

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ

**DENİZEL ORTAMDAN FARMASÖTİKLERİN
GİDERİMİ İÇİN SİLİKA AEROJEL-KİTOSAN BAZLI
NANOKOMPOZİT MALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ
VE UYGULANMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bircan BALKIS

Kimyasal Oşinografi Anabilim Dalı

Danışman

Doç. Dr. Ömer S. TAŞKIN

ARALIK, 2021



“Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 35648”.

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ

Bircan BALKIS tarafından hazırlanmış ve sunulmuş “ DENİZEL ORTAMDAN FARMASÖTİKLERİN GİDERİMİ İÇİN SİLİKA AEROJEL-KİTOSAN BAZLI NANOKOMPOZİT MALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI” başlıklı tez KİMYASAL OŞİNOGRAFI Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ömer Suat TAŞKIN

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Mustafa ÇİFTÇİ

Jüri Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Esra Billur BALCIĞLU

Tez Savunma Tarihi: 07.12.2021

ETİK BEYAN

İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu kurallarına uygun olarak hazırladığım “DENİZEL ORTAMDAN FARMASÖTİKLERİN GİDERİMİ İÇİN SİLİKA AEROJEL-KİTOSAN BAZLI NANOKOMPOZİT MALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI” başlıklı YÜKSEK LİSANS tez çalışmasında bilimsel etik ve akademik kurallara riayet ettiğimi;

- Çalışma konusunun özgün olduğunu,
- Tez içinde sunduğum tüm veri ve belgeleri bilimsel etik ve ahlak kuralları çerçevesinde elde ettiğimi,
- Çalışmanın bulgularında tahrifat yapmadığımı ve yanlış davranmadığımı,
- Tez kapsamında yararlandığım tüm eserlere ve doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya atıfta bulunduğumu,
- Yararlandığım tüm eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu,
- Kullandığım veri ve belgelerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Patent ve telif haklarını ihlal etmediğimi bildirir, aksinin vuku bulması durumunda yasal sonuç/sonuçları ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabul ettiğimi beyan ederim.

22.11.2021

Bircan BALKIS

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında yerli kitosan kullanılarak sentezlenen çevre dostu kitosan/silika aerojel nanokompozit malzemenin süper adsorban özelliğinden faydalanarak sentetik deniz suyunda konsantrasyonları bilinen ilaç etken maddelerinden karbamazepin, diklofenak ve ibuprofen'in giderimi amaçlanarak adsorplama verimleri hesaplanmıştır.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, tecrübe, öneri ve desteğini esirgemeyen sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Nuray ÇAĞLAR'a, deneysel çalışmalarım ve tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Abdullah AKSU'ya ve Sayın Doç. Dr. Ömer S. TAŞKIN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans boyunca birlikte yol aldığımız sürede her türlü bilgi ve deneyimini benimle paylaşan çalışma arkadaşım Cemil ÇELEN'e, bu yolculukta beni destekleyen İBB Anadolu Yakası Çevre Laboratuvarı teknik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak dile getirmek isterim ki sevgili ailemin desteği olmadan bu yolculuğu tamamlayamazdım. Yüksek lisans eğitimi için beni yüreklendiren, umutsuzluğa düştüğümde beni yeniden cesaretlendiren, günlere gelmemde maddi ve manevi desteğini esirgemeyen canım eşim Alper Kadir BALKIS'a, neşe kaynağım oğlum Burak BALKIS'a, desteğini ve ümidini esirgemeyip her alanda bana güç veren canım annelerim Seher GENÇER'e ve Nuray ÇAĞLAR'a, babam Ünal GENÇER'e ve kardeşlerim Burcu GENÇER'e, Merve GENÇER'e ve Umutcan GENÇER'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımı destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Yürütücü Sekreterliği'ne teşekkür ederim (Proje numarası: 35648).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
SİMGE LİSTESİ.....	ix
KISALTMA LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	2
1.2. Farmasötikler.....	2
1.2.1. Farmasötiklerin tüketimi	3
1.2.3. Farmasötiklerin çevresel kirlenmedeki rolü	6
1.2.4. Kirlilik mevzuatları	7
1.3. Çalışmada Kullanılan Farmasötikler	7
1.3.1. Diklofenak	7
1.3.2. İbuprofen	9
1.3.3. Karbamazepin.....	9
1.4. Farmasötiklerin Gideriminin Önemi	10
1.5. Adsorban Malzemeler	11
1.5.1. Adsorpsiyon.....	11
1.5.2. Fiziksel adsorpsiyon	12
1.5.3. Kimyasal adsorpsiyon	12
1.5.4. İyonik adsorpsiyon	12
1.6. Adsorbanlar	13
1.7. Kitosan	13
1.8. Aerojeller.....	16
1.8.1. İnorganik aerojeller	16
1.8.2. Organik aeorejeller	16
1.8.3. Sol-Jel metodu	17
1.8.4. Kitosan-Silika kompozitinin sentezi.....	18
2. MATERYAL VE METOT	19
2.1. Sol-Jel Yöntemiyle Kitosan/Silika Aerojel Elde Edilmesi	19
2.2. Kitosan/Silika Aerojel'in Karakterizasyon Analizi	23
2.3. Farmasötiklerin HPLC-DAD Analizleri	24
3. BULGULAR.....	26
3.1. Sentetik Deniz Suyunda Hazırlanan Farmasötiklerin Analizi	28
3.2. Sentetik Deniz Suyunda pH 5'te Adsorplayıcı Maddenin Etkileri	29
3.3. Sentetik Deniz Suyunda pH 7'de Adsorplayıcı Maddenin Etkileri	32
3.4. Sentetik Deniz Suyunda pH 8,5'te Adsorplayıcı Maddenin Etkileri	35
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
4.1. Karbamazepin'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % Adsorplanma Değerleri	40
4.2. Diklofenak'ın pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % Adsorplanma Değerleri.....	41
4.3. İbuprofen'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % Adsorplanma Değerleri.....	43
4.4. Moleküler Düzeyde Adsorbsiyon Mekanizmasının Aydınlatılması	44

KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	52



ÖZET

DENİZEL ORTAMDAN FARMASÖTİKLERİN GİDERİMİ İÇİN SİLİKA AEROGEL-KİTOSAN BAZLI NANOKOMPOZİT MALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI

Bircan BALKIS

Bu çalışma kapsamında yerli kitosan kullanılarak sentezlenen çevre dostu kitosan/silika aerogel nanokompozit malzemenin süper adsorban özelliğinden faydalanarak sentetik deniz suyunda konsantrasyonları bilinen ilaç etken maddelerinden karbamazepin, diklofenak ve ibuprofen'in giderimi amaçlanarak adsorplama verimleri hesaplanmıştır.

Bu amaçla, ilk olarak Sol-jel yöntemiyle %1,25 - %2,5 - %5 'lik silika aerogel-kitosan bazlı nanokompozit madde eldesi için çalışmalar yapılmıştır. Hem BET hem de FTIR sonuçlarına göre sentezi yapılan en başarılı kompozit malzeme %2,5'lik kitosan/silika aerogeldir. Bu sebeple sentetik deniz suyunda adsorban malzeme olarak kullanımına devam edilmiştir. Adsorpsiyon çalışmaları 3 farklı pH'larda ve 7 farklı zaman diliminde yapılmıştır.

Sentetik deniz suyunda hazırlanan diklofenak, karbamazepin ve ibuprofen ilaç etken maddeleri HPLC cihazı ile başlangıçta analiz edilip konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır. Karbamazepin değeri 180 mg/l, Diklofenak değeri 51 mg/l, İbuprofen değeri 201 mg/l olarak bulunmuştur. Konsantrasyonları bilinen diklofenak, ibuprofen ve karbamazepin içeren sentetik deniz suyuna 100 mg kitosan/silika aerogel bazlı nanokompozit malzeme ilave yapılmıştır. Seyreltik HNO₃ ile pH 5, 7 ve 8,5'e ayarlanarak başlangıçta, 30., 60., 90., 120., 150., 180. ve 210. dakikalarda farmasötiklerin konsantrasyonlarına bakılmıştır. Her bir etken madde için % adsorplanan değer hesaplanmıştır. Sentetik deniz suyunda pH 5'te 7'de ve 8,5'te adsorpsiyon işlemi 150. dakikadan itibaren lineerleştiği görülmekle beraber en yüksek adsorplama karbamazepinde gerçekleşmiştir. pH 5, 7 ve 8,5'te gram adsorban başına adsorblanan karbamazepin miktarı sırasıyla 1,56 g, 1,44 g ve 1,61 g; diklofenak miktarı sırasıyla 0,39 g, 0,33 g ve 0,38 g; ibuprofen miktarı sırasıyla 1,64 g, 1,54 g ve 1,76 g olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Farmasötik giderimi, kitosan, karbamazepin, diklofenak, ibuprofen

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF SILICA AEROGEL-CHITOSAN BASED NANOCOMPOSITE MATERIAL FOR THE REMOVAL OF PHARMACEUTICALS FROM THE MARINE ENVIRONMENT

Bircan BALKIS

In this study, adsorption efficiencies were calculated with the aim of removing carbamazepine, diclofenac and ibuprofen, which are drug active substances with known concentrations in synthetic seawater, by utilizing the super adsorbent property of environmentally friendly chitosan/silica aerogel nanocomposite material synthesized using domestic chitosan.

For this purpose, firstly, studies were carried out to obtain 1.25% - 2.5% - 5% silica aerogel-chitosan-based nanocomposite material by Sol-gel method. According to both BET and FTIR results, the most successful composite material synthesized is 2.5% chitosan/silica aerogel. For this reason, it continued to be used as an adsorbent material in synthetic seawater. Adsorption studies were carried out at 3 different pHs and 7 different time periods.

Diclofenac, carbamazepine and ibuprofen drug active ingredients prepared in synthetic sea water were initially analyzed by HPLC device and their concentration values were calculated. Carbamazepine value was 180 mg/l, Diclofenac value was 51 mg/l, Ibuprofen value was 201 mg/l. 100 mg chitosan/silica aerogel based nanocomposite material was added to synthetic sea water containing diclofenac, ibuprofen and carbamazepine with known concentrations. The concentrations of pharmaceuticals were determined at the beginning, 30., 60., 90., 120., 150., 180. and 210. minutes by adjusting the pH to 5, 7 and 8.5 with dilute HNO₃. The % adsorbed value was calculated for each active ingredient. Although the adsorption process in synthetic seawater at pH 5, 7 and 8.5 became linear from the 150th minute, the highest adsorption occurred in carbamazepine. The amount of carbamazepine adsorbed per gram adsorbent at pH 5, 7 and 8.5 was 1.56 g, 1.44 g and 1.61 g, respectively; the amount of diclofenac 0.39 g, 0.33 g and 0.38 g, respectively; The amount of ibuprofen was determined as 1.64 g, 1.54 g and 1.76 g, respectively.

Keywords: Pharmaceutical removal, chitosan, carbamazepine, diclofenac, ibuprofen



TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. HPLC-DAD gradient programı (Camacho-Munoz ve diğeri (2009)'den alınmıştır).....	24
Tablo 2. Farmasötiklerin HPLC-DAD cihazındaki dalga boyları (Camacho-Munoz ve diğeri (2009)'den alınmıştır).	24
Tablo 3. BET Analiz Sonuçları (karaterizasyon).....	26
Tablo 4. pH 5'te ilaç etken maddelerin zamanla değişen konsantrasyonları (mg/l).....	29
Tablo 5. pH 7'de ilaç etken maddelerin zamanla değişen konsantrasyonları (mg/l).....	32
Tablo 6. pH 8,5'te ilaç etken maddelerin zamanla değişen konsantrasyonları (mg/l).....	35
Tablo 7. Karbamazepin'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % adsorplanma değerleri.....	40
Tablo 8. İbuprofen'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % adsorplanma değerleri	43



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Dünya İlaç Pazarı (İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS,2018'dan alınmıştır)).4	4
Şekil 2. Türkiye ilaç pazarı (İEİS,2020' den alınmıştır).....4	4
Şekil 3. Tedavi gruplarına göre değer ölçüğünde ilaç tüketimi (İEİS,2020' den alınmıştır).....5	5
Şekil 4. Tedavi gruplarına göre kutu ölçüğünde ilaç tüketimi (İEİS,2020' den alınmıştır).5	5
Şekil 5. Diklofenak Potasyum, Diklofenak Sodyum kimyasal yapısı (European Pharmacopoeia, (2010)'den alınmıştır.)8	8
Şekil 6. İbuprofen kimyasal yapısı (European Pharmacopoeia, (2010)'den alınmıştır.).....9	9
Şekil 7. Karbamazepin kimyasal yapısı (European Pharmacopoeia, (2010)'den alınmıştır.) .10	10
Şekil 8. Katı faz üzerinde adsorpsiyon işlemi.....11	11
Şekil 9. Selüloz kimyasal yapısı (Yıldırım ve diğerleri 2016'dan alınmıştır.)13	13
Şekil 10. Kitin kimyasal yapısı (Yıldırım ve diğerleri 2016'dan alınmıştır.)14	14
Şekil 11. Kitosan kimyasal yapısı (Yıldırım ve diğerleri 2016'dan alınmıştır.).....14	14
Şekil 12. Kitosan-silika kompozitinin sentez şeması.....18	18
Şekil 13. %8' lik hazırlanan sodyum silikat çözeltisinin reçineden geçirilmesive pH kontrolü20	20
Şekil 14. Reçine kolondan geçirilmiş %8'lik sodyum silikat çözeltisine kitosan ilavesi ve pH kontrolü.....21	21
Şekil 15. Seyreltik H ₂ SO ₄ ilavesi ile pH ayarı21	21
Şekil 16. %1,25, %2,5 ve %5'lik kitosan/silika aerojel.....22	22
Şekil 17. %1,25 kitosan içeren silika aerojel22	22
Şekil 18. %2,5 kitosan içeren silika aerojel23	23
Şekil 19. Kitosan ve kitosan - silika kompozit malzemenin FT-IR spektrumları.....27	27
Şekil 20. Kitosan, silika ve kompozitlerinin FT-IR spektrumları.....28	28
Şekil 21. pH 5'te Karbamazepinin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği.....30	30
Şekil 22. pH 5'te Diklofenağın adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği30	30
Şekil 23. pH 5'te İbuprofenin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği31	31
Şekil 24. pH 5'te adsorblanan ilaç etken maddelerinin yüzdesi31	31
Şekil 25. pH 7'de Karbamazepinin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği.....33	33
Şekil 26. pH 7'de Diklofenağın adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği33	33
Şekil 27. pH 7'de İbuprofenin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği34	34
Şekil 28. pH 7'de adsorblanan ilaç etken maddelerinin yüzdesi34	34
Şekil 29. pH 8,5'te Karbamazepinin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği.....36	36
Şekil 30. pH 8,5'te Diklofenağın adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği36	36
Şekil 31. pH 8,5' ta İbuprofenin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği37	37
Şekil 32. pH 8,5' te adsorblanan ilaç etken maddelerinin yüzdesi37	37

SİMGE LİSTESİ

mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
μm	: Mikrometre
mm	: Milimetre
dk	: Dakika
ml/dk	: Dakikada mililitre
m^2/g	: Gramda metrekaare
cc/g	: Gramda santimetre küp
$\mu\text{g}/\text{l}$: Litrede mikrogram
ng/l	: Litrede nanogram
ng/g	: Gramda nanogram
kJ/mol	: Mol başına kilojoule
m^2	: Metrekare
w/w	: Ağırlıkça
mg/l	: Litrede miligram

KISALTMA LİSTESİ

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BET	: Brunauer, Emmet ve Teller
DAD	: Diode-Array Detector (Fotodiyot Array Dedektörü)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Fe ₂ SO ₄	: Demir Sülfat
FTIR	: Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik Asit
HNO ₃	: Nitrik Asit
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
İEİS	: İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası
Na ₂ SiO ₃	: Sodyum Silikat
SiO ₂	: Silisyum Dioksit
TiO ₂	: Titanyum Dioksit
US EPA	: United States Environmental Protection Agency (Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı)
UV	: Ultraviyole
ZnO	: Çinko Oksit

1. GİRİŞ

Çevre hakkı insanoğlunun sahip olduğu en temel haklardan biridir. Geçmişten kalan bir miras olmadığı; korunması ve gelecek nesillere en doğal hali ile devredilmesi gereken bir emanet olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle çevrenin korunmasına yönelik yapılacak her türlü faaliyet ve atılacak her adım insanlık için yapılmış olacaktır.

Çevre kirliliği hava kirliliği, su kirliliği, toprak kirliliği, gürültü (ses) kirliliği ve görüntü (ışık) kirliliği olmak üzere 5 başlık altında sınıflandırılır. Su, tüm canlılar için hayatın devamında ya da durmasında fonksiyonu olan en temel unsurlardan biridir. Dünyanın 3/4 'ünün sularla kaplı olduğu, tüm canlılarda ağırlığın %75'inin sudan oluştuğunu göz önünde bulundurursak bir canlı hayatının susuz düşünülmemeyeceğini söylemek mümkündür. Yer yüzündeki su kaynaklarının yalnızca %2,5'i tatlı sudur. Bu kaynakların yaklaşık %90'ı toprakta, atmosferde, yeraltında ve buzullarda kullanılamaz halde bulunur.

Teknolojik gelişmelerle endüstriyel faaliyetlerin artması sonucu nüfus artışı ile beraber çevre kirliliğinin en önemli bileşenlerinden biri olan su kirliliği problemleri doğmuştur. İnsan ihtiyaçları ile doğrusal olarak değişime uğrayan makro ve mikro boyutlu kirletici türlerinden en önemlisi farmasötiklerdir.

Tıbbi farmasötik ürünler diğer bir deyişle ilaçlar, insanlarda hastalıktan korunma, teşhis ve tedavide kullanılan bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etken madde veya maddeleri içeren dozu belirlenmiş kimyasallardır. İlaç aktif maddeleri sucül ekosisteme ilacın üretimi esnasında oluşan endüstri atıksuları ve hastane atık suları ile ulaşabilir. Ayrıca kullanım sonrasında insan dışısındaki mevcudiyeti ve kullanılmadan miadı dolmuş ya da dolmamış ilaçların tuvalet ve çöplere atılması ile sucül ortama ulaşması mümkündür.

Yüzey ve yer altı sularında, arıtma tesis giriş ve çıkış sularında tüketimleri her geçen gün artan ilaç kalıntılarının varlığı, olası etkileri ve giderimi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Klasik arıtma yöntemiyle tam olarak giderilemeyen farmasötiklerin arıtımında adsorpsiyon, ozonlama, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi ileri arıtma prosesleri kullanılmaktadır.

1.1. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Kentsel atık su arıtma sistemlerinin çıkış suları derin deniz deşarjları yoluyla denizel ortamlara gönderilerek bertaraf edilmektedir. Ancak atık su arıtma sistemlerinde uygulanan arıtım prosesleri farmasötiklerin giderimi için yeterli değildir. Bu nedenle Yüksek Lisans tezi olarak yürütülen bu çalışmada kullanımı oldukça yaygın olan antiepileptik guruba ait Karbamazepine ve antiinflamatuvar guruba ait Diklofenak ve İbuprofen'in silika aerogel-kitosan bazlı nanokompozit malzemenin süper adsorban özelliğinden yararlanarak denizel ortamdaki giderimi amaçlanmıştır. Türkiye'de ilaç kalıntılarının arıtımı alanında yapılan araştırmalar oldukça azdır. Çalışmamızda kullanılan çevre dostu yerli-yeni silika aerogel-kitosanın Karbamazepine, Diklofenak ve İbuprofen etken maddelerine olan affinite etkisi ile arıtım teknolojileri arasında yer alması ve Ulusal ekonomiye katkı sağlayacak nitelikte olması beklenmektedir. Ayrıca Uluslararası literatür incelendiğinde kitosan bazlı adsorban malzemelerin farmasötik gideriminde kullanıldığına dair bir çalışmanın olmadığı görülmektedir. Bu da çalışmanın özgünlüğünü oluşturmaktadır.

