
	SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ <i>SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE</i>		
	e-ISSN: 2147-835X Dergi sayfası: http://dergipark.gov.tr/saufenbilder		
	<u>Gelis/Received</u> 29.08.2017 <u>Kabul/Accepted</u> 29.03.2018	<u>Doi</u> 10.16984/saufenbilder.336449	

Anti-kanser ilacı imatinib'in elektro-oksidadasyon prosesi ile gideriminin yüzey yanıt metodu kullanılarak incelenmesi

Sibel Barisci*¹, Ozge Turkay², Anatoli Dimoglo³

ÖZ

Atıksularında bulunan farmasötikler sucul canlılar üzerinde oldukça toksik olmaları nedeniyle büyüyen bir endişe haline gelmektedir. Atıksularda ve yüzeysel sularda farmasötiklerin konsantrasyonları $\mu\text{g/L}$ ve ng/L gibi çok düşük seviyelerde olmasına rağmen bunların kronik etkileri nedeniyle ciddi ve acil bir araştırmaya gerek duyulmaktadır. Bu çevre ve sağlık problemlerine yol açan farmasötik mikrokirleticileri atıksulardan gidermek için klasik arıtma yöntemleri yetersiz olması sebebiyle ileri arıtma yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle elektrokimyasal prosesler bu tür mikrokirleticileri arıtmak için oldukça başarılı yöntemler olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, Imatinib (IMT) adlı etken maddenin elektro-oksidadasyon yöntemi ile arıtılması çalışılmıştır. Imatinib etken maddesinin arıtılması için kimyasal-elektrokimyasal stabiliteye sahip Ti/RuO_2 elektrotu kullanılmıştır. Optimum çalışma şartlarının belirlenmesi amacıyla yüzey yanıt metodu (YYM) kullanılarak proses optimizasyonu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Imatinib, yüzey yanıt, elektro-oksidadasyon

Evaluation of anti-cancer drug imatinib removal by electro-oxidation process using response surface method

ABSTRACT

The pharmaceuticals which are found in the wastewater treatment effluents of the companies that produce cancer drug have become a serious fear for biotic living beings as they are toxic. Although the concentration of pharmaceuticals in surface water and wastewater are in low levels like $\mu\text{g/L}$ and ng/L levels, because of their chronical effects they are needed to be removed from water immediately. They are not amenable to conventional biological treatment due to their toxicity even at low concentrations. Therefore, powerful oxidation methods have to be researched to remove them from waters, thus avoiding their potential adverse health effects on humans and animals. Especially electrochemical processes to purify such micro pollutants have attracted attention as very successful methods. In this study, electro-oxidation of Imatinib (IMT) has been studied. Ti/RuO_2 electrode which has chemical and electrochemical stability has been used. In order

* Corresponding Author

¹ Temple University, sibel.barisci@temple.edu

² Gebze Teknik Üniversitesi, oturkay@gtu.edu.tr

³ Düzce Üniversitesi, anatolidimoglo@duzce.edu.tr

to determine their operation conditions, process optimization has been done by using Response Surface Method (RSM).

Keywords: Imatinib, response surface, electro-oxidation

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Kanser, dünyadaki ölümlerin ikinci büyük sebebidir. Kanser vakalarının artmasıyla sitotoksik ilaçların tedavi amacıyla kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Sitotoksik ilaçlar insanlar tarafından kullanıldıktan sonra bir miktarı idrarda elimine edilerek atık su sistemlerine ulaşmaktadır [1]. Atık sularda ve yüzeysel sularda bulunan sitotoksik bileşikler çok düşük konsantrasyonlarda bulunurlar ve düşük konsantrasyonlarda bile canlıların DNA'sına müdahale ederek hücrelerin çoğalmasını bozabilmekte veya engelleyebilmektedir [2].

Hastane atık suları sitotoksik ilaçların ana bileşiklerini, metabolitlerini ve dönüşüm ürünlerini içerebilmektedir [3]. İnsanlara ve çevreye potansiyel toksisitesi sebebiyle atık su örneklerinde sitotoksik ilaçlar ve bu ilaçların metabolitlerinin analizlerinin yapılması, bu bileşiklere uygun arıtım yöntemlerinin geliştirilmesi gereklidir [1].

