



**PAŞAKÖY VE AMBARLI İLERİ
BİYOLOJİK ARITMA TESİSLERİNDE
YAYGIN ANTİBİYOTİK TÜRLERİNİN
GİDERİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Orhan İLHAN

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO

Yüksek Lisans Tezi

2018

T.C.
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PAŞAKÖY VE AMBARLI İLERİ BİYOLOJİK ARITMA
TESİSLERİNDE YAYGIN ANTİBİYOTİK TÜRLERİNİN
GİDERİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Orhan İLHAN

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO

TEKİRDAĞ-2018

Her hakkı saklıdır



Bu tez NKÜ Bilimsel araştırma projeleri birimi tarafından NKUBAP.06.YL.17.121 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO danışmanlığında, Orhan İLHAN tarafından hazırlanan “Paşaköy ve Ambarlı İleri Biyolojik Arıtma Tesislerinde Yaygın Antibiyotik Türlerinin Gideriminin Değerlendirilmesi” isimli bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Juri Başkanı : Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO

İmza :

Üye : Prof. Dr. Gülen İSKENDER

İmza :

Üye : Doç. Dr. Füsun EKMEKYAPAR

İmza :

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu adına

Prof. Dr. Fatih KONUKCU
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

PAŞAKÖY VE AMBARLI İLERİ BİYOLOJİK ARITMA TESİSLERİNDE YAYGIN ANTİBİYOTİK TÜRLERİNİN GİDERİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Orhan İLHAN

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Çevre Mühendisliği Anabilimdalı

Danışman: Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO

İnsanlar tarafından tüketilen antibiyotikler, çeşitli yollarla önce atıksu arıtma tesislerine buradan da alıcı ortamlara ya da direkt olarak çevreye verilmektedir. Bu durum da çevreyi ve sucul ortamların dengesini bozmaktadır. Yapılan bu çalışmada öncelikli olarak atıksularda bulunan beş antibiyotik kalıntılarının tespiti ve arıtılması için literatür araştırılarak uygun metot ve arıtma yöntemleri hakkında bilgi verilmiştir. Ülkemizde bu konuya yönelik çalışmalar henüz çok az olduğundan; iki adet büyük ölçekli evsel atıksu arıtma tesislerinden giriş ve çıkışından numuneler alınarak antibiyotik kalıntılarının konsantrasyonları belirlenmiş ve mevcut arıtma tesislerinin antibiyotik giderim verimleri değerlendirilmiştir.

Anahatar Kelimeler: İnsani kullanılan antibiyotikler, Antibiyotik Ölçüm Yöntemleri, LC-MS-MS, Antibiyotiklerin Arıtılması

2018, 77 sayfa

ABSTRACT

MSc. Thesis

**EVALUATION OF COMMON ANTIBIOTIC'S REMOVAL IN PAŞAKÖY AND
AMBARLI ADVANCED BIOLOGICAL WASTEWATER TREATMENT PROCESSES**

Orhan İLHAN

Namık Kemal University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Environmental Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO

Human use antibiotics originate in wastewater treatment plants as both parent compound and biotransformation products which then end in receiving environments due to the insufficient treatment. Thus, antibiotics contribute to disruption of the balance in the aquatic environments. Since studies on this subject in our country are very few yet, this thesis aims to monitor some important and common human use antibiotics in two large urban wastewater treatment plants located in Istanbul. The related scientific literature is surveyed for the detection and treatment of antibiotic residues in wastewater. The concentrations of five antibiotic residues were determined on the samples collected from the inflow and outflow of the Paşaköy ve Ambarlı Advanced Biological Treatment Plants. Antibiotic removal efficiencies of existing treatment plants were evaluated.

Keywords: Human antibiotics, Antibiotic Measurement Methods, LC-MS-MS, Treatment of Antibiotics

2018, 77 pages

TEŞEKKÜR

Farmasötik antibiyotikler atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suları ile çevre sularında yoğun konsatrasyonlarda bulunduğu ölçülmüştür. İlaç endüstrisi atıksularından ve insani kullanım sonu ilaç aktif maddesi veya metabolit ürün olarak kanalizasyon sistemleri ile şehir atıksularına ulaşan antibiyotiklerin klasik arıtma tesislerinde yeterince giderilmediğı yönünde literatürde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Ancak ülkemizde bu yöndeki çalışmalar henüz çok sınırlı sayıdadır.

İstanbul’da faaliyet gösteren iki evsel ileri biyolojik arıtma tesislerinde antibiyotiklerin gideriminin araştırılması konusunda yapmış olduğum Yüksek Lisans tez çalışmamın her aşamasında, öneri ve desteğini esirgemedi beni yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Süreyya MERİÇ PAGANO’ya, çalışmalarım boyunca bana katkıda bulunan Araş. Gör. Dr. Can Burak ÖZKAL’a, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Orhan İLHAN

Şubat, 2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÇİZELGE DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
1.1.Çalışmanın Anlam ve Önemi.....	1
2.KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.1. Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. Etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması.....	4
2.2.2. Etki güçlerine göre sınıflandırılması	5
2.2.3. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	6
2.3. Antibiyotiklerin Kaynakları.....	7
2.3.1. Hayvancılık ve su ürünleri yetiştiriciliği	8
2.3.2. Tarım	9
2.3.3. Hastane ve tıp merkezleri	9
2.3.4. Kentsel atıksu arıtma tesisleri.....	10
2.3.5. Doğal ortamda bulunan antibiyotiklerin sınıflandırılması.....	10
2.4. Sucul Ortamda Antibiyotiklerin Ölçümü.....	13
2.5. Antibiyotiklerin Arıtma Tesislerindeki Önemi ve Giderimi.....	18
2.5.1. Konvansiyonel giderim metodları	21
2.5.2. İleri arıtma işlemleri boyunca antibiyotiklerin davranışı	22
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Numune Alınan İleri Biyolojik Tesisleri İle İlgili Bilgiler.....	26
3.1.1. Ambarlı ileri biyolojik atıksu arıtma tesisi	26
3.1.2. Paşaköy ileri biyolojik atıksu arıtma tesisi	27
3.2. Numune Alma Noktalarının Belirlenmesi ve Numune Alma Yöntemleri.....	29
3.3. Numune Alma Programı ve Numunelerin Saklanması.....	30
3.4.Araştırma Yapılan Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgiler.....	31
3.4.1. Sülfometaksazol (Sulfomethoxazole-SMX).....	33
3.4.2. Eritromisin (Erythromycin-ERY).....	34
3.4.3. Levofloksasin (Levofloxacin-LVX)	34
3.4.4. Sefaklor (Cefaclor-CFL).....	35
3.4.5. Amikasin (Amikacin-AMK)	35
3.5.1. Ön İşlemler	38

3.5.2. Kartuşların Şartlandırılması ve Numunelerin Kartuşdan Geçirilmesi.....	38
3.5.3. Adsorpsiyon ve Numunelerin Azot Altında Uçurulması	39
3.5.4. LC-MS-MS Cihazı İle Antibiyotik Ölçümleri Yapılması	41
3.6. Validasyon Çalışması.....	41
3.6.1. Sülfometaksazol antibiyotiğinin validasyon çalışması.....	42
3.6.2. Eritromisin antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması	44
3.6.3. Levofloksasin antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması	48
3.6.4. Sefaklor antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması.....	51
3.6.5. Amikasin antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması.....	53
4. ANALİZ SONUÇLARI VE TARTIŞMA	57
4.1. LC-MS-MS Yöntemi Elde Edilen Algılama Sınırı (LOD) ve Geri Kazanım Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	57
4.2. LC-MS-MS Ölçüm Sonuçları ve Değerlendirilmesi.....	59
4.3. TARTIŞMA.....	63
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	67
5.1. Sonuçlar.....	67
5.2. Öneriler.....	68
6. KAYNAKLAR.....	69
7. ÖZGEÇMİŞ	77

ÇİZELGE DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2. 1: Çevre Sularında Ölçülmüş Antibiyotikler ve Konsantrasyonları.....	11
Çizelge 2. 2: Toprakta Bulunan Antibiyotikler (Kemper 2008).....	13
Çizelge 2. 3: Başlıca Antibiyotik Türlerinin Atıksu Arıtma Tesislerinde Bulunma Miktarları(a), İkincil Arıtma Yöntemleri ile Antibiyotiklerin Giderim Verimlilikleri	19
Çizelge 2. 4: Başlıca Antibiyotik Türlerinin Atıksu Arıtma Tesislerinde İşletme Yöntemlerine Göre Giderim Verimleri	20
Çizelge 2. 5: İleri Arıtma Teknolojilerinde Antibiyotik Arıtma Verimleri.....	25
Çizelge 3. 1: Ambarlı İ.B.A.T.'ın Giriş ve Çıkış Suyu Karakteristikleri	27
Çizelge 3. 2: Paşaköy İ.B.A.A.T.'nin Proje Kriterleri (Anonim 2017).....	29
Çizelge 3. 3: Paşaköy İ.B.A.T.'nin Giriş ve Çıkış Suyu Karakteristikleri (Anonim 2017)	29
Çizelge 3. 4: Numune Alma Programı	31
Çizelge 3. 5: Çalışmada Kullanılan Antibiyotikler ve Kimyasal Özellikleri	32
Çizelge 3. 6: Sülfometaksazol Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları.....	43
Çizelge 3. 7: Eritromisin Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları	46
Çizelge 3. 8: Levofloksasin Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları.....	49
Çizelge 3. 9: Sefaklor Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları.....	52
Çizelge 4. 1: Ölçüm Sonucu Elde Edilen Algılama Sınır (LOD) ve Geri Kazanım Değerlerinin Literatür ile Karşılaştırılması.....	58
Çizelge 4. 2: Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T. Alınan Atıksu Numunelerinin LC-MS-MS Yöntemi ile Seçilen Antibiyotiklerin Giderim Verimleri.....	64
Çizelge 4. 3: Ölçümleri Yapılan Antibiyotiklerin Literatürdeki Konsantrasyonları ve Arıtma Verimleri.....	65

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2. 1: Düyada İlaç Gruplarına Göre Tüketim Verileri (Karaalp 2010a)	3
Şekil 2. 2: Türkiye’de İlaç Gruplarına Göre Tüketim Verileri (Karaalp 2010b)	4
Şekil 2. 3: Türkiye’de Antibiyotik Gruplarına Göre Tüketim Verileri (Karaalp 2010c)	7
Şekil 2. 4: Tıbbi İlaçların Kaynakları ve Çevresel Dağılım Yolları (Topal ve ark. 2012a)	8
Şekil 2. 5: Tıbbi İlaçların Ölçümünde İzlenen Adımlar (Göbel ve ark. 2004b).....	15
Şekil 2. 6: Tıbbi İlaçların Ölçümünde İzlenen Adımlar (Schlüsener ve ark. 2004)	17
Şekil 3. 1: Ambarlı İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi Genel Görünümü (Anonim 2017)...	27
Şekil 3. 2: Paşaköy İ.B.A.T.’nin Genel Görünümü (Anonim 2017)	28
Şekil 3. 3: Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T.’lerinin İstanbul Haritası Üzerinde Görünümü.....	30
Şekil 3. 4: Atıksu Numunelerinin Ölçümü İçin Yapılan İşlemlerin Sıralaması	37
Şekil 3. 5: Atıksu numunelerinin filtreden geçirilmesi	38
Şekil 3. 6: Atıksu numunelerinin SPE kartuşlardan geçirilmesi	39
Şekil 3. 7: Atıksu örneklerinin elue edilmesi	40
Şekil 3. 8: Adsorbe Edilen Atıksu Numunelerinin Azot Altında Uçurulması.....	40
Şekil 3. 9: Azot Altında Uçurulan Numunelerin Vortekslenmesi ve şırınga filtreden geçirilmesi	41
Şekil 3. 10: Sülfometaksazol Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi	42
Şekil 3. 11: Sülfometaksazol Antibiyotiğinin 100 ng/L İle Yapılan Validasyon Kromatogramı.....	44
Şekil 3. 12: Eritromisin Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi	45
Şekil 3. 13: Eritromisin Antibiyotiğinin 100 ng/l İle Yapılan Validasyon Kromatogramı	47
Şekil 3. 14: Levofloksasin Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi	48
Şekil 3. 15: Levofloksasin Antibiyotiğinin 100 ng/l İle Yapılan Validasyon Kromatogramı..	50
Şekil 3. 16: Sefaklor Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi	51
Şekil 3. 17: Sefaklor Antibiyotiğinin 100 ng/l İle Yapılan Validasyon Kromatogramı.....	53
Şekil 3. 18: LC Cihazının Ölçüm Şartları	54
Şekil 3. 19: MS Cihazının Ölçüm Şartları.....	55
Şekil 3. 20: Seçilen tüm Antibiyotiklerin 100 ng/l konsantrasyonunda yapılan Ölçümün Kromatogramı.....	56

Şekil 4. 1: Ambarlı İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Giriş Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları	59
Şekil 4. 2: Paşaköy İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Giriş Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları	60
Şekil 4. 3: Ambarlı İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Çıkış Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları	61
Şekil 4. 4: Paşaköy İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Çıkış Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları	62
Şekil 4. 5: Paşaköy İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları UV Çıkış Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları	63

KISALTMALAR

İ.B.A.T & İ.B.A.A.T. : İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi

NABİLTEM : Namık Kemal Üniversitesi Merkez Laboratuvarı

ml : Mililitre

ml/dk : Mililitre/Dakika

ng/L : Nanogram/Litre

µg/L : Mikrogram/Litre

mL/L : Mililitre/Litre

mg/L : Miligram/Litre

cm : Santimetre

mm : Milimetre

µm : Nanometre

m³/gün : Metreküp/Gün

gr/kişi : Gram/Kişi

mg/kg : Miligram/Kilogram

AKM : Askıda Katı Madde

KOİ : Kimyasal Oksijen İhtiyacı

BOİ₅ : Biyolojik Oksijen İhtiyacı

TN : Toplam Azot

TP : Toplam Fosfor

SPE : Katı Faz Ektraksiyonu

LC : Sıvı Kromatografi

MS-MS : Kütle Mas Spektro-Fotometri

SMX : Sülfometaksazol

ERY : Eritromisin

LVX : Levofloksasin

CFL : Sefaklor

AMK : Amikasin

FAO	: Gıda ve Tarım Örgütü
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
UV	: Ultraviyole
OH	: Hidroksil Kökleri
LOD	: Algılama Limiti
NaCl	: Sodyum Klorür
CO ₂	: Karbon dioksit
H ₂ O	: Di Hidrojen Monooksit
SDZ	:Sülfodiazin
STZ	:Sülfotiazol
SMZ	:Sülfometazin
SMX	:Sülfometaksazol
AZI	:Azitromisin
ERY	:Eritromisin
CLAR	:Klaritromisin
TMP	:Trimetoprim
ROXI	:Roksitromisin
NF/TO	:Nitrifikasyon/Ters Ozmoz
SPE	:Solid Phase Extraction (Katı Faz Ekstraksiyonu)
O ₃ /H ₂ O ₂	: Ozone + Hydrogen Peroxide
O ₃ /CAT	: Ozone + Catalyst
H ₂ O ₂ /Fe ²⁺	: Fenton System
UV/TiO ₂	: Photocatalytic Oxidation

1.GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Anlam ve Önemi

Günümüz dünyasında her geçen gün dünya genelinde birçok tıbbi ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların birçoğu değişime uğramadan veya biyometabolit ürünlere dönüşerek atıksulara karışmaktadır. Atıksulara ulaşan bu tıbbi ilaçlar evsel atıksu arıtma tesislerine ulaşmakta, buradan da kısmı ya da hiç arıtılmadan yüzeysel sulara deşarj edilerek sucul ortama geçmektedir. Dünya üzerinde yapılan yoğun çalışmalar antibiyotiklerin çevre sularında ng/L ile µg/L seviyelerinde dağıldığını göstermiştir. Sonuç olarak, bu tıbbi ilaçlar su canlıları ve insanlar için bir risk oluşturmaktadır. Bunun yanında tıbbi ilaç grubunun(özellikle antibiyotik) yüzeysel (göl, nehir vb. gibi) ve yeraltı sularının kirlenmesinin yanında çevrede antibiyotik direnci gelişimine yol açtığı belirlenmiştir.

Son yıllarda yapılan bu konudaki çalışmalar, bu tıbbi kimyasalların ölçümünde ve arıtma tekniklerinin geliştirilmesinde önemli bir yol alınmasını sağlamıştır. Antibiyotiklerin en düşük ölçülebilen seviyeleri, ileri analiz teknikleri kullanılarak 0.1 ng/L gibi düşük değerlerde saptanabilmektedir. Konvansiyonel arıtma tesislerinde giderim oranları düşük olarak belirlenen antibiyotiklerin genellikle adsorpsiyon, biyo-degradasyon, dezenfeksiyon, oksidasyon ve membran yöntemleri kullanılarak giderimi hedeflenmektedir. Giderim yöntemleri yanında, hidroliz, fotoliz ve buharlaştırma da antibiyotik türüne göre etkin olan mekanizmalardır. Örnek olarak tetrasiklinin antibiyotiğinin biyokütle üzerine adsorplanarak giderilebildiği gözlemlenirken, beta-laktamların ise bakteri veya fizikokimyasal prosesler ile hidrolize olarak bozunabildiği, eritromisin ile siprofloksasin antibiyotiklerinin biyo-degradasyona karşı dayanıklı özellik gösterdiği literatürde özetlenmiştir.