Bu amaçla, ilk olarak Sol-jel yöntemiyle %1,25 - %2,5 - %5 'lik kitosan/silika aerogel nanokompozit madde eldesi için çalışmalar yapılmıştır. Senetelenen kompozit malzemelerin karakterizasyon analizi yapılarak adsorplayıcı özelliği yüksek olduğu tahmin edilen silika aerogel-kompozit madde ile sentetik deniz suyunda konsantrasyonu bilinen ilaç etken maddelerini (diklofenak, ibuprofen ve karbamazepin) adsorplama verimi için hesaplanmıştır.

1.2. Farmasötikler

Farmasötikler diğer bir deyişle ilaçlar genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş etken madde veya maddeleri içeren, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği etki ile bir hastalığın teşhis ve tedavisini veya hastalıktan korunmayı mümkün kılan kimyasal parametrelerin bitmiş dozaj şeklidir. Biyolojik etkinliği olan saf kimyasal madde içerebildiği gibi ona eşdeğer bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içerebilir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farmakoloji kapsamındaki "ilaç etken maddesini" şöyle tanımlar: "Dokuların ya da organizmaların biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerini değiştiren bir kimyasal maddedir" (WHO, 1994).

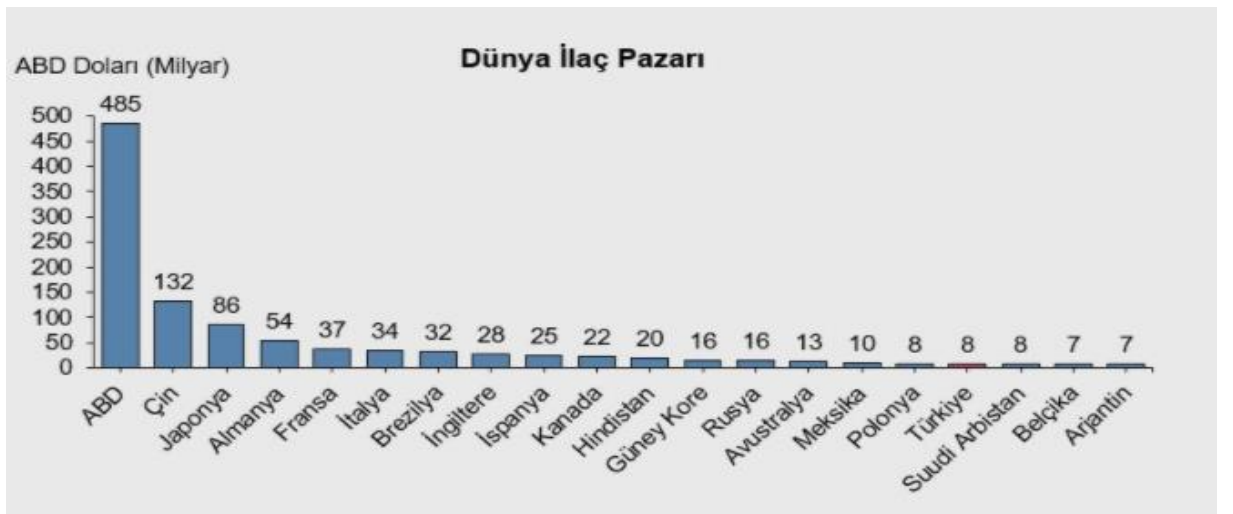
Farmasötikler, beşeri tıbbi ürünler olarak insan üzerindeki kullanımı ile veteriner ilaçlar olarak hayvanlar üzerindeki kullanımı ile zirai ilaçlar olarak bitkiler üzerinde kullanımı ile günümüz şartlarında oldukça geniş bir kullanım alanına hitap etmektedirler.

1.2.1. Farmasötiklerin Tüketimi

Artan nüfus yapısına paralel olarak esnek olmayan talebin sürekli olarak yükseldiği ilaç sektörü sürdürülebilirlik anlamda sorun yaşamayan bir pazar olmasıyla öne çıkıyor. Ortalama yaşam süresindeki artışın da desteklediği sektör, önemi giderek artan sosyal devlet anlayışı ile büyümeye devam ediyor. Teknolojik gelişmelerin hızla artması sektörün kendi sınırlarının ötesine geçmesine yardım ederken yepyeni açılım alanları da yaratıyor. Sektör, sadece tedaviye yönelik ilaçlar alanında değil, yaşam kalitesini artırmaya yönelik tüketici ürünleri olarak sınıflanan potansiyeli yüksek bir yan dala da büyümektedir.

Çevre kirliliği ve hava kirliliğinin artması, sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam gibi sağlık problemlerine yol açan etkenler sebebiyle ilaç kullanımını artırmıştır. Dünya çapında her yıl ortalama kişi başına düşen ilaç tüketiminin yaklaşık 15 g olduğu tahmin edilmektedir ve sanayileşmiş ülkelerde bu değer 50 ila 150 g arasında olduğu tahmin edilmektedir (Alder ve diğerleri, 2006).

Şekil 1'de dünya ilaç pazarında 2018 yılına ait ülkelerin maliyet bazında durumu görülmektedir. Bu verilere göre ABD 485 milyar dolar ile ilk sırada yer alırken onu Çin ve Japonya takip etmektedir. Türkiye ise 8 milyar dolar ile 17. Sırada yer almaktadır. Dünya ilaç pazarı 2018 yılında 1,2 trilyon dolara, 2020 yılında ise 1,3 trilyon dolara ulaşmıştır. 2020 yılındaki sıralamada ABD ilk sırada yer alırken onu Çin ve Japonya takip etmektedir. Türkiye ise 18. Sırada yer almaktadır. (<http://www.ieis.org.tr/>)



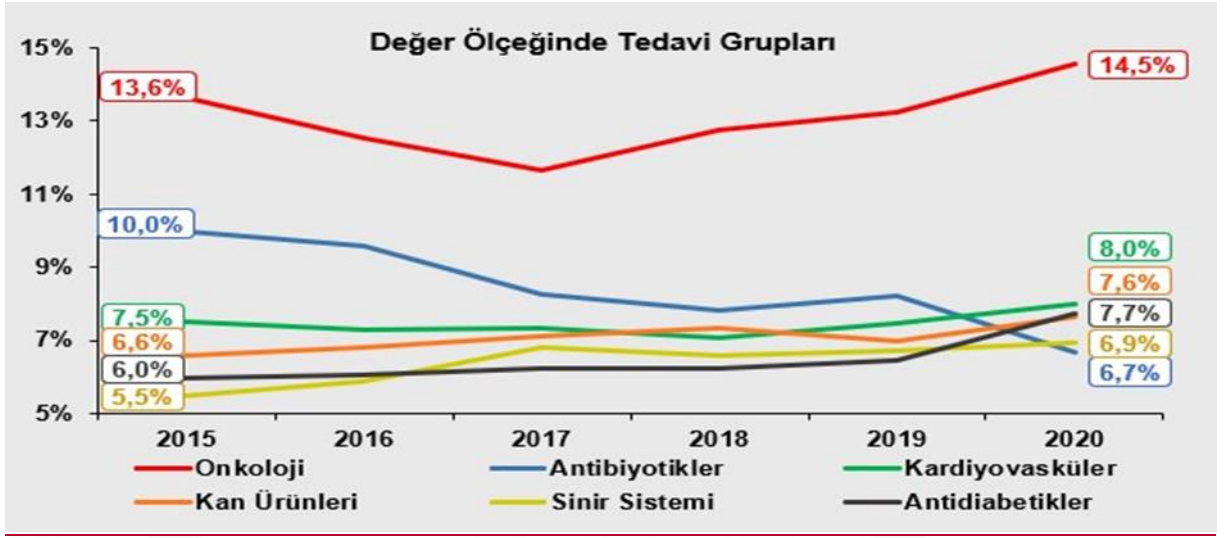
Şekil 1. Dünya İlaç Pazarı (İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS,2018’den alınmıştır)).

Şekil 2’de ilaç pazarı verilerine göre Türkiye 2020 yılında değer ölçeğinde 47,9 milyar TL’ye, kutu ölçeğinde ise 2,2 milyar hacme gerilemiştir. (<http://www.ieis.org.tr/>)



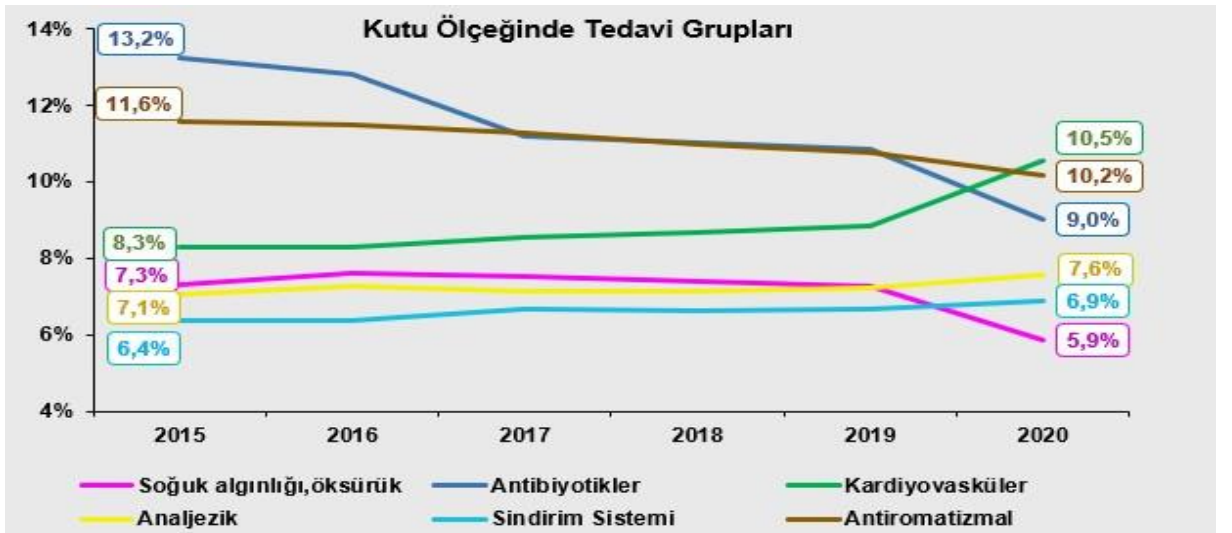
Şekil 2. Türkiye ilaç pazarı (İEİS,2020’den alınmıştır).

Şekil 3’te Türkiye’de tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketimi gösterilmektedir. Bu verilere göre 2020 yılında %14,5 pay ile onkoloji ilaçları en çok satışa sahip tedavi grubu olarak ilk sırayı alırken, ikinci sırayı %8,0 ile kardiyovasküler ilaçları takip etmektedir. 2015 yılında %10,0 paylık satışa sahip ile satışa sahip antibiyotikler 2020 yılında %6,7 pay ile hacim kaybı yaşamıştır.



Şekil 3. Tedavi gruplarına göre değer ölçeğinde ilaç tüketimi (İEİS,2020' den alınmıştır).

Şekil 4'te Türkiye'de tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi gösterilmektedir. 2020 yılında kutu bazında en çok tüketilen tedavi grubunda %10,5 pay ile kardiyovasküler ilaçları yer almıştır. 2015 yılında %13,2 pay ile kutu ölçeğinde kullanılan tedavi grupları arasında antibiyotikler yer alırken bu oran 2020 yılında %9,0 'a gerilemiştir.



Şekil 4. Tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi (İEİS,2020' den alınmıştır).

1.2.3. Farmasötiklerin çevresel kirlenmedeki rolü

İlaçlar vücuda girdikten sonra emilir, dağılır, metabolize olur (biyotransformasyon) ve itrah edilir. İlaç aktif maddeleri sucul ekosisteme ulaşmasındaki temel yollardan biri ilacın üretimi esnasında oluşan endüstri atıksuları ve hastane atık sularıdır. Tüketim sonrasında insan dışındaki mevcudiyeti ve kullanılmadan miadı dolmuş ya da dolmamış ilaçların tuvalet veya çöplere atılması ile kanalizasyon sistemine geçerek buradan atıksu arıtma tesislerine kadar ulaşırlar ve konvansiyonel olarak arıtılmadıkları için yüzey sularında, yer altı sularında ve içme sularında artan bir şekilde tespit edilmektedirler.

Farmasötik olarak etken maddelerin, sucul ortamlarda kirletici olarak tanımlanmaları 1970'li yıllara dayanır (Tabak ve Brunch, 1970). 1980'li yıllarda ise yüzeysel su ortamlarında ilaç kalıntılarını ölçmek için analizler yapılmaya başlanmıştır (Richardson ve Bowron, 1985). 1990'lı yıllardan itibaren gelişen teknolojilerle ilaç kalıntılarının sucul ortamlardaki konsantrasyonları $\mu\text{g/L}$ ile ng/L mertebelerinde tespit edilebilmektedir. (Stan ve Heberer, 1997).

Toksisite çalışmaları sonucunda, farmasötiklerin balık ve omurgasızların üreme, büyüme, beslenme alışkanlıklarını etkilediği görülmüş, bazı çalışmalarda erkek balıklarda östrojenik etki yaptığı rapor edilmiştir (Monteiro ve Boxall, 2010). Son yıllarda çevresel ortamlardaki farmasötik kalıntıları ve onların etkileri ile ilgi endişeler artmıştır ve yüzey suyu, yer altı suyu ve içme suyu kaynaklarında yaklaşık 150 farmasötik bileşiği ng/L ile $\mu\text{g/L}$ seviyelerinde tespit edilmiştir (Corre ve diğerleri, 2012).

Sucul ekosisteme giren en önemli farmasötik kaynak olarak atık su kaynakları kabul edilmektedir. Hayvansal atık suları, tatlı su yetiştiriciliği atık suları, hastane atık suları, endüstriyel ve evsel atık sular olmak üzere atık su kaynakları beş bölüme ayrılmaktadır (Li, 2014). Farmasötik aktif maddeleri içeren karışımların çevresel ortamlara deşarj edilmeleri kümülatif riski arttırmaktadır. Ayrıca bu karışımlar biyobirikim özelliklerinden dolayı sucul ortam canlıların yağ dokularında birikim göstererek besin zinciri aracılığıyla tekrar insan vücuduna ulaşabilirler. Arıtıldığı düşünülen içme sularında yer alan farmasötik kalıntılara sürekli maruz kalan insanlarda uzun süreli etki de göz önüne alınmalıdır (Tekinay, 2017).

İstanbul, Haliç'te bir yıl boyunca dokuz farklı istasyonda yüzey ve dip su örneklemelerinde yapılan analizlerde ibuprofen miktarının $0,015\text{-}3,00 \mu\text{g/l}$ aralığında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca dört farklı istasyondan toplanan yüzey sediment örneklerinde yapılan

analizlerde ibuprofen miktarı 215 ng/g, karbamazepin miktarı 118 ng/g olarak tespit edilmiştir (Ersoy, 2020).

1.2.4. Kirlilik mevzuatları

30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği’ne göre, diklofenak için nehirler, göller, kıyı ve geçiş sularındaki yıllık ortalama çevresel kalite standartları ve en yüksek izin verilebilir çevresel kalite standartları belirlenmiştir (Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği, 2012).

Mevcut durumda, atık su veya içme suyundaki mikro kirleticileri veya ilaçları düzenleyen US EPA/AB atık yönetmeliği veya standardı yoktur; ancak yüksek riskli maddelere öncelik verilmesi bazı ilaçların AB izleme listesine dahil edilmesine yol açmıştır. Çevresel Kalite Standartları Direktifi 2008/105/EC, diklofenak ve karbamazepini içeren 33 öncelikli maddeyi onayladı (Mavragani ve diğerleri, 2016).

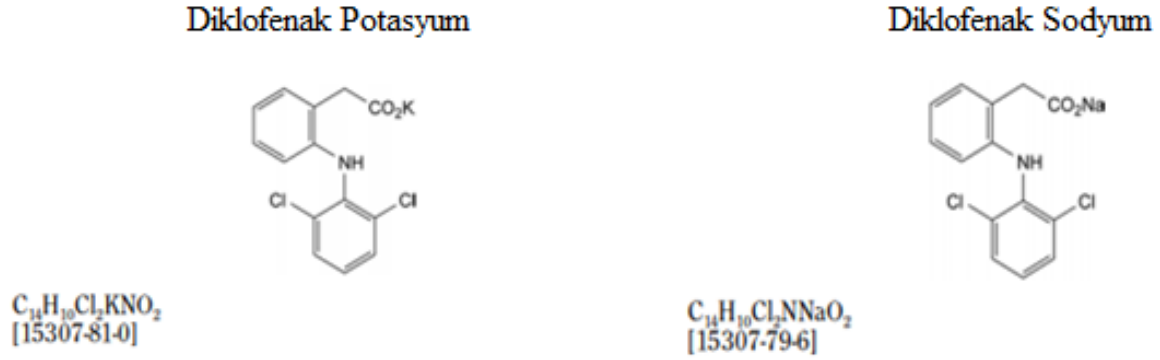
Bu eforun bir örneği İsviçre’de görüldü. 2006 yılında belediye atık sularındaki mikro kirleticilerin% 80’inin giderilmesi için Federal Çevre Dairesi tarafından “Mikropoll Stratejisi” başlatılmıştır. Bu bağlamda diklofenak, öncelikli kirleticilerden biri olarak listelenmiştir (De la Cruz ve diğerleri, 2013).

1.3. Çalışmada Kullanılan Farmasötikler

1.3.1. Diklofenak

Sistemik adı 2-[(2,6-diklorofenil) amino] fenilasetik asit olan Diklofenak beyaz veya hafif sarımsı, hafif higroskopik, kristal toz görünümde ve kokusuzdur. Piyasada Sodyum ve Potasyum tuzları (Şekil 5) şeklinde bulunur. Diklofenak, metanolde ve %96’lık etanol içerisinde serbestçe çözünür. Suda ve asetonda ise az çözünür. Steroidal olmayan

antienflamatuvar ilaç grubu üyesi olan Diklofenak 1970’lerden bu yana insan ve hayvanlarda ağrı kesici ve iltihap giderici olarak kullanılmaktadır.



Şekil 5. Diklofenak Potasyum, Diklofenak Sodyum kimyasal yapısı (European Pharmacopoeia, (2010)’den alınmıştır.)

Diklofenak etken maddesinin en bilinen yan etkisi böbrek yetmezliğidir. En toksik antienflamatuvar ilaç olan Diklofenak’ın çeşitli hayvanlar üzerindeki etkileri zaman içerisinde araştırılmış ve düzenli tüketim sonucu yüksek toksik etki yarattığı görülmüştür. 1 µg/L diklofenak varlığı balıklarda karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ciddi tahribata yol açtığı görülmüştür (Triebkorn ve diğerleri, 2004). Nesli tükenmekte olan türler listesinde yer alan Asya akbabasının böbrek ve sindirim sisteminde doku hasarına neden olduğu bildirildi (Naidoo ve diğerleri, 2009).

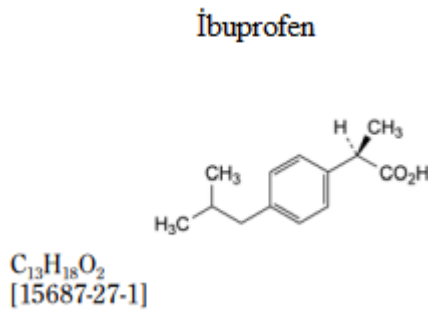
Diklofenak 2013 yılında “AB Su Çerçeve Direktifi” izleme listesine dâhil edilmek üzere seçilmiştir. Amaç risk azaltma önlemlerinin belirlemek ve yeterli izleme verilerini toplamaktır. Sonuçta izin verilen maksimum konsantrasyonlar tatlı sularda 0,1 µg/L ve deniz sularında 0,01 µg/L’dir (Lonappan ve diğerleri, 2016).

30.11.2012 tarihli Resmi Gazete ’de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği’ne göre nehirler, göller, kıyı ve geçiş sularında Diklofenak’ın yıllık ortalama çevresel kalite

standartları ve en yüksek izin verilebilir çevresel kalite standartları 100 µg/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü su kalitesi yönetmeliği, 2012).

