dk’ya arttırıldığında favipiravir giderim verimi %60’a, akım 1 A ve elektroliz süresi 40 dk’ya arttırıldığında ise favipiravir

giderim verimi %80'e yükselmiştir. Bu durumda, persülfat varlığında BDD elektrot kullanılarak gerçekleştirilen EO prosesinde, yüksek favipiravir giderim verimlerinin yüksek akım ve elektroliz süresine bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 4.10 : Favipiravir giderimi üzerine akım ve persülfat konsantrasyonunun etkisi - BDD/PS (pH: 3,5, Elektroliz süresi: 30 dk) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

Şekil 4.10'da verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde, pH:3,5 ve 30 dk'lık elektroliz süresinde, akım ve persülfat konsantrasyonunun artışı ile birlikte favipiravir giderim veriminin doğru orantılı şekilde artış gösterdiği görülmektedir. 0,78 mM persülfat konsantrasyonu ve 0,54 A akım deney şartlarında favipiravir giderim verimi %60 olarak gözlenmiştir. Persülfat konsantrasyonunun 1 mM olarak sabit tutulduğu durumda, 0,72'lik A akımda favipiravir giderim verimi %70'e, 0,92'lik akımda ise %80'e yükselmiştir.



Şekil 4.11 : Favipiravir giderimi üzerine persülfat konsantrasyonu ve elektroliz süresinin etkisi - BDD/PS (pH: 3,5, Akım: 0,75 A) a) Yanıt yüzey grafiği b) Kontur grafiği

Şekil 4.11’de verilen kontur ve yanıt yüzey grafikleri incelendiğinde; pH:3,5 ve 0,75 A ortam şartlarında, elektroliz süresi ve persülfat konsantrasyonunun artışı ile birlikte favipiravir giderim veriminin doğru orantılı şekilde artış gösterdiği görülmektedir. 23 dk elektroliz süresi ve 0,82 mM persülfat konsantrasyonunda favipiravir giderim verimi %60 iken, 26 dk elektroliz süresi ve 0,98 Mm persülfat konsantrasyonunda favipiravir giderimi %65’e yükselmiştir. Ayrıca, persülfat konsantrasyonunun 1mM olarak sabit tutulduğu durumda, elektroliz süresinin 28 dk’dan 33 dk’ya çıkarılması ise favipiravir giderim veriminin %70’ten %75’e yükselmesine sebep olmuştur.

Persülfat varlığında en uygun işletme koşulunun belirlenmesi amacıyla, BDD elektrot kullanılarak favipiravirin elektrooksidasyon deneyleri için işletme koşulları pH (3.0-4.0), akım (0.5-1.0 A), elektroliz süresi (20-40 dk), persülfat konsantrasyonu (0.5-1.0 mM) deneysel çalışma aralığında Design Expert 11.1.2.0 yazılımı kullanılarak optimizasyon yapıldığında, %98,5 favipiravir giderimi verimi için optimum işletme koşulları pH 3,6 akım 1,0 A, elektroliz süresi 40 dk ve persülfat konsantrasyonu 0,5 mM’dir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Favipiravir etken maddesinin BDD elektrot kullanılarak elektrokimyasal oksidasyonun mümkün olduğu, persülfat varlığında daha kısa elektroliz süresinde elektrokimyasal parçalanmanın gerçekleştirilebileceği tespit edilmiştir.

Yanıt yüzey metodu kullanılarak oluşturulan deney planı çerçevesinde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, bağımsız değişkenlerin favipiravir giderim verimi üzerine etki ettiği tespit edilmiştir. Bu amaçla favipiravir giderim veriminin tahmin edilmesi için modeller geliştirilmiştir. Önerilen modellerin tahmin yeteneğinin ortaya konulması amacıyla istatistiksel gösterge parametreler (R^2 , R^2_{adj} , $Pred-R^2$, Yeterli hassasiyet, kovaryasyon faktörü, standart sapma) kullanılmıştır. Model uyumu ve model terimlerinin önem derecesi ise ANOVA test sonuçları ile ortaya konulmuştur.

Elektroliz süresi ve akımın artırılmasının favipiravir etken maddesinin elektrokimyasal oksidasyon verimini arttırdığını, elektrokimyasal olarak elektrot yüzeyinde oluşturulan $\cdot OH$ radikalının pH için belirlenen çalışma aralığında (3.0-4.0) etkili olduğu tespit edilmiştir.

En uygun işletme koşulunun belirlenmesi amacıyla, BDD elektrot kullanılarak favipiravirin elektrooksidasyon deneyleri için işletme koşulları pH (3.0-4.0), akım (0.5-1.0 A), elektroliz süresi (45-105 dk) deneysel çalışma aralığında Design Expert 11.1.2.0 yazılımı kullanılarak optimizasyon yapıldığında, %98,5 favipiravir giderimi verimi için optimum işletme koşulları pH 3,4 akım 0,8 A ve elektroliz süresi 98,7 dakikadır.