Günümüzde birçok farmasötik mikrokirleticinin biyolojik olarak zor ayrışabilir ya da ayrışamaz olduğu ve bu yüzden geleneksel arıtım yöntemleri ile giderilemediği bilinmektedir [4-5]. Kronik sağlık problemlerine neden olan sitotoksik bileşiklerin atık sulardan arıtılmasında klasik arıtma yöntemleri yetersiz olması sebebiyle ileri arıtma yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır [6]. Elektrokimyasal prosesler bu tür mikro kirleticileri arıtmak için oldukça başarılı yöntemler olarak dikkat çekmektedir [7-9]. Elektrokimyasal proseslerin kullanılmasıyla toksik ve kalıcı özellikteki organik maddeler zararsız son ürünlere dönüşebilmektedir.

Bu çalışma kapsamında, anti-kanser ilacı olan Imatinib (IMT) etken maddesinin Ti/RuO₂ elektrotu kullanılarak elektro-oksidasyonu üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Elektrooksidasyon deneylerinde, akım yoğunluğunun, başlangıç pH değerinin, ve elektrolit konsantrasyonunun giderim verimine etkisi araştırılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT (MATERIAL AND METHODS)

2.1. Kullanılan Kimyasallar (Chemicals)

Imatinib (IMT) etken maddesinin standardı European Pharmacopoeia firmasından temin edilmiştir. Elektrooksidasyon deneyleri boyunca destekleyici elektrolit olarak Sigma Aldrich marka Na₂SO₄ kullanılmıştır. pH'ın giderim verimine etkisinin incelenmesi için yapılan deneylerde seyreltik (%20'lik) Sigma Aldrich marka H₂SO₄ ve (%20'lik) NaOH kullanılmıştır.

2.2. Deneysel Düzenek (Experimental Set-up)

Kesikli sistem elektro-oksidasyon deneyleri, 500µg/L başlangıç konsantrasyonunda hazırlanan IMT çözeltileri ile yürütülmüştür. Sentetik olarak hazırlanmış etken madde içeren solüsyon reaktöre doldurulduktan sonra elektrotlar, aradaki mesafe 0,5 cm olacak şekilde reaktöre yerleştirilmiş ve güç kaynağına bağlanmıştır.

Ti/RuO₂ elektrodu ile yapılan elektro-oksidasyon deneylerinde 7,5 cm uzunluğunda, 6,5 cm genişliğinde ve 11 cm yüksekliğinde pleksiglastan yapılmış 350 mL'lik bir reaktör kullanılmıştır. Bu reaktörde 2 adet anot, 2 adet paslanmaz çelik katot olmak üzere 4 adet monopolar paralel bağlı elektrot kullanılmıştır. Monopolar paralel bağlama şekli daha önce yapılan çalışmalarda daha yüksek verim sağladığı için seçilmiştir [10, 11]. Elektrot boyutları 5x5 cm'dir ve her bir elektrotun yüzey alanı (suda kalan kısım) 20 cm²'dir.

Reaktördeki atık su, karıştırma hızı 120 rpm olacak şekilde manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Deneylere başlamadan önce iletkenlik ölçülmüştür.

2.3. Analitik Metotlar (Analytical Methods)

Hazırlanan numunelerin pH ve iletkenlik parametreleri Hach-Lange marka multimetre cihazı kullanılarak ölçülmüştür. IMT konsantrasyonlarının belirlenmesinde Thermo Scientific TSQ Access Max Ultimate 3000 markalı (Triple Quadrupole) LC/MS-MS (Likit kromatografi-tandem kütle spektrometre)

kullanılmıştır. Kromatografik şartlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Imatinib'in LC/MS-MS ölçümündeki kromatografik şartlar (Chromatographic conditions for LC/MS-MS analysis of Imatinib).