1.3.2. İbuprofen

Sistemik adı (2RS)-2-[4-(2-Metilpropilfenil)] propanoik asit olan İbuprofen beyaz veya beyaza yakın kristal toz görünümündedir. Suda neredeyse çözünmez. Aseton, metanol ve metilen klorürde serbestçe çözünür. Ayrıca alkali hidroksitlerin ve karbonatların seyreltik çözeltilerinde çözünür. Şekil 6'da kimyasal yapısı gösterilmiştir.



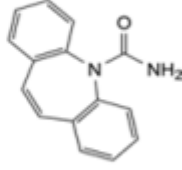
Şekil 6. İbuprofen kimyasal yapısı (European Pharmacopoeia, (2010)'den alınmıştır.)

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaç grubu üyesi olan İbuprofen ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmaktadır. İlk olarak 1960'larda sentezlenen ibuprofen, o zamandan beri reçetesiz olarak satıldığından geniş çapta temin edilebilir özelliktedir. En bilinen yan etkisi gastrointestinal şikayetlerdir. İbuprofen maruziyetinin endokrin hücreleri rahatsız ettiği ve genellikle geri döndürülemez olan üreme ve fiziksel sağlık bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Başka bir çalışmada, İbuprofen'in su ortamında faydalı mikro yeşil alglerin (*Chlorella vulgaris*) büyümesini engellediği bildirilmiştir (Maldonado-Tores ve diğerleri 2018).

1.3.3. Karbamazepin

Sistemik adı (5H-dibenzo [b, f] azepin-5-karboksamid) olan Karbamazepin beyaz veya beyaza yakın kristal toz görünümündedir. Suda çok az çözünürken metilen klorürde serbest çözünür. Aseton ve etanolde ise az çözünür. Şekil 7'de kimyasal yapısı gösterilmiştir.

Karbamazepin



$C_{15}H_{12}N_2O$
[298-46-4]

Şekil 7. Karbamazepin kimyasal yapısı (European Pharmacopoeia, (2010)'den alınmıştır.)

Karbamazepine 1963 yılında Theobald ve Kunz tarafından sentezlenerek Tegretol ticari ismi ile antikonvülzan (antiepileptik) bir ajan olarak piyasaya sürülmüştür. Yıllar içerisinde epilepsi nöbetleri, biplar bozukluk, nöropatik ağrı gibi durumların önlenmesindeki etkileri ile nörofarmasötik bir ajan olduğu anlaşılmıştır.

1.4. Farmasötiklerin Gideriminin Önemi

Yeryüzündeki her türlü yaşamsal faaliyetin gerçekleşebilmesi için en temel kimyasal Su'dur. Nüfus artışı, kentsel yaşamın gelişmesi, endüstriyel büyüme, küresel iklim değişikliği ve bilinçsiz tüketimi ile doğal su kaynaklarımızı her geçen gün azaltmasıyla suyun sınırsız bir kaynak olmadığını aslında korumamız gereken önemli bir miras olduğunu ülke olarak yakın zamanda tecrübe etmiş bulunmaktayız. İçme ve kullanma suyunu daha güvenilir kullanabilmek, su arıtma sistemlerine olan ihtiyacı arttırmaktadır. Atık su, içme suyu ve suyun geri dönüştürüldüğü sistemlerde toksik kirleticilerin arıtılması bilinçli toplumların meselesidir.

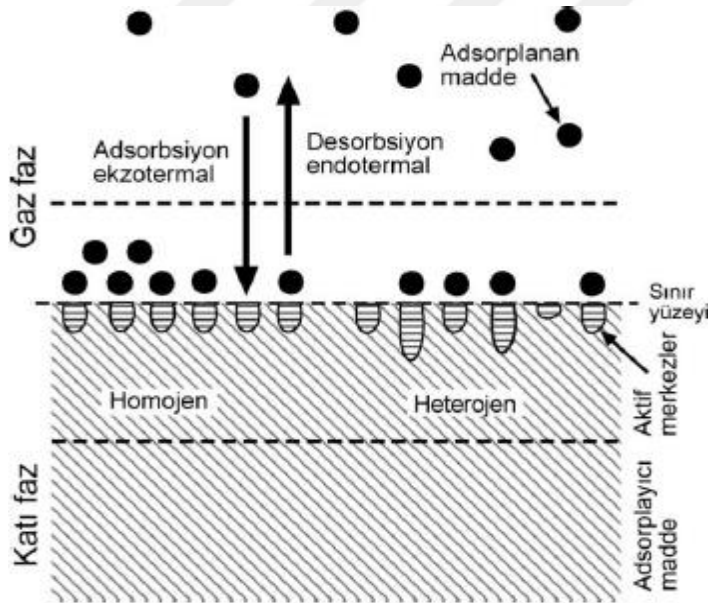
Tüm dünyada mevcut birçok atık su arıtma tesisi mikro kirleticilerin uzaklaştırılması için özel olarak tasarlanmamıştır. Atıksuların 2. ve 3. dereceye kadar arıtılması geleneksel arıtım teknolojileri ile mümkündür (Özkaleli Akçetin, 2021). Buna rağmen mikrokirleticilerin farklı fiziksel özellikleri ve kararlı yapıları nedeniyle tamamen uzaklaştırılmadan alıcı su kütlelerine ulaşabilirler. Geleneksel arıtma sistemlerimizin artan kirletici çeşitliliğine uyumlu hale getirilmesiyle mikrokirleticilerin sucul ortamlardaki giderimi çevresel ekosistemin iyileşmesi ve insan sağlığının korunması için büyük önem arz etmektedir. Yine su kaynaklarının sürdürülebilir bir şekilde yönetimiyle korunması ve gelecek nesillere aktarılması tüm dünyada öncelikle araştırma ve geliştirme konularının başında gelmektedir.

Son yıllarda alıcı ortamlara özellikle de denizlere olan karasal kaynaklı antropojenik girdi yüklerinin artmasıyla “Öncelikli Kirleticiler ” grubunda yer alan farmasötiklerin takibi ve giderimi üzerine olan araştırmalar hızla çoğalmıştır. İlaç etken maddelerinin fizikokimyasal özellikleri ve alıcı ortamda davranış şekilleri farklılıklar gösterdiğinden orta ve uzun vadede farklı arıtım teknolojilerinin de geliştirilmesi gerekmektedir. Türkiye’de ilaç kalıntılarının arıtımı alanında yapılan araştırmalar ise oldukça azdır.

1.5. Adsorban Malzemeler

1.5.1. Adsorpsiyon

Sıvı veya gaz çözelti halindeki bir molekülün, katı fazdaki maddenin yüzeyinde ya da iki fazın arasında, aralarındaki etkileşim sebebiyle tutunması ya da konsantrasyonunun değişmesidir (Şekil 8). Bu etkileşim; kimyasal bağlar, fiziksel kuvvetler veya iyonların çekme gücü vasıtasıyla olmaktadır. Yüzeyde tutunan madde adsorban ya da adsorplayan, maddeyi tutan yüzey ise adsorbent ya da adsorplayıcı olarak ifade edilmektedir (Demir ve Yalçın, 2014). Konsantrasyonun artması ya da azalması, adsorpsiyonun pozitif ya da negatif olmasını sağlar.



Şekil 8. Katı faz üzerinde adsorpsiyon işlemi

Adsorpsiyon olayının bağılı olduğu etkenler; adsorplayıcı konumunda olan maddenin yüzey alanı, tanecik büyüklüğü, sıcaklık, nem, pH, karıştırma hızı, iyon etkisi, temas zamanı, adsorplanan maddenin özellikleri vb. dir.

Sıvı fazlı adsorpsiyon su ve atıksu ileri arıtımı, su kaynaklarındaki çözülmüş organik grupların uzaklaştırılması ve koku, tat, rengin giderilmesi, petrol ürünleri, şeker ve bitkisel yağların renginin açılması, parafinin ayrıştırılmasında, gaz fazlı adsorpsiyon ise havadaki solvent buharlarının geri dönüştürülmesi, havanın toksik içeriğinin ve kokusunun giderilmesi, gazların dehidrasyonunda kullanılmaktadır (Tien, 2019).

1.5.2. Fiziksel adsorpsiyon

Moleküller arasındaki düşük çelim gücü ya da zayıf Van der Waals bağları sebebiyle meydana gelir ve tersinirdir. Aktive edici bir enerji olmadan kendiliğinden ve hızlıca gerçekleşir. Bir veya çok tabakalı olabilir. Adsorbe olan molekül yüzey üzerinde hareketli olup bir yere bağılı durumda değildir. Fiziksel adsorpsiyonda düşük sıcaklık yeterlidir ve sıcaklık arttıkça adsorpsiyon işlemi azalır (Atkins, 1999). Fiziksel adsorpsiyon sonucu açığa çıkan enerji genellikle 20 kJ/mol'den daha düşüktür ve önemsiz kabul edilir (Laidler ve Meiser, 1999). Renk ve koku giderimi vb. amaçlarla kullanılmaktadır.

1.5.3. Kimyasal adsorpsiyon

Adsorplanan moleküller ile adsorplayıcı yüzey arasındaki kuvvetli kimyasal bağlar (kovalent bağ) sonucu oluşmaktadır. Kimyasal bağ ve değişim olduğu için tersinmez bir işlem olup tek tabakalıdır. Fiziksel adsorpsiyonun aksine kimyasal adsorpsiyonun aktive olması için bir enerji gerekmektedir ve adsorpsiyon sonucu yaklaşık 100-500 kJ/mol enerji açığa çıkabilir (Laidler ve Meiser, 1999). Bu adsorpsiyonun gerçekleşmesi için yüksek sıcaklık gerekli olup sıcaklık arttıkça adsorpsiyonun hızı da artmaktadır. Bu sebeple yavaş bir reaksiyondur.

1.5.4. İyonik adsorpsiyon

Adsorbanların elektrostatik çekim kuvvetleri sebebiyle adsorplayıcı yüzeyde tutunması olayıdır. Adsorplayıcı yüzey adsorbanlardan öncelikle zıt yüklü olanları, yükler eş ise de küçük çaplı olanları tercih eder. Elektrostatik yükü fazla ve çapı küçük olan iyonların adsorpsiyonu daha iyidir (Atkins, 1999).

1.6. Adsorbanlar

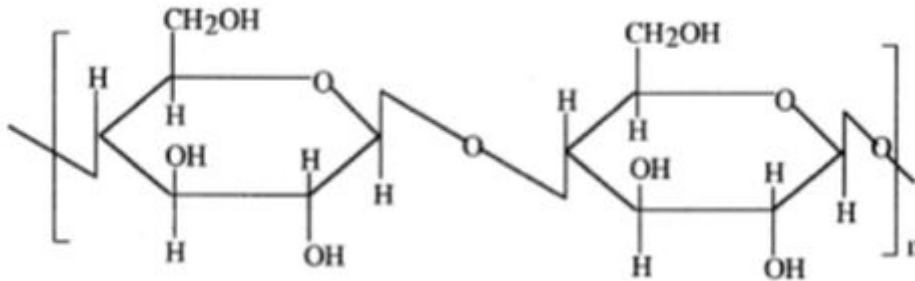
Adsorbanda aranan özellikler; zehirsiz, ekolojik olarak zararsız, az maliyetli, kolay elde edilebilen ve geri kazanılabilen, fonksiyonel gruplar içeren, suda çözünmeyen, geniş yüzey alanına sahip ve bilimsel olarak kabul görmüş olmalıdır (Demir ve Yalçın, 2014).

Adsorbanlar, amorf veya mikrokristal yapıya sahip doğal veya yapay maddelerdir. Doğal adsorbanlar, doğada kolayca elde edilebilen ancak uygulama alanı kısıtlı olan adsorbanlardır. Doğal adsorbanlar organik ve inorganik olmak üzere 2 çeşittir. Organik adsorbanlar; mikroorganizmalar ile birlikte kitosan, selüloz, ağaç kabuğu, talaş, reçine, sert meyve kabukları, vb.dir (Demir ve Yalçın, 2014). İnorganik adsorbanlar; kil, zeolit, perlit vb.dir.

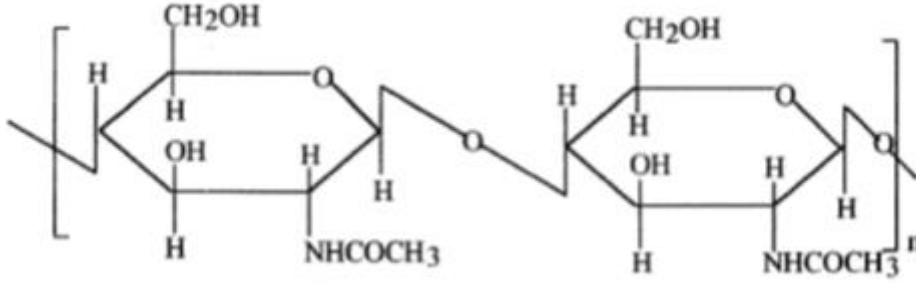
Yapay adsorbanlar aynı zamanda ticari adsorbanlar olarak bilinirler ve üretilmesi zor, yüksek maliyetli, insana ve çevreye zararlı maddelerdir. Adsorbanlar ticari olarak 4 gruba ayrılır; aktif karbon, moleküler elekler, silika jel ve aktif alüminadır.

1.7. Kitosan

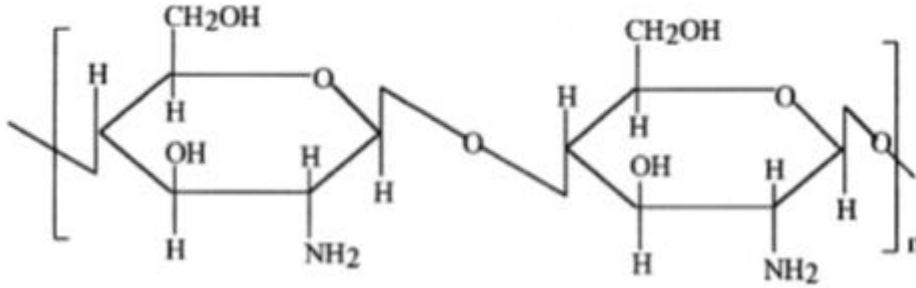
Kitosan (Şekil 11); kabuklu canlıların kabuklarında, eklem bacaklıların dış iskeletlerinde ve mantarların hücre duvarlarında bulunan kitinin deasetilasyonu ile elde edilir (Rinki ve diğerleri, 2011). Deasetilasyon, kitinin yapısındaki asetil gruplarının indirgenme işlemidir. Kitin (Şekil 10) , glukozamin ve N-asetil glukozamin kopolimerlerinden oluşan ve doğada selülozdan sonra en çok bulunan bir polisakkarit olup biyolojik olarak tehlikesiz, parçalanabilen, toksik olmayan, sert bir yapıya sahiptir (Kumar, 2000; Patel, 2005). Aynı zamanda kıyı bölgelerindeki yüzey kirliliğinin ana kaynağı olup çözünürlüğü ve reaktivitesi düşük olduğu için selüloza benzemektedir (Kumar, 2000). Selüloz (Şekil 9) ve diğer bazı doğal polisakkaritler asidik karakterli, kitin ve kitosan bazik karakterlidir.



Şekil 9. Selüloz kimyasal yapısı (Yıldırım ve diğerleri 2016'dan alınmıştır.)



Şekil 10. Kitin kimyasal yapısı (Yıldırım ve diğerleri 2016'dan alınmıştır.)



Şekil 11. Kitosan kimyasal yapısı (Yıldırım ve diğerleri 2016'dan alınmıştır.)

Kitin (Şekil 10), $\beta(1\rightarrow4)$ -bağlı 2-asetamido-2-deoksi- β D-(N-asetilglukozamin)'den oluşur. Kitinin türevi olan kitosan (Şekil 11) ise $\alpha(1\rightarrow4)$ -bağlı-2-amino-2-deoksi β -D-glukopiranozun lineer polimeri olup deasetilasyon ile üretilir. Kitosan için önemli olan parametreler; deasetilasyon derecesi, kül, protein, kuru madde oranı, molekül ağırlığı, vizkozite ve bulanıklıktır. Kitosanda N-asetil içeriği deasetilasyon şartlarına ve kitinin kaynağına bağlı olup N-asetilasyon derecesi %30'un altında olan numuneler yaygın olarak kitosan olarak adlandırılır (Kurita, 2006). Kitin ve kitosanın çözünürlüğü ve reaktivitesi düşük olduğu için kimyasal modifikasyonu karmaşıktır ve kontrolü zordur (Kurita, 2006).

Kitosanın kimyasal özellikleri (Dutta ve diğerleri, 2004):

- Lineer bir polimerdir.
- Reaktif amino (-NH₂) ve reaktif hidroksil (-OH) gruplarına sahiptir.
- Metal iyonlarını şelatlayabilir.

Kitosanın biyolojik özellikleri (Dutta ve diğerleri, 2004):

- Doğal bir polimer olması, canlı vücudunda parçalanabilmesi
- Toksik olmaması
- Biyo-yapışkan olması
- Doku yenileyici olması
- Kemik oluşumu görevi olan osteoblast hücre üretimini hızlandırması
- Antimikrobiyal olması
- Antikanserojen olması
- Bağışıklık sistemini uyarıcı olması

Kitosanın farklı fiziksel ve biyolojik özelliklerinden yararlanılarak farmasötik, kozmetik, atık su arıtma, tarım, gıda vb. alanlarda kullanılmaktadır. Kitosan, yapısındaki amino grubu sayesinde metalleri şelatlayabilmekte olup su ve atık sudan metallerin, petrol ve ürünlerinin uzaklaştırılmasında, osmos, ters osmos, mikrofiltrasyon ve asit giderici özelliği sebebiyle içeceklerin berraklaştırılması işlemlerinde kullanılmaktadır (Varma ve diğerleri, 2003; Dutta ve diğerleri, 2004).

Kitosan farmasötik alanında, biyolojik olarak herhangi bir tehlike oluşturmaması ve ucuz olması sebebiyle ilaçların dozaj formlarının hazırlanmasında, özel amaçlı ilaç etken maddelerinin vücuttaki taşınımında ve aşılarda kullanılmaktadır (Patel, 2005; Bernabe ve diğerleri, 2005). Kitosan, oksijen geçirgenliğine izin verdiği için yanık tedavisinde kullanılmakta olup yara iyileşmesi ve pansuman sürecini hızlandırdığı, cerrahi bezin kitosan ile kaplandığında normal cerrahi beze göre etkinliğinin yükseldiği görülmüştür (Dutta ve diğerleri, 2004).

Asit ile nötralizasyonu yapıldığında viskoz hale gelen tek doğal reçine olup böylece deri ve saç ile etkileşimi kolaydır. Kozmetik ürünlerinin yapısındaki birçok aktif bileşenle uyumlu olup saç spreylerinde, şampuanlarda, vb. kullanılmaktadır.

Jelleştirici, koyulaştırıcı ve emülsiyon hale dönüştürücü olma özellikleri sebebiyle kitosan gıda endüstrisinde de kullanılmakta olup böylece gıdaların renk ve tatları düzenlenebilmiş, raf ömrü uzatılabilmektedir (Dutta ve diğerleri, 2004).

Kitosan, selülozun kimyasal yapısına benzediği için kağıt endüstrisinde de zaten mevcuttur. Geri dönüştürülmüş kağıdın yapısını güçlendirir, kağıdı neme karşı daha dayanıklı ve kağıdın yüzeyini daha pürüzsüz hale getirir (Dutta ve diğerleri, 2004). Geri dönüşümlü ambalaj malzemelerin de üretiminde kullanılmaktadır.

Kitosan ayrıca tarım alanında bitki katkı maddesi ve tohum kaplama işlemlerinde, gübre ve zirai ilaç imalatında kullanılmaktadır (İmamoğlu, 2011).

1.8. Aerojeller

Aerojeller, nanogözenekli yapıları (genellikle 10-40 nm) ve geniş yüzey alanlarıyla (sadece 1 gramı 250 ile 3000 m² arasında olabiliyor) birçok önemli işlevi olan, yaklaşık %90-99'u hava olması sebebiyle yoğunluğu çok düşük olan, çok iyi yalıtkan katı malzemelerdir. İlk olarak Kistler tarafından 1930'lu yıllarda, içerisinde bulunan sıvının hava ile yer değiştirme özelliği keşfedilerek kullanılmıştır. Aerojel terimi belirli bir formüle sahip malzemeler için değil, belirli yapı ve özgün geometrik şekle sahip, çeşitli renk ve formdaki malzemeler için kullanılmaktadır (Sachithanadam ve Joshi, 2016).