Persülfat varlığında en uygun işletme koşulunun belirlenmesi amacıyla, BDD elektrot kullanılarak favipiravirin elektrooksidasyon deneyleri için işletme koşulları pH (3.0-4.0), akım (0.5-1.0 A), elektroliz süresi (20-40 dk), persülfat konsantrasyonu (0.5-1.0 mM) deneysel çalışma aralığında Design Expert 11.1.2.0 yazılımı kullanılarak optimizasyon yapıldığında, %98,5 favipiravir giderimi verimi için optimum işletme koşulları pH 3,6 akım 1,0 A, elektroliz süresi 40 dk ve persülfat konsantrasyonu 0,5 mM'dir.

Bu çalışma özelinde BDD elektrot kullanılarak favipiravir etken maddesinin elektrooksidasyonu ve persülfat ilavesinin giderim verimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Literatür çalışmalarında elektrokimyasal parçalanma sonucu hedef kirleticinin yani etken maddenin daha toksik bileşiklere dönüşebildiği raporlanmıştır. Daha sonra yürütülecek çalışmalarda, favipiravir etken maddesinin elektrokimyasal oksidasyonu sonucu ortaya çıkan parçalanma ürünlerinin neler olacağının belirlenmesi ve parçalanma mekanizmasının aydınlatılması önerilmektedir.



KAYNAKLAR

Akın, A. (2009) Bir Tekstil Yüzey Aktif Maddesinin H₂O₂/UV-C Prosesiyle Arıtılabilirliğinin Yanıt Yüzey Yöntemiyle Modellenmesi ve Optimizasyonu (Yüksek Lisans Tezi) İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Algül, Ö. (2019). Antiviral İlaçlardaki Gelişmeler Ve Değerlendirilmesi. Lokman Hekim Dergisi, 160.

Allahverdiyeva, S., Yunusoğlu, O., Yardım, Y. & Şentürk, Z. (2021). First electrochemical evaluation of favipiravir used as an antiviral option in the treatment of COVID-19: A study of its enhanced voltammetric determination in cationic surfactant media using a boron-doped diamond electrode. *Analytica Chimica Acta*, 1159, 1-12.

Andrade, L.S., Augusto L., Ruotolo, M.L.A., Filho, R., Bocchi, N., Biaggio, S. R., Iniesta, J., Garcia, G., & Montiel, V. (2007). On the performance of Fe and Fe, F doped Ti-Pt/PbO₂ electrodes in the electrooxidation of the Blue Reactive 19 dye in simulat. *Chemosphere*, 2035-2043.

Ardalı, Y. (2021). Elektrokimyasal Arıtım Prosesleri. On Dokuz Mayıs Üniversitesi.

Arslantaş M. & Gökkuş Ö. (2023). Tetrasiklin Giderimi için Elektrokimyasal Oksidasyon Yöntemi . Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 39 (1) 54-69.

Aygün, A., Nas, B., Sevimli, N.F. (2019). Treatment of reactive dyebath wastewater by electrocoagulation process: Optimization and cost-estimation. The Korean Journal of Chemical Engineering, 36(9): 1441-1449.

Azuma T., Ishida M., Hisamatsu, K., Yunoki, A., Otomo, K., Kunitou, M., Shimizu, M., Hosomaru, K., Mikata, S. & Mino, Y. (2017). Fate of new three anti-influenza drugs and one prodrug in the water environment. *Chemosphere*, 169, 550-557.

Bampos, G., Petala, A., & Frontistis, Z. (2021). Recent Trends in Pharmaceuticals Removal from Water Using Electrochemical Oxidation Processes. *Environments* 8 (8): 85.

Brito, L. R.D., Ganiyu, S.O., Elisama, E., Oturan, M.A. & Martínez-Huitle, C.A. (2021). Removal of antibiotic rifampicin from aqueous media by advanced electrochemical oxidation: Role of electrode materials, electrolytes and real water matrices. *Electrochimica Acta*, 396 1-10.

Budak, F. & Korkmaz, Ş. (2020). Covid-19 Pandemi Sürecine Yönelik Genel Bir Değerlendirme: Türkiye Örneği. *Sayısal Araştırmalar Ve Yönetim Dergisi*, 1(62-79), 1.

Ciblak, A., Mao, X., Padilla, I., Vesper, D., Alshawabkeh, I. & Alshawabkeh, A.N. (2014). Electrode effects on temporal changes in electrolyte pH and redox potential for water treatment. *Journal of Environmental Science and Health*, 47:718-726.