Avrupa Birliği'nin 2015 tarihli yönetmeliğinde sularda dikkate alınması gereken kirletici grupları arasında antibiyotikler de yer almakta olup macrolid grup 3 antibiyotik için [Eritromisin, (Erythromycin, CAS # 114-07-8, EU # 204-040-1), Klaritromisin (Clarithromycin, CAS # 81103-11-9), Azitromisin (Azithromycin, CAS # 83905-01-5, EU # 617-500-5)] ölçüm metodolojisi olarak sırasıyla, katı faz ekstraksiyonu (SPE) sonrası sıvı kromatografi (LC) ve onu iki aşamalı izleyen kütle mas spektrofotometri (MS-MS) verilmiştir (EC, 2015). Bu çalışmada, Türkiyede'ki yaygın kullanımları dikkate alınan 5 antibiyotiğin iki biyolojik arıtma tesisinde giderimi incelenmek üzere antibiyotik ölçümünde aynı teknik kullanılmış ve literatür çalışmalarına uygun olan kolon seçilmiştir.

1.2. Çalışmanın Amaç ve Kapsamı

Bu çalışmanın amacı ülkemizde antibiyotik kullanımı çok yaygın olmakla birlikte bu kirleticilerin atıksu arıtma tesislerinde kaderleri üzerinde araştırma yaparak bu konudaki sınırlı sayıdaki bilimsel literatüre katkı sağlamaktır. Bu amaç doğrultusunda, İstanbul Su ve Kanalizasyon İdaresinin bünyesinde bulunan Ambarlı İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi ve Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesislerinden sağlanan yasal izin çerçevesinde giriş ve çıkıştan alınan kompozit numunelerinde Namık Kemal Üniversitesi'nin Merkez Laboratuvarında (NABİTEM) gerekli ön işlemler yapıldıktan sonra LC-MS-MS ileri analiz tekniği ile 5 yaygın antibiyotiklerin ölçümü yapılmıştır.

Bu çalışma ile söz konusu antibiyotiklerin kanalizasyon sistemlerinde ne oranda bulundukları izlenerek, evsel atıksu arıtma tesislerinde giderim verimlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu kapsamda;

Birinci bölümde, çalışmanın anlam ve önemi ile amaç ve kapsamı tanımlanmıştır.

İkinci Bölümde, bu çalışmaya baz oluşturacak literatür bilgisi sunulmuştur.

Üçüncü bölümde, çalışmada kullanılan materyal ve metodlar detaylı olarak açıklanmıştır.

Dördüncü bölümde, 2 ayrı arıtma tesisinin 5 noktasından 3 farklı zamanda toplanmış olan numunelerde gerçekleştirilen analiz sonuçları sunulmuştur. Bu sonuçlar, ölçüm teknolojisinin hassasiyetinin validasyonu sonuçların literatür ile kıyaslanabilirliğini göstermiştir. Ayrıca antibiyotik giderim verimleri literatüre benzer şekilde düşük veya hiç olmamıştır. Numune alma periyoduna göre sonuçlar numune alma periyotlarına göre büyük oranda değişmiştir.

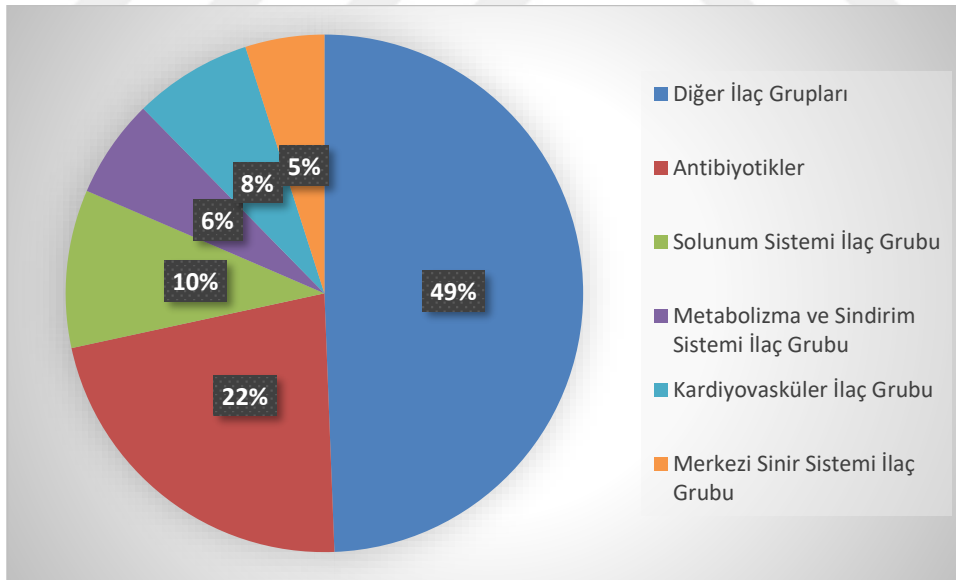
Beşinci bölümde, çalışmanın genel sonuçları özetlenmiş ve öneriler sunulmuştur

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

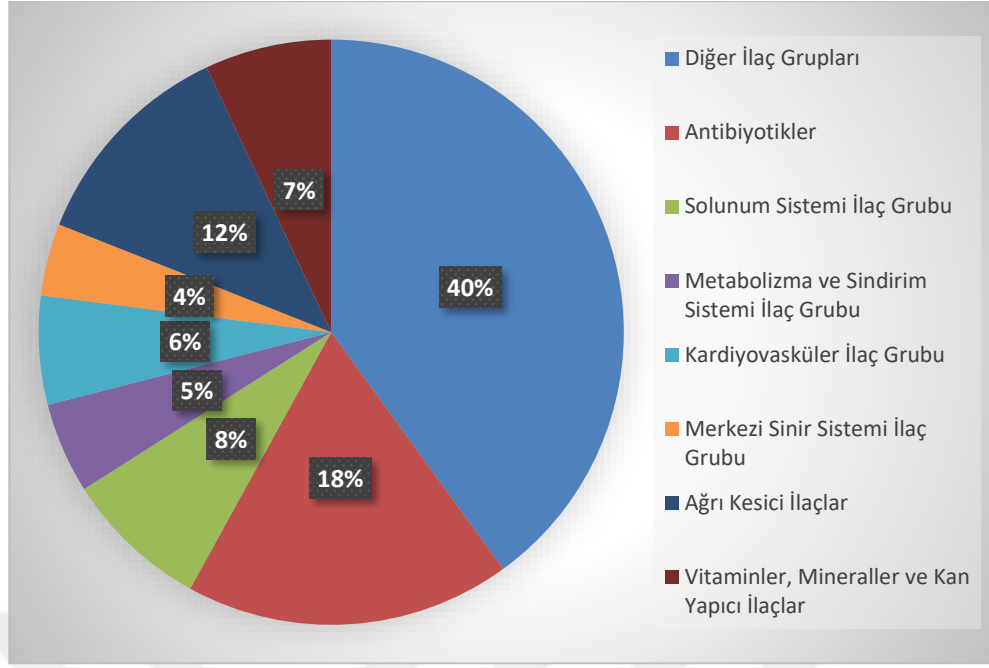
2.1. Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgi

Mikroorganizmaların büyüme mekanizmalarını inhibe eden ve hatta bunları ortadan kaldıran kemoterapötik maddelere antibiyotik denir (Kümmerer 2008a). Antibiyotikler tıp, veterinerlik, tarım ve su ürünleri alanında hastalıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca bazı antibiyotikler insan ve hayvan sağlığı dışında farklı amaçlar için de kullanılmaktadır. Örneğin bazı antibiyotikler arıcılıkta bazılarında meyve yetiştiriciliğinde (streptomycinsare) kullanılmaktadır (Kümmerer 2008b). Antibiyotikler günümüzde dünya genelinde ilaç endüstrisinde en önemli ilaç grupları arasında bulunmaktadır. Küresel dünyada ki gelişmiş ülkeler sağlık alanında ki bütçelerinin %35'ini antibiyotiklere ayırmaktadır (Saltoğlu 2005). Tüm dünyada insanlar tarafından üretilen ve kullanılan ilaçlar kişi başına tüketimi 15gr/kişi civarındadır. Bu tüketim miktarı da dünya çapında yılda 100.000 ton olduğu tahmin edilmektedir (Kümmerer 2004).

Dünyada ve Türkiye genelinde kullanılan ilaç çeşitlerine göre tüketim verileri gösteren grafikler Şekil 2.1 ve Şekil 2.2'deki gibidir.



Şekil 2. 1: Dünyada İlaç Gruplarına Göre Tüketim Verileri (Karaalp 2010a)



Şekil 2. 2: Türkiye’de İlaç Gruplarına Göre Tüketim Verileri (Karaalp 2010b)

Antibiyotikler kendi yapısı içinde kompleks organik bileşikler içeren ve bu nedenle son ürünlerin biyolojik olarak ayrılması zor olan maddelerdir. Bu son ürünler bir bozulma olmadan aylar içinde etkin olarak kalabilirler. Bu durumda su ve toprakta yaşayan organizmalar için $\mu\text{g/L}$ – mg/L antibiyotik konsantrasyonu toksik hale olumsuz etkiler ve ekolojik dengeyi bozabilirler (Halling-Sorensen ve ark. 1998).

2.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılması mümkündür. Ancak en çok yaygın olan sınıflandırma biçimleri antibiyotiklerin etki mekanizmalarına, etki güçlerine göre yapılan sınıflandırmalardır (Akkan 1997a). Ayrıca kimyasal yapılarına göre de sınıflandırılabilir.

2.2.1. Etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına göre sınıflandırılmasını 5 ana başlıkta inceleyebiliriz;

- Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive edenler;
 - ✓ Beta-Laktamlar
 - ✓ Penisilinler

- ✓ Monobaktamlar
- Sitoplazma membran permeabilitesini bozanlar;
 - ✓ Polimiksinler
 - ✓ Gramisidin
 - ✓ Katyonik Deterjanlar
- Ribozomlarda protein sentezini bozanlar;
 - ✓ Tetrasiklinler
 - ✓ Makrolitler
 - ✓ Füsidik Asid
- Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar;
 - ✓ Florokinolonlar
 - ✓ Aktinomisinler
 - ✓ Mitomisinler
- Bakteriyel Antimetabolitler;
 - ✓ Sülfonamidler
 - ✓ Etambutol
 - ✓ Trimetoprim

(Akkan 1997b)

2.2.2. Etki güçlerine göre sınıflandırılması

Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılmasını 2 ana başlıkta inceleyebiliriz;

- Bakteriyostatikler(Hücre gelişimini ve büyümesini önleyen Antibiyotikler)
 - ✓ Tetrasiklinler,
 - ✓ Makrolitler,
 - ✓ Sülfonamidler,
- Bakterisidler(Bakteriyi direkt olarak yok eden antibiyotikler)

- ✓ Beta-Laktamlar,
- ✓ Florokinolonlar,
- ✓ Penisilinler,

(Akkan 1997c)

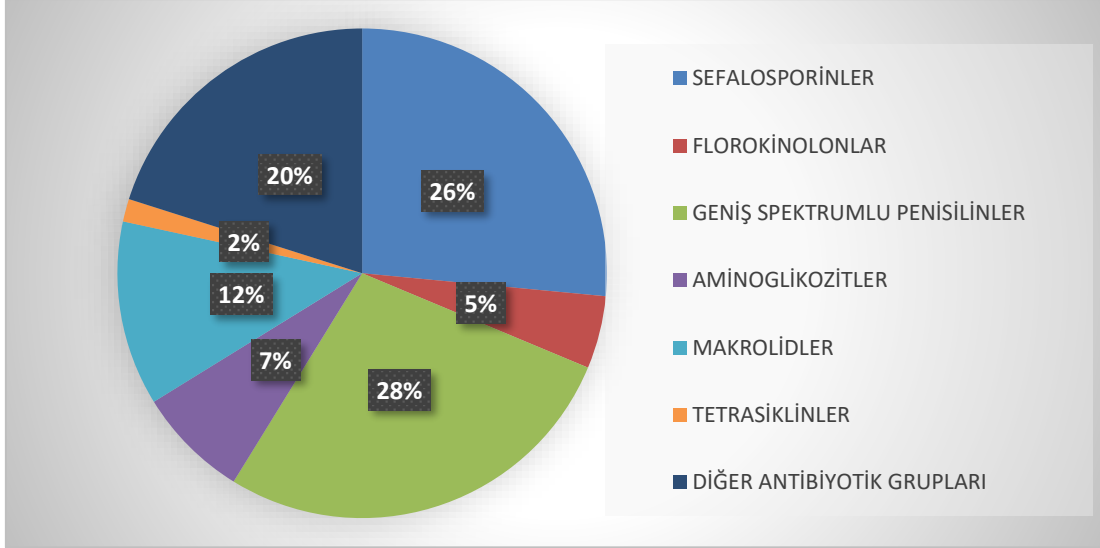
2.2.3. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Antibiyotikler kimyasal yapılarına göre sekiz sınıfa ayrılır;

- ✓ Beta-Laktam
- ✓ Aminoglikozit
- ✓ Tetrasiklinler
- ✓ Makrolit
- ✓ Polipeptit
- ✓ Linkomisin
- ✓ Kloramfenikol
- ✓ Diğer Antibiyotik grupları

Dünya genelinde birçok canlıyı tedavi etmek amacıyla kullanılan antibiyotikler çok çeşitli yapıda bulunmaktadır. Antibiyotikler genellikle klasik arıtma sistemleri ile arıtılmadığından arıtma çıkışında ve alıcı ortamlarda dolayısıyla çevrede bulunabilmektedir. Ancak çevredeki antibiyotik konsantrasyonunun fazla olması durumunda antibiyotikler çevrede toksite etkisi yaparak ekolojik dengeyi bozar. Bu nedenle antibiyotikleri çevreye yani alıcı ortamlara vermeden önce çeşitli arıtma yöntemleri kullanılarak arıtmanın sağlanması gerekmektedir. Bundan dolayı antibiyotiklerin tespit edilmesi ve arıtılması önemlidir (Topal ve ark. 2013a).

Türkiye’de kullanılan antibiyotik çeşitlilerinin tüketim verilerini gösteren grafik Şekil 2.3’deki gibidir.

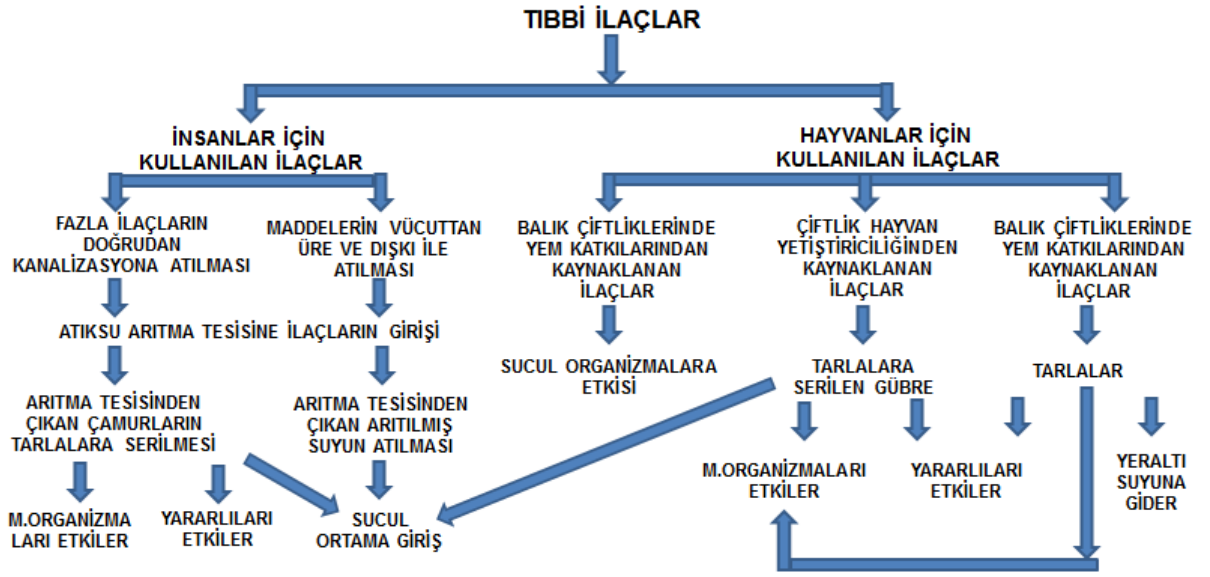


Şekil 2. 3: Türkiye’de Antibiyotik Gruplarına Göre Tüketim Verileri (Karaalp 2010c)

2.3. Antibiyotiklerin Kaynakları

Çevremizde ilaç varlığını bulunması genellikle mikrobiyal enfeksiyonların önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla insan ve veteriner ilaçlarının yanı sıra su ürünleri yetiştiriciliğinden de kaynaklanmaktadır. Ancak çevredeki antibiyotiklerin ana kaynağı insan ve hayvan tarafından alınan ilaçların metabolizmalarında çok az bir kısmı sindirildiğinden dolayı geriye kalan kısmın boşaltımı sonucunda direkt veya dolaylı olarak çevre ortamına bırakılmasıdır. (Şekil-1) Diğer kaynaklar ise kullanılmayan antibiyotikler ve ilaç üretim sürecinde ortaya çıkan atıklardır. Ayrıca konut(özel konutlar, yurtlar, oteller ve yatılı bakım tesisleri) ve ticari tesisler(hastaneler dâhil) kentsel atıksu arıtma tesislerinde antibiyotik girişine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Yüzey ve yeraltı sularında bulunan antibiyotiklerin kaynakları ise kentsel atıksu arıtma tesislerinin olduğu söylenebilir (Golet ve ark. 2002, Hirsch ve ark. 1999, Alder ve ark. 2003).