Aerojellerin farklı şekilde sınıflandırılmaları mevcuttur. Fiziksel olarak:

1. Mikro gözenekli (gözenek çapı 2 nm'den küçük)
2. Mezo gözenekli (gözenek çapı yaklaşık olarak 2~50 nm arasında)
3. Makro gözenekli (gözenek çapı 50 nm'den büyük)

Bileşimine göre aerojeller:

1. Tek bileşenli
2. Çok bileşenli

Yaygın olarak kullanılan sınıflandırma kimyasal yapılarına göre olup bu çalışmada bunlara ait bilgiler verilmiştir:

1. İnorganik aerojeller
2. Organik aerojeller

1.8.1. İnorganik aerojeller

Yaygın olarak kullanılan inorganik aerojel türü silika aerojeldir. Silika aerojeller, yüksek yüzey alanı ve gözeneklilik, düşük yopunluğa sahip nanoboyutlu malzemeler olup organik silikatlar ve cam suyundan üretilmektedirler. Aerojel üretimi için silika kaynağı olarak son zamanlarda pirinç kabuğu, küspe, buğday kabuğu ve endüstriyel biyoatıklar kullanılmaktadır.

1.8.2. Organik aeorejeller

Yaygın olarak karbon aerojeller kullanılmaktadır. Karbon aerojeller, nanometre boyutlu, kovalent bağlı, üç boyutlu ağ şeklinde düzenlenmiş, yüksek gözeneklilik ve yüzey alanına sahip adsorban malzemelerdir (Meena ve diğerleri, 2005). Su ve atıksu arıtımında, levha üretiminde,

vb. kullanılmaktadırlar. Gözenek yapısı değiştirilebilir olduğundan son yıllarda kullanımı artmıştır.

1.8.3. Sol-Jel metodu

Silika aerogeller özel kurutma yöntemleriyle, farklı başlangıç maddeleri kullanılarak sol-jel tekniği ile sentezlenir (Sachithanadam ve Joshi, 2016). Sol (solüsyon), 1 ± 1000 nm aralığında çaplara sahip kolloidal parçacıkların bir sıvı içinde dağılması; jel ise gözenekleri başka bir maddeyle (genellikle bir sıvı) doldurulmuş süngerimsi, üç boyutlu katı yapıdır (Hüsing ve Schubert, 1998). Silika aerogel sentezi 3 adımda tamamlanır: Jel hazırlama, yaşlandırma, kurutma.

Jeller, metal veya yarı metal alkoksitlerin veya diğer hidrolize edilebilir metal bileşiklerinin hidrolizi ve yoğunlaştırılmasıyla hazırlandığında, gözenek sıvısı temel olarak su ve/veya alkollerden oluşur ve elde edilen jellere de yapıları sebebiyle akuajeller, alkojeller veya hidrojel denilir. Jelin ağ yapısı veya gövde hacmini değiştirmeden (genellikle) gözenek sıvısı hava ile değiştirildiğinde aerogeller, gözenek sıvısı dondurularak kurutma ile çıkarıldığında kriyojeller elde edilir.

İlk jel oluştuğunda, jelin viskozitesi yüksek, ancak esnekliği düşüktür. Bu noktada herhangi bir kimyasal değişim yoktur, sadece ani viskozite artışı meydana gelmektedir ve çözeltinin akışkan özelliği kaybolmaktadır. Jelleşmeden sonra sol partiküllerinin kimyasal bağlanmasıyla numunenin esnekliği artmaya başlar. Jelleşmenin bittiğinin anlaşılması için çözeltiliye ait viskozite-zaman grafiği kullanılır.

Jel oluşumundan sonraki adım yaşlandırmadır. Yaşlandırma, jel içerisindeki kimyasal reaksiyonların tamamlanma ve jelin kararlı hale gelme adımıdır. Bu adımda silika ağına yeni monomerlerin ilave edilmesi, jeldeki bağların kuvvetlendirilmesi, meydana gelen çözümler ve çökelmeler ile ağ yapısının da kuvvetli hale gelmesi, böylece kurutma esnasında büzölmelerin engellenebilmesi amaçlanmaktadır (Wright ve Sommerdijk, 2001). Çünkü yaşlandırma işleminde çözücünün buharlaşmasıyla jelin ağ yapısı çökebilir ya da jelde büzölmeler meydana gelebilir. Bu sebeple yaşlandırma süresinin çok uzun tutulmaması gerekmektedir.

Jelin kararlı hale geldiği yaşlandırma adımından sonra jeldeki sıvının uzaklaştırıldığı kurutma işlemi başlar. Kurutma esnasında jeldeki iskelet yapısı bozulması, yığılma ve büzölmelerin meydana gelmesi istenmez. Kurutma adımında uygulanan sıcaklıklar aerogellerin gözenek çapı, gözenek hacmi, yüzey alanı gibi özelliklerini etkilemektedir. Birkaç kurutma

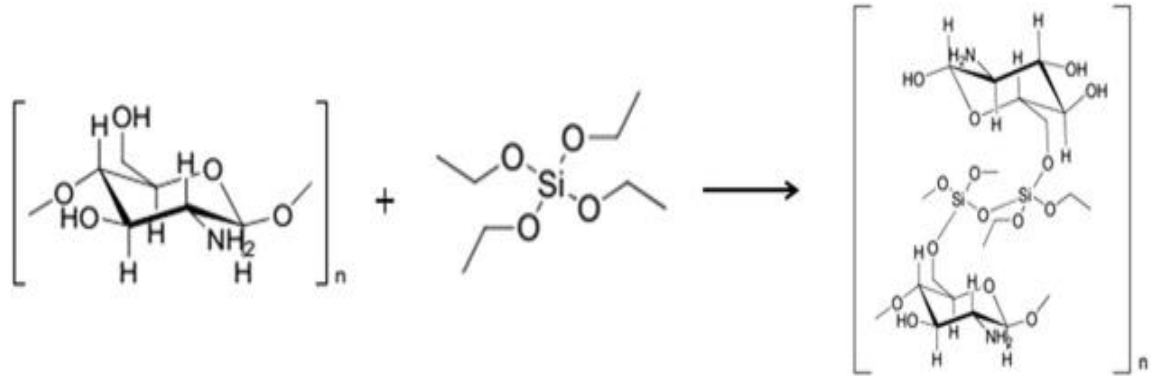
yöntemi vardır. Bunlar; dondurarak kurutma, atmosfer basıncında kurutma ve süper kritik kurutmadır.

Dondurarak kurutma yöntemi, sıvı ve gaz faz arasındaki faz sınırının olmadığı ve dolayısıyla kılcal basıncın önemli bir rol oynamadığı kurutma yöntemidir (Dorcheh ve Abbasi, 2008). Bu yöntem ıslak jelin yapısındaki çözücünün düşük basınçlarda süblimasyonu ile gerçekleştirilmektedir (Tamon ve diğerleri, 2001). Dezavantajı, yaşlandırma işleminin uzatılması istendiğinde gözenekteki solventin kristalleşmesiyle bağların zarar görebilmesidir.

Ortam şartlarında kurutma işleminde sıvı-buhar arasındaki yüzey gerilimi problemi olsa da gerilimi azaltan çözücüler kullanılarak bu problem çözülebilmektedir. Maliyeti düşük olması sebebiyle literatürde en çok çalışma yapılan yöntemdir.

Süper kritik kurutma yönteminde gözeneklerdeki sıvı kritik sıcaklık ve basınç şartlarında uzaklaştırıldığı için sıvı-buhar yüzeyi ve kılcal basınç problemi ile karşılaşmaktadır (Dorcheh ve Abbasi, 2008). Yüksek ve düşük sıcaklıklarda uygulanabilmektedir. Dezavantajı; patlayıcı ve yanıcı olabilmesi, yüksek maliyetli bir işlem olmasıdır.

1.8.4. Kitosan-Silika kompozitinin sentezi



Şekil 12. Kitosan-silika kompozitinin sentez şeması

Sol Jel Yöntemiyle Kitosan-silika kompozitinin sentez şeması Şekil 12’de verilmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

Yüzey ve yer altı sularında, arıtma tesis giriş ve çıkış sularında tüketimleri her geçen gün artan ilaç kalıntılarının varlığı, olası etkileri ve giderimi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Klasik arıtma yöntemiyle tam olarak giderilemeyen farmasötiklerin arıtımında adsorpsiyon, ozonlama, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi ileri arıtma prosesleri kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kullanımı oldukça yaygın olan antiepileptik guruba ait Karbamazepine ve antiinflamatuvar guruba ait Diklofenak ve İbuprofen'in silika aerojel-kitosan bazlı nanokompozit malzemenin süper adsorban özelliğinden yararlanarak kentsel atıksulardan giderimi ve bu yolla da derin deniz deşarjlarıyla denizel ekosisteme olan girdilerin önlenmesi amaçlanmıştır.

Yüksek lisans tez çalışma projesi olan bu projede ilk kez silika-aerojel yerine çevre dostu yerli-yeni kitosan/silika aerojel kullanılarak karbamazepine, diklofenak ve ibuprofen'in giderimi amaçlanmış olup, %1,25 - %2,5 - %5' lik aerojel-kitosan bazlı nanokompozit madde eldesi için çalışmalar yapılmıştır.

Gerçekleştirilen çalışma iki ana bölümden oluşmaktadır. Bunlardan ilki Sol-jel yöntemiyle kitosan/silika aerojel nanokompozit malzeme eldesi, ikincisi ise üretilen bu malzemenin sentetik deniz suyunda konsatrasyonu bilinen ilaç etken maddelerini (diklofenak, ibuprofen ve karbamazepin) adsorplama özelliklerinin incelenmesidir.

2.1. Sol-Jel Yöntemiyle Kitosan/Silika Aerojel Elde Edilmesi

Sol-jel yönteminde ilk olarak sodyum silikat çözeltisi hazırlanmış, sonrasında reçineden geçirilerek kitosan ilavesiyle jelleştirilmiş ve çözücü sistemden uzaklaştırılarak istenen kompozit madde eldesi sağlanmıştır.

Cam suyu % 25 Na₂SiO₃ (Sodyum Silikat) çözeltisidir. Jelleşmenin gerçekleştiği optimum oranın % 8 olduğu bilindiğinden ilk olarak % 8'lik cam suyu hazırlanmıştır (Şekil 13). 875 ml'ye su ile seyreltilmiş 200 ml Sodyum Silikat çözeltisi reçine kolondan geçirilmiştir. Reçineden geçirilen sodyum silikat çözeltisinin jelleşmesini engellemek amacıyla pH 3'ün altında tutulmuştur. Jelleşmenin optimum olduğu noktada %1,25, %2,5, %5'lik kitosan içeren çözelti hazırlanmıştır.



Şekil 13. %8' lik hazırlanan sodyum silikat çözeltisinin reçineden geçirilmesive pH kontrolü

%1,25'lik (w/w) kitosan/silika aerojel eldesi; reçineden geçirilen çözeltiden 200 ml alınır ve 0,2 g kitosan ilave edilir (Şekil 13). pH 3'ün altında çözünme tamamlanmıştır. %2,5'luk (w/w) kitosan/silika aerojel eldesi; reçineden geçirilen çözeltiden 200 ml alınır ve 0,4 g kitosan ilave edilir (Şekil 13). pH yaklaşık 3,4 civarındadır ve koloidal yapı meydana gelmiştir. Çözünmeyi artırmak için seyreltik H_2SO_4 çözeltisi kullanılarak pH 2'nin altına düşürülmüştür.



Şekil 14. Reçine kolondan geçirilmiş %8'lik sodyum silikat çözeltisine kitosan ilavesi ve pH kontrolü

%5'lik (w/w) kitosan/silika aerojel eldesi; reçineden geçirilen çözeltiden 200 ml alınır ve 0,8 g kitosan ilave edilir (Şekil 14). Meydana gelen kolloidal yapıya seyreltik H_2SO_4 çözeltisi ilave edilerek pH 2'nin altına düşürülmüştür.



Şekil 15. Seyreltik H_2SO_4 ilavesi ile pH ayarı

%1,25, %2,5 ve %5 lik kitosan/silika arojel çözeltileri iyice çözüldükten sonra seyreltik NH_3 çözeltilisi ile pH 5,15 civarında jelleşme oluşumu sağlanmıştır (Şekil 15).



Şekil 16. %1,25, %2,5 ve %5'lik kitosan/silika arojel



Şekil 17. %1,25 kitosan içeren silika arojel



Şekil 18. %2,5 kitosan içeren silika aerojel

3 farklı konsantrasyonda hazırlanan (Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18) jeller liyofilizatörde kurumaya bırakılmıştır. İlave %2,5'lik kitosan içeren silika aerojel etüvde kurutulmuştur.

2.2. Kitosan/Silika Aerojel'in Karakterizasyon Analizi

Kurutma işlemi sonrası elde edilen gözenekli katının adsorplayıcı olarak kullanımını belirlemek amacıyla Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde BET yüzey alanı analizi yapılmıştır. Quantachrome Quadrasorb SI cihazı kullanılmıştır. Bu cihaz ile Brunauer, Emmet ve Teller (BET) methoduyla 77 °K'deki sıvı azot ortamında, azot (N₂) gazı adsorpsiyonu tekniğine dayalı olarak yüzey alanı ve gözeneklilik ölçümü yapılmaktadır. Analiz sonuçlarında tek ve çok noktalı BET yüzey alanı, toplam gözenek hacmi BJH gözenek boyutu dağılımı değerleri verilmektedir.

Farklı konsantrasyonlarda elde edilen gözenekli katıların yüzey alanı ve porozitesi yüksek olan malzemede silika ve kitosan makromolekülleri arasındaki olası etkileşimleri belirlemek için Fourier Transform Kızılötesi (FTIR) Spektroskopisi analizi yapılmıştır. İBB Avrupa Yakası Çevre Laboratuvar'ında Shimadzu IRT racer -100 Fourier Transform Infrared Spectrofotometer ATR Başlık (ATR-FT-IR) cihazı ile silika, kitosan ve elde ettiğimiz

kompozit malzemelerde bağlanma analizi yapılmıştır. Kullanılan cihaz 800-4000 nm dalga boyları arasında ölçüm yapmaktadır.

2.3. Farmasötiklerin HPLC-DAD Analizleri

Farmasötiklerin analizi için HP-1100 model HPLC cihazı kullanılmıştır. Bu cihazın beş farklı dalga boyunda analiz yapabilen UV-DAD dedektörü bulunmaktadır. Cihazda C18, 250×4,6 mm, 5µm kolon kullanılmıştır. Analiz süresi 65 dakikadır. Mobil faz akış hızı 1,2 ml/dk'dır. Mobil faz olarak asetonitril ve 25 mM potasyum dihidrojen fosfat kullanılarak gradient program çalışılmıştır. Kullanılan gradient program Tablo 1'de belirtilmiştir. 54-65 dk arasında yıkama işlemi ile program sonlandırılmıştır.

Tablo 1. HPLC-DAD gradient programı (Camacho-Munoz ve diğerleri (2009)'den alınmıştır).

Zaman (dk)	A Fazı (%) Asetonitril	B Fazı (%) 25 mM potasyum dihidrojen fosfat
0	5	95
13	18,5	81,5
37	50	50
39	45	55
44	45	55
54	95	5
65	95	5

Diklofenak, İbuprofen, Karbamazepin'in HPLC-DAD cihazındaki dalga boyları Camacho-Munoz ve diğerleri (2009)'nin çalışmalarında kullandıkları şekilde seçilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Farmasötiklerin HPLC-DAD cihazındaki dalga boyları (Camacho-Munoz ve diğerleri (2009)'den alınmıştır).

Farmasötik Etken Maddeler		DAD dedektör λabs(nm)
Antiinflamatuvarlar	Diklofenak	220
	İbuprofen	225
Antiepileptik	Karbamazepin	300

Konsantrasyonları bilinen Diklofenak, İbuprofen ve Karbamazepin içeren sentetik deniz suyuna 100 mg kitosan/silika aerjel bazlı nanokompozit malzeme ilave yapılmıştır. Seyreltik HNO₃ ile pH 5, 7 ve 8,5'e ayarlanarak başlangıçta, 30., 60., 90., 120., 150., 180. ve 210. dakikalarda farmasötiklerin konsanstrasyonlarına bakılmıştır. Her bir etken madde için % adsorplanan değer hesaplanmıştır.



3. BULGULAR

Sol-Jel yöntemiyle elde edilen %1,25, %2,5, %5'lik kitosan/silika aerojel nanokompozit maddelerde kitosan miktarı arttıkça jelleşme süresinin uzadığı tespit edilmiştir ve en hızlı jelleşme %1,25'lik çözeltide gözlemlenmiştir.

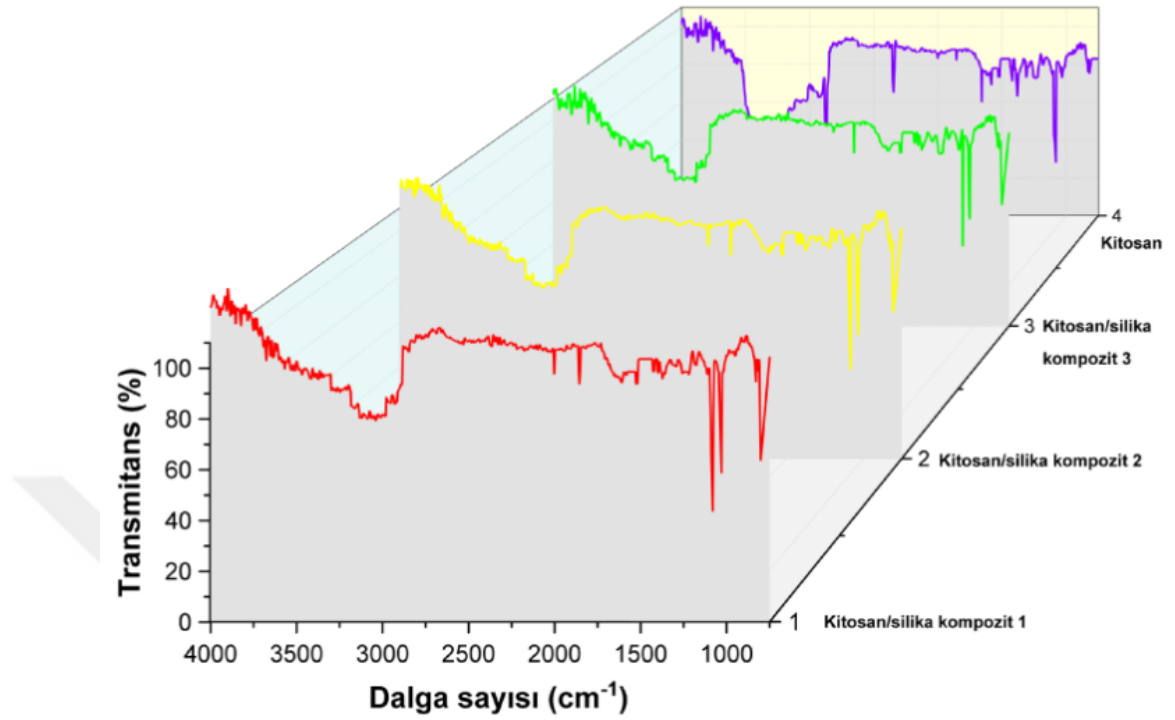
Liyofilizasyon işlemi ile kurutulmuş %1,25, %2,5, %5'lik kitosan/silika aerojel ile etüvde kurutulmuş %2,5'lik kitosan/silika aerojel'in BET analizi sonuçlarına göre karakterizasyonu Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. BET Analiz Sonuçları (karakterizasyon)

Kitosan/Silika Aerojel	BET (m ² /g) (toplam yüzey alanı)	BJH (m ² /g) (por içindeki alan)	Toplam Pore Hacmi (cc/g)	Por Çapı
%1,25	337	280	0,551	33
%2,5	343	310	0,581	34
%2,5 (etüv kurutma)	208	62	0,252	24
%5	210	105	0,302	25

Sonuçlar kurutma tekniğinin işe yaradığını net bir şekilde göstermektedir. Adsorpsiyon çalışmalarına %2,5'lik kitosan/silika aerojel ile devam edilmiştir. Kurutma tekniği olarak seçilen liyofilizatör ile kurutma suyu buz haline getirip hacim genişlemesi vasıtasıyla por çaplarını ve porun iç yüzey alanını genişletmiştir. BET ve BJH arasındaki fark, BJH por içersindeki yüzeylerin hacmi ve alanı verirken BET ise toplam yüzey alanı vermektedir. Bu nedenle BJH değeri toplam alanın büyük kısmını oluşturuyorsa malzemenin porozitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Tablo 3. deki sonuçlara göre %2,5 kitosan içeren ve liyofilize teknikle kurutulan malzemenin diğer malzemeler göre daha poroz olduğu görülmektedir.