Comninellis, C., & Vercesi, G.P. (1991). Characterization of DSA®-type oxygen evolving electrodes: choice of a coating. *J. Appl. Electrochem* (21): 335-345.

Dargahi, A., Ansari, A., Nematollahi, D., Asgari, G., Shokoohia, R., Samarghandi, M. R. (2019). Parameter optimization and degradation mechanism for electrocatalytic degradation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) herbicide by lead dioxide electrodes. *RSC Adv*, 9: 5064–5075.

Demiray, D. (2021). Sars Cov2 Tedavisinde Favipiravir Yan Etkilerinin Araştırılması. *Derleme*, 16.

Derel, E.N. (2022). Zeytin Seperatör Atıksuyunun Elektrooksidasyon Yöntemi ile Arıtımının İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.

Eser, B. & Dinçel, A.S. (2018). Kromatografiye Giriş, Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Kullanımında Basit İpuçları. *Journal Of Health Services and Education*, 2(2), 51-57.

Fil, B.A. (2014). Antep Fıstığı İşleme Atıksularının Elektrooksidasyon Yöntemiyle Arıtılması (Doktora Tezi). Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

Furuta, Y., Takahashi, K., Shiraki, K., Sakamoto, K., F. Smee, D., L. Barnard, D., B. Gowen, B., G. Julander, J. & D. Morrey, J. (2009). T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. *Antiviral Research*, 82, 95-102.

Garcia-Gomez, C., Drogui, P., Zaviska, F., Seyhi, B., Gortares-Moroyoqui, P., Buelna, G., Neira-Saenz, C., Estrada-alvarado, M., Ulloa-Mercado, R.G. (2014). Experimental design methodology applied to electrochemical oxidation of carbamazepine using Ti/PbO₂ and Ti/BDD electrodes. *Journal of Electro analytical Chemistry*, 732, 1-10.

Garcia-Segura, S. & Brillas, E. (2011). Mineralization of therecalcitrant oxalic and oxamic acids by electrochemical advanced oxidation processes using a borondoped diamond anode. *Water Research* (45): 2975-2984.

GilPavas, E., Dobrosz-Gómez, I. & Gómez-García, M. A. (2018). Optimization of sequential chemical coagulation - electro-oxidation process for the treatment of an industrial textile wastewater. *Journal of Water Process Engineering* (22): 73-79.

Gotsi, M., Kalogerakis, N., Psillakis, E., Samaras, P. & Mantzavinos, D. (2005). Electrochemical oxidation of olive oil mill wastewaters. *Water Research* 39: 4177-4187.

Grimm, J., Bessarabov, D. & Sanderson, R. (1998). Review of Electro-assisted methods for water purification. *Desalination* 115 (3): 285-294.

Güngördü, A. (2018). Atıksulardan İleri Arıtım Yöntemleri ile Antibiyotik Giderimi (Doktora Tezi). *Eskişehir Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.*

Gürlevik, S. L. (2020). Koronavirüsler ve Yeni Koronavirüs Sars-Cov-2. *Current Literature*, 14(1), 46-48.

Hai, H., Xuan, X., Li, S., Xia, S. & Xia, J. (2020). Electrochemical oxidation of sulfamethoxazole in BDD anode system: Degradation kinetics, mechanisms and toxicity evaluation. *Science of The Total Environment*, 738, 1-11.

Hege, V. K. (2002). Bottlenecks of sustainable water reuse: Advanced treatment of municipal wastewater and membrane concentrates. Ghent: Faculty of Agricultural Applied and Biological Sciences, Ghent University.

Helvacıoğlu, H. (2019). Bazı Sefalosporin Esaslı Antibiyotiklerin Elektrokimyasal Oksidasyon Yöntemi ile Arıtılabilirliğinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). *Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.*

Hussain, S., Gul, S., Steter, J.R., Miwa, D.W. & Motheo, A.J. (2015). Route of electrochemical oxidation of the antibiotic sulfamethoxazole on a mixed oxide anode. *Environmental Science and Pollution Research* 22(19).

İlhan, F., Apaydın, Ö. & Arslankaya, E. (2007). Elektrokimyasal Arıtım Ve Uygulamaları: Katı Atık Sızıntı Suyu Çalışması. (Türkey 2007) AB Sürecinde Türkiye'de Katı Atık Yönetimi ve Çevre Sorunları Sempozyumu, 4,5.