Canlılar tarafından kullanılan tıbbi ilaçların dağılım yollarını ve etkileri Şekil 2.4’te gösterilmektedir.



Şekil 2. 4: Tıbbi İlaçların Kaynakları ve Çevresel Dağılım Yolları (Topal ve ark. 2012a)

2.3.1. Hayvancılık ve su ürünleri yetiştiriciliği

Çoğu antibiyotik, hayvanlarda enfeksiyonların tedavisi için kullanılmasına rağmen, önemli bir kısmı hayvan yemlerinde ve gıda hayvanlarının büyümelerini desteklemek için kullanılır. Hayvanların büyüme amaçlı antibiyotik kullanımı yeni değildir; bu ilaçlar Birleşik Devletler ve Birleşik Krallık'ta sırasıyla 1949 ve 1953'te onaylanmıştır (Kumar ve ark. 2005).

Bazı ilaçlar genellikle yem katkı maddeleri olarak düşünülür ve bu sayede hayvanlara daha düşük maliyetle daha hızlı pazar getirilebilirler (Boxall 2003).

Hayvanların büyümesinde en etkili olan antibiyotikler 2006 yılında AB içinde yasaklandı ve geriye sadece bu grupta 4 adet bileşik kaldı. Dünya sağlık örgütü, hayvanların büyümesinde antibiyotik kullanılmasına gerek olmadığını bildirerek büyüme amaçlı antibiyotik kullanılmasından vazgeçilmesini önermektedir (Alexy ve Kümmeler 2006a).

Su ürünlerinde tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler su ortamına eklenebilir. FAO'ya göre su ürünleri yetiştiriciliğinin mevcut tanımı, "balık, yumuşakçalar, kabuklular ve su bitkileri dahil olmak üzere suda yaşayan organizmaların yetiştirilmesi" dir. Su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılmak üzere izin verilen antibiyotikler oksitetrasiklin, florfenikol, ön-karışım, sarafloksasin, eritromisin, trimetoprim veya ormetoprim ile güçlendirilmiş sülfonamidlerdir (Kümmeler 2009a).

Su ürünleri yetiştiriciliğinde dünya çapında çok sık kullanılan bir ilaç olan oksitetrasiklin, balık çiftliklerinin tortullarında çok yüksek konsantrasyonda (285 mg/kg) olduğu tespit edilmiştir (Hamscher 2006).

2.3.2. Tarım

Antibiyotikler 1950'lerden beri belirli yüksek değerli meyve, sebze ve süs bitkilerinin bakteriyel hastalıklarından korumak amaçlı kullanılmaktadır. Günümüzde en yaygın olarak bitkilerde kullanılan antibiyotik oksitetrasiklidir.

Az miktarda streptomisin antibiyotiği de kullanılmaktadır. Başlıca streptomisin ve oksitetrasiklinden oluşan antimikrobiyallerin çoğu, ağaç meyvelerinin bakteri hastalıklarının kontrolünde kullanılır. ABD'de 13.835 metrik ton streptomisin uygulandı

Tarımda kullanılan antibiyotiğin uygun olabilmesi için gereken şartlar;

- ✓ Bitki üzerinde veya içinde faaliyet göstermek,
- ✓ Oksidasyon,
- ✓ UV ışınlaması,
- ✓ Yağış ve yüksek sıcaklıklara,

dayanıklı olmaları gerekmektedir. Bu özellikler çevrede sorunlara yol açan özelliklerdir. (Anonim 2000).

2.3.3. Hastane ve tıp merkezleri

Dünya genelinde antibiyotiklerin kişi başına tüketimi ülkeden ülkeye göre değişmektedir. Antibiyotik alımları reçeteyle veya reçetesiz alımlar olabildiği için ülkelerin uygulamalarına göre değişmektedir (Mölstad ve ark. 2002).

Beta-laktam antibiyotikleri(alt grupları da dahil), penisilinler, sefalosporin ve marjinal fraksiyon olarak carbapenems ve diğerleri dünya genelinde kullanılan antibiyotiklerin çok büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bu antibiyotikler toplamda küresel antibiyotik kullanımının %50-70 oluşturmaktadır.

2.3.4. Kentsel atıksu arıtma tesisleri

Gelişmiş ülkelerde atıksu arıtma tesisleri antibiyotiklerin yaşam döngüsünde önemli bir rol oynarlar. Antibiyotiklerin çevre ortamına taşınmasının ana geçiş yolları, atık arıtma tesisleridir. Antibiyotikler kısmen de olsa burada yokedilebilirler. Kentsel atıksularda antibiyotik konsantrasyonları, birkaç yüz ng / L'den birkaç µg / L'ye kadar değişmektedir (Xu ve ark. 2007).

Yapılan çalışmalarda kentsel atıksularda en sık rastlanan antibiyotikler sülfonamidler(sülfametoksazol), makrolidler (roksitromisin ve eritromisin ayrışma ürünü: dehidrat-eritromisin), tetrasiklinler ve fluorokinolonlar (siprofloksasin) antibiyotikleridir. Yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda, çoğu antibiyotiğin geleneksel atık su arıtımında tamamen arıtımının sağlanamadığını ve bu şekilde alıcı ortamlara deşarj edildiğini tespit edilmiştir. İspanya'da yapılan bir kentsel atıksu arıtma tesisinde sülfametoksazol antibiyotiği için arıtma veriminin %60 olduğu tespit edilmiştir (Alexy ve Kümmerer 2006b).

2.3.5. Doğal ortamda bulunan antibiyotiklerin sınıflandırılması

Antibiyotiklerin doğadaki ölçülen konsantrasyonları risk değerlendirmesi için çok önemlidir. Toprak bakterileri bazı beta-laktamlar, streptomisinler, aminoglikozitler ve diğerleri gibi birkaç antibiyotik üretebilirler. Aktinomiset grubu Streptomyces olarak birçok toprak bakterisi içererek antibiyotik üretirler. Yerel toprak örneklerinde antibiyotik aktivitesi değişkendir ve inhibisyon bölgelerinde üreten numuneyi bulmak için birkaç numunenin incelenmesi gerekmektedir (Kümmerer 2009b).

2.3.5.1. Su ortamında bulunan antibiyotikler

Son yıllarda artan nüfus sayısı ile birlikte dünyada bulunan Tatlısu kaynaklarına talebin arttırmasıyla beraber az sayıda bulunan bu kaynakların korumaya alınması konusu önem kazanmıştır (Kolpin ve ark. 2002).

Bu konunun önem kazanmasıyla beraber son zamanlarda su ortamlarında antibiyotiklerin bulunması ve geleceği hakkında birçok araştırma yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda kentsel atıksu arıtma tesislerinin girişinde ve çıkışında, yüzey sularında, yeryüzünde ve hatta içme suyunda 30'dan fazla antibiyotik madde bulunduğu tespit edilmiştir. Hayvancılıkta kullanılan antibiyotikler ile ilgili olarak bunların metabolitleri veya parçalanma ürünleri mera gibi alanlara gübre olarak ya da arazide otlayan hayvanlar tarafından doğrudan toprağa ulaşmaktadır. Daha sonra yüzeysel akış veya sızma yoluyla su

ortamlarına ulaşmaktadır. Bu şekilde, toprak su ortamında antibiyotik kirlenme kaynağı olarak hareket edebilir (Alder ve ark. 2001a).

Antibiyotiklerin çoğu suda çözünür ve bu nedenle bir dozun yaklaşık % 90'ı idrarla atılabilir ve hayvan dışkılarında %75'e kadar çıkabilir.

Antibiyotiklerin deniz bakteriyel topluluğuna nitel ve niceliksel etkile şu şekilde özetlenebilir. Tatlısularda yaşayan bakterilere karşı alt inhibe edici konsantrasyonlarının etkisi esas olarak bilinmemektedir ancak atıksularda yaşayan bakterilere karşı aktif kalan çeşitli antibiyotiklerin etkisi belgelenmiştir (Kümmerer 2003).

Penisilinler ve tetrasiklinler, penisilinlerin kolay hidrolizasyonu ve tetrasiklinlerin çökmesi ve birikimi nedeniyle, su ortamında bulunması beklenmemektedir (Myllyniemi ve ark. 2000). Su ortamlarında hangi antibiyotiğin hangi konsantrasyonda olduğu Çizelge 2.1'deki gibidir.

Çizelge 2. 1: Çevre Sularında Ölçülmüş Antibiyotikler ve Konsantrasyonları

Sınıf	Antibiyotik	Kons. (ng/l)	Su Kaynağı	Kaynak
Makrolidler	Linkomisin	21,100	Yüzeysel Su	Boxall ve diğ.(2005)
	Klaritromisin	0,5-0,7	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014)
	Eritromisin	2,3-377,8	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014)
	Roksitromisin	2,9-146,2	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014) ve Jiang ve ark. (2014)
Beta Laktam	Sefaklor	200	Yüzeysel Su	Watkinson ve ark. (2009)
Sülfonamidler	Sülfodiazin	9,6-46,3	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014) ve Jiang ve ark. (2014)
	Sülfomerazin	4,5-11,0	Yüzeysel Su	Tong ve ark. (2014)
	Sülfatizol	1,4	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014)
Florokinolonlar	Oflokazin	1,9-382,2	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014) ve Jiang ve ark. (2014)
	Norflokazin	4,5-47,1	Yeraltı Suyu	Jiang ve ark. (2014)
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	6-1082	Yeraltı Suyu	Tong ve ark. (2014) ve Jiang ve ark. (2014)
				Kemper (2008)

2.3.5.2. Toprak ortamında bulunan antibiyotikler

Çevrede bulunan bir antibiyotiğin etkinliği fiziksel-kimyasal özelliklerine, mevcut iklim koşullarına, toprak tiplerine ve diğer çevresel faktörlere bağlıdır. Toprakta antibiyotiklerin kaderi ve davranışı, çevre kimyasında ortaya çıkan sorunlardan biri olarak kabul edilmiştir. Veterinerlik amaçlı kullanılan antibiyotikler, hayvan otlatma yoluyla veya hayvan dışkılarının gübre olarak kullanılması yoluyla toprakta toplanırlar (Jørgensen ve Halling-Sørensen 2000).

Çoğu zaman antibiyotikler, çevrede sadece hafifçe dönüştürülür veya hatta hiç değiştirilmeden kutup moleküllerine konjuge edilir. Antibiyotiklerin topraktaki fiziksel ve kimyasal davranışı, farmasötik maddenin moleküler yapısına bağlıdır (Thiele-Bruhn 2003).

Bugüne kadar, topraktaki antibiyotiklerin taşınması ile ilgili birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan Alder ve ark. (2001b) tarım topraklarının antibiyotik yıkama işleminden sonra yüzeysel suların yaygın olarak kirlendiğini raporlamıştır. Ayrıca yoğun hayvancılık ve gübreleme alanlarında ki yeraltı sızıntı suyunun incelenmesi sonucunda çok az sayıda veya hiç antibiyotik bulunmadığı tespit edilmiştir (Hirsch ve ark. 1999, Kemper ve ark. 2007).

Antibiyotiklerin ayrışması pek çok faktöre bağlıdır. Florodeinolonlar, tetrasiklinler ve sülfonamidler için tarif edildiği gibi çamur veya bulamaçta antibiyotikler korunduğunda ışığın etkisi azaldığından fotodegradasyon önemli bir rol oynamaz. Topraktaki bozunma esas olarak, ana bileşiğin hidroksilasyon ve oksidatif dekarboksilasyon yoluyla dönüştürülmesi ve enzimatik reaksiyonlar gibi, mikrobik aktivite tarafından sağlanmaktadır (Al-Ahmad ve ark. 1999).

Toprak, mikroorganizmalar için geniş bir rezervuar görevi görür. Topraktaki antibiyotikler iki şekilde etkilenir: Bir yandan mikrobiyal toplum antibiyotik faaliyetlerinden ciddi şekilde rahatsız edilebilir, diğer taraftan bu çevre bakterileri gen kodlayıcı direnç kazanabilir ve sağlayabilir. Bazı toprak mikroorganizmaları antibiyotiklere karşı doğal toleransa sahiptir (Esiobu ve ark. 2002).

Toprak ortamında belirlenen antibiyotik konsantrasyonları Çizelge 2.2’de gösterilmektedir.

Çizelge 2. 2: Toprakta Bulunan Antibiyotikler (Kemper 2008)

Sınıf	Antibiyotik	Konsantrasyon (ng/kg)	Kaynak
Makrolidler	Linkomisin	8,500	Boxall ve diğ.(2005)
Sülfonamidler	Sülfodiazin	1,000	Boxall ve diğ.(2005)
	Sülfodimidin	11,000	Höper ve diğ.(2002)
	Sülfometazin	2,000	Hamscher ve diğ.(2005)
Trimetoprim		500	Boxall ve diğ.(2005)
Florokinolonlar	Ciprofloksazin	6,000-52,000	Schüller(1998)
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	450,000-900,000- 200,000	Winckler ve Grafe (2000) ve Hamscher ve diğ.(2005)
	Oksitetrasiklin	305,000	Boxall ve diğ.(2005)
	Klortetrasiklin	39,000	Hamscher ve diğ.(2005)

2.3.5.3. Bitkilerde antibiyotik alımı

Toprakta yapılan antibiyotik ölçümleri sonucunda ortama belirli antibiyotiklerin içerdiği gübrelerin uygulanmasının ardından birkaç içinde toprakta büyük olasılıkla oluştuğunu göstermiştir (Kumar ve ark. 2005).

Bitki dokularında klorotetrasilin ve sülfametozinin antibiyotiği az miktarda bulunmaktadır ancak gübrelerin içerdiği antibiyotik konsantrasyonu arttıkça bu antibiyotiklerin konsantrasyonunda artmaktadır. Bitki dokularında bulunan konsantrasyonların kuru ağırlığı 0,1-1,2 mg/kg arasındadır (Boxall ve ark. 2005). Ayrıca 45 gün gelişiminden sonra bitki dokusunda sülfametazinin toplam birikimi gübrede toprağa uygulanan miktarın % 0,1'inden daha az olmuştur (Topal ve ark. 2012b).

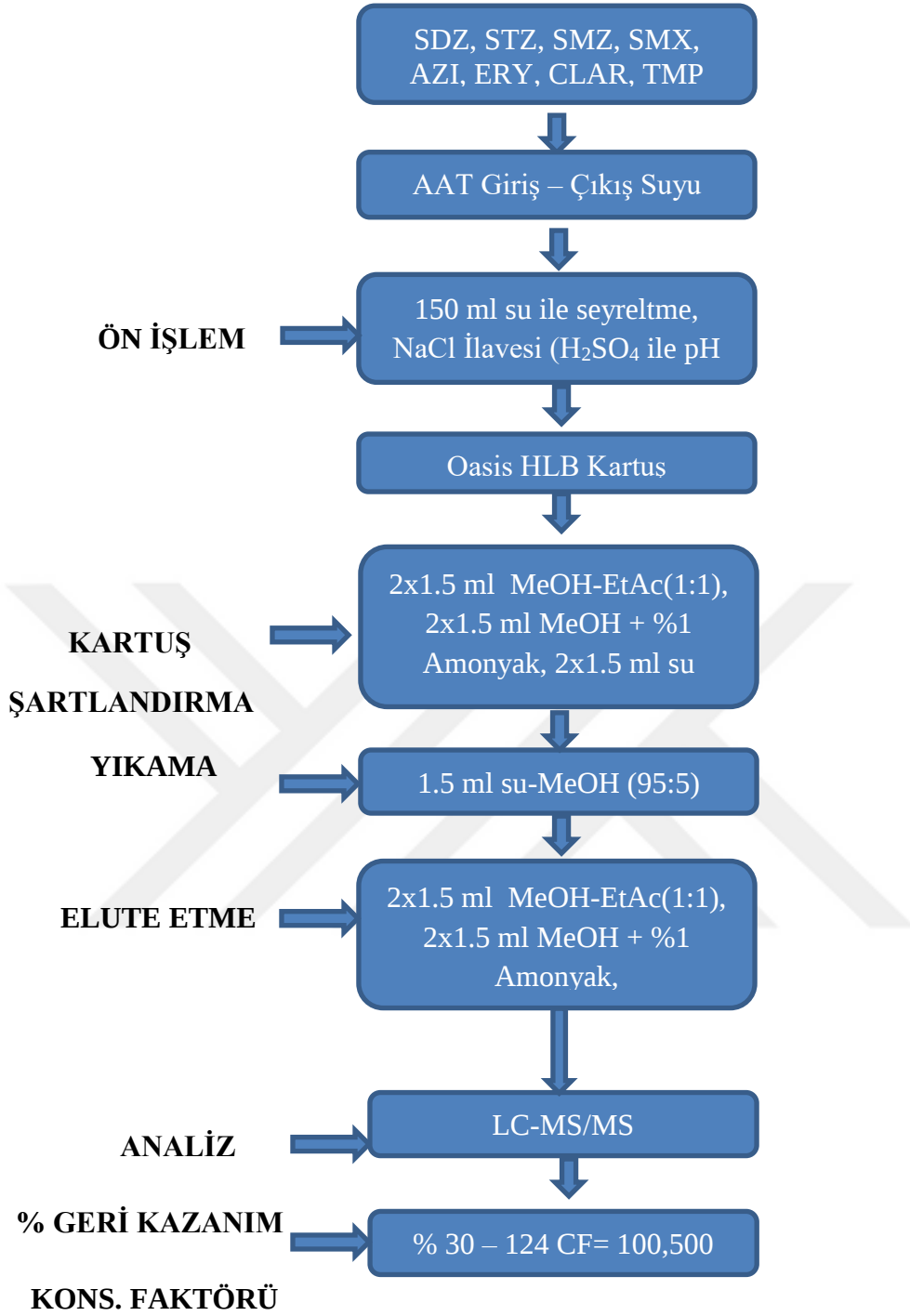
2.4. Sucul Ortamda Antibiyotiklerin Ölçümü