Mobil Faz:	% 50 Metanol, %50 Amonyum Format (5mM), %0,1 (v/v) formik asit
Akış:	0,3 mL/min
Fırın:	400 °C
Basınç:	180 bar
Enjeksiyon Hacmi:	30 µL
Analiz Süresi:	4 min

2.4. Matematiksel ve İstatistiksel Prosedürler (Mathematical and Statistical Procedures)

IMT'nin elektro-oksidasyonu için optimum çalışma şartlarının belirlenmesi için yanıt yüzey metodu (YYM) kullanılmıştır. Bu programın kullanılması ile ulaşılmak istenen sonuç; farklı işletme parametrelerinin elektro-oksidasyon üzerindeki etkisini görmek, bu parametrelerinin bireysel ve sinerjetik olarak etkilerinin incelenmesi ve en yüksek verimi elde etmek için uygun şartların belirlenmesidir. Buna göre, akım yoğunluğu, pH ve zamanın bağımsız değişken; etken madde gideriminin bağımlı değişken olarak kabul edildiği model analizi yürütülmüştür. Box-Behnken deney dizaynı, IMT'nin elektro-oksidasyon ile gideriminde, seçilen faktörlerin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (A: akım yoğunluğu, B: pH ve C: zaman). Giderim verimleri eşitlik 1'de belirtilen ikinci derece polinom eşitliğine uyarlanmıştır:

$$R = \beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ii} X_i^2 + \sum \beta_{ij} X_i X_j \quad (1)$$

Burada, R tahmin edilen cevap, X_i and X_j bağımsız değişkenler, β_0 intersept, β_i lineer katsayı, β_{ii} kuadratik katsayı ve β_{ij} etkileşim katsayısını belirtmektedir.

Seçilen parametrelerin, IMT giderimi üzerindeki etkileri belirlemek amacıyla farklı seviyeler seçilmiştir. Bu seviyeler seçilirken önceki çalışmalarımızda elde edilen sonuçlar dikkate

alınmıştır [12, 13]. Parametre seviyelerinin seçimi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. İşletme parametreleri seviyeleri (Operating parameters' levels).

pH		I _a (mA/cm ²)		t (dk)	
Düşük (-1)	Yüksek (+1)	Düşük (-1)	Yüksek (+1)	Düşük (-1)	Yüksek (+1)
4	9	15	45	10	30

Design expert, versiyon 8.0.4.1 (STAT-EASE Inc., Minneapolis, USA) deneysel parametrelerin dizaynı ve elde edilen verilerin istatistiksel analizi için kullanılmıştır. Varyans analizi (ANOVA) istatistiksel parametrelerin tahmini için kullanılmıştır. Tablo 3'te deneylerde kullanılan dizayn parametreleri ve bu şartlara göre elde edilen giderim verimleri görülmektedir.

Tablo 3. IMT elektro-oksidasyonu için deney dizaynı ve elde edilen giderim verimleri (Experimental design for electro-oxidation of IMT and obtained removal efficiencies).

Faktör 1	Faktör 2	Faktör 3	Cevap
A: Akım yoğunluğu (mA/cm ²)	B: pH	C: Zaman (dk)	MTX Giderim (C/C ₀)
15,00	6,50	1,00	0,795
45,00	6,50	30,00	0,000944
15,00	6,50	30,00	0,00148
30,00	9,00	1,00	0,505
45,00	6,50	1,00	0,927
30,00	6,50	15,50	0,0004047
15,00	4,00	15,50	0,00323
45,00	4,00	15,50	0,00252
30,00	4,00	1,00	1,0291
30,00	6,50	15,50	0,0004043
30,00	6,50	15,50	0,0004041
30,00	6,50	15,50	0,000403
30,00	9,00	30,00	0,000625
30,00	6,50	15,50	0,0004047
30,00	4,00	30,00	0,002141
15,00	9,00	15,50	0,095537
45,00	9,00	15,50	0,224809

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

3.1. ANOVA Analizi ve Model Tahmini (ANOVA Analysis and Model Prediction)

IMT etken maddesinin elektro-oksidasyonunda Ti/RuO₂ elektrodu ile yapılan deneylerin optimum çalışma şartlarının belirlenmesine yönelik YYM yürütülmüş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 4. IMT elektro-oksidasyonuna etki eden faktörlerin kuadratik modele uygunluğu ve ANOVA analizi (Suitability of factors affected IMT electro-oxidation for quadratic model and ANOVA analysis).