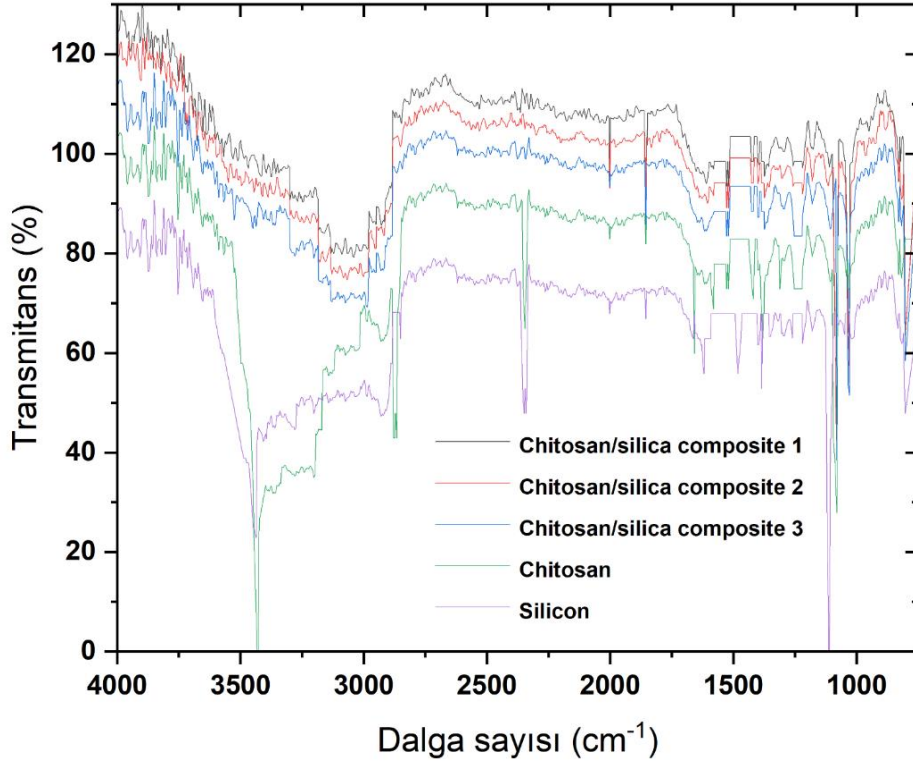
Kitosan/silika aerojel nanokompozit malzemedeki SiO₂ oluşumunu doğrulamak için kitosan (Şekil 19), silika (Şekil 20) ve sentezlenen kompozitler için FTIR spektrumları elde edilmiştir.



Şekil 19. Kitosan ve kitosan - silika kompozit malzemenin FT-IR spektrumları

Kitosanın FT-IR spektrumunda (Şekil 19) 3429 cm^{-1} 'deki bant karbon atomlarına bağlı hidroksi gruplarının O-H gerilme titreşimlerine karşılık gelir. C-H titreşimleri nedeniyle 2.800 ile 3000 cm^{-1} 'de yoğun adsorpsiyon bantları gözlenmiştir. 1580 cm^{-1} 'deki bant $-\text{NH}_2$ 'nin deformasyon titreşimlerine karşılık gelir; C-H eğilme titreşimleri için 1420 ve 1380 cm^{-1} , asimetric C-O-C germe titreşimleri için 1310 cm^{-1} ve CH-OH germe titreşimleri için 1080 cm^{-1} gözlenmiştir.

Sentezlenen %1,25'lik (Şekil 20), %2,5'lik (Şekil 20) ve %5'lik kompozitin FT-IR spektrumu (Şekil 20), kitosan spektrumu (Şekil 19) ile karşılaştırıldığında $-\text{NH}_2$ deformasyon titreşimlerinin 1528 cm^{-1} bandında bir kayma göstermiştir. 1100 cm^{-1} 'de yoğun bir absorban, Si-O-Si (siloksan) germe titreşimlerini temsil eder.



Şekil 20. Kitosan, silika ve kompozitlerinin FT-IR spektrumları

Şekil 20’de gösterilen IR spektroskopisinde Kitosan/silika kompozit-1 %1,25’i, Kitosan/silika kompozit-2 %2,5’i, Kitosan/silika kompozit-3 %5’i göstermektedir. Spektroskopi verileri kitosan polimeri varlığında Si-O-Si polimerik ağ oluşumu gerçeğini doğrulamaktadır. BET ve FTIR analizlerinden elde edilen veriler ile % 2,5’lik kitosan/silika aerojel nanokompozit, adsorban çalışmalarında kullanılmak üzere HPLC-DAD analizleri yapılmıştır.

3.1. Sentetik Deniz Suyunda Hazırlanan Farmasötiklerin Analizi

Sentetik deniz suyunda hazırlanan diklofenak, karbamazepin ve ibuprofen ilaç etken maddeleri HPLC cihazı ile başlangıçta analiz edilip konsantrasyon değerleri hesaplanmıştır. Karbamazepin değeri 180 mg/l, Diklofenak değeri 51 mg/l, İbuprofen değeri 201 mg/l olarak bulunmuştur.

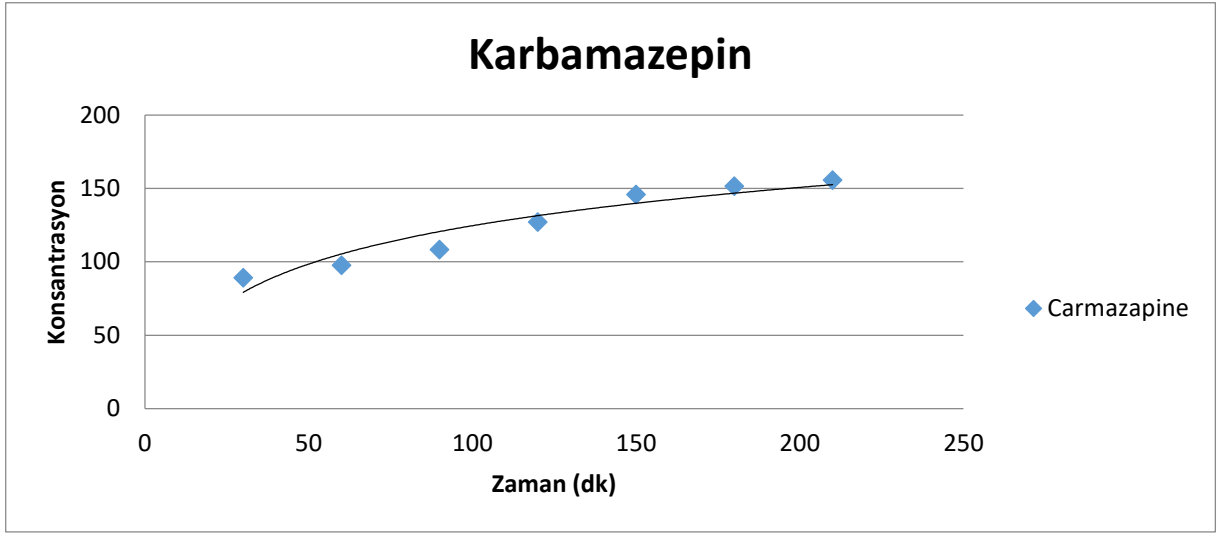
3.2. Sentetik Deniz Suyunda pH 5'te Adsorplayıcı Maddenin Etkileri

Farmasötik içeren sentetik deniz suyuna sentezlemiş olduğumuz %2,5 kitosan/silika nanokompozit maddeden 100 mg ilave ettikten sonra seyreltik HNO₃ ile pH değeri 5'e ayarlanarak sırası ile 30., 60., 90., 120., 150., 180. ve 210. dakikalarda HPLC okuması yapıp ilaç etken maddelerinin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

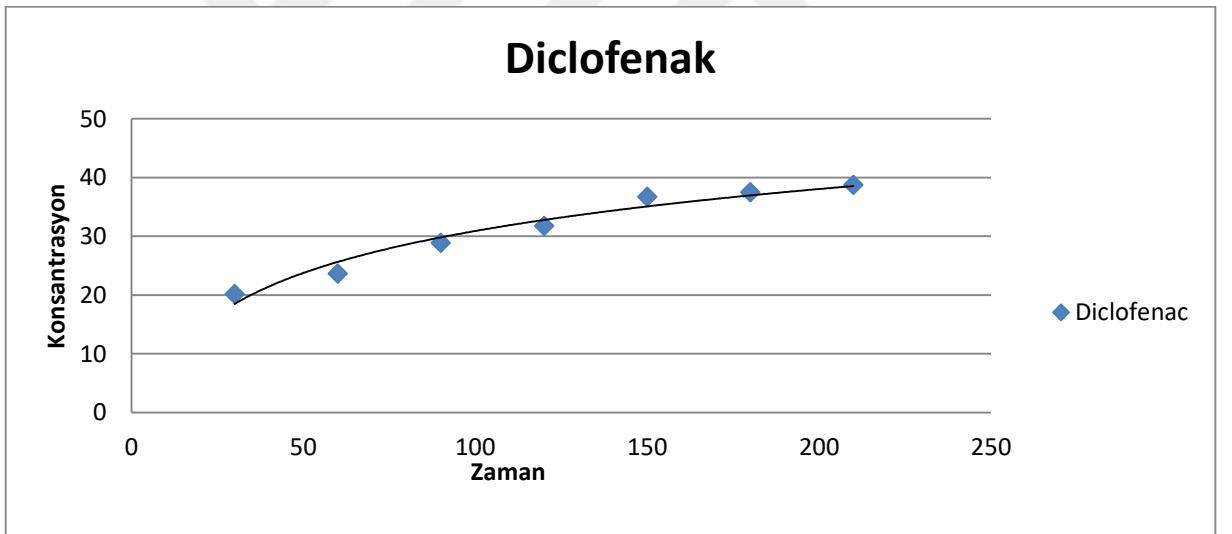
Tablo 4. pH 5'te ilaç etken maddelerin zamanla değişen konsantrasyonları (mg/l)

Dakika		Karbamazepin	Diklofenak	İbuprofen
Başlangıçta (0. dk)		180,00	51,00	201,00
pH5 Konsantrasyon(mg/l)	30.	90,75	30,86	114,01
	60.	82,30	27,35	78,83
	90.	71,57	22,11	53,07
	120.	52,94	19,25	46,84
	150.	34,04	14,29	42,71
	180.	28,36	13,54	37,76
	210.	24,27	12,29	37,00

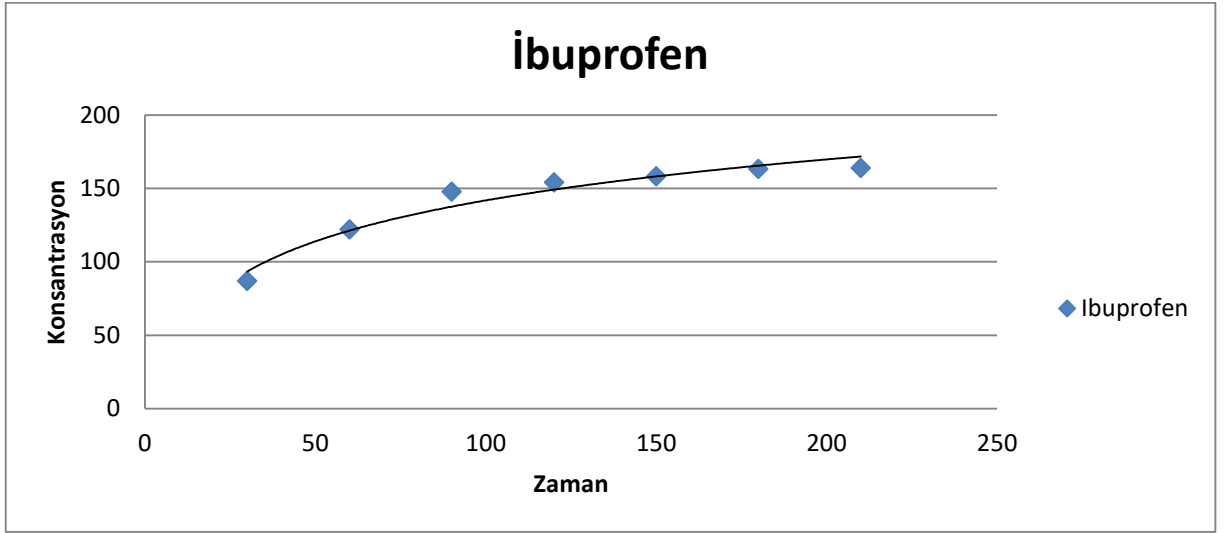
Tablo 4'te konsantrasyonların zaman içerisinde azaldığı gözlenmiştir. Sırası ile saptanan konsantrasyon değerlerinden başlangıç konsantrasyon değerleri çıkarılarak tutulan konsantrasyon değerleri Şekil 21-22-23'de verilmiştir.



Şekil 21. pH 5'te Karbamazepinin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği

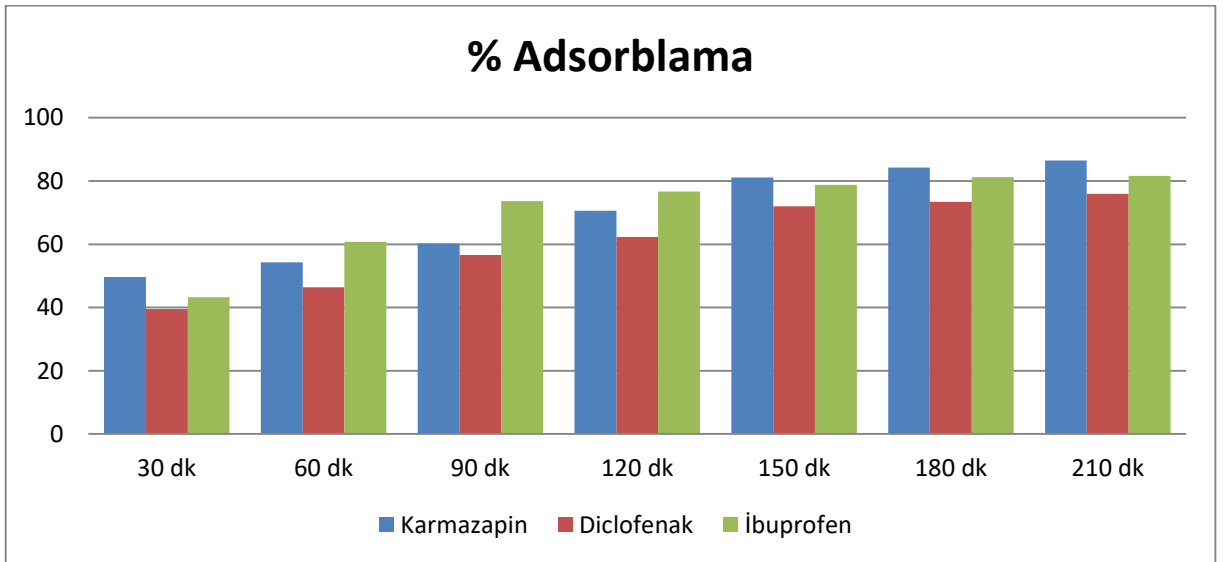


Şekil 22. pH 5'te Diklofenağın adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği



Şekil 23. pH 5'te İbuprofenin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği

Tutulan konsantrasyon değerlerinin zamanla arttığı gözlenmiştir. 210. dakikada tutulan miktar karbamazepin için 155,73 mg/l iken diklofenak için 38,71 mg/l, ibuprofen için 164,00 mg/l'dir. Bu değerler başlangıç konsantrasyonuna oldukça yakındır.



Şekil 24. pH 5'te adsorblanan ilaç etken maddelerinin yüzdesi

Şekil 24'te % olarak tutulan konsantrasyon değerleri görülmektedir. 210. dakikada karbamazepin %86,51 adsorplanırken, diklofenak %75,90 ve ibuprofen %81,59 adsorplanmıştır.

Şekil 24 incelendiğinde adsorbsiyon işleminin 150. dk dan itibaren lineerleştiğini görebiliriz. 3 ilaç etken maddenin adsorblama işleminin yakın olduğu görülmekle beraber en yüksek adsorblama karmazepinde gerçekleşmiştir. pH 5'te gram adsorban başına adsorblanan karmazepin 1,56 gram, diklofenak 0,39 gram, ibuprofen 1,64 gram olarak gerçekleşmiştir.

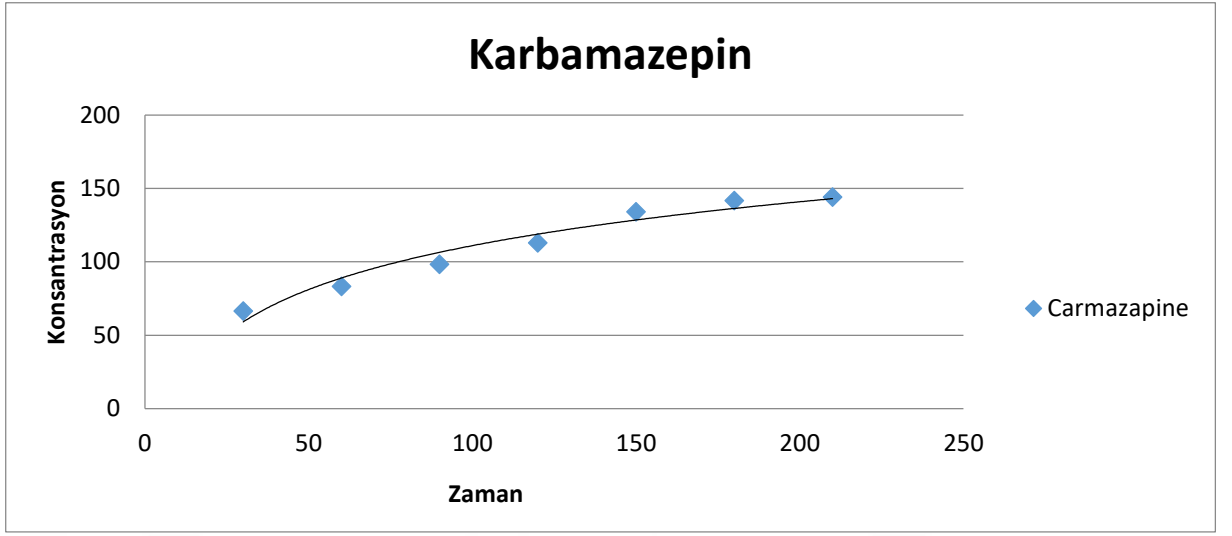
3.3. Sentetik Deniz Suyunda pH 7'de Adsorplayıcı Maddenin Etkileri

Farmasötik içeren sentetik deniz suyuna sentezlemiş olduğumuz %2,5 kitosan/silika nanokompozit maddeden 100 mg ilave ettikten sonra seyreltik HNO₃ ile pH değeri 7'ye ayarlanarak sırası ile 30., 60., 90., 120., 150., 180. ve 210. dakikalarda HPLC okuması yapıp ilaç etken maddelerinin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