Kahraman, Ö. (2019). Kot Kumaşı Üretim Tesisi Atıksularının Elektrokimyasal Yöntemlerle Arıtılabilirliği (Yüksek Lisans Tezi). *Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.*

Karaoğlu, A.G. (2016). Bor Katkılı Elmas Elektrot Kullanılarak Elektrokimyasal-Ultrases Hibrit Prosesiyle Parasetamol Giderimi (Yüksek Lisans Tezi). *Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.*

Köktürk, N. & İtil, O. (2020). Covid-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği Covid-19 Görev Grubu Görüş Raporu. Ankara: Türk Toraks Derneği.

Köleli, Fatih. (1996). *Elektrokimya*. İzmir: Saray Bilimsel Yayıncılık.

Körbahti, B.K. & Taşyürek, S. (2015). Electrochemical oxidation of sulfadiazine antibiotic using boron-doped diamond anode: application of response surface methodology for process optimization. *Desalination and Water Treatment*, 1-12.

Kurt, A., Shakir, F. & Yonar, T. (2023). The effect of various parameters on electrochemical removal of ampicillin with Sn/Sb/NiTi anodes . *Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi* 1146.

Lazic, Ž.R. (2004). Design of experiments in chemical engineering., :Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Memikoğlu, P. D. (2020). Covid-19. Ankara, Beşevler: Ankara Üniversitesi Basımevi.

Meng, C., Zhuo, Q., Wang, A., Liu, J., Yang, Z. & Niu, J. (2022). Efficient electrochemical oxidation of COVID-19 treatment drugs favipiravir by a novel flow-through Ti/TiO₂-NTA/Ti₄O₇ anode. *Electrochimica Acta*, 430 1-11.

Morales-Paredes, C.A., Rodriguez-Diaz, J.M. & Boluda-Botella, N. (2021). Pharmaceutical compounds used in the COVID-19 pandemic: A review of their presence in water and treatment techniques for their elimination. *Science of The Total Environment*, 814.

Moreira, F. C., R. Boaventura, R.A., Brillas, E., & P. Vilar, V.J. (2017). Electrochemical advanced oxidation processes: A review on their application to synthetic and real wastewaters. *Applied Catalysis B: Environmental* (202) 217-261.

Myers, R.H. & Montgomery, D.C. (1995). Response surface methodology, process and product optimization using designed experiments, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York, NY.

Pal, B., Yang, S., Ramesh, S., Thangadurai, V. & Jose, R. (2019). Electrolyte selection for supercapacitive devices: a critical review. *Nanoscale Advances*, 10, 82.

Panizza, M., & Cerisola, G. (2009). Direct And Mediated Anodic Oxidation of Organic Pollutants. *Chemical Reviews* (109): 6541-6569.

Paździor, K., Bilińska, L. & Ledakowicz, S. (2018). A review of the existing and emerging technologies in the combination of AOPs and biological processes in industrial textile wastewater treatment. *Chemical Engineering Journal* ,1385-8947.

Shakir, F. (2019). β -laktam Grubu Bazı Antibiyotiklerin Elektrokimyasal Olarak Arıtılabilirliğinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). *Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa*.

Silva, L., Melo, G., Meneses, C. & Suarez, F. (2020). Effect of temperature on the ethanol elektrooxidation. *Journal of Electroanalytical Chemistry*.

Sir'es, I., & Brillas, E. (2012) Remediation of water pollution caused by pharmaceutical residues based on electrochemical separation and degradation technologies: a review, *Environ. Int.* 40 (2012) 212–229.

Sivri, S. (2020). Elektrooksidasyon Yöntemi ile Nonilfenoletoksilat-10 (Np10e) Arıtımı ve Yüzey Yanıt Metodu ile Optimizasyonu (Yüksek Lisans Tezi).Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Solak, M. (2019). Hibrit Elektrokoagülasyon/Elektrooksidasyon Prosesleri Ile Denim Ürün Üretim. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 23(3,780-786), 781, 782.

Topal, M. (2013). Antibiyotiklerin Tespiti Ve Arıtılması. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 186.

Woissetschlager, D., Humpl, B., Koncar, M. & Siebenhofer, M. (2013). Electrochemical oxidation of wastewater – opportunities and drawbacks. *Water Science&Technology* , 68.5: 1173 .

Yazıcı, E. T. (2017). IOHEXOL'ün Elektrooksidasyon Yöntemi ile Parçalanması ve İşletme Parametrelerinin Etkilerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Gebze Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli.

Yonar, T., Kurt, A., Kırıl Mert, B. & Sivrioğlu, Ö. (2017) .Treatment of Antibiotics in Wastewater Using Advanced Oxidation Processes (AOPs), In *Physico-chemical Wastewater Treatment and Resource Recovery* , Londrina: Intech Open Science, 2017, pp.175-211.

Zeren, A. (1999). *Elektrokimya*, ISBN:975-511-156-5, Birsen Yayınevi, İstanbul.