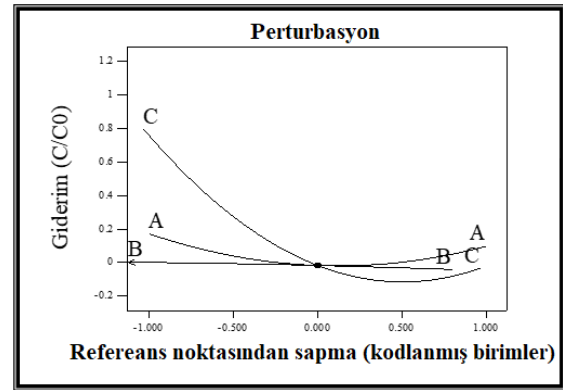
Kaynak	Kareler Toplamı	F Değeri	p-değeri
Model	2,28	9,84	0,0107 (etkili)
A-Akım yoğunluğu	3,180E-3	012	0,7398
B-pH	5,574E-3	0,22	0,6616
C-Zaman	1,56	60,42	< 0,0006
AB	0,033	1,28	0,3089
AC	5,600E-3	0,22	0,6609
BC	0,068	2,64	0,1653
A ²	0,085	3,28	0,1299
B ²	1,643E-4	6,367E-3	0,9395
C ²	0,55	21,24	0,0058
Uygunluk Eksikliği	0,13		
Salt Hata	0,000		
Toplam Varyasyon	2,41		

YYM dizaynı çerçevesinde yürütülen elektro-oksidasyonu deneyleri sonunda elde edilen ANOVA analiz sonuçları Tablo 4'teki gibidir. Kurulan modelin F değeri 9,84 ve Prob > F" değeri 0,0500'den küçük olduğu için model anlamlıdır. IMT giderme verimine etki edebileceği düşünülen akım yoğunluğu, zaman ve pH parametrelerinden ise sadece C, yani zamanın etkili olduğu elde edilmiştir. Regresyon analizi sonucu elde edilen kuadratik denklem aşağıdaki gibidir;

$$\text{Giderim (C/C}_0\text{)} = +1,510\text{E-}3 - 0,020\text{A} - 0,026\text{B} - 0,44\text{C} - 0,091\text{AB} + 0,037\text{AC} + 0,13\text{BC} + 0,15\text{A}^2 - 6,670\text{E-}3\text{B}^2 + 0,39\text{C}^2 \quad (2)$$

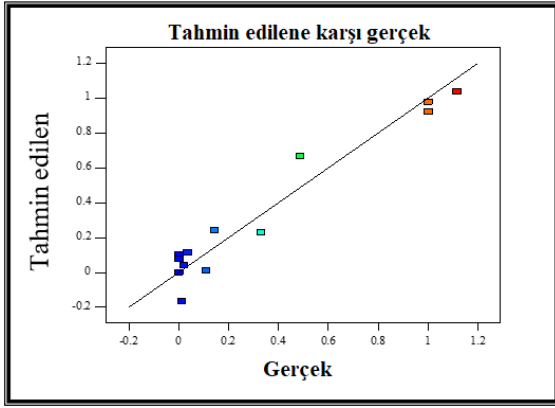
3.2. Grafiksel Analizler (Graphical Analysis)

Şekil 1'de verilen pertürbasyon eğrisi incelendiğinde, B parametresinin hiçbir etkisi olmadığı görülmektedir. Yani, başlangıç IMT konsantrasyonu pH'sının 4, 7 ve 9'a ayarlanması ile yürütülen deneyler sonucunda pH değişiminin IMT giderim verimine seçilen yöntem açısından etkisi olmadığı belirlenmiştir. Diğer yandan, A parametresi yani, akım yoğunluğu alt ve üst limit değerleri yakınında giderime etki etse de genel olarak verim üzerinde bir etkisi yoktur. Bu sebeple, alt değere yakın akım uygulamaları elektro-oksidasyon için yeterlidir. Zaman değişimi, IMT giderme verimi üzerinde en etkili parametredir. Alt limitten, üst limite doğru gidildikçe belirgin bir verim artışı gözlenirse de, yaklaşık 25. dk'dan sonra zaman artışının olumsuz etkisi görülmüştür.