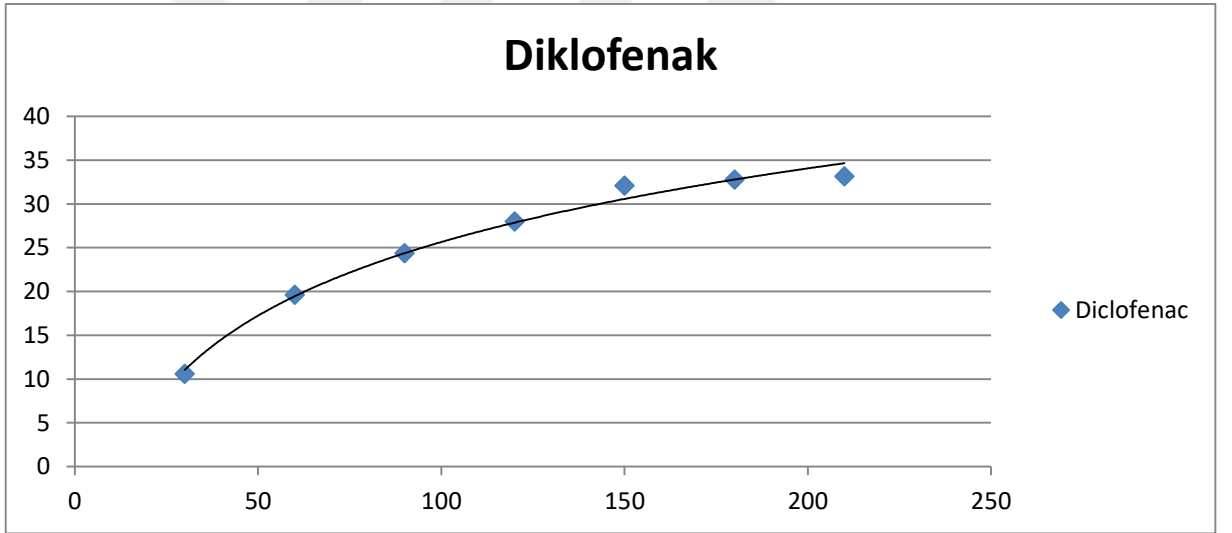
Tablo 5. pH 7'de ilaç etken maddelerin zamanla değişen konsantrasyonları (mg/l)

Dakika	Karbamazepin	Diklofenak	İbuprofen
Başlangıçta (0. dk)	180,00	51,00	201,00
pH7 Konsantrasyon(mg/l)	30.	113,43	40,40
	60.	96,80	31,36
	90.	81,67	26,60
	120.	66,97	23,00
	150.	45,81	18,90
	180.	38,25	18,18
	210.	35,86	17,83

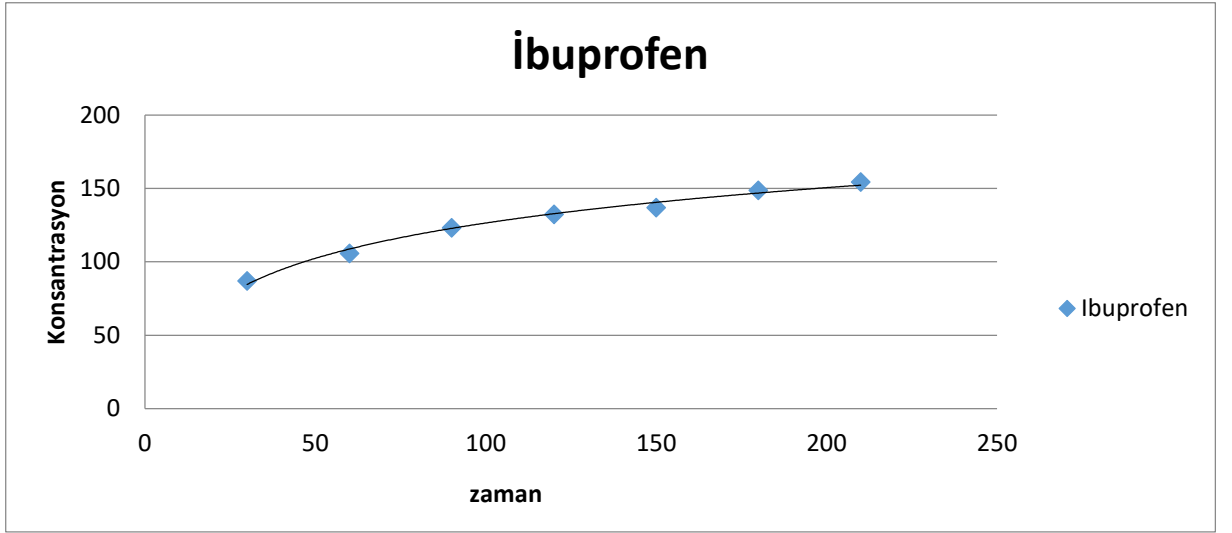
Tablo 5'te konsantrasyonların zaman içerisinde azaldığı gözlenmiştir. Bu pH'da adsorbsiyon işleminin gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Adsorblanan miktarlar Şekil 25-26-27'de gösterilmiştir.



Şekil 25. pH 7’de Karbamazepinin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği

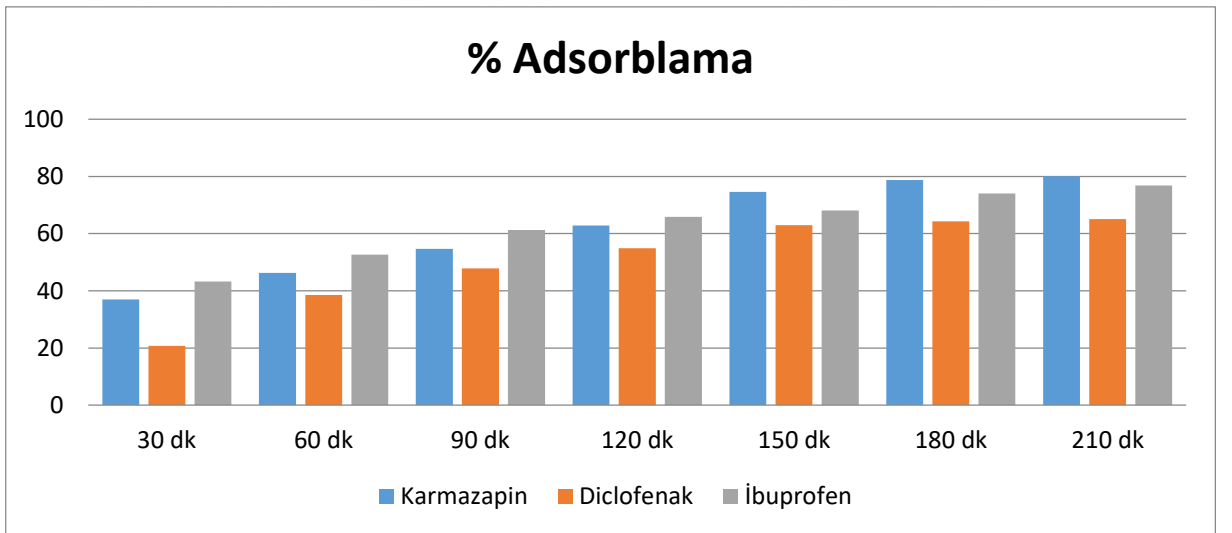


Şekil 26. pH 7’de Diklofenanın adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği



Şekil 27. pH 7’de İbuprofenin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği

Tutulan konsantrasyon değerlerinin zamanla arttığı gözlenmiştir. 210. dakikada tutulan miktar karbamazepin için 144,14 mg/l iken diklofenak için 33,17 mg/l, ibuprofen için 154,45 mg/l’dir. Bu değerler başlangıç konsantrasyonuna oldukça yakındır (Şekil26-27-28).



Şekil 28. pH 7’de adsorblanan ilaç etken maddelerinin yüzdesi

Şekil 28’de % olarak tutulan konsantrasyon değerleri görülmektedir. 210.dakikada karbamazepin %80,08 adsorplanırken, diklofenak %65,04 ve ibuprofen %76,84 adsorplanmıştır.

Şekil 28 incelendiğinde adsorbsiyon işleminin 150. dakikadan itibaren lineerleştiğini görebiliriz 3 ilaç etken maddenin adsorblama işleminin yakın olduğu görülmekle beraber en yüksek adsorblama karmazepinde gerçekleşmiştir. pH 7’de gram adsorban başına adsorblanan karmazepin 1,44 gram, diklofenak 0,33 gram, ibuprofen 1,54 gram olarak gerçekleşmiştir.

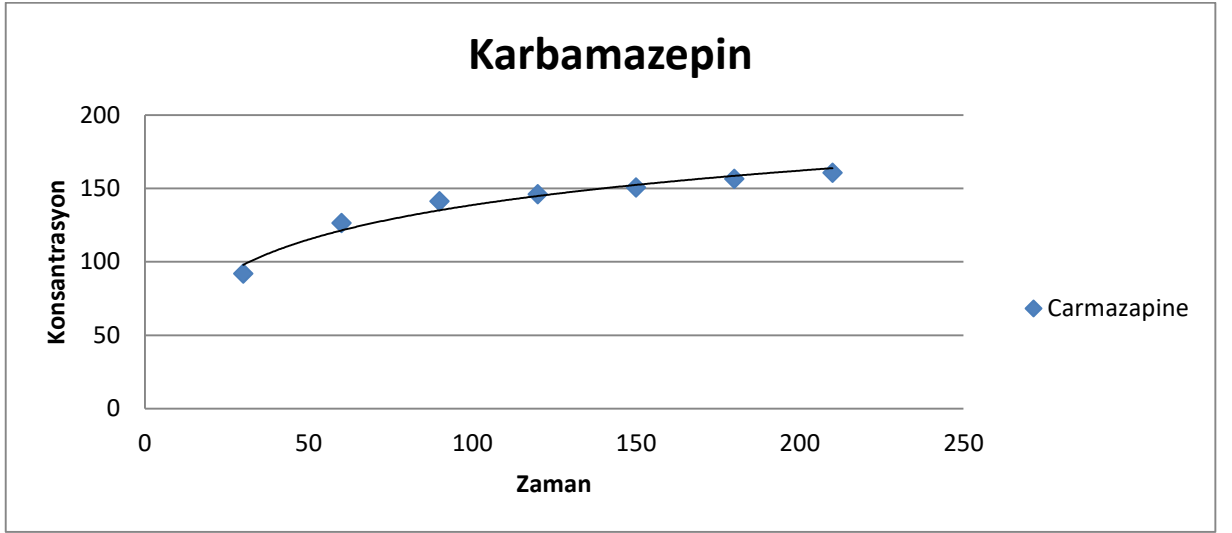
3.4. Sentetik Deniz Suyunda pH 8,5’te Adsorplayıcı Maddelerin Etkileri

Farmasötik içeren sentetik deniz suyuna sentezlemiş olduğumuz %2,5 kitosan/silika nanokompozit maddeden 100 mg ilave ettikten sonra seyreltik HNO₃ ile pH değeri 8,5’e ayarlanarak sırası ile 30., 60., 90., 120., 150., 180. ve 210. dakikalarda HPLC okuması yapıp ilaç etken maddelerinin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

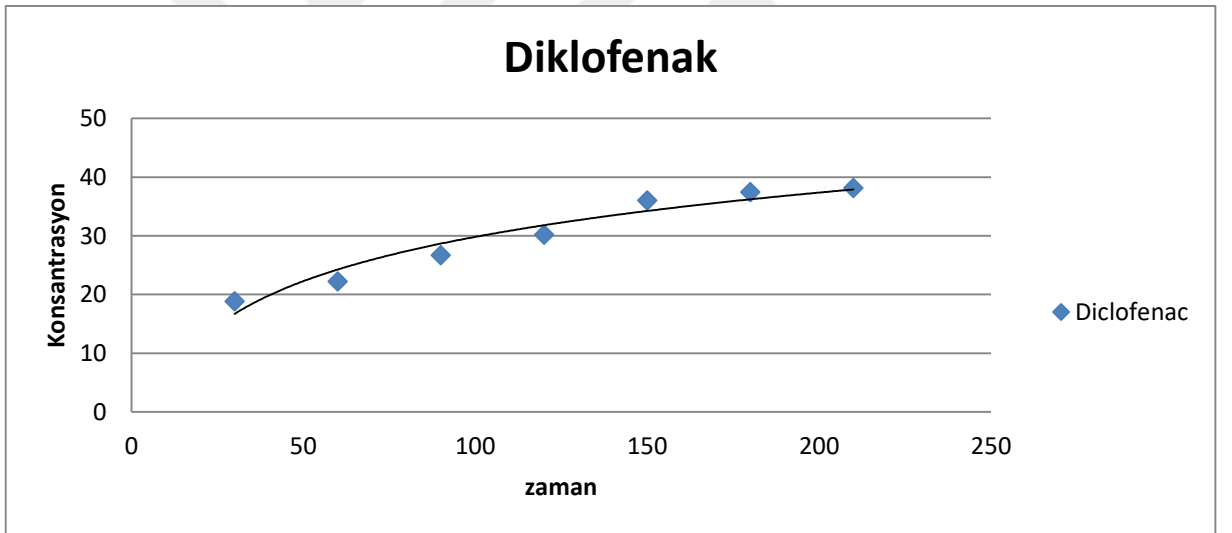
Tablo 6. pH 8,5’te ilaç etken maddelerin zamanla değişen konsantrasyonları (mg/l)

Dakika	Karbamazepin	Diklofenak	İbuprofen	
Başlangıçta (0. dk)	180,00	51,00	201,00	
pH 8,5 Konsantrasyon(mg/l)	30.	88,02	32,12	90,89
	60.	53,56	28,72	72,61
	90.	38,67	24,25	47,10
	120.	33,84	20,77	43,15
	150.	29,28	14,97	33,23
	180.	23,35	13,54	26,24
	210.	19,36	12,82	24,56

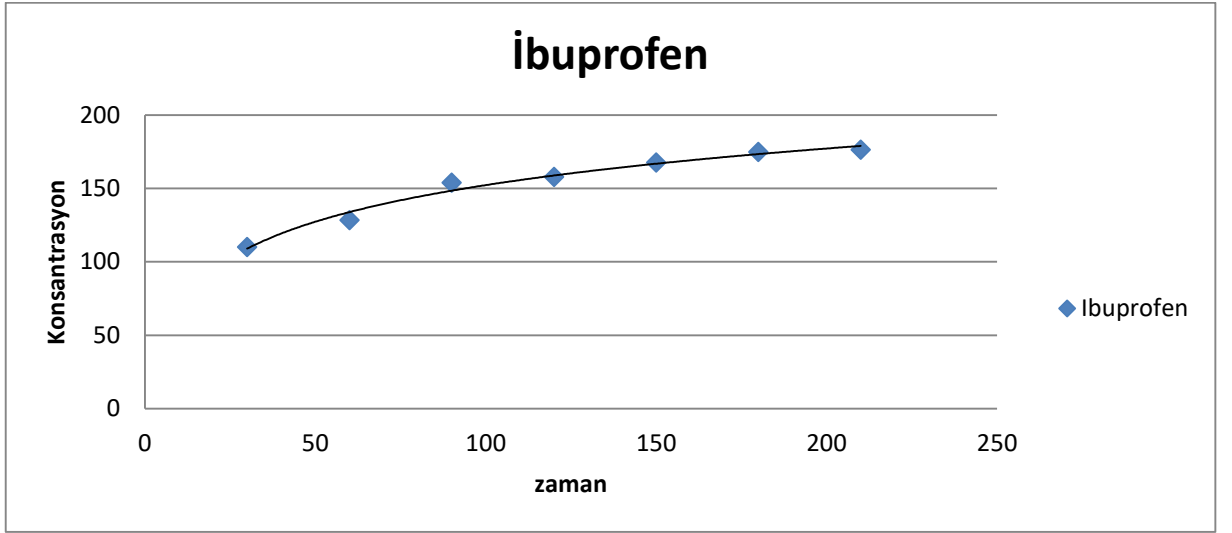
Tablo 6’ da konsantrasyonların zaman içerisinde azaldığı gözlenmiştir. Sırası ile saptanan konsantrasyon değerlerinden başlangıç konsantrasyon değerleri çıkarılarak tutulan konsantrasyon değerleri bulunmuştur. Bu değerler aşağıda grafiğe geçirilmiştir (Şekil 29-30-31).



Şekil 29. pH 8,5'te Karbamazepinin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği

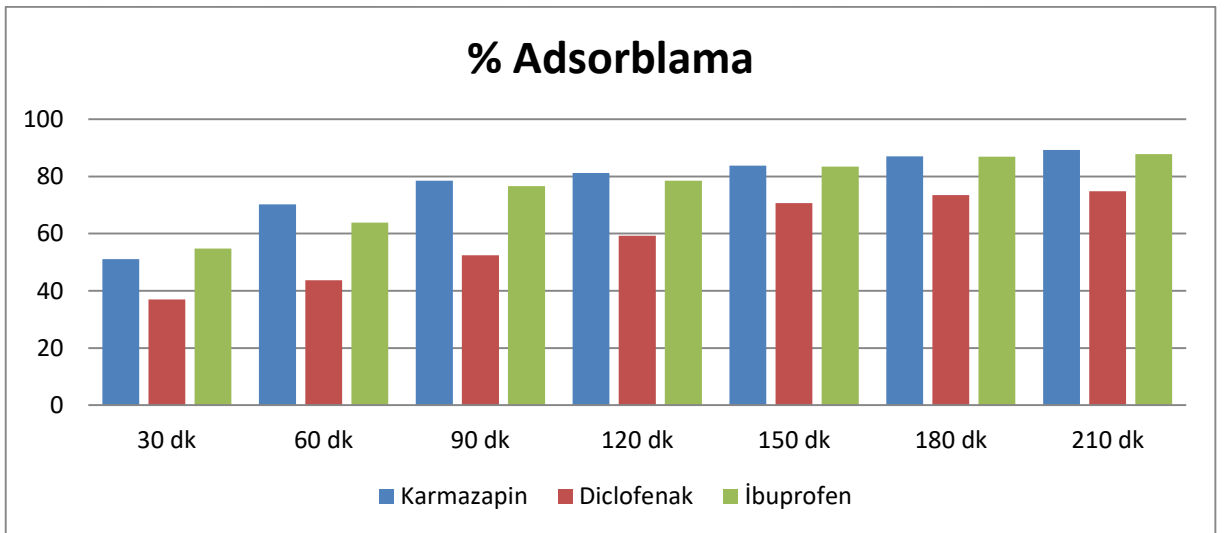


Şekil 30. pH 8,5'te Diklofenanın adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği



Şekil 31. pH 8,5' te İbuprofenin adsorban malzeme tarafından tutulma grafiği

Tutulan konsantrasyon değerlerinin zamanla arttığı gözlenmiştir. 210. dakikada tutulan miktar karbamazepin için 160,64 mg/l iken diklofenak için 38,1 mg/l, karbamazepin için 176,44 mg/l'dir. Bu değerler başlangıç konsantrasyonuna oldukça yakındır (Şekil 29-30-31).



Şekil 32. pH 8,5' te adsorblanan ilaç etken maddelerinin yüzdesi

Şekil 32'de % olarak tutulan konsantrasyon değerleri görülmektedir. 210. dakikada karbamazepin %89,25 adsorplanırken, diklofenak %74,85 ve ibuprofen %87,78 adsorplanmıştır.

Şekil 32 incelendiğinde adsorbsiyon işleminin 150. dakikadan itibaren lineerleştiğini görebiliriz 3 ilaç etken maddenin adsorblama işleminin yakın olduğu görülmekle beraber en yüksek adsorblama karmazepinde gerçekleşmiştir. pH 8,5'te gram adsorban başına adsorblanan karmazepin 1,61 gram, diklofenak 0,38 gram, ibuprofen 1,76 gram olarak gerçekleşmiştir.



4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde, suyun iyileştirilmesi için düşük maliyetli sorbentlerin geliştirilmesine büyük bir ilgi vardır. Düşük maliyetli sorbentlerin kullanımı, membran filtrasyonu veya iyon değişimi gibi pahalı yöntemlere bir alternatif haline gelmiştir. Son zamanlarda, polisakkaritler içeren daha ucuz ve daha etkili adsorbanların geliştirilmesi için çok sayıda yaklaşım incelenmiştir .