Yüzeysel sulardaki ve kanalizasyon sistemlerindeki antibiyotiklerin tespiti için son zamanlarda bilim insanları tarafından birçok analitik metot geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir;

- Elektrosprey sıralı kütle spektrometresi ile birleştirilmiş sıvı kromatografisi (LC),
- LC kütle spektrometresi (MS) ile online katı faz ekstraksiyonu (SPE),
- SPE ve HPLC,
- Diod-array UV detektörü ve bir floresans dedektörü ile birlikte offline SPE ve HPLC,

- SPE ve Silika kartuş temizleme ile birleştirilmiş LC-Elektrosprey sıralı MS,
- UV-Diod-Sıralı tespit ile kapiler bölge elektroforez,
- Katı faz mikroekstraksiyonu, (Topal ve ark. 2013b)

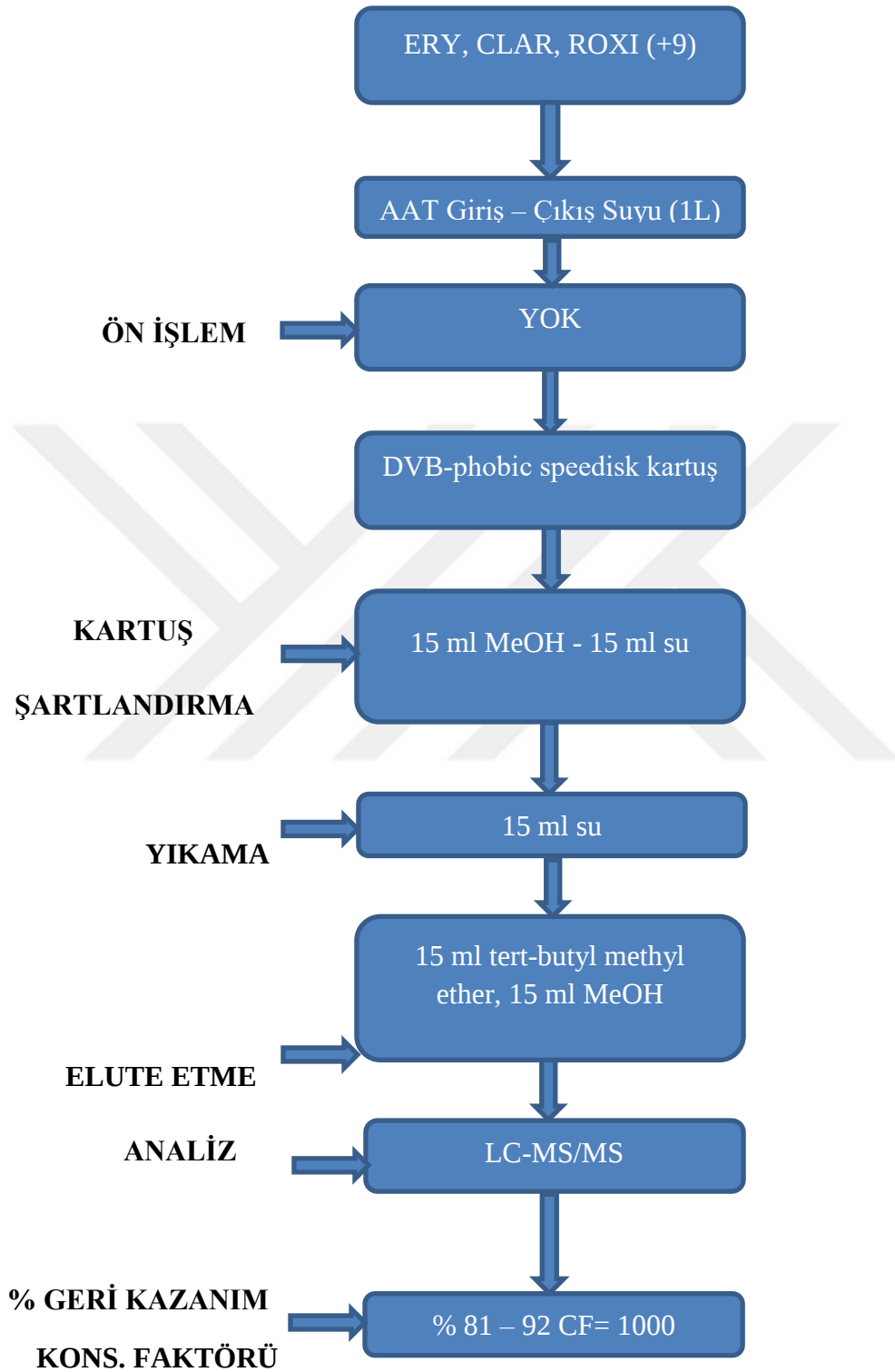
Antibiyotik kullanımının son yıllarda artmasıyla beraber su ortamlarında ki ilaç kalıntılarının birikimi artmakta ve bu durum insan ve çevre sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Çevre ve su ortamlarında bulunan ilaç kalıntılarının miktarı çok düşük düzeyde (ng/L ile µg/L) olduğu araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Bilim dünyasında bu konunun revaçta olması sebebiyle ülkemizde de bu konu ile ilgili bilimsel araştırmaların sayısı artmıştır. Dünyada yapılan birçok araştırmalar antibiyotikler kalıntılarının kentsel atıksu ve akışlarında bulunduğunu tespit etmiş ve bunların içme suyu kaynağını oluşturduklarını belirtmiştir (Meriç ve ark. 2014). Dünya genelinde antibiyotiklerin tespiti ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde genellikle LC-MS (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi) cihazı ile ölçümlerin yapıldığı görülmektedir. Kromatografilerden hareketli faz olarak bir sıvı kullanılıyorsa sıvı kromatografisi (LC) denir. HPLC ise yüksek performanslı sıvı kromatografisi olarak adlandırılır (Kılıç 2015a). Hernandez ve ark.(2008) yaptığı literatür araştırması sonucunda kentsel atıksu karmaşık matrislerinde antibiyotiklerin ölçümü için özellikle LC-MS ve LC-MS/MS yöntemlerini geliştirmeye yönelik odaklanmıştır (Le-Minh ve ark. 2010). Göbel ve ark. (2004a) yaptığı çalışmada atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışından aldığı numunelerde sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim, azythromycin ve erythromycin antibiyotiklerinin tespiti için analitik ölçümler yapılmıştır. Analitik ölçümler LC-MS/MS yöntemini kullanmışlardır. Alınan numunede ön işlem olarak seyreltme ve kimyasal ilavesi (NaCl) yapılmıştır. SPE metodu için ise Oasis HLB kartuş kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol, etilasetat, amonyak ve su, kartuş yıkama için metanol ve su, elute etmek için ise metanol, etil asetat ve amonyak kullanılmıştır.%30-124 arasında geri kazanım elde etmişlerdir (Kılıç 2015b). Göbel ve ark.(2004b) yaptığı çalışmada ki izlenen adımlar Şekil 2.5'deki gibidir.



Şekil 2. 5: Tıbbi İlaçların Ölçümünde İzlenen Adımlar (Göbel ve ark. 2004b)

Schlüsener ve ark. (2005) yaptığı çalışmada atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışından aldığı numunelerde clarithromycin ve erythromycin antibiyotiklerinin tespiti için analitik ölçümler yapılmıştır. Analitik ölçümler LC-MS/MS yöntemini kullanmışlardır. Numunelere ön işlem uygulanmamış, SPE metodu için DVB-phobic speedisk kartuş kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol ve su, kartuş yıkama için su, elute etmek için ise tertbutyl methyl ether ve metanol kullanılmıştır. %81-92 arasında geri kazanım elde etmişlerdir (Kılıç 2015c). Schlüsener ve ark. (2004)'nın yaptığı çalışmada izlenen adımlar Şekil 2.6'daki gibidir.





Şekil 2. 6: Tıbbi İlaçların Ölçümünde İzlenen Adımlar (Schlüsener ve ark. 2004)

2.5. Antibiyotiklerin Arıtma Tesislerindeki Önemi ve Giderimi

Geçmişten günümüze antibiyotiklerin sulardan arıtılması önemli bir çevre araştırma konusu oldu ve bilim adamları bu yeni konu üzerinde deneylere başladılar. Doğada yüksek konsantrasyonda antibiyotik bulunması mikroorganizmalar üzerinde toksik etkilere neden olur ve ayrıca ekolojik dengenin bozulmasına sebebiyet verir. Öte yandan doğada düşük konsantrasyonda antibiyotiğin bulunması ekolojik rezervuarlardaki patojenik ve patojenik olmayan bakterilerin antibiyotik direnci kazanmasına neden olur. Bu gözlemler antibiyotiklerin arıtılmasını her konsantrasyonda şart olduğunu göstermektedir.

Antibiyotiklerin atıksulardan arıtılması konusunda biyolojik arıtma süreçleri daha ekonomik olarak uygulanabilir olabilir. Ancak antibiyotiklerin arıtılması konusunda geleneksel atıksu arıtma işlemleri (aerobik-anaerobik biyolojik arıtma prosesleri) yetersiz kalmaktadır. Ayrıca tarım ilaçları tedavi sürecinde kullanılan antibiyotiklerin toksik ve kalıcı özelliği biyolojik arıtma sürecinin verimliliğini sınırlandırır. Bu atıksularda biyokimyasal oksijen ihtiyacı (BOİ) genel olarak düşüktür. Bu nedenlerden dolayı, son yıllarda atıksularda ki antibiyotiklerin arıtılmasında ileri arıtma teknikleri kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin arıtılmasında kullanılan ileri arıtma teknikleri membran filtrasyonu (nanofiltrasyon, ters osmoz vb.), adsorpsiyon, kimyasal oksidasyon ve elektrokoagülasyon. Atıksulardaki antibiyotiklerin arıtımı için fiziko-kimyasal yöntemler (fotoliz, hidroliz vb.) etkili ise de giderilen antibiyotikler bir başka çevreye aktarıldığından dolayı tercih edilmez. Bu amaçla özellikle biyolojik arıtma öncesi organik yük ve toksisiteyi azaltmak için oksidasyon yöntemleri uygulanır.

Literatürde antibiyotiklerin arıtılması için birçok yöntem bulunmaktadır. Bu bileşiklerin arıtılması için canlı ve cansız olmak üzere farklı süreçler bulunmaktadır. Bu işlemlerde bileşiklerin bakteriler ve mantarlar tarafından biyolojik olarak parçalanması canlı süreçtir. Cansız süreçler olarak sorpsiyon, hidroliz, fotoliz, oksidasyon-redüksiyon işlemleridir. Bu çalışmaların sonuçları sıcaklık, matris kompozisyonu, enlem gibi koşullara bağlı olduğu dikkate alınmalıdır (Kümmerer 2009c).

Literatürde çeşitli antibiyotik ve çeşitli arıtma yöntemlerinde ki elde edilen giderim verimleri ile ilgili bilgiler Çizelge 2.3 ve Çizelge 2.4 'te verilmektedir.

Çizelge 2. 3: Başlıca Antibiyotik Türlerinin Atıksu Arıtma Tesislerinde Bulunma Miktarları(a), İkincil Arıtma Yöntemleri ile Antibiyotiklerin Giderim Verimlilikleri

a)	Analiz tür/Bölge	Edilen Giri akımında konsantrasyon (ng/L)	Çıkış Akımında konsantrasyon (ng/L)	Uygulanan Arıtma Yöntemi	Giderim Yüzdesi	Referans
	Amoksisilin (Avustralya)	<280	<30	AÇ	-	[Watkinson vd., 2007]
	Penisilin G (Avustralya)	<2	<2	A.Ç	-	[Watkinson vd., 2007]
	Sulfametaksazol (A.B.D)	<1090	<210	A.Ç / Klorlama	81	[Yang vd., 2004]
	Sulfametaksazol (Hırvatistan)	<590	390	A.Ç	33	[Gros vd., 2006]
	Sulfametaksazol (İsveç)	<20	<70	A.Ç / K.P.	-	[Bendz vd., 2005]
	Siprofloksasin (İsveç)	90-300	<6-60	K.P.	87	[Lindberg vd., 2005]
	Siprofloksasin (İsviçre)	320-570	60-90	A.Ç/Fe flokulasyon	83	[Golet vd., 2003]
	Siprofloksasin (Avustralya)	90	130	A.Ç	-	[Costanzo vd., 2005]
	Eritromisin(Hırvatistan)	<20	<20	A.Ç.	-	[Gros vd., 2006]
	Eritromisin (İsviçre)	60-190	60-110	A.Ç.	-	[Gobel vd., 2005]
	Eritromisin (İngiltere)	71-141	145-290	DF / A.Ç / UV	-79	[Roberts vd., 2006]
	Klaritromisin (İsviçre)	330-600	110-350	A.Ç/Kum filtresi	21	[Gobel vd., 2005]
	Klaritromisin (Japonya)	492-883	266-444	A.Ç	43	[Yasojima vd., 2006]
	Klaritromisin	59-1433	12-232	İkincil arıtım/UV veya klorlama	<0 to 99	[Lin vd., 2009]

Çizelge 2. 4: Başlıca Antibiyotik Türlerinin Atıksu Arıtma Tesislerinde İşletme Yöntemlerine Göre Giderim Verimleri

Arıtma Yöntemi	Hidrolik bekletme süresi	Çamur bekletme süresi	Klaritromisin Gid%	Eritromisin Gid%	Siprofloksasin Gid%	Sulfametaksazol Gid%	KAYNAK
A.Ç /N-DN	31	21-25	4-20	<0	-	<0 – 60	Watkinson ve ark. 2007; Yang ve Carlson 2004; Gros ve ark. 2006; Göbel ve ark. 2005; Eva M. Golet ve ark. 2003)
A.Ç /N-DN	12	20	-	-	92	-	
A.Ç	7	10	11	-	-	-	
A.Ç /MF, UV	9	12	27	-	-	-	

2.5.1. Konvansiyonel giderim metodları

2.5.1.1. Sorpsiyon

Emilimi yönünden antibiyotik verilerin kalitesini değerlendirmek amacıyla onların fiziksel, kimyasal özelliklerini dikkate alınması gerekmektedir (Tools 2001a). toprakta antibiyotik soğurma davranışını gözden geçirdi. Elde edilen bu bilgilerden bazıları kanalizasyon çamuru ve sedimentler üzerine antibiyotiklerin emilimini yargılamak yararlı olabilir. Ancak içeriği mineral malzemeli çökeltiler düşük oksijenli ve oksijensiz koşullar büyük ölçüde birkaç santimetre içinde farklı olabilir. Kanalizasyon çamurunun mineral içeriği çok düşüktür. Sedimentler ile karşılaştırıldığında lipit konsantrasyonu çok daha yüksek, bu nedenle daha fazla apolar daha az polar ve deterjan malzemeler mevcuttur.

Sorpsiyon yönteminin Sülfadiazin ve Sülfonamidler toprak parçacıklarına emilimi ile önemli bir eleme işlemi olduğu bulunmuştur (Tolls 2001b, Kreuzig ve Höltge 2005, Heise ve ark. 2006, Schmidt ve ark. 2008).

Toprakta antibiyotik davranışı büyük ölçüde adsorpsiyon-desorpsiyon özelliklerine bağlıdır ve bu özellikler doğrultusunda antibiyotiklerin yeraltı ve yüzey sularında ki kaderini ve taşıma mekanizmasını tahmin etmek için önemlidir. Ancak ülkemizde bu çalışmalar sınırlıdır ve bunun yerine hümik malzemeler ve mineraller üzerinde ağırlıklı olarak odaklanılmıştır (Sithole ve Guy 1987a, Sithole ve Guy 1987b, Kulshrestha ve ark. 2004, Figueroa ve ark. 2004, Turku ve ark. 2007).

2.5.1.2. Fotoliz

Bir madde ışığa duyarlı ise, foto-ayırışma eleme sürecinde önemli bir anlamı olabilir. Tıp ve farmasötik literatüründe genel olarak ışık, nem ve sıcaklığa karşı antibiyotik duyarlılığı üzerinde veriler bulunmaktadır. Foto ayırışmanın ilaç kayıt prosedürüyle ilgili verileri bileşiklerin rehberlik etmesinde önemli bir rol oynaması beklenebilir. Foto ayırışma esas olarak berrak su yüzeyinde gerçekleşir. Fotokimyasal ayırışma ek bir eliminasyon yöntemi olarak ya da arıtılmış çıkış suyunda önemli bir rol oynayabilir (Viola ve ark. 2004, Edhlund ve ark. 2006, Paul ve ark. 2007, Werner ve ark. 2007, Hu ve Coats, 2007, Hu ve ark. 2008, Lorenzo ve ark. 2008).

Foto ayrışma sürecinin etkinliği ışığın yoğunluğuna ve frekansına bağlıdır. Bileşiklerin dere, nehir, göl gibi bulanık su içinde veya kanalizasyon borularında düşük ışığa maruz kalma durumu mevcut olduğunda foto ayrışma oluşmayabilir (Werner ve ark. 2006).

2.5.1.3. Hidroliz

Hidroliz ortamda bulunan organik maddelerin abiyotik ortamdan kaldırılabilmesi için önemli geçiş yollarından birisidir (Haling-Sorensen 2000). Genellikle oksitetrasiklin antibiyotiğinin hidroliz oranı pH 7 'den yükselince ve sıcaklık arttıkça artmaktadır.