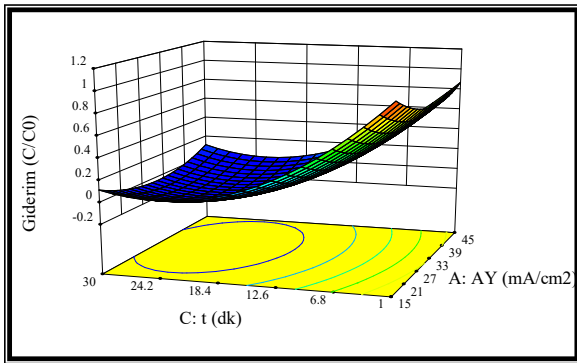
Şekil 1. Seçilen faktörlerin minimum değerden maksimum değere olan değişimi (Pertürbasyon Eğrisi) (A: Akım Yoğunluğu=30, B:pH=7, C: Zaman=16) (The change of selected factors from minimum value to maximum value) (Perturbation plot) (A: Current Density=30, B: pH=7, C: Time=16).

Deneysel dizayn sonucunda elde edilen IMT giderme verimleri, YYM programı tarafından tahmin edilen değerlerle oldukça örtüşmektedir ve regresyon katsayısı (R²) 0.9466'dır (Şekil 2).



Şekil 2. Deneysel ve tahmin edilen koşulların karşılaştırılması (The comparison of experimental and predicted conditions).

Şekil 3'te görüldüğü gibi 1 ve 15. dakikalar arasındaki kontür çizgileri paralel ve seyrek. Buradan hareketle, akım yoğunluğu ve zamanın bütünleşik etkisinin bulunmadığı görülmektedir. Diğer yandan, 15 dakikadan sonrasında da bütünleşik etki bulunmamasına rağmen, akım yoğunluğunun orta değerlerinde IMT giderim verimi yükselmiştir. Düşük ve yüksek akımlarda benzer giderim verimlerinin elde edilmesine dayanarak, 15 mA/cm² 'lik akım yoğunluğunun 30 dakikalık reaksiyon sonunda yüksek giderim verimi elde etmek için yeterli olduğu söylenebilir.



Şekil 3. Zaman ve akım yoğunluğuna bağlı olarak IMT'ın giderim grafiği (Deneysel koşullar: [IMT]₀=0,5 mg/L; pH=7) (A: Akım Yoğunluğu; C: Zaman) (The removal of IMT according to time and current density) (Experimental conditions: [IMT]₀=0,5 mg/L; pH=7) (A: Current Density; C: Time).

Deney sonuçları incelendiğinde, IMT konsantrasyonunun 500 µg/L'den 30 dakika sonunda %99,96 giderim verimiyle 0,2 µg/L'ye indiği görülmüştür. Anot olarak Ti/RuO₂ elektrodunun kullanıldığı elektrooksidasyon prosesi ile IMT giderimi için optimum şartlar 15 mA/cm² akım yoğunluğu, başlangıç pH değeri 7 ve 30 dakika proses süresi olarak belirlenmiştir.

Akım yoğunlu bütün elektrokimyasal proseslerde önemli bir parametredir. Akım yoğunluğu anodun çözünmesi, hidroksil radikali oluşumu ve elektrot yüzeyinde elektron transferini etkilemektedir [14, 15]. Literatür çalışmalarında, genellikle akım yoğunluğu artışının belli bir noktaya kadar verimi arttırdığı, fakat daha fazla artışın çok fazla etkisinin olmadığı görülmüştür [16, 17]. Bu çalışmada da akım yoğunluğunun 15 mA/cm²'den 30 mA/cm²'ye çıkarılması giderim verimini arttırmış fakat akım yoğunluğunun 45 mA/cm²'ye yükseltilmesinin giderim verimi üzerinde fazla bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Örneğin yapılan bir başka çalışmada farklı akım yoğunluklarındaki (1,43; 4,29; 7,14 ve 14,29 mA/cm²) fenol indirgenme hızı incelenmiştir. 60 dakika içindeki giderim yüzdeleri sırasıyla, %60,4; %75,5; %93,9 ve %95,6 elde edilmiştir [18].