Doğal polisakkaritlerden kitinin bir türevi olan kitosan, adsorpsiyon prosesleri için çok önemli olan yüksek miktarda amino ve hidroksil gruplarına sahip olmaları nedeniyle su arıtımı için geliştirilen kompozitlerde organik bir bileşen olarak büyük ilgi görmektedir. Ayrıca kitosan, yüksek biyouyumluluk, yüzeye yüksek yapışma, geniş bir pH aralığı ve belirgin şelatlama özelliklerine sahiptir. Kitosanın boyalara, organik kirleticilere ve bazı toksik iyonlara karşı etkili bir biyoadsorban olduğu kanıtlanmıştır (Chassary ve diğerleri, 2009; Ma ve diğerleri, 2009)

Sol-Jel yöntemiyle elde edilen %1,25, %2,5, %5'lik kitosan/silika aerojel nanokompozit maddelerde kitosan miktarı arttıkça jelleşme süresinin uzadığı tespit edilmiştir ve en hızlı jelleşme %1,25'lik çözeltide gözlemlenmiştir. Liyofilizasyon işlemi sonrası kurutulan kompozitler ile BET analizi yapılarak toplam yüzey alanı, por içindeki alan, toplam pore hacmi ve por çapları hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar kurutma işleminin başarılı şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. %2,5'lik kitosan/silika aerojel nanokompozit malzemede toplam yüzey alanı 343 m²/g, por içindeki alan 310 m²/g, toplam por hacmi 0,581 cc/g ve por çapı 34 olarak tespit edilmiş olup sentezlenen diğer kompozit malzemelere göre en iyi sonuca sahiptir. Bunun sebebi ise suyun katı buz formunda hacminin genişleyerek daha yüksek por hacmi ve yüzey alanı sağlamasıdır.

Kitosan/silika aerojel nanokompozit malzemede SiO₂ oluşumunu doğrulamak için kitosan, silika ve sentezlenen kompozitler için FTIR spektrumları elde edilmiştir. Şekil 20'de sentezlenen kompozit malzemelerin transmittans ve dalga sayısı verilerine göre kromatogram sonuçları gösterilmiştir. Sentezi yapılan üç ayrı kompozit malzemede kitosan polimeri varlığında Si-O-Si polimerik ağ oluşumu gerçeği doğrulanmıştır. Si-O-kitosan bağlanmasının optimum gözlemlendiği spektrum verisi kitosan/silika kompozit 2 yani %2,5'lik kompozit malzemeye aittir. Optimum kitosan miktarının %2,5 ile sınırlı kalmasının gerekliliği tespit

edilmiştir. Daha yüksek miktarlarda reaksiyon oluşmasını kitosanın çözünürlüğü sınırladığı düşünülmektedir.

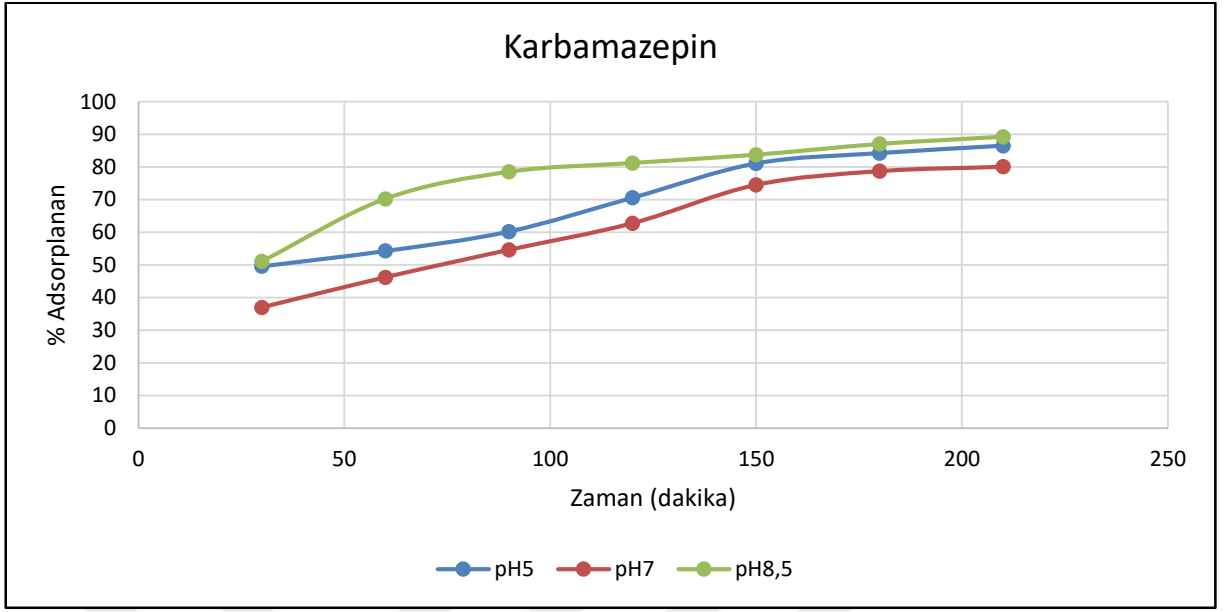
Hem BET hem de FTIR sonuçlarına göre sentezi yapılan en başarılı kompozit malzeme %2,5'lik kitosan/silika aerogeldir. Bu sebeple sentetik deniz suyunda adsorban malzeme olarak kullanımına devam edilmiştir. Adsorbsiyon çalışmaları 3 farklı pH'larda yapılmıştır.

4.1. Karbamazepin'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % Adsorplanma Değerleri

Konsantrasyonu bilinen karbamazepin ilaç etken maddesini içeren deniz suyuna, sentezlediğimiz adsorplayıcı kitosan/silika aerogel nanokompozit maddeden 100 mg ilave edilerek üç farklı pH değerinde zamana karşı değişim incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 7'de yer almaktadır. pH 8,5'te adsorplayıcı etkinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 33).

Tablo 7. Karbamazepin'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % adsorplanma değerleri

Dakika	% Adsorplanma Değeri		
	pH5	pH7	pH8,5
30	49,59	36,98	51,10
60	54,28	46,22	70,24
90	60,24	54,63	78,52
120	70,59	62,79	81,20
150	81,09	74,55	83,73
180	84,24	78,75	87,03
210	86,51	80,08	89,25



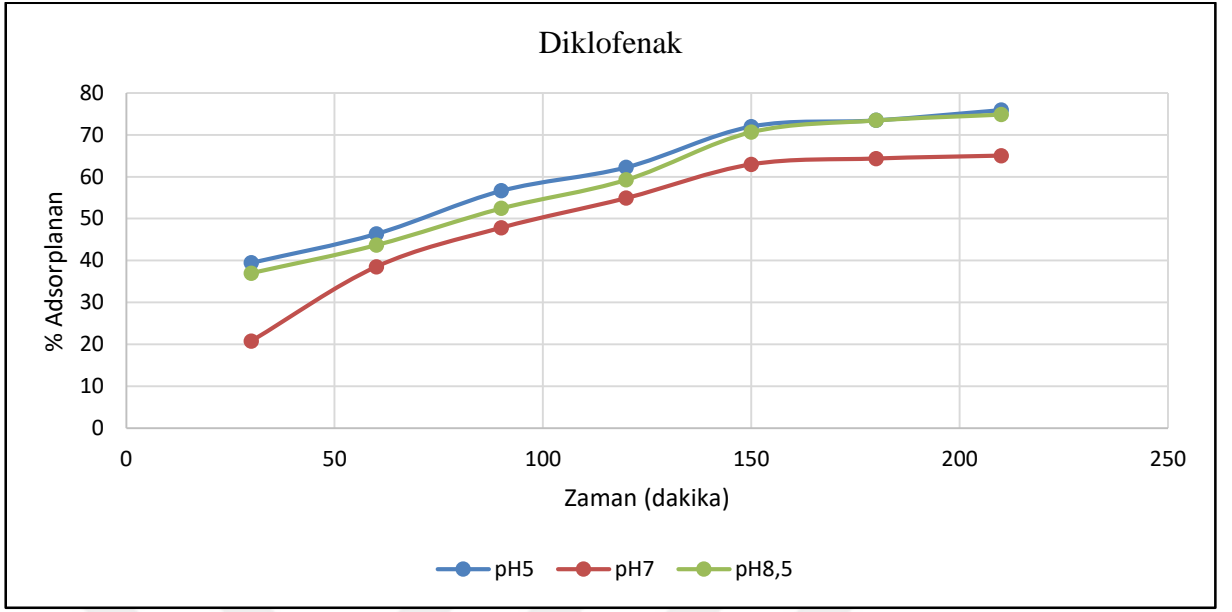
Şekil 33. Karbamazepin'in değişen pH koşullarında zaman karşı % adsorplanması

4.2. Diklofenak'ın pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % Adsorplanma Değerleri

Konsantrasyonu bilinen diklofenak ilaç etken maddesini içeren deniz suyuna, sentezlediğimiz adsorplayıcı kitosan/silika aerjel nanokompozit maddeden 100 mg ilave edilerek üç farklı pH değerinde zamana karşı değişim incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 14'te yer almaktadır. pH 5'te adsorplayıcı etkinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 34).

Tablo 8. Diklofenak'ın pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % adsorplanma değerleri

Dakika	% Adsorplanma Değeri		
	pH5	pH7	pH8,5
30	39,48	20,79	37,01
60	46,38	38,52	43,69
90	56,65	47,84	52,45
120	62,25	54,90	59,27
150	71,98	62,95	70,65
180	73,45	64,35	73,45
210	75,90	65,04	74,85



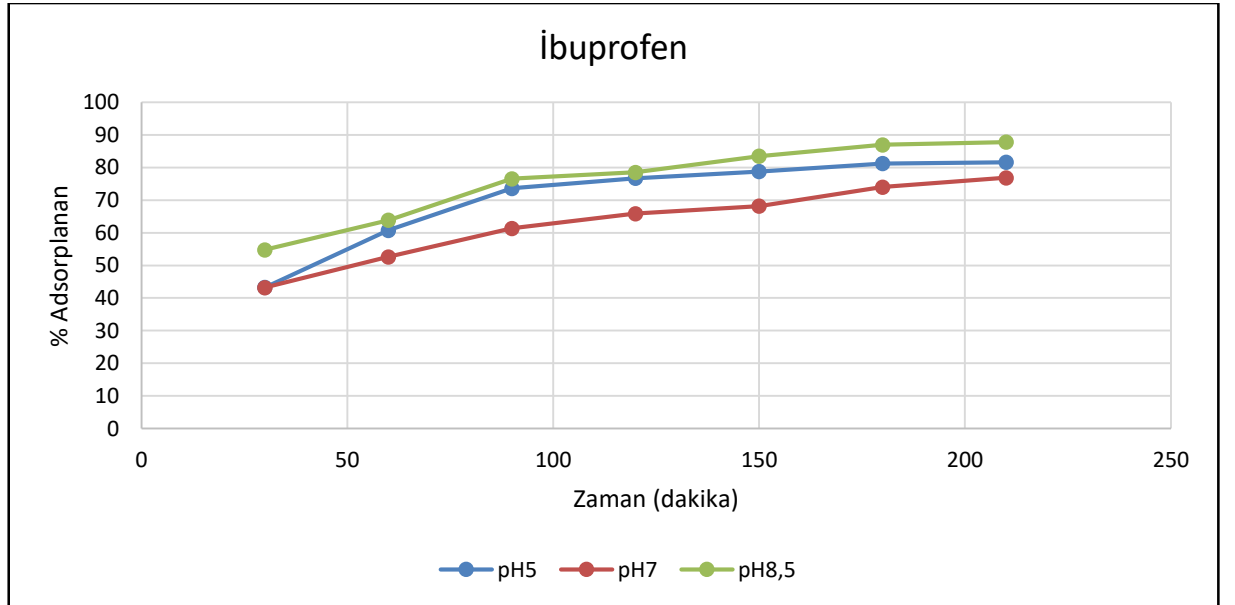
Şekil 34. Diklofenak'ın değişen pH koşullarında zaman karşı % adsorplanma

4.3. İbuprofen'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % Adsorplanma Değerleri

Konsantrasyonu bilinen ibuprofen ilaç etken maddesini içeren deniz suyuna, sentezlediğimiz adsorplayıcı kitosan/silika aerjel nanokompozit maddeden 100 mg ilave edilerek üç farklı pH değerinde zamana karşı değişim incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 9'da yer almaktadır. pH 8,5'ta adsorplayıcı etkinin yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 35).

Tablo 8. İbuprofen'in pH 5, pH 7 ve pH 8,5'te % adsorplanma değerleri

Dakika	% Adsorplanma Değeri		
	pH5	pH7	pH8,5
30	43,28	43,23	54,78
60	60,78	52,64	63,87
90	73,60	61,33	76,56
120	76,70	65,84	78,53
150	78,75	68,15	83,47
180	81,21	74,02	86,94
210	81,59	76,84	87,78



Şekil 36. İbuprofen'in değişen pH koşullarında zaman karşı % adsorplanması

4.4. Moleküler Düzeyde Adsorbsiyon Mekanizmasının Aydınlatılması

Konvansiyonel arıtma proseslerinin yanı sıra koagülasyon-flokülasyon, aktif karbon adsorpsiyonu, ileri oksidasyon prosesleri, membran prosesleri ve membran biyoreaktör mikrokirleticilerden olan farmasötiklerin arıtılması için kullanılmaktadır. Bu arıtma teknikleri arasında ileri oksidasyon ve membran sistemleri farmasötiklerin arıtımında oldukça verimli olmakla birlikte, yeni yan ürün veya metabolitlerin oluşumuyla daha yüksek işletme maliyetlerine neden olan dezavantajlar oluşturmaktadır. Hem mikrokirleticilerin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlayan hem de yan ürün oluşumunu engelleyen çevre dostu, düşük maliyetli arıtım yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Literatürde farmasötiklerin giderimi ile ilgili kitosan bazlı malzemelerin kullanılmasına yönelik bir çalışma olmamakla birlikte, farklı arıtım yöntemlerin yer aldığı araştırmalar bulunmaktadır.

Suarez ve diğerleri (2009), hastane atık sularının ön arıtımı için koagülasyon-flokülasyon yöntemi kullanmış ve karbamazepin için %45, diklofenak için %46, ibuprofen için %23 uzaklaştırma verimi elde etmiştir.

Kovalova ve diğerleri (2013), hastane atık sularında 56 farklı organik mikrokirletici için 3 farklı arıtma yöntemi (aktif karbon, ozon ve UV) ile farklı dozajlar kullanarak arıtım verimliliklerini tespit etmiş ve birbirleriyle karşılaştırmıştır. Aktif karbon yönteminde karbamazepin için %98-100 aralığında, diklofenak için %96-99 aralığında; ozon yönteminde karbamazepin için %99, diklofenak için %100; UV yönteminde karbamazepin için %1, diklofenak için %47-98 aralığında uzaklaştırma verimi elde etmiştir.

Özdemir (2015), İstanbul'da yer alan biyolojik atık su arıtma tesisinde ve laboratuvar ortamındaki anoksik reaktörlerde diklofenanın giderim çalışması yapmıştır. Atık su arıtma tesisi giriş akımından mevsimsel olarak alınan numunelerde en yüksek diklofenak gideriminin %65 ile yaz mevsiminde olduğu tespit edilmiştir. Laboratuvar ölçekli çalışmasında ise giderimin %2 ile %19 arasında olduğu, bu sebeple anoksik koşulların giderimde herhangi bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

Akbulut (2020), fenton ve foto fenton prosesi ile diklofenak giderim çalışması yapmıştır. Fenton prosesinde kullandığı Fe_2SO_4 için optimum dozun 250 mg/l olduğu ve diklofenak gideriminde %82 verim elde edildiği, H_2O_2 için optimum dozun 300 mg/l olduğu ve diklofenak gideriminde %87 verim elde edildiği görülmüştür. Foto-Fenton prosesinde

kullandığı Fe_2SO_4 için optimum dozun 200 mg/l olduğu ve diklofenak gideriminde %83 verim elde edildiği, H_2O_2 için optimum dozun 200 mg/l olduğu ve diklofenak gideriminde %90 verim elde edildiği görülmüştür.

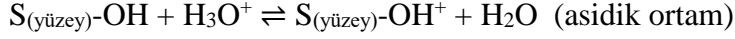
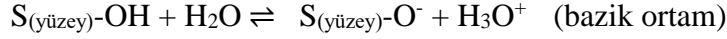
Altın (2020), konsantrasyonu bilinen diklofenak çözeltisi hazırlanarak ileri arıtım yöntemlerinden UV ve kombinasyonları kullanılmıştır. Tek başına UV proses uygulamasında diklofenak gideriminde %55,22 verim elde edilmiştir. UV/ H_2O_2 prosesinde 200, 400, 800 mg/l H_2O_2 konsantrasyonunda optimum giderimde sırasıyla 60, 40, 50. dakikada %100 verim elde edilmiştir. UV/ TiO_2 ve UV/ ZnO proseslerinde optimum konsantrasyon 240 mg/l'de 60. dakikada, 320 mg/l'de 50. Dakikada diklofenak gideriminde %100 verim elde edilmiştir. Tüm prosesler için yüksek giderim verimi elde edilmesine rağmen UV/ TiO_2 prosesinin maliyetinin diğerlerinden çok yüksek olup ekonomik ve kolay temin edilmesi sebebiyle UV/ H_2O_2 prosesinin en etkin yöntem olduğu tespit edilmiştir.

Genel olarak, organik kirleticilerin katılara adsorpsiyonu veya absorpsiyonu (oktanol-su dağılım katsayısı ($\log K_{ow}$), iyon değişimi, kompleksleşme ve hidrojen bağı gibi çeşitli özellikler ile belirlenmektedir. Yüksek molekül ağırlıklı ve yüksek oktanol-su dağılım katsayısı ($\log K_{ow} > 5$) olan kirletici maddeler organik içeriği yüksek olan materyellerde emilebilir ya da yüzeyden tutunabilirler (Pal ve diğerleri, 2010). Öte yandan, düşük $\log K_{ow} < 2,5$ olan bileşikler de aksine zayıf tutunma özelliğine sahiptirler (Momplat ve diğerleri, 2009). Bu çalışmada araştırılan farmasötik ve hormonların $\log K_{ow}$ değerleri 3-4,8 arasında değişmektedir. Bu durumda bu bileşiklerin sudan adsorbana hidrofobik etkiyle geçişi sınırlıdır. Adsorpsiyona katkı daha çok elektrostatik etkileşimler vasıtasıyla olması beklendiğinden pKa değerleri önem arz etmektedir. Bu nedenle asidik, nötr ve bazik ortamları temsilen 3 farklı pH değerinde adsorpsiyon çalışmaları yapılmıştır.

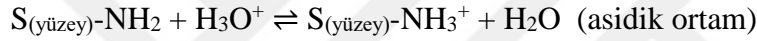
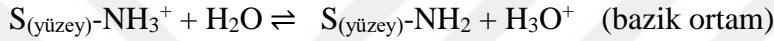
Adsorban malzememizi incelediğimizde yapıda pH' dan etkilenecek 2 ana fonksiyonel grup bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi -OH diğeri ise $-\text{NH}_2$ gruplarıdır.

Reaktif silanol gruplarının (Si-OH), H^+/OH^- ile kimyasal reaksiyonlarının silika için birincil yüzey yükleme mekanizması olduğu düşünülmektedir. Yüzey proton reaksiyonlarının modellenmesinde en popüler yaklaşımlardan biri yüzey kompleks oluşturma modelleri olmuştur (Lowe ve diğerleri, 2015). Silika yüzeyi $\text{pH}=2$ üzerine çıktığında, gittikçe negatif yüklenmektedir (Bousse ve diğerleri, 1991). Lowe ve diğerleri (2015) tarafından yapılan

çalışmada silika yüzey atomları aşağıdaki denklemlere göre ayrışabilen veya protonlaşabilen nötr bir oksit olarak bulunduğu gösterilmiştir.



Buradan da anlaşılacağı üzere çalışılan pH' larda kompozit malzememizdeki –OH grupları negatif yüklüdür. Bu durum çalışılan pH' lardaki farmasotiklerin pozitif yüklenmesi halinde bu uç gruplar sayesinde adsorbsiyona uğrayacağı açıktır.



Reaktif amin gruplarının (R-NH₂), H⁺/OH⁻ ile kimyasal proton alış verişi amin bileşiklerinin pKa sı ile doğrudan ilgilidir. Aminlerin pKa'sı 10 civarında olduğu bilinmektedir. Eğer ortamın pH'sı 10 un üzerinde ise bazik ortamdaki reaksiyon gibi aminler lewis asidi gibi eğer pH 10 nun altında ise de lewis bazı gibi davranacaktır.