Kanalizasyon çamurunun laboratuvar ortamında biyobozunurluk testlerinde betalakyam antibiyotiklerinin hızlı bir şekilde hidroliz olduğu görülmüştür. Bu da antibiyotik etkinliğinin düşmesine yol açmaktadır. Bir sonraki adımda dekarboksilasyon yapılır. Bu bileşikler yapısal olarak aynı olsa bile hidroliz derecesi ve dekarboksilasyon derecesi, bu işlemlerde ki mikrobiyal aktivitenin payı ve bunların kinetiği birbirinden farklıdır (Langin ve ark. 2009).

2.5.1.4. Biyobozunma

Bugüne kadar test edilen pek çok antibiyotik aerobik şartlar altında biyolojik olarak bozunmamaktadır. Biyolojik bozunma, beta laktamların bazıları için azdır. Sediment ve toprakta oluşan bazı antibiyotiklerin çalışma alanının yanı sıra laboratuvar testlerinde kalıcı olduğu ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklerin bazıları anaerobik şartlar altında biyolojik olarak bozunamazken bazıları bozunabilir. Bazı maddeler ise kısmen parçalanabilir. Tilosin biyolojik olarak bozunabilir. Maki ve ark. (2006) amfisilin, doksikiklin, oksitetrasiklin ve thiamphenicol'ün önemli derecede bozunabildiğini ifade etmişlerdir.

2.5.2. İleri arıtma işlemleri boyunca antibiyotiklerin davranışı

Genel olarak kullanılan ikincil atıksu arıtma sistemlerinde belirli işletme koşullarında antibiyotik giderme verimi değişkenlik göstermektedir. Bu sebepten dolayıdır ki antibiyotik giderme verimini artırarak çevreye ve insan sağlığına olumsuz etkileri en aza indirmek amacıyla ileri arıtma sistemlerinin verimi araştırılmıştır. Bu konu hakkında kaynaklar tarandığında üçüncül arıtma sistemlerinden üçüncül ortam filtrasyonu, ozonlama, klorlama, UV ışını, aktif karbon adsorpsiyonu ve NF/TO filtrasyonu ile antibiyotik gideriminin yarı-kalitatif tahminleri Çizelge 2.5'teki verilmiştir. Tablo incelendiğinde ozonlama, klorlama, aktif karbon ve NF/TO filtrasyonu optimum şartlar altında işletildiğinde çok etkili oldukları görülürken üçüncül kum filtrasyonunun ve UV dezenfeksiyonunun daha az etkili olduğu görülmektedir (Topal ve ark. 2013c).

2.5.2.1. Membran filtrasyonu

Yüksek basınçlı membranlarda (ters ozmoz ve nanofiltrasyon) kimyasal kirlenmenin rejeksiyonu yaklaşık olarak elektrostatiğin karmaşık etkileşimleriyle belirlenir ve diğer fiziksel kuvvetler, belirli bir çözelti ve membranın kendisi arasında rol oynar (Topal ve ark. 2013ç).

Literatürde antibiyotiğin arıtılması konusu incelendiğinde ters ozmoz ve nanofiltrasyonun bu konuda çok etkili bir giderim verimi bulunduğu gözükmemektedir. Bu çalışmalarda florokinolon, sülfonamid, tetrasiklin ve trimetoprimi içeren bazı antibiyotikler için ters ozmoz ve bazı nanofiltrasyon membranlarıyla % 99'un üzerinde rejeksiyonun sağlandığını göstermiştir. Li ve ark.'nın (2004) çalışmasında, ilaç üretim endüstrisi atıksuyunda oksitetrasiklinin yüksek konsantrasyonunun ters ozmozla 1000 mg/l'den 80 mg/l'nin altına düştüğü tespit edilmiştir (Topal ve ark. 2013d).

2.5.2.2. Aktif karbon

Adsorptif arıtma yöntemlerinden Aktif karbon ile sudan pek çok hidrofobik ilacın giderilmesi mümkündür. Atıksulardan aktif karbon yöntemi ile antibiyotiğin giderimi için de kullanılabilir. Bu yöntemle antibiyotiklerin giderim verimi kullanılan aktif karbon tipine, antibiyotiğin konsantrasyonuna, pH, sıcaklık ve atıksuda ki çözünmüş organik karbon konsantrasyonuna gibi şartlara bağlı olarak değişebilir. Adsorpsiyon mekanizması, bir adsorbentin yüzeyinde ki moleküllerin fiziksel ve kimyasal bağlarından oluşur (Topal ve ark. 2013e).

Aktif karbon ile su ve atıksularda antibiyotik giderimi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin; Nehir sularında 4 saat temas süreli olarak 10mg/l ve 20 mg/l toz aktif karbon miktarları ile bazı antibiyotiklerin giderilmesi ile ilgili yapılan çalışmada % 49 ve % 99 oranında verim elde edildiği tespit edilmiştir. Nehir sularında temas süresinin 1 güne uzatılması ile ve dozaj miktarının 1 mg/l olarak uygulanmasında ise sülfonamid ve tetrasiklinde aynı oranlarda giderim verimine ulaşılmıştır. Yapılan bu araştırmaların büyük bir kısmında Freundlich veya Langmuir izotermi kullanılarak amoksisilin, penisilin, tetrasiklin ve nitromidazole antibiyotikleri için aktif karbon adsorpsiyonunun tahminleri rapor edilmiştir (Topal ve ark. 2013f).

2.5.2.3. İyonik adsorpsiyon

Antibiyotiklerin büyük bir çoğunluğu (tetrasiklin, sülfonamid vb.), normal işletme pH şartlarında negatif olarak yüklenme şeklinde bulunur. Bu sebeple anyonik kirleticilerin arıtımı verimini artırmak için iyonik arıtma prosesinin kullanımı etkili olabilir. Choi ve ark. (2007) çalışmasında, anyonik MİEX reçinesinin sülfonamid ve tetrasiklin sınıfındaki 40 antibiyotiğin giderilmesi için etkili olduğunu ifade etmişlerdir. Suda 10 µg/L sülfonamid ve tetrasiklinin önemli giderimi 3,6- 13 mL/L MİEX ilavesiyle elde edilmiştir (Topal ve ark. 2013g).

İyon değişimi, doğal organik madde ve metal oksitlerin varlığında meydana gelebilen aglomerasyon tarafından antibiyotiklerin giderilmesine karşın, negatif olarak yüklenen antibiyotikler için iyonik arıtmada esas mekanizmadır. Su akışlarında, diğer organik kirleticilerin varlığı, iyon değişimi kısımları için hedef antibiyotikleriyle rekabet ederler ve antibiyotik giderme verimini azaltırlar. Verime bakmayarak, prosese dayalı iyon değişimi nötral bileşikler hedeflemez ve ek prosesler antibiyotiklerin tam spektrumunun çok kapsamlı ihtiyacını sağlamak için gerekebilir. Tam ölçekli çalışmalar, ekonomik olarak antibiyotik gideriminde uygun ve etkili olan adsorptif sistemlerin işletme şartları ve optimum konfigürasyonunu belirlemek için gereklidir (Topal ve ark. 2013ğ).

2.5.2.4. İleri oksidasyon prosesleri

İleri oksidasyon prosesleri daha yüksek bir elektrokimyasal oksidasyon potansiyeline ve hidroksil radikal oluşumuna dayanır. Ortamdaki hidroksil kökleri (OH), tüm organik maddeler ile reaksiyona girer ve CO₂ ve H₂O gibi nihai ürünler üretilir. Hidroksil radikali ozon ve hidrojen peroksitten daha hızlı tepki verir bu nedenle sistemin işletme maliyeti ve bakımı açısından ekonomik yarar sağlamaktadır. Ayrıca OH radikalleri çok etkili bir kimyasal oksidanttır.

İleri oksidasyon proseslerin etkinliği pH, oksidant miktarı, temas süresi ve radyasyon koşulları gibi fiziko kimyasal parametrelere bağlıdır. İleri oksidasyon prosesleri katalizörün kendi varlığına göre homojen ve heterojen süreçlere ayrılır (Loraine ve Glaze 1992).

OH radikalleri üretmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlara fotokimyasal yöntemler ve fotokimyasal olmayan yöntemler dahildir:

- Yüksek pH' (>8.5)
- Ozone + hydrogen peroxide (O₃/H₂O₂)
- Ozone + catalyst (O₃/CAT)

- Fenton system (H_2O_2/Fe^{2+})
- $O_3/UV - H_2O_2/UV$
- $O_3/H_2O_2/UV$
- Photo-Fenton/Fenton-like systems
- Photocatalytic oxidation (UV/TiO_2)

Literatürde ileri arıtma teknolojileri ile ilgili elde edilen antibiyotik giderim verileri ile ilgili bilgi Çizelge 2.5'teki gibidir.

Çizelge 2. 5: İleri Arıtma Teknolojilerinde Antibiyotik Arıtma Verimleri

İLERİ ARITMA TEKNOLOJİLERİNDE ANTİBİYOTİK ARITMA VERİMLERİ						
İLERİ ARITMA TEKNIĞI	Doz Miktarı	Klaritromisin Gid. Verimi (%)	Beta Laktam Grubu Verimi (%)	Makrolidler Grubu Verimi (%)	Florokinolon	Kaynak
Ozonlama	-	-	80-100	>95	>95	Morse ve Jackson, 2004
UV-radyasyon	Düşük	-	<20	<20	<20	Baumgarten ve ark.2007; Le-minh ve ark. 2010
	Yüksek	-	-	20-45	80-95	
NF-RO Membran	-	-	>95	>95	>95	Göbel ve ark. 2005
İkincil Arıtma+UV-Klor	-	0-99	-	-	-	

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Numune Alınan İleri Biyolojik Tesisleri İle İlgili Bilgiler

3.1.1. Ambarlı ileri biyolojik atıksu arıtma tesisi

Ambarlı İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi (İ.B.A.T.), Marmara Denizi ve Küçükçekmece Gölü'ne dökülen atıksulardan kaynaklanan kirlenmeyi önlemek ve bu havzaların ve alıcı ortamların korunması amacıyla kurulmuş olup, 2012 yılında işletmeye alınmıştır. Tesis günlük 1.600.000 nüfusa hizmet verebilecek ve ortalama 400.000 m³/gün atıksuyu arıtabilecek kapasitede olup, 520.000 m³/gün'lük pik debiyi karşılayacak şekilde projelendirilmiştir (Anonim 2017). Tesisin hizmet verdiği havza alanı yaklaşık 438 km²'dir. Havza alanının kapsadığı bölgeler; Avcılar'ın bir kısmı - Esenyurt - Kiraç - Hadımköy - Sazlıdere - Bahçeşehir - Altınşehir - Arnavutköy - İmrahor - Boğazköy - Firüzköy - Beylikdüzü - Gürpınar - Yakuplu - Kavaklı - Haramidere havzalarında yer alan yerleşim bölgeleri ve Küçükçekmece Gölü kuzey ve batı bölgesidir. Arıtımı yapılan atıksular çevreye zararsız hale getirildikten sonra nihai alıcı ortamı olan Marmara Denizi'ne deşarj edilmektedir (Anonim 2017). Ambarlı İ.B.A.T.'ın genel görünümü Şekil 3.1'de gösterilmektedir. Tesisin, proses hesapları ATV-DVWK-Standartlarına (ATV 131) göre yapılmıştır. Ambarlı İ.B.A.T. giriş ve çıkış suyu karaktersistikleri Çizelge 3.1'de verilmektedir.



Şekil 3. 1: Ambarlı İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi Genel Görünümü

Çizelge 3. 1: Ambarlı İ.B.A.T'ın Giriş ve Çıkış Suyu Karakteristikleri (Anonim 2017)

Kirlilik Dizayn Parametreleri	Tesis Giriş (mg/l)	Tesis Çıkış (mg/l)
AKM(Askıda Katı Madde)	500	35
KOI(Kimyasal Oksijen İhtiyacı)	600	125
BOİ ₅ (Biyolojik Oksijen İhtiyacı)	300	25
TN(Toplam Azot)	60	10
TP(Toplam Fosfor)	8	1

Ambarlı İ.B.A.T'a yatan atıksular 3 farklı üniteye 50 mm kaba ızgaralardan geçirilerek terfi ettirilmektedir. Terfi ettirilen atıksular 30 mm aralıklı çubuk ızgaralardan ve 6 mm çaplı perfore tip ızgaralardan geçirilmektedir. Iızgaralardan geçirilen atıksular havalandırılmalı kum ve yağ tutucu havuzlara alınarak kum, çakıl ve yağ gibi maddelerin atıksudan ayrılması sağlanmakta, daha sonra atıksular ön çöktürme havuzlarına alınarak sudaki çökebilir ve yüzebilir katıların sudan ayrılmaktadır. Ön çöktürme havuzundan savaklanan atıksular biyolojik arıtma ünitelerine(biyofosfor ve havalandırma havuzları) alınarak arıtma tamamlanmaktadır. Son çöktürme havuzlarına alınan atıksu burada yer çekiminin etkisi ile bakteriler dibe çöktürülerek geri devir ettirilmekte, yüzeyde kalan temiz su ise savaklandırılarak alıcı ortamlara deşarj edilmektedir. Ayrıca, tesiste oluşan fazla bakteriler çamur ünitelerinde (çamur yoğunlaştırma, çamur susuzlaştırma, çamur çürütme ve çamur kurutma) işlendikten sonra kuru madde haline getirilmektedir. Kuru madde haline getirilen çamur, çimento fabrikalarına yakıt olarak gönderilmektedir. Tesiste oluşan kokunun giderimi için ozon ünitesi ve biyofiltre koku giderim ünitesi de bulunmaktadır.

3.1.2. Paşaköy ileri biyolojik atıksu arıtma tesisi

Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi (İ.B.A.T.), İstanbul'un en önemli su kaynaklarından olan Ömerli Barajını atıksu kirliliğinden korumak amacıyla 2000 yılında 100.000 m³/gün'lük arıtma kapasitesi ile işletmeye alınmıştır. Paşaköy tesisi; Ömerli su havzasında Sancaktepe(Sarıgazi, Samandıra, Yenidoğan) Sultanbeyli, Alemdağ ve Sultançiftliği yerleşim bölgelerinde oluşan ve eskiden Ömerli barajına dökülen atıksuları arıtmaktadır. İleri Biyolojik arıtma sistemiyle arıtılan atıksu, 6 km uzunluğunda bir tünel vasıtasıyla Riva deresine ulaştırılmakta ve bu yolla Karadeniz'e deşarj edilmektedir. Arıtma

tesisi, nihai kapasitede 2.500.000 kişilik bir nüfustan kaynaklanan ve 500.000 m³/gün debiye sahip atıksuları arıtacaktır(Anonim 2017). Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi'nde 2004-2005 yıllarında yapılan planlama çalışmaları neticesinde tesisin atıksu topladığı bölgede gerçekleşen yapılaşma ve nüfus artışına paralel olarak tesisin 2. Kademe inşaatının yapılması gerekliliği ortaya çıkmış gerçekleşen ihale süreci neticesinde 08 Şubat 2007 tarihinde inşaat başlatılmıştır. 500.000 kişilik atıksu yüküne ve 100.000 m³/gün'lük debiye hizmet verecek olan 2. Kademe tesisin inşaatı 2009 yılı başında tamamlanmıştır. Ayrıca 2. Kademe tesis kapsamında; Çamur Kurutma, Kojenerasyon, Biofiltre, Kum Filtresi ve UV Dezenfeksiyon Üniteleri tesis edilmiştir. Paşaköy İ.B.A.T'ni genel görünümü Şekil 3.2'de ki gibidir.



Şekil 3. 2: Paşaköy İ.B.A.T.'nin Genel Görünümü (Anonim 2017)

Giriş atıksuyu yüksek askıda katı madde ve azot içermektedir. Bu atıksu bir fiziksel-biyolojik atıksu arıtma tesisinde arıtılmaktadır. Bu proses ön arıtma, biyolojik olarak fosforun bertaraf edilmesi, denitrifikasyon, nitrifikasyon ve son çöktürme aşamalarını içermektedir. Gerekli olan biyolojik arıtma anaerobik, anoksik ve havalandırılmış bölgelerden, çökeltme tanklarından, geri dönüş ve fazla çamur pompa istasyonlarından ve blower binasından oluşmaktadır. Fazla çamurun uzaklaştırılması ise direkt susuzlaştırma ve çamur kurutma

ünitelerinden oluşmaktadır. Ayrıca sisteme gerekli elektrik ve ısı enerjisini temin etmek için kojenerasyon ünitesi kurulmuştur. Tesiste koku giderimi biyofiltre yolu ile gerçekleştirilir. Arıtılmış çıkış suyu kum filtrasyon sonrası UV teknolojisi ile dezenfekte edilmektedir. Paşaköy İ.B.A.T.'nin Proje Kriterleri Çizelge 3.2'de ve giriş ve çıkış suyu karakteristikleri Çizelge 3.3'de verilmiştir (Anonim 2017).