4. SONUÇLAR (CONCLUSIONS)

Kanser tedavisinde önemli yeri olan sitotoksik onkoloji ilaçları, kimyasal özelliklerinden dolayı hem insana hem de çevreye oldukça zararlı bileşiklerdir. Sahip oldukları toksikolojik, teratojenik ve endokrin bozucu etkileri ile hem sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Atık sularda ve yüzeysel sulardaki konsantrasyonları çok düşük seviyelerde olmasına rağmen zayıf biyolojik bozunurlukları ve kronik etkileri nedeniyle bu ilaçların atık sudaki varlığı ve akıbeti ciddi bir şekilde araştırılması gereken bir konudur. Bu çalışmada, anti-kanser ilacı olan Imatinib (IMT)'in yüksek stabiliteye sahip Ti/RuO₂ elektrodu kullanılarak elektro-oksidasyonu incelenmiştir. Yüzey yanıt metodu (YYM) kullanılarak, akım yoğunluğu, pH ve zaman gibi elektro-oksidasyon prosesine etki eden önemli işletme parametrelerinin ve optimum çalışma değerlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Yürütülen çalışmalar sonucunda IMT giderimi için anlamlı model (F değeri ve p<0,005) elde edilmiştir. Model değerlerinin bireysel etkisi olarak reaksiyon süresinin IMT gideriminde anlamlı ve en etkili olduğu tespit edilmiştir. pH değişiminin IMT giderimi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bununla beraber, akım yoğunluğu ve zamanın bütünleşik etkisinin bulunmadığı görülmektedir. Diğer yandan, 15 dakikadan sonrasında da bütünleşik etki bulunmamasına rağmen, akım yoğunluğunun orta değerlerinde IMT giderim verimi yükselmiştir.

TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGMENTS)

Bu çalışma Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından, 114Y606 numaralı proje ile desteklenmiştir.

REFERANSLAR (REFERENCES)