Burdan da anlaşılacağı üzere adsorbsiyon çalışmalarının gerçekleştirildiği çalışılan pH larda kompozit malzememizdeki –NH₂ grupları pozitif yüklüdür. Bu durum çalışılan pH lardaki farmasotiklerin negatif yüklenmesi halinde bu uç gruplar sayesinde adsorbsiyona uğrayacağı açıktır.

Diklofenak ve İbuprofen hidrofildir, yani suda çözünür asidik bir farmosotiktlerdir. pKa değerleri yaklaşık 4,5 civarındadır. Çalışılan pH' larda pH 5 dışında kuvvetli bir şekilde negatif yüklüdür. Bu durumda kompozitimizin amin uçları tarafından çekilmiş pH 5' te ise zayıf negatif veya kısmen pozitif yüklü olduğundan her iki uç grup yani hidroksil ve aminler tarafından adsorbsiyonu sağlanmıştır.

Kompozit malzememizin negatif ve pozitif yapıları değişen pH' larda taşımaları adsorbsiyon ve kirlilik gideriminde önemli bir avantajdır. Bu nedenle her iki malzemenin aerjel ve kitosanın ayrı ayrı kullanılması bu avantajı sağlamayacağından bu iki malzemenin

kompozit kullanımı asidik ve bazik farmosotiklerin kullanımında önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Karbamazepin pK_a değeri 13,9 olan hidrofobik bir bileşiktir, bu sebeple hidrofobik adsorpsiyon mekanizmalarını daha baskın olduğu düşünülebilir. Elektriksel yük açısından çalışılan pH değerlerinde karbamazepin pozitif yüklü olduğundan $S_{(yüzey)}-O^-$ uç grupları ile elektrostatik etkileşimi ile de adsorbe olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak tez çalışması kapsamında geliştirilen çevre dostu yerli-yeni kompozit kurutma tekniği ile yüksek porzite ve yüzey alanına sahip olmuş, çapraz bağ yapısı ile asidik, bazik ve tuzlu ortama direnç kazanmış ve barındırdığı gruplar ile her türlü yüklü maddeleri adsorbe etme kapasitesine sahip yüksek özellikli bir malzemedir. Ayrıca Kitosan esaslı başka bir deyişle biyo bazlı bir malzeme de olduğundan kullanım ömründen sonra da bertarafı çevre açısından risk teşkil etmeyecektir. Bu özelliği ile de Ulusal ve Uluslararası literatürde farmasötiklerin gideriminde ilk defa kullanılan bir arıtım tekniğidir. Yine Ülkemizin de taraf olduğu “ *Yeşil Mutabakat*” kapsamında Çevre Atık Yönetimine Yönelik Yenilikçi Uygulamalar, Arıtılmış Atık Su Kullanımına Yönelik Uygulamalar ve İçme Suyu Kaynaklarında Endokrin Bozucu Kimyasalların Azaltılmasına Yönelik Uygulamalar öncelikli Ar-Ge ve Yenilikçi çalışmalar arasında yer almaktadır. Bu nedenle bu tip adsorban malzemelerin geliştirilmesi hem çevre açısından hem de mikrokirleticilerin giderimi açısından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Akbulut, A. (2020). Diklofenak İçeren Atıksuların Arıtımında Fenton Proseslerinin Uygulanması (Yüksek Lisans Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Alder, A.C., Bruchet, A., Carballa, M., Clara, M., Joss, A., Löffler, D., Mc Ardell, C.S., Miksch, K., Omil, F., Tuhkanen, T., Ternes, T.A., (2006). Consumption and Occurrence. T.A. Ternes, A. Joss (Eds.), Human Pharmaceuticals (s. 15-54). London: IWA Publishing.
- Altın, S.H. (2020). Diklofenak İçeren Atıksuyun Fotokimyasal İleri Oksidasyon Prosesleri ile Arıtılabilirliğinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). On Dokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Atkins, P. (1999). Physical Chemistry. London: Oxford University Press.
- Bousse, L., Mostarshed, S., Van Der Shoot, B., de Rooij, N.F., Gimmel, P., Göpel, W. (1991). Zeta potential measurements of Ta₂O₅ and SiO₂ thin films. Journal of Colloid and Interface Science, 147 (1), 22-32.
- Camacho-Munoz, D., Martin, J., Santos, J.L. Aparicio, I., Alonso, E. (2009). An Affordable Method for the Simultaneous Determination of the Most Studied Pharmaceutical Compounds as Wastewater and Surface Water Pollutants. Journal of Separation Science, 32, 3064-3073.
- Chassary, P., Vincent, T., Guibal, E. (2004). Metal Anion Sorption on Chitosan and Derivative Materials: a Strategy for Polymer Modification and Optimum Use. Reactive and Functional Polymers, 60, 137-149.
- Corre, K.S.L., Ort, C., Kateley, D., Allen, B., Escher, B.I., Keller, J., (2012). Consumption-Based Approach for Assessing the Contribution of Hospitals Towards the Load of Pharmaceutical Residues in Municipal Wastewater. Environment International, 45, 99-111.
- Council of Europe, European Pharmacopoeia Commission, (2010). European Pharmacopoeia. Strasbourg: Council Of Europe: European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare.
- De la Cruz, N., Esquius, L., Grandjean, D., Magnet, A., Tungler, A., de Alencastro, L.F., Pulgarín, C. (2013). Degradation of Emergent Contaminants by UV, UV/H₂O₂ and Neutral Photo-Fenton at Pilot Scale in a Domestic Wastewater Treatment Plant. Water Research, 47, 5836-5845.
- Demir, E., Yalçın, H. (2014). Adsorbentler: Sınıflandırma, Özellikler, Kullanım ve Öngörüler. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 7 (2), 70-79.
- Dorcheh, A.S., Abbasi, M.H. (2008). Silica Aerogel; Synthesis, Properties and Characterization. Journal of Materials Processing Technology, 199 (1-3), 10-26.
- Dutta, P.K., Dutta, J., Tripathi, V.S. (2004). Chitin and Chitosan: Chemistry, Properties and Applications. Journal of Scientific Industrial Research, 63, 20-31.
- Ersoy, N. (2020). Haliç'te Su, Biota ve Sedimentte Farmasötik ve Hormon Dağılımlarının İncelenmesi (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, İstanbul.

- Heberer, T.H., Stan, H.J. (1997). Determination of Clofibric Acid and N-(phenylsulfonyl)-Sarcosine in Sewage, River and Drinking Water. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 67, 113-124.
- Hüsing, N., Schubert, U. (1998). Aerogels-Airy Materials: Chemistry, Structure, and Properties. *Angewandte Chemie International Edition*, 37, 22-45
- İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS, 2018). Dünya İlaç Pazarı. Erişim Adresi: <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 24.02.2021).
- İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS, 2020). Türkiye ilaç pazarı. Erişim Adresi: <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 06.10.2021).
- İmamoğlu, Ö. (2011). Biyokontrolde Doğal Ürünlerin Kullanılması; Kitosan. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 68 (4), 215-222.
- Kovalova, L., Siegrist, H., von Gunten, U., Eugster, J., Hagenbuch, M., Wittmer, A., Moser, R., McArdell, C.S. (2013). Elimination of Micropollutants During Post-Treatment of Hospital Wastewater with Powdered Activated Carbon, Ozone, and UV. *Environmental Science&Technology*, 47 (149), 7899-7908.
- Kumar, M.N.V.R. (2000). A Review of Chitin and Chitosan Applications. *Reactive&Functional Polymers*, 46, 1-27.
- Kurita, K. (2006). Chitin and Chitosan: Functional Biopolymers from Marine Crustaceans. *Marine Biotechnology*, 8, 203-226.
- Laidler, K.J., Meiser, J.H. (1999). *Physical Chemistry*. New York: Houghton Mifflin Company.
- Li, W.C. (2014). Occurrence, Sources, and Fate of Pharmaceuticals in Aquatic Environment and Soil. *Environmental Pollution*, 187, 193-201.
- Lonappan, L., Brar, S.K., Das, R.K., Verma, M., Surampalli, R.Y. (2016). Diclofenac and Its Transformation Products: Environmental Occurrence and Toxicity-A Review. *Environment International*, 96, 127-138.
- Lowe, B.M., Skylaris, C.K., Green, N.G. (2015). Acid-base dissociation mechanisms and energetics at the silica–water interface: An activationless process. *Journal of Colloid and Interface Science*, 451, 231–244.
- Ma, F., Qu, R., Sun, C., Wang, C., Ji, C., Zhang, Y., Yin, P. (2009). Adsorption Behaviors of Hg(II) on Chitosan Functionalized by Amino-Terminated Hyperbranched Polyamidoamine Polymers. *J Hazard Mater*, 172, 792-801.
- Maldonado-Torres, S., Gurung, R., Rijal, H., Chan, A., Acharya, S., Rogelj, S., Piyasena, M., Rubasinghe, G. (2018). Fate, Transformation, and Toxicological Impacts of Pharmaceutical and Personal Care Products in Surface Waters. *Environmental Health Insights*, 12, 1-4.
- Mavragani, A., Sampri, A., Tsagarakis K.P. (2016). Quantifying the Online Behavior Towards Organic Micropollutants of the EU Watchlist: The Cases of Diclofenac & The Macrolide Antibiotics. *Procedia Engineering*, 162, 576–584.
- Meenaa, A.K., Mishra, G.K., Rai, P.K., Rajagopal, C., Nagar, P.N. (2005). Removal of Heavy Metal Ions from Aqueous Solutions Using Carbon Aerogel as an Adsorbent. *Journal of Hazardous Materials*, 122, 161-170.

- Mompelat, S., LeBot, B., Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35, 803–814.
- Monteiro, S., Boxall A., (2010). Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment. D.M. Whitacre (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* (s. 53-154). Madrid: Springer.
- Naidoo, V., Swan G.E. (2009). Diclofenac Toxicity in Gyps Vulture is Associated with Decreased Uric Acid Excretion, and Not Renal Portal Vasoconstriction. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 149, 269-274.
- Özdemir, G. (2015). *Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisinde Diklofenak'ın Mevsimsel Giderim Veriminin ve Laboratuvar Ölçekli Anoksik Arıtılabilirliğinin İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi)*. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Özkaleli Akçetin, M. (2021). *Atıksu Arıtma Tesisi Çıkış Suyunda Bulunan Mikrokirleticilerin Sucul Ortam Üzerindeki Ekotoksik Etkilerinin Belirlenmesi (Doktora Tezi)*. Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Antalya.
- Pal, A., Gin, K.Y., Lin, A.Y., Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment*, 408, 6062-6069.
- Patel, V., Patel, M., Patel, R. (2005). Chitosan A Unique Pharmaceutical Excipient. *Drug Delivery Technology*, 6, 30-40.
- Richardson, M.L., Bowron, J.M., (1985). The Fate of Pharmaceutical Chemicals in the Aquatic Environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37, 1-12.
- Rinki, K., Dutta, P.K., Hunt, A.J., Macquarrie, D.J., Clark, J.H. (2001). Chitosan Aerogels Exhibiting High Surface Area for Biomedical Application: Preparation, Characterization, and Antibacterial Study. *International Journal of Polymeric Materials*, 60, 988-999.
- Sachithanadam, M., Joshi, S.C. (2016). Silica Aerogel Composites Novel Fabrication Methods. *Engineering Materials*. doi: 10.1007/978-981-10-0440-7
- Suarez, S., Lema, J.M., Omil, F. (2009). Pre-treatment of Hospital Wastewater by Coagulation-Flocculation and Flotation. *Bioresource Technology*, 100 (7), 2138-2146.
- Tabak H.H., Bunch R.L., (1970). Steroid Hormones as Water Pollutants. C.J. Corum, (Ed.), *Developments in Industrial Microbiology* (s.367-376) Washington: Garamond/Pridemark Press.
- Tamon H., Ishizaka H., Yamamoto T., Suzuki T. (2001). Freeze drying for preparation of aerogel-like carbon. *Drying Technology*, 19 (2), 313-324.
- Tekinay, A. (2017). *Atıksularda Farmasötiklerin Araştırılması ve Çevresel Risk Değerlendirmesi (Yüksek Lisans Tezi)*. Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Tien, C. (2019). *Introduction to Adsorption Basics, Analysis, and Applications*. Amsterdam: Elsevier.
- Triebkorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H.R., Schwaiger, J. (2004). Toxic Effects of The Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug Diclofenac: Part II. Cytological Effects in Liver, Kidney, Gills and Intestine of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, 68, 151-166.

- Varma A.J., Deshpandea, S.V., Kennedy, J.F. (2004). Metal Complexation by Chitosan and Its Derivatives: A Review. *Carbohydrate Polymers*, 55, 77-93.
- World Health Organization, (1994). *Lexicon of Alcohol and Drug Terms*. Cenevre: World Health Organization
- Wright, J.D., Sommerdijk, N.A.J.M. (2001). *Sol-Gel Materials Chemistry and Applications*. Florida: CRC Press.
- Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği. (2012, 30 Kasım). Resmi Gazete (Sayı: 28483). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/11/20121130-5.htm> (Erişim tarihi: 06.10.2021).
- Yıldırım, Z., Öncül, N., Yıldırım, M. (2016). Kitosan ve Antimikrobiyal Özellikleri (Chitosan and Antimicrobial Properties). *Niğde Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 5 (1), 19-36





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK RAPORU UYGUNLUK FORMU



ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI : BİRCAN BALKIS
ÖĞRENCİ NO : 3001180001
ÖĞRETİM YILI :
ANABİLİM DALI / BİLİM DALI : Kimyasal Ostnografi
PROGRAM TÜRÜ : YÜKSEK LİSANS DOKTORA
TEZ DANIŞMANI ÜNVANI ADI SOYADI : Doç. Dr. Ömer Suat TAŞKIN
II. TEZ DANIŞMANI ÜNVAN ADI SOYADI : Doç. Dr. Abdullah AKSU
TEZ BAŞLIĞI : Denizel Orlandan Farmasötiklerin Giderimini
İçin Silika Aerogel - Kitosan Bazlı Nanokompozit
Malzemenin Seliştirilmesi ve Uygulanması
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE,

Yukarıda başlığı verilen tez çalışmamın Kapak sayfası, Türkçe ve İngilizce özet, giriş ve amaç, genel bilgiler, materyal-
metot, bulgular, tartışma, sonuç ve kaynaklar bölümlerinden oluşan toplam. . . . sayfalık kısmına ilişkin, . . . / . . . / . . . tarihinde
Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsünün kullandığı TURNİTİN programı ile, *Lisansüstü Tezlere ait Benzerlik
Raporlarının Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Uygulama Esaslarının* Sinci madde ikinci fıkrasında belirtilen filtrelemeler
uygulanarak alınmış nihai rapora göre benzerlik oranı % ... 'dir.

Tezimin benzerlik oranı, 06/122017 tarih ve 20 sayılı Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü Yönetim Kurul
Kararıyla Tezin intihal kapsamı dışında değerlendirilmesi için kabul edilmiş olan üst sınır benzerlik oranını aşmamaktadır.

İntihal programı ile raporlanan Tezime ait Benzerlik oranım Üst sınır benzerlik oranının altında olsa dahi aksinin tespit
edilmesi durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabul ettiğimi ve hukuki sonuçlarına razı olduğumu beyan ederim.

Gereğini arz ederim.

EK: TURNİTİN Benzerlik Nihai Raporu ilk sayfa çıktısı

İmza
Öğrenci Ad-Soyadı
Tarih: 24/11/2021

Bircan BALKIS

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR / UYGUN DEĞİLDİR
(Ünvan, Ad Soyadı, İmza)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM VE ÖĞRETİM YÖNETMELİĞİ (08.09.2016/29825)

(Yüksek Lisans) **MADDE 36 – (2)** Tezle ilgili benzerlik ön incelemesi, danışmanın bilgisi dahilinde öğrenci ile birlikte Üniversitenin kabul ettiği yazılım programı kullanılarak yapılır. Enstitü, söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı nihai raporunu alarak danışmana ve jüri üyelerine gönderir. Rapordaki verilerde veya sınav jüri üyesi/üyelerinin somut kanıtlarla belgeledikleri verilere göre gerçek bir intihalin tespiti halinde; tez, gerekçesi ile birlikte, karar verilmek üzere enstitü yönetim kuruluna gönderilir.

(Doktora) **MADDE 50 – (4)** Öğrenci, doktora tezinin savunmasından önce tezini, düzeltme verilen tezlerde ise düzeltilmiş tezini danışmanına sunar. Tezle ilgili benzerlik ön incelemesi, danışmanın bilgisi dahilinde öğrenci ile birlikte Üniversitenin kabul ettiği yazılım programı kullanılarak yapılır. Enstitü, söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı nihai raporunu alarak danışmana ve jüri üyelerine gönderir. Rapordaki verilerde veya sınav jüri üyesi/üyelerinin somut kanıtlarla belgeledikleri verilere göre gerçek bir intihalin tespiti halinde; tez, gerekçesi ile birlikte, karar verilmek üzere enstitü yönetim kuruluna gönderilir

DENİZEL ORTAMDAN FARMASÖTİKLERİN GİDERİMİ İÇİN SİLİKA AEROJEL-KİTOSAN BAZLI NANOKOMPOZİT MALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI

Yazar Bircan Balkis

Gönderim Tarihi: 24-Kas-2021 12:56PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1711919095

Dosya adı: N_BAZLI_NANOKOMPOZ_T_MALZEMEN_N_GEL_T_R_LMES_VE_UYGULANMASI.docx (3.26M)

Kelime sayısı: 9501

Karakter sayısı: 65884

DENİZEL ORTAMDAN FARMASÖTİKLERİN GİDERİMİ İÇİN SİLİKA AEROJEL-KİTOSAN BAZLI NANOKOMPOZİT MALZEMENİN GELİŞTİRİLMESİ VE UYGULANMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%1

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.ubaksymposium.org

İnternet Kaynağı

%1

2

assets.kpmg

İnternet Kaynağı

%1

3

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

Submitted to Giresun Āniversitesi

Öğrenci Ödevi

<%1

5

ankara.bel.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

acikders.ankara.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

7

www.ankara.bel.tr

İnternet Kaynağı

<%1

8

www.researchgate.net

İnternet Kaynağı

<%1

proje.gazi.edu.tr

9

İnternet Kaynağı

<% 1

10

Submitted to Tobb University of Economics & Technology

Öğrenci Ödevi

<% 1

11

www.nobel.gen.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

12

docs.wixstatic.com

İnternet Kaynağı

<% 1

13

Submitted to Istanbul University

Öğrenci Ödevi

<% 1

14

tez.sdu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

15

SEN, Nuray, BEKTAŞ, Nihal, TEKBAŞ, Mesut and YATMAZ, Hüseyin Cengiz. "Evsel atıksulardan toplam organik karbon (tok) gideriminin foto-fenton prosesi ile incelenmesi", Çevre Koruma ve Araştırma Vakfı, 2013.

Yayın

<% 1

16

www.winally.com

İnternet Kaynağı

<% 1

17

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

18

www.boomsocial.com

İnternet Kaynağı

<% 1

19

www.yesilaski.com

İnternet Kaynağı

<% 1

20

Yoshio, A.. "Correlation of bile acid composition between liver tissue and bile", Clinica Chimica Acta, 19830930

Yayın

<% 1

21

libratez.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

22

cdn.istanbul.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

23

jes.ksu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

24

acikerisim.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

25

acikerisim.erbakan.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

26

acikerisim.ktu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

27

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

28

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

<% 1

Alıntıları ıkart

zerinde

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı ıkart

zerinde



ÖZGEÇMİŞ

Doğum tarihi :
Doğum yeri :
Lise : (2002-2006), Halit Armay Yabancı Dil Ağırlıklı Lise
Lisans : (2007-2011), İstanbul Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi,
Kimya Bölümü
Yüksek lisans : (2014-2016), Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Bilimleri
Enstitüsü, İlaç Endüstrisinde Yönetim
Çalıştığı kurum : (2011-2016), Münir Şahin İlaç
(2016- halen), İstanbul Büyükşehir Belediyesi, Anadolu Yakası
Çevre Laboratuvarı