Çizelge 3. 2: Paşaköy İ.B.A.A.T.'nin Proje Kriterleri (Anonim 2017)

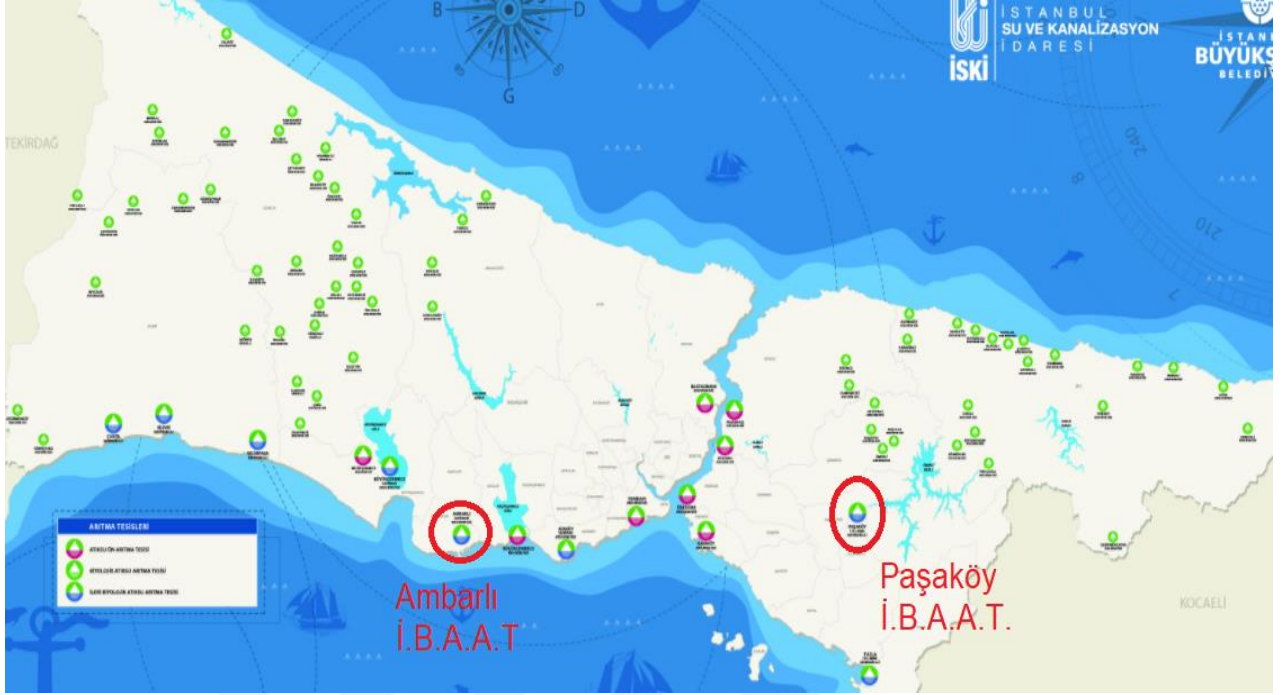
	1. Kademe	2. Kademe
Maksimum Debi	125.000 m ³ /gün	125.000 m ³ /gün
Proje Debisi	100.000 m ³ /gün	100.000 m ³ /gün
Eşdeğer Nüfus	500.000 kişi	500.000 kişi
Nihai Debi	500.000 m ³ /gün	
Nihai Eşdeğer Nüfus	2.500.000 kişi	
Tesis Alanı	507.000 m ²	

Çizelge 3. 3: Paşaköy İ.B.A.T.'nin Giriş ve Çıkış Suyu Karakteristikleri (Anonim 2017)

Kirlilik Dizayn Parametreleri	Tesis Giriş (mg/l)	Tesis Çıkış (mg/l)
AKM(Askıda Katı Madde)	500	35
KOİ(Kimyasal Oksijen İhtiyacı)	600	125
BOİ ₅ (Biyolojik Oksijen İhtiyacı)	325	25
TN(Toplam Azot)	70	10
TP(Toplam Fosfor)	8	3

3.2. Numune Alma Noktalarının Belirlenmesi ve Numune Alma Yöntemleri

İstanbul Su ve Kanalizasyon İdaresi'ne bağlı bulunan tüm atıksu arıtma tesislerinin konumu ve çalışma yapılan tesislerin konumu Şekil 3.3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. 3: Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T.’lerinin İstanbul Haritası Üzerinde Görünümü

3.3. Numune Alma Programı ve Numunelerin Saklanması

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T.’nin giriş ve çıkış atıksuyundan 24 saatlik kompozit numuneler alınarak çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca Paşaköy İ.B.A.A.T.’nin son çıkışında bulunan UV dezenfeksiyon ünitesinin de çıkışından anlık olarak numuneler alınmıştır. Numune alma programı Çizelge 3.4’te verilmektedir.

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T.’den Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında toplamda 3 defa alınan atıksu numuneleri Namık Kemal Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarında önce 1,2 µm kaba filtreden ve daha sonra 0.45 µm nylon membran filtreden geçirilerek +4 °C’de buzdolabında bekletilmiştir. Buzdolabında bekletilen numunelerin analizleri toplu olarak Kasım 2017’de NKU Merkez Laboratuvarı (NABİLTEM)’de tamamlanmıştır.

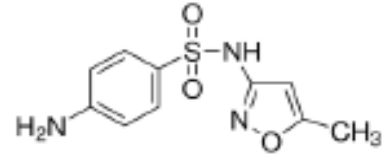
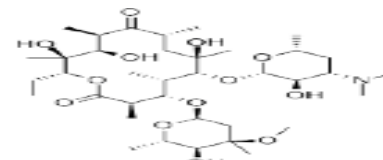
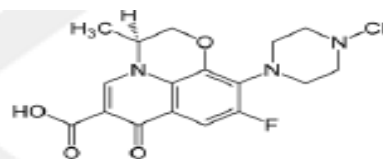
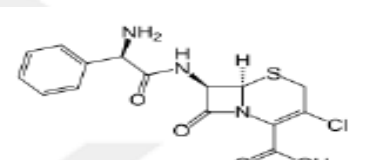
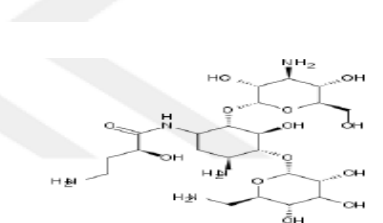
Çizelge 3. 4: Numune Alma Programı

Numune No	Tarih	Ambarlı İ.B.A.A.T.	Paşaköy İ.B.A.A.T.
1	16.5.2017	Giriş ve Çıkış (Kompozit)	Giriş ve Çıkış (Kompozit) + UV (Anlık)
2	21.6.2017	Giriş ve Çıkış (Kompozit)	Giriş ve Çıkış (Kompozit) + UV (Anlık)
3	26.7.2017	Giriş ve Çıkış (Kompozit)	Giriş ve Çıkış (Kompozit) + UV (Anlık)
NOT: Numune alma tarihleri yazılan günün bir önceki günün 24 saatlik kompozit numunesidir. Ayrıca 21.6.2017 tarihinde alınan numune döneminde Ramazan ayı içinde bulunmaktadır.			

3.4.Araştırma Yapılan Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgiler

İleri biyolojik atıksu arıtma tesislerinin giriş ve çıkış atıksularında giderim araştırması yapılan antibiyotiklerin listesi ve fizikokimyasal özellikleri Çizelge 3.5'te verilmiştir.

Çizelge 3. 5: Çalışmada Kullanılan Antibiyotikler ve Kimyasal Özellikleri

Antibiyotik	Antibiyotik Grubu	Molekül Ağırlığı	pKa	Log K _{ow}	CAS Numarası	Kimyasal Formülü	Kimyasal Yapısı
Sülfometaksazol (SMX)	Sülfonamidler	253.279	1,6 5,7	0,89	723-46-6	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	
Eritromisin (ERY)	Makrolidler	733.93	8,9	3,06	114-07-8	C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	
Levofloksasin (LVX)	Kinolonlar	361.368	6,24 8,74	-0,39	100986-85-4	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄	
Sefaklor (CFL)	Beta Laktam	367.808	3,03 7,44		53994-73-3	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S	
Amikasin (AMK)	Aminoglikozit	585.603	12,7 9,79	-8,78	37517-28-5	C ₂₂ H ₄₃ N ₅ O ₁₃	

3.4.1. Sülfametoksazol (Sulfamethoxazole-SMX)

Sülfametoksazol antibiyotiği sülfonamid ailesinin bir üyesidir. İnsan ihtiyaçları için kullanılan antibiyotik ilaçların % 16-21'i sülfonamid grubu oluşturur (Göbel ve ark. 2005). Bakteriostatik ajan Sülfametoksazolün etki şekli, bakterilerde dihidrofolik asit oluşumunu önlemektir (Drilla ve ark. 2005a; Masters ve ark. 2003, Sköld 2001). Bu da purin ve pirimidin üretme yolunda esastır. Sülfametoksazole karşı bakteri direncinin gelişmesi nedeniyle, günümüzde Trimetoprim ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (Drilla ve ark. 2005b).

Sülfametoksazolün % 15'inin metabolize edilmemiş vücuttan atıldığı bildirilmektedir (Hirsch ve ark. 1999; Perez ve ark. 2005). Alman yüzey sularındaki sülfametoksazol konsantrasyonu 30 ila 85 ng / L arasında ölçülmüştür (Hartig ve ark. 1999). Atıksudaki en yaygın saptamış sülfonamidlerden biridir (Göbel ve ark. 2007; Choi ve ark. 2008; Le-Minh ve ark. 2010). Sülfametoksazol, katyon köprüsü ve katyon değişimi gibi farklı mekanizmalarla toprak organik maddesine bağlanma özelliğine sahiptir (Xu ve ark. 2011a). Biyolojik bozunabilirlik testlerinde, 28 günlük test periyodu boyunca sülfametoksazolün kararlı olduğu ve biyolojik bozunmaya dirençli olduğu görülmüştür (Garcia-Galan ve ark. 2008, Gartiser ve ark. 2007; Alexy ve ark. 2004). Öte yandan, sülfametoksazol, sıralı toplu reaktör olarak çalıştırılan bir aktif çamur sistemine beslendiğinde, iklimlendirilmiş mikrobik kültür, maddeyi karbon ve / veya azot kaynağı olarak kullanabilmiştir (Drillia ve ark. 2005c). Atık su arıtma tesislerinde ortak bir durumu taklit eden sülfametoksazolün, yani fazladan amonyum ve kolaylıkla biyolojik olarak bozunabilir karbon kaynağının varlığı üzerinde araştırmalar yapmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, sülfametoksazolün kolay bozunabilir bir substrat bulunmadığı geniş havalandırma sistemleri gibi sistemlerde uzaklaştırılabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, Alder ve ark. (2011b)'e göre, daha yüksek sıcaklıklar ve daha yüksek hümitik asit içeriği Sülfametoksazol biyodegradasyonuna neden olmuş ve ayrıca maddenin abiyotik uzaklaştırılmasını onaylamıştır. Ayrıca, çalışma, Sülfametoksazol dirençli bakteriler *Bacillus firmus* ve *Bacillus cereus*'un yüksek oranlarda sülfametoksazolü doğal sularda deşarj etme kapasitesine sahip olduğunu ileri sürülmüştür.

3.4.2. Eritromisin (Erythromycin-ERY)

Makrolidler, insan hastalıklarının tedavisinde en çok kullanılan antibiyotikler arasında, toplam antibiyotik kullanımının % 9-12'si arasındadır ve penisiline alternatif olarak kullanılırlar. Ribozomun geniş altbirimine bağlanırlar. Özellikle eritromisin, büyük ribozomal alt biriminin tünel girişini engeller ve peptit zincirlerinin çıkışını engeller. Bu tıkanıklık, kısa tamamlanmamış polipeptit zincirlerinin oluşumuna neden olur (Tenson ve ark. 2003). Eritromisin, bakteristatik bir ajandır (Louvete ve ark. 2010), daha büyük konsantrasyonlarda cidal olabilir.

Eritromisin'nin Richardson ve Bowron (1985) tarafından biyolojik bozunmaya dirençli olduğu ve vücuttan yüksek oranda atılmak üzere (Göbel ve ark. 2005b) olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, yüksek çamur yaşı ile çalıştırılan aktif çamur sistemlerinde eritromisinin yüksek uzaklaştırma verimleri bildirilmiştir. Farklı reaktör konfigürasyonlarının eritromisin giderimi üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Eritromisin'in biyolojik olarak uzaklaştırılması üzerine yapılan çalışmalar, membran biyoreaktörlerinde eritromisin% 67 oranında uzaklaştırma verimliliği ile ayrılmışken (Radjenovic ve ark. 2007a), tamamen karıştırılmış reaktörde bu yüksek verim elde edilemedi (Radjenovic ve ark. 2007b; Göbel ve ark. 2007). Giger ve ark (2003a), atıksu arıtma tesislerinde makrolid antibiyotiklerinin tamamen çıkarılmasının mümkün olmadığını ve bu nedenle kalan su kütlelerinde artık antibiyotiklerin biriktiğini bildirmiştir. Alıcı ortamdaki antibiyotik konsantrasyonlarını en aza indirmek için, atık su arıtma tesisi, antibiyotik konsantrasyonlarını boşaltmak için asgariye indirilmelidir. Giger ve ark. (2003b) göre, alıcı ortamdaki antibiyotik konsantrasyonlarını azaltmak için başka bir yöntem, kaynakta atık su bulunan antibiyotik miktarını en aza indirmektir. Louvete ve ark. (2010), aktif çamur biyokütle flok yapısı üzerinde eritromisin etkisini incelemiştir. Reaktörler 24 saat izlenmiş ve sistem 10 mg / L eritromisin ile beslenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, biyokütle toksik etki gösterdiği ve biyokütle flok yapısını yok ettiğini gözlemlenmiştir.

3.4.3. Levofloksasin (Levofloxacin-LVX)

Levofloksasin, sentetik geniş spektrumlu antibiyotikler olan florokinolonlara ait daha yeni geliştirilen bir antibiyotiktir. Birinci ve ikinci nesil kinolonlar Gram negatif bakterilere karşı aktifken, üçüncü ve dördüncü nesil kinolonlar da Gram pozitif bakterilere karşı genişlemiş aktiviteye sahiptir. İkinci kuşağa ait siprofloksasin, 2003 yılında Avrupa'da çoğunlukla reçete edilen kinolondur. Günümüzde reçete eğilimi, her ikisi de 3. nesil kinolon olan levofloksasin ve moksifloksasine doğru kaymaktadır (Ferech ve ark. 2006). Sucul

çevrede Levofloksasin mevcudiyeti hakkında sınırlı rapor bulunmaktadır; Bununla birlikte, ofloksasin ve siprofloksasin gibi diğer florokinolonlar hastane atıksuları, kanalizasyon ve atıksu arıtma tesislerinin atık su seviyelerinde $\mu\text{g/L}$ seviyelerinde yaygın olarak saptanmıştır. (Kolpin 2002; Andreozzi 2003; Watkinson 2007) Kinolonların biyolojik olarak parçalanabilirliğinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (Kümmerer 2000), böylece geleneksel biyolojik arıtma yöntemlerinin uzaklaştırılması için etkisiz kalmaktadır. Kim ve ark. (2009) tarafından bulundu. Levofloksasin, kabuklu *Thamnocephalus platyurus* ve *Oryzias latipes* balık türüne herhangi bir akut toksisite göstermedi. Yamashita ve ark. Tarafından yürütülen çalışmaya göre; (Yamashita ve ark. 2006) Levofloksasin'de *Vibrio fisheri* ve *Daphnia magna*'ya akut toksisite göstermediği raporlanmıştır. Bununla birlikte, aynı çalışmada Levofloksasin'in *Daphnia magna*'nın 340 $\mu\text{g/L}$ 'de üremesi üzerinde kronik etkilere sahip olduğu ve algal büyüme inhibisyon testlerinde mikroalgler için toksik olduğu gösterilmiştir. Robinson ve arkadaşları (Robinson ve ark. 2005) beş su organizmasında yedi florokinolonlar ile toksik testler gerçekleştirmiş ve toksisite değerlerinin 7.9 ila 23.000 $\mu\text{g/L}$ arasında değiştiğini kaydetmişlerdir. *Microcystis aeruginosa*, *siyanobakteriyum* en hassas organizmalar olarak raporlanmıştır.

3.4.4. Sefaklor (Cefaclor-CFL)

Sefaklor, sefalosporin antibiyotik ilaçları olup, esas olarak idrar yolu enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonları için kullanılır. Sefaklor, ilk nesil sefalosporinler antibiyotikler, antibakteriyel özellikler ve sefazolin yaklaşımıdır. Aynı gruptaki *Staphylococcus aureus* *Streptokok* ve *Staphylococcus epidermidis* aktivitesi ve sefadroksil, pnömokok antibakteriyel etkisi sefadroksil'den 2-4 kat daha güçlüdür. İdrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, KBB ve diğer enfeksiyonlar için esas olarak klinik kullanımda, etki daha iyidir. Sefaklorun görülen endikasyonları ise; solunum yolu enfeksiyonları, kulak, burun, boğaz enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır (Huang 2017).

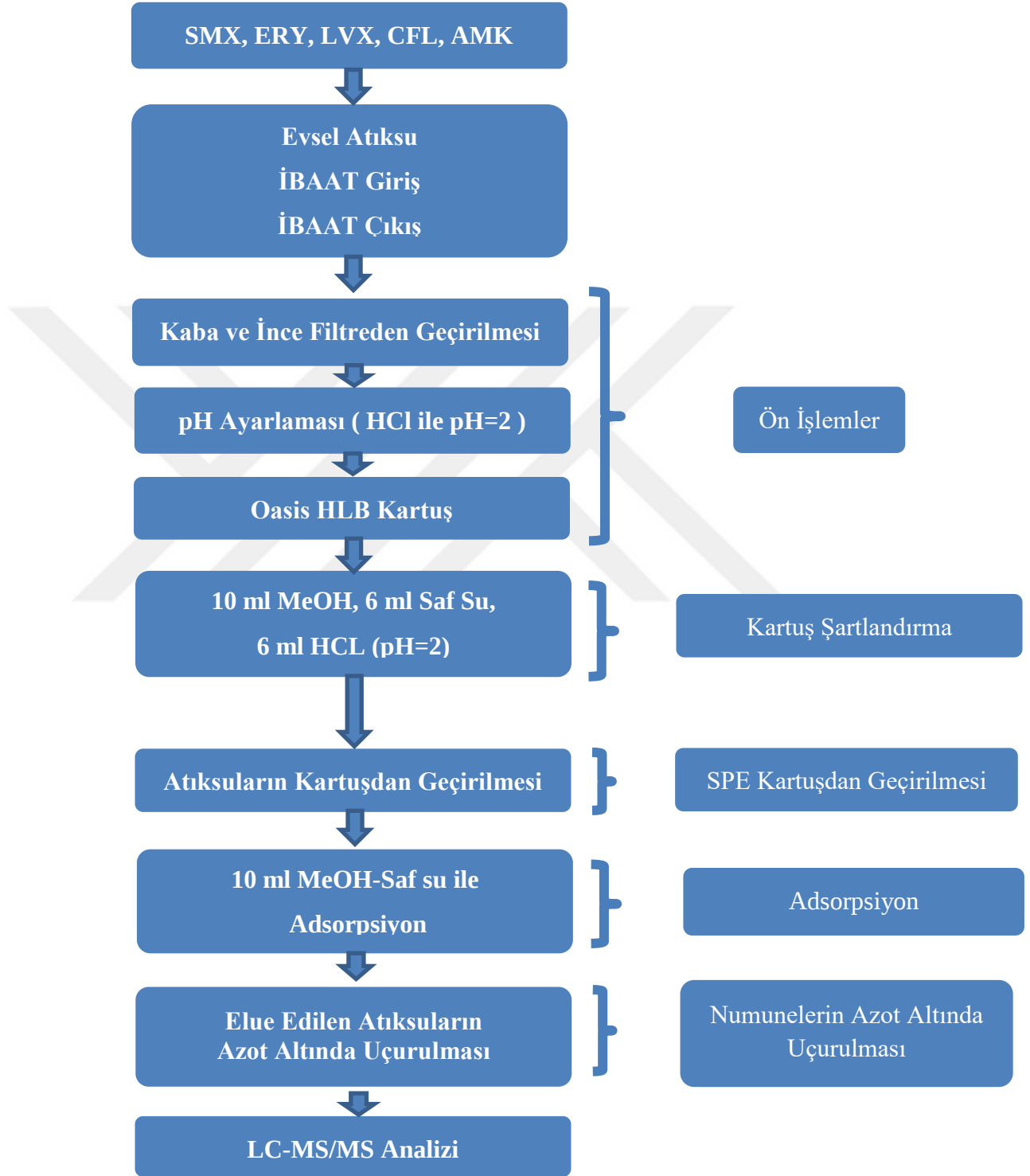
3.4.5. Amikasin (Amikacin-AMK)

Amikasin, bakteriyel enfeksiyonlara göre farklı türlerinin tedavisinde kullanılır. Tıpta yalnızca yan etkileri az olan antibiyotikler kullanılır. Bu amaçla amikasin, aminoglikozid grubuna dahil olan bir antibiyotiktir. 1944 yılında keşfinden itibaren aminoglikozid grubu antibiyotiklere yenilerinin eklenmesi, günümüze kadar devam etmiştir. Ancak hala bakteri hücrelerini nasıl öldürdüğü konusunda açıklanamayan noktalar mevcuttur. Aminoglikozid antibiyotiklerin diğer önemli özellikleri içerisinde tedavi edici yapısıyla kısa bir süre sonra

temas ettiği anda antibiyotik ortamdan uzaklaştırıldığında bile bakteri ölür. Aynı şekilde post antibiyotik etkinlik de bakteri hücrelerine yüksek miktarda giren antibiyotiğin varlığıyla açıklanmaktadır. Aminoglikozidler protein sentezini bozarak bakteriyel etki gösteren antibiyotiklerdir. Bileřiminde aminli şekerler bulunur. Sindirim yoluyla emilmezler. Bu nedenle tümü kas içerisine şırınga yapılarak verilir. Hücre içerisine aktif transfüzyon ile girdiklerinden dolayı anaeroblarla birlikte etkisizdirler. Aminoglikozit antibiyotikler bağırsakta çok az emilir veya hiç emilmez. Bu sebeple yalnız sindirim kanalıyla sınırlı bir etki istendiği zaman ağız yoluyla verilir. Bu yüzden enfeksiyonlara yol ačan bakteri türlerinden birçoğu ilk antibiyotik olarak bazı kişilerde alerjiye sebep olan penisiline karşı direnç kazanmışlardır. Genelde ciddi enfeksiyonların tedavisi için saklanırlar. Antibiyotikler, bazı bakteriler ve mantarlar tarafından hazırlanan ve diğer bakterilerin üremesini durduran veya onları öldüren yapıları maddelerdir. Amikasinin antibiyotiğinin endikasyonları ise; solunum yolu enfeksiyonları, bronşit, zatürre, ampiyem, akciğer apsesi, sepsis, MSS enfeksiyonları(menenjit), karın boşluğu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, enfekte yanıklar, enfekte ülserler, safra yolları enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, açık yara enfeksiyonları ve ameliyat sonrası enfeksiyonlarıdır. Amikasin antibiyotiğinin yan etkileri ise; Kusma, bulantı ve anormal karaciğer fonksiyon durumları ağığa çıkabilir, lökopeni, trombositopeni, anemi ve granülositopeni gelişimi görülebilir, geçici işitme kaybı ve vestibüler bozukluklar gibi gözlemlenebilir, alerjik reaksiyonlar, deride kızarıklık, kaşıntılar ve döküntüler ve oligüri, mikroskopik hematüri, proteinüri ateşlenmeler görülebilir (Anonim 2016).

3.5. Antibiyotiklerin Ölçümü

İleri biyolojik atıksu arıtma tesislerinden alınan giriş ve çıkış atıksu numunelerinde belirli antibiyotiklerin ölçümü için izlenen çalışma düzeni şekil 3.4'te gösterilmiştir.



Şekil 3. 4: Atıksu Numunelerinin Ölçümü İçin Yapılan İşlemlerin Sıralaması

3.5.1. Ön İşlemler

Tesislerden alınan giriş ve çıkış suyu atıksu numuneleri 1,2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtre ve 0.45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtrelerden geçirilmiştir (Şekil 3.5). Kaba ve ince filtreden geçirilen atıksu numuneleri 6M HCl ile pH 2 ye ayarlanmıştır ve 350 ml atıksu numunesinin içerisinde bulunan katyonlara farmasötik bileşiklerin bağlanmasını azaltmak amacıyla 0,2 gr Na₄EDTA.2H₂O eklenmiştir ve stabilize olması için 1 saat bekletilmiştir.



Şekil 3. 5: Atıksu Numunelerinin Filtreden Geçirilmesi

3.5.2. Kartuşların Şartlandırılması ve Numunelerin Kartuşdan Geçirilmesi

Yapılan tez çalışmasında antibiyotikler gibi asidik, nötral ve bazik analitlerin analizlerinde sağladığı yüksek geri kazanım oranları ile tercih edilen hidrofilik-hidrofobik özellikleri dengeli OASİS HLB kartuşları kullanılmıştır (Le-Minh ve ark. 2010). Katı faz ekstraksiyonu (solid phase extraction, SPE) için kullanılan Oasis HLB (Hydrophilic Lypophilic) 6 ml 200 mg SPE kartuşlar vakum manifolda yerleştirilmiştir. 10 ml MeOH, ardından 6 ml ultra saf su ve daha sonra 6ml HCl ile pH 2 ye ayarlanarak ultra saf su ile şartlandırılmıştır. Şartlandırma işlemi tamamlandıktan sonra hazırlanmış olan 350 ml atıksu

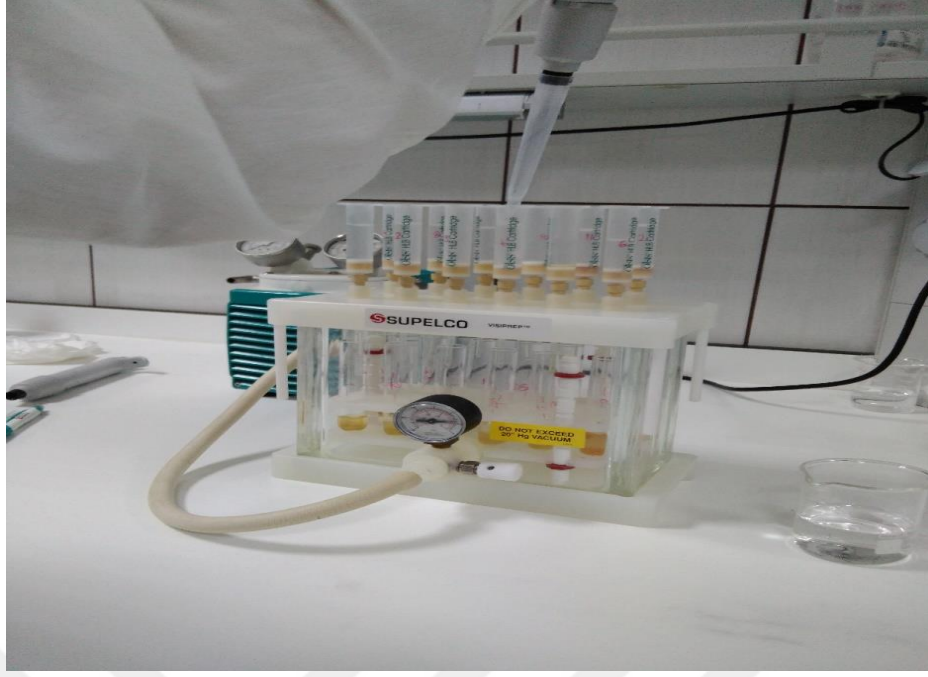
numuneleri 0,7 ml/dk hızla kartuşlardan geçirilmiştir. İşlem bittikten sonra vakum manifold 30 dk daha çalıştırılarak kartuşların kuruması beklenmiştir (Şekil 3.6).



Şekil 3. 6: Atıksu Numunelerinin SPE Kartuşlardan Geçirilmesi

3.5.3. Adsorpsiyon ve Numunelerin Azot Altında Uçurulması

MeOH ve daha sonra ultrasaf su ile 0,5 ml/dk hızla adsorbe edilerek 10 ml eluat temiz bir cam tüpte toplanmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3. 7: Atıksu Örneklerinin Elue Edilmesi

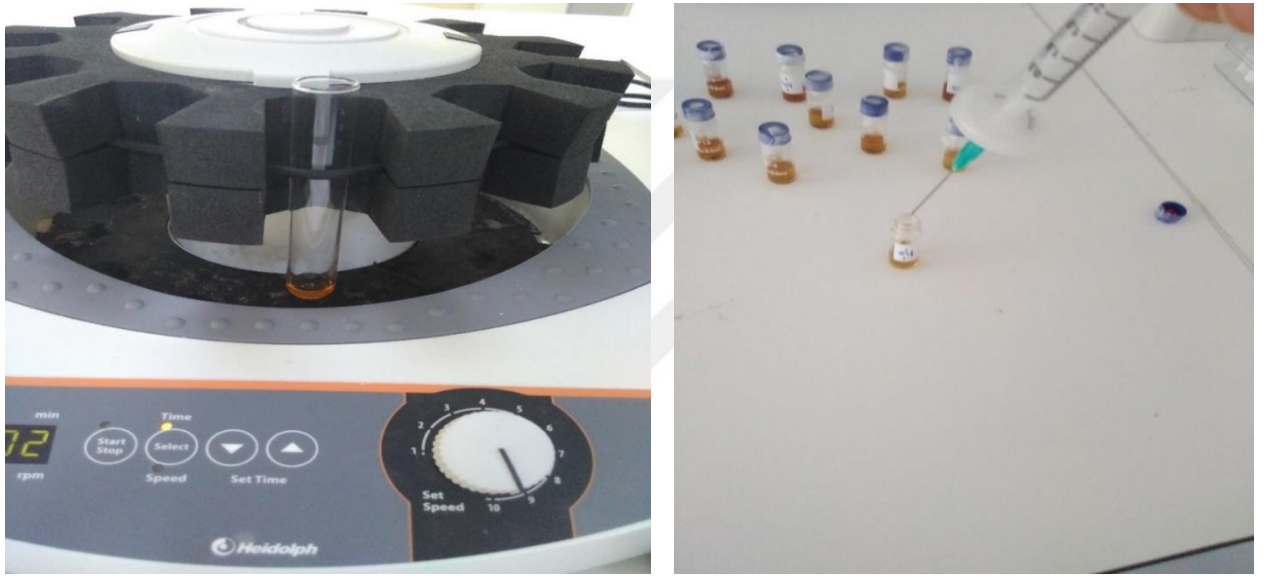
Adsorbe edilen atıksu numuneleri azot altında kurutma cihazı kullanılarak uçurulmuştur (Şekil 3.8).



Şekil 3. 8: Adsorbe Edilen Atıksu Numunelerinin Azot Altında Uçurulması

3.5.4. LC-MS-MS Cihazı İle Antibiyotik Ölçümleri Yapılması

Daha sonra 1 ml Mobil faz (Mob A: 0,3 % formik asit içeren Ultrasaf su : Mob B: ACN/MeOH (1:1)) ile tamamlanarak 2 dakika vortekslenmiş, viallere alınmıştır. LC-MS-MS cihazı kullanılarak gerçekleştirilen atıksularda antibiyotik kalıntısı analizi öncesinde yapılan ekstraksiyonda “EPA Method 1694: Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment, and Biosolids by HPLC/MS/M, December 2007” metodu uygulanmıştır (Şekil 3.9).



Şekil 3. 9: Azot Altında Uçurulan Numunelerin Vortekslenmesi ve Şırınga Filtreden Geçirilmesi

Vortekslenen ve şırınga filtreden geçirilen atıksu numunelerinin antibiyotiklerin ölçümü yapılabilmesi için LC-MS-MS cihazına enjeksiyonu yapılmıştır. LC-MS-MS cihazında kolon olarak Supelco Ascentis Express C8 10cmx3mm, 2.7 mikron kullanılmıştır.

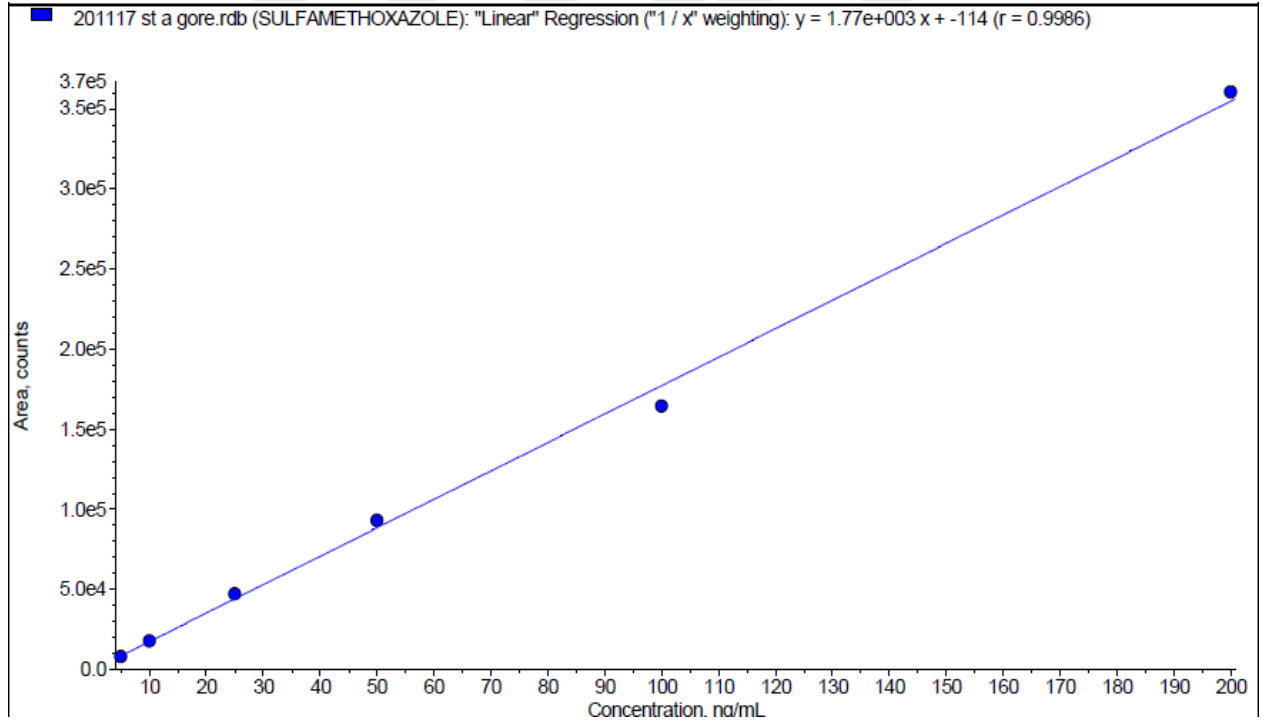
3.6. Validasyon Çalışması

Arıtma tesislerinden alınan atıksu numunelerinin ekstraksiyonu için kullanılan metodun doğruluğu için farklı antibiyotik bileşiklerinin(5-250 ng/L) eklenmesi ile validasyon çalışması yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada atıksu numunesi içerisine farklı konsantrasyonlarda eklenen antibiyotikler LC-MS-MS yöntemiyle ölçülerek cihazın validasyonu yapılmıştır.

Validasyon ve ölçüm çalışmalarında atıksudaki antibiyotik kalıntısı ng/l seviyelerinde olduğu için kullanılan cihazlar bu seviyeleri tespit edemediği için bu çalışmada 350 ml atıksu SPE kartuşdan geçirildi. Daha sonra adsorbe edilerek azot altında kurutuldu. Kurutma sonrasında 1 ml solvent ile tekrar çözündürülerek antibiyotik kalıntıları konsantrasyonu 350 kat deriştirildi. Kalibrasyon eğrisini çizerken kullanılan konsantrasyonlar ug/L birimi cinsindendir. Sonuçlar kısmında ise ug/L birimi cinsinden elde edilen değerler 350'ye bölünerek ng/L'ye dönüştürülüyor.

3.6.1. Sülfometaksazol antibiyotiğinin validasyon çalışması

Sülfometaksazol antibiyotiği için farklı konsantrasyonlarda antibiyotiklerin ölçümleri yapılarak olarak Şekil 3.10'daki gibi kalibrasyon eğrisi çıkarılmış ve buna bağlı olarak ölçüm sonuçları doğruluk yüzdesi Çizelge 3.6'daki gibi oluşturulmuştur.



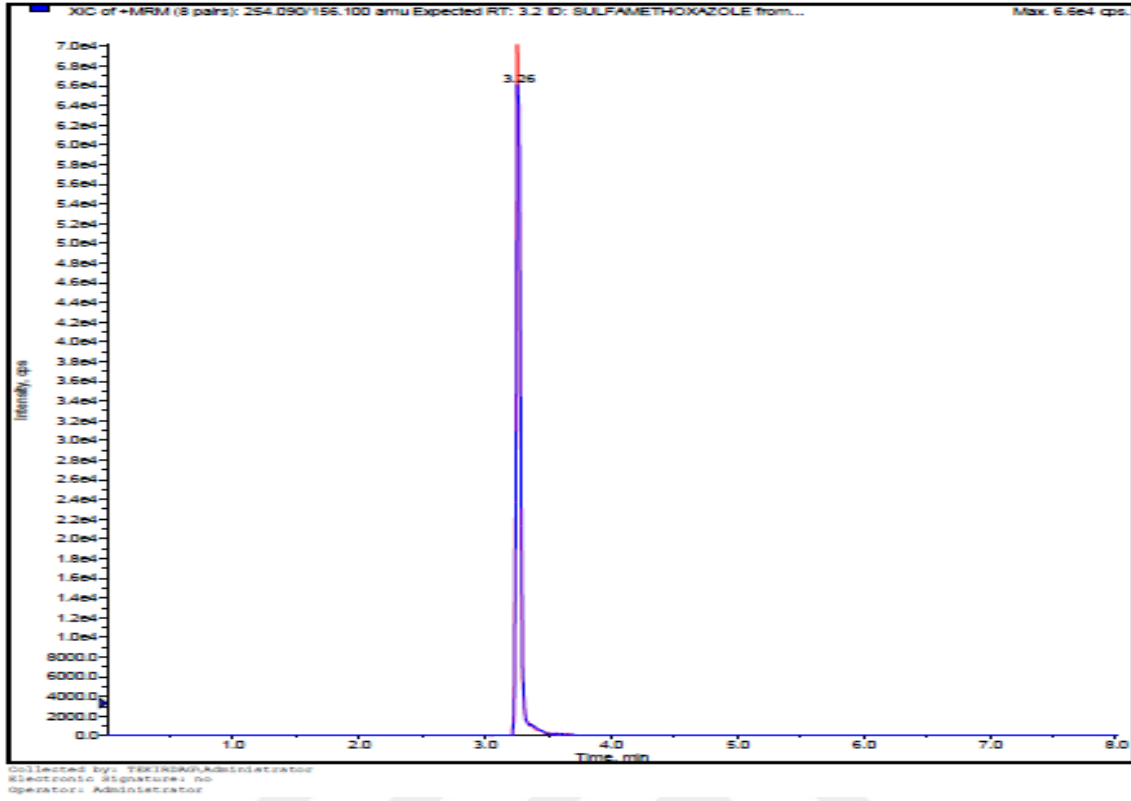
Şekil 3. 10: Sülfometaksazol Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi

No	Antibiyotik Kons.	Örnek Tipi	Antibiyotik Adı	Antibiyotik Pik Alanı	Antibiyotik Pik Yüks.	Antibiyotik Kons.	Ölçülen Kons.	Doğruluk
1	5	Standart	Sülfometaksazol	8.05e+003	3.70e+003	5.0	4,6	92.1
2	10	Standart	Sülfometaksazol	1.80e+004	8.56e+003	10.0	10,2	102.0
3	25	Standart	Sülfometaksazol	4.72e+004	2.13e+004	25.0	26,7	107.0
4	50	Standart	Sülfometaksazol	9.30e+004	4.21e+004	50.0	52,5	105.0
5	100	Standart	Sülfometaksazol	1.65e+005	7.05e+004	100.0	92,8	92.8
6	200	Standart	Sülfometaksazol	3.60e+005	1.62e+005	200.0	203,0	102.0

Çizelge 3. 6: Sülfometaksazol Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm

Sonuçları

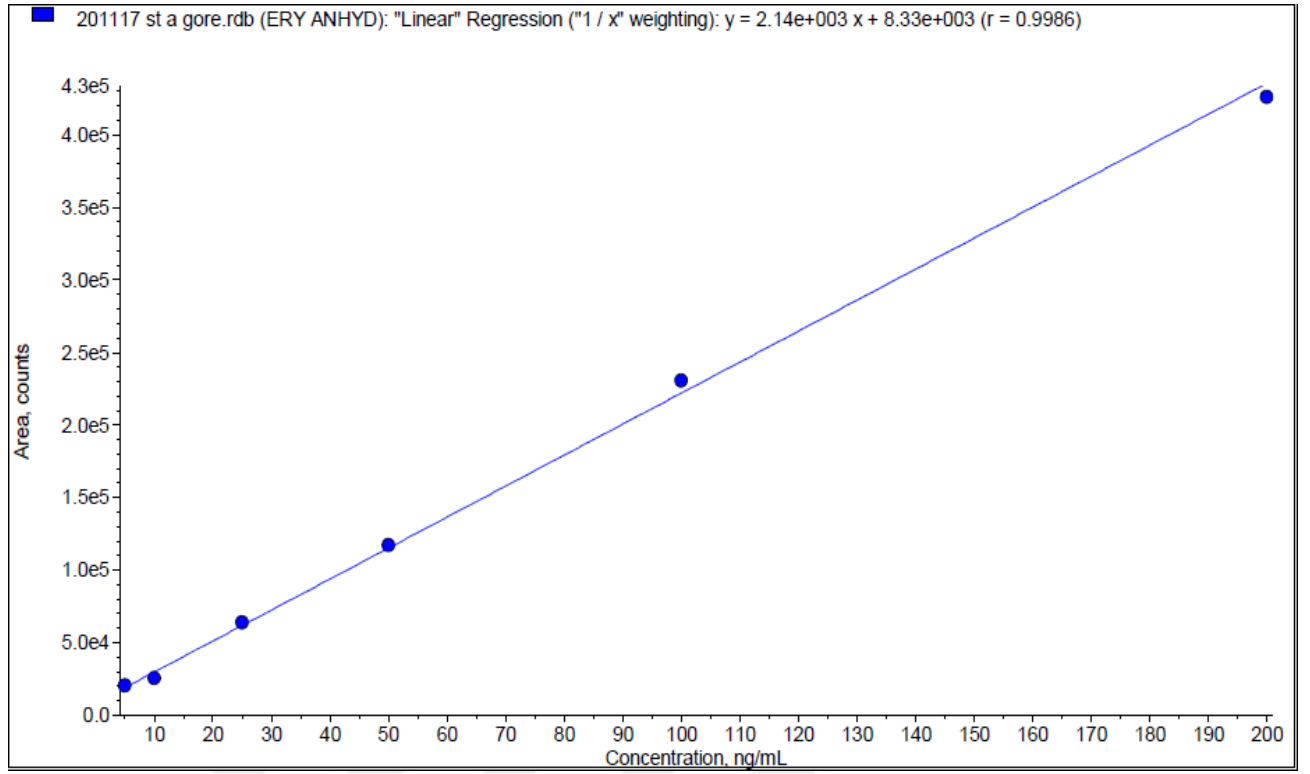
Sülfometaksazol antibiyotiği validasyon çalışması için yapılan ölçümlerde tüm konsantrasyonlardaki çıkan sonuçlara göre değerlendirilirse doğruluk yüzdesinde ± 8 gibi bir sapma değeri ortaya çıkmaktadır. Sülfometaksazol antibiyotiğinin validasyon çalışması sırasında 100 ng/L ile yapılan ölçüm çalışmasının kromatogramı Şekil 3.11'deki gibidir.



Şekil 3. 11: Sülfometaksazol Antibiyotiğinin 100 ng/L İle Yapılan Validasyon Kromatogramı

3.6.2. Eritromisin antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması

Eritromisin antibiyotiği için farklı konsantrasyonlarda antibiyotiklerin ölçümleri yapılarak olarak Şekil 3.12'deki gibi kalibrasyon eğrisi çıkarılmış ve buna bağlı olarak ölçüm sonuçları doğruluk yüzdesi Çizelge 3.7'deki gibi oluşturulmuştur.



Şekil 3. 12: Eritromisin Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi

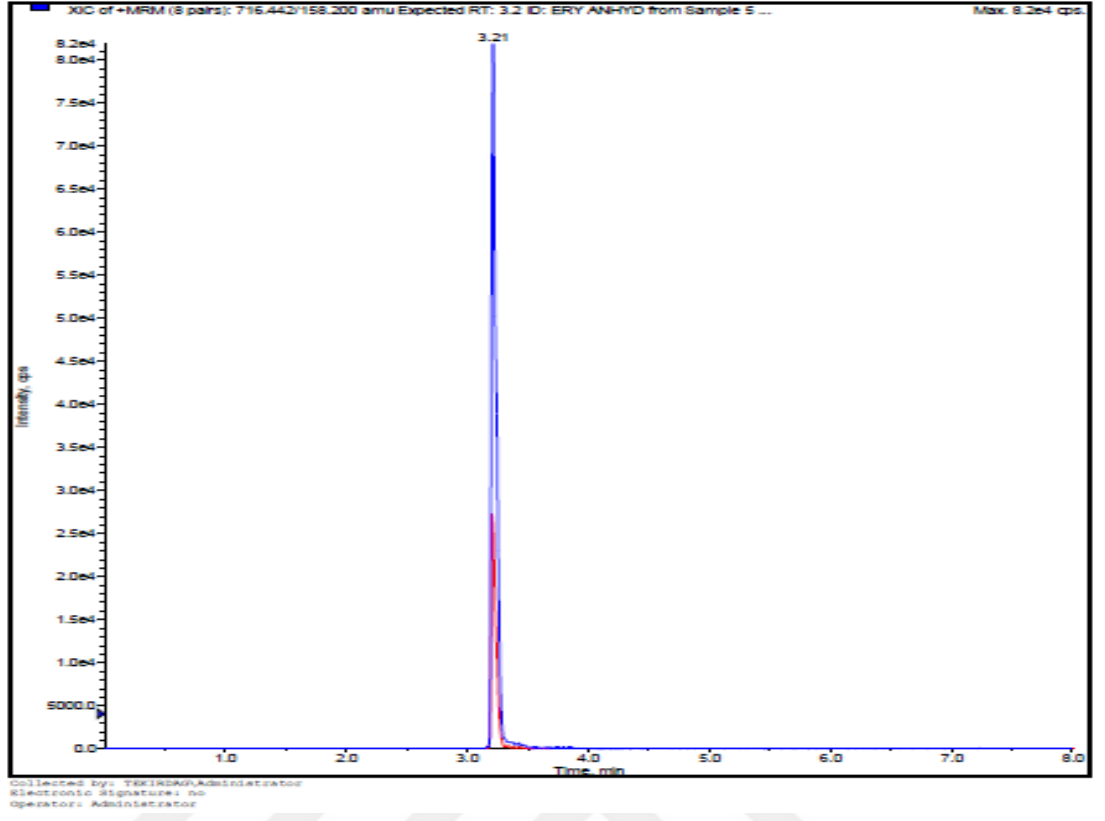
Çizelge 3. 7: Eritromisin Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları

No	Antibiyotik Kons.	Örnek Tipi	Antibiyotik Adı	Antibiyotik Pik Alanı	Antibiyotik Pik Yüks.	Antibiyotik Kons.	Ölçülen Kons.	Doğruluk
1	5	Standart	ERY ANHYD	2.04e+004	6.53e+003	5.0	5,66	113.0
2	10	Standart	ERY ANHYD	2.53e+004	1.01e+004	10.0	7,94	79.4
3	25	Standart	ERY ANHYD	6.38e+004	2.19e+004	25.0	26,0	104.0
4	50	Standart	ERY ANHYD	1.17e+005	4.53e+004	50.0	50,9	102.0
5	100	Standart	ERY ANHYD	2.31e+005	8.26e+004	100.0	104,0	104.0
6	200	Standart	ERY ANHYD	4.26e+005	1.54e+005	200.0	195,0	97.7

Eritromisin antibiyotiğinin validasyon çalışması için tüm konsantrasyonlarda yapılan ölçümlerde çıkan sonuçlardaki sapma değeri düşük konsantrasyonlarda ± 20 gibi bir değer ortaya çıkmaktadır. Ancak atıksu numunelerinde LC-MS-MS yöntemiyle elde edilen ölçüm sonuçları dikkate alındığında >50 ng/L değerler ölçülmüştür. 50 ng/L'nin üstündeki konsantrasyonlardaki ölçümlerde doğruluk yüzdeleri dikkate alındığında elde edilen sonuçlardaki sapma değerinin yüzde ± 4 gibi bir değer olduğu kabul edilebilir.

Eritromisin antibiyotiğinin validasyon çalışması sırasında 100 ng/L ile yapılan ölçüm çalışmasının kromatogramı Şekil 3.13'deki gibidir.

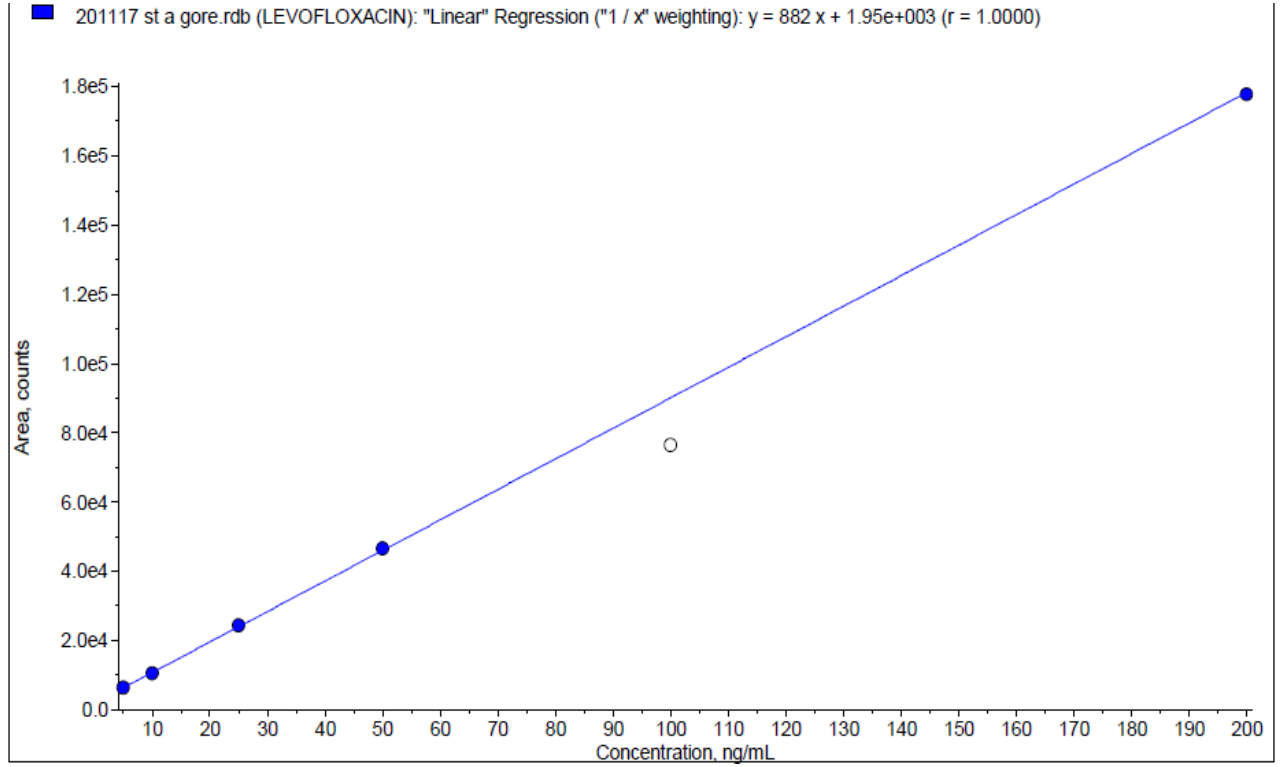
Printing Time: 11:04:01 AM
Printing Date: Thursday, November 23, 2017



Şekil 3. 13: Eritromisin Antibiyotiğinin 100 ng/l İle Yapılan Validasyon Kromatogramı

3.6.3. Levofloksasin antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması

Levofloksasin antibiyotiği için farklı konsantrasyonlarda antibiyotiklerin ölçümleri yapılarak olarak Şekil 3.14'deki gibi kalibrasyon eğrisi çıkarılmış ve buna bağlı olarak ölçüm sonuçları doğruluk yüzdesi Çizelge 3.8'deki gibi oluşturulmuştur.