- [1] S. Nussbaumer, P. Bonnabry, J. L. Veuthey, S. Felury-Souverain, "Analysis of anticancer drugs: a review," *Talanta*, vol. 85, pp. 2265–2289, 2011.
- [2] Santana-Viera, S. Montesdeoca-Esponda, Z. Sosa-Ferrera, J. J. Santana-Rodríguez, "Cytostatic drugs in environmental samples: An update on the extraction and determination procedures," *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 80, pp. 373–386, 2016.
- [3] M. Isodori, M. Lavorgna, C. Russo, M. Kundi, B. Zegura, M. Novak, M. Filipic, M. Misik, S. Knasmueller, M. L. de Alda, D. Barcelo, B. Zonja, M. Cesen, J. Sacnar, T. Kosjek, "Chemical and toxicological characterisation of anticancer drugs in hospital and municipal wastewaters from Slovenia and Spain," *Environmental Pollution*, vol. 219, pp. 275–287, 2016.S.
- [4] S. Mompelat, B. LeBot, O. Thomas, "Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water," *Environment International*, vol. 35, pp. 803–814, 2009.
- [5] R. Andreozzi, V. Caprio, C. Ciniglia, M. de Champdoré, R. Lo Giudice, R. Marotta, E. Zuccato, "Antibiotics in the environment: occurrence in Italian STPs, fate, and preliminary assessment on algal toxicity of amoxicillin," *Environmental Science and Technology*, vol. 38, pp. 6832–6838, 2004.
- [6] B. Du, A. E. Price, W. C. Scott, L. A. Kristofco, A. J. Ramirez, C. K. Chambliss, J. C. Yelderman, B. W. Brooks, "Comparison of contaminants of emerging concern removal, discharge, and water quality hazards among centralized and on-site wastewater treatment system effluents receiving common wastewater influent," *Science of the Total Environment*, vol. 85, pp. 976–984, 2014.
- [7] F. Sopaj, M. A. Rodrigo, N. Oturan, F. I. Podvorica, J. Pinson, M. A. Oturan, "Influence of the anode materials on the electrochemical oxidation efficiency. Application to oxidative degradation of the pharmaceutical amoxicillin," *Chemical Engineering Journal*, vol. 262, pp. 286–294, 2015.
- [8] J. Wu, H. Zhang, N. Oturan, Y. Wang, L. Chen, M. A. Oturan, "Application of response surface methodology to the removal of the antibiotic tetracycline by electrochemical process using carbon-felt cathode and DSA (Ti/RuO₂-IrO₂) anode," *Chemosphere*, vol. 87, pp. 614–620, 2012.
- [9] E. Guinea, C. Arias, P. L. Cabot, J. A. Garrido, F. Centellas, E. Brillas, "Mineralization of salicylic acid in acidic aqueous medium by electrochemical advanced oxidation processes using platinum and boron-doped diamond as anode and cathodically generated hydrogen peroxide," *Water Research*, vol. 42, pp. 499–511, 2008.
- [10] Y. Demirci, L. C. Pekel, M. Alpbaz, "Investigation of Different Electrode Connections in Electrocoagulation of Textile Wastewater Treatment," *International Journal of Electrochemical Science*, vol. 10, pp. 2685-2693, 2015.
- [11] N. Daneshvar, H. A. Sorkhabi, M. B. Kasiri, "Decolorization of dye solution containing Acid Red 14 by electrocoagulation with a comparative investigation of different electrode connections," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 112, pp. 55-62, 2004.
- [12] S. Barışçı, O. Turkay, E. Ulusoy, M. G. Seker, E. Yuksel, A. Dimoglo, "Electro-oxidation of cytostatic drugs: Experimental and theoretical identification of by-products and evaluation of ecotoxicological effects," *Chemical Engineering Journal*, vol. 334, pp. 1820-1827, 2018.
- [13] S. Barışçı, O. Turkay, E. Ulusoy, M. G. Seker, G. Soydemir, A. Dimoglo, "Electrochemical treatment of anti-cancer drug carboplatin on mixed-metal oxides and boron doped diamond electrodes: Density functional theory modelling and toxicity evaluation," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 344, pp. 316-321, 2018.

- [14] H. Barndok, D. Hermosilla, L. Cortijo, E. Torres, Á. Blanco, "Electrooxidation of industrial wastewater containing 1, 4-dioxane in the presence of different salts," *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 21, pp. 316-321, 2014.
- [15] S. Cotillas, J. Llanos, P. Canizares, D. Clematis, G. Cerisola, M. A. Rodrigo, M. Panizza, "Removal of Procion Red MX-5B dye from wastewater by conductive-diamond electrochemical oxidation," *Electrochimica Acta*, vol. 263, pp. 1-7, 2018.
- [16] S. Barı cı, O. Turkay, E. Ulusoy, M. G. Seker, G. Soydemir, A. Dimoglo "Electrochemical treatment of anti-cancer drug carboplatin on mixed-metal oxides and boron doped diamond electrodes: Density functional theory modelling and toxicity evaluation," *Journal of Hazardous Materials*, vol. 344, pp. 316-321, 2018.
- [17] H. L. Elhadi, Z. Frontistis, H. Ait-Amar, S. Amrani, D. Mantzavinos, "Electrochemical Oxidation of Pesticide Thiamethoxam on Boron Doped Diamond Anode: Role of Operating Parameters and Matrix Effect," *Process Safety and Environmental Protection*, <https://doi.org/10.1016/j.psep.2018.03.021>, 2018.
- [18] N. Flores, I. Sires, R. M. Rodrigez, F. Centellas, P. L. Cabot, J. A. Garrido, E. Brillas, "Removal of 4-hydroxyphenylacetic acid from aqueous medium by electrochemical oxidation with a BDD anode: Mineralization, kinetics and oxidation products," *Journal of electroanalytical Chemistry*, vol. 793, pp. 58-65, 2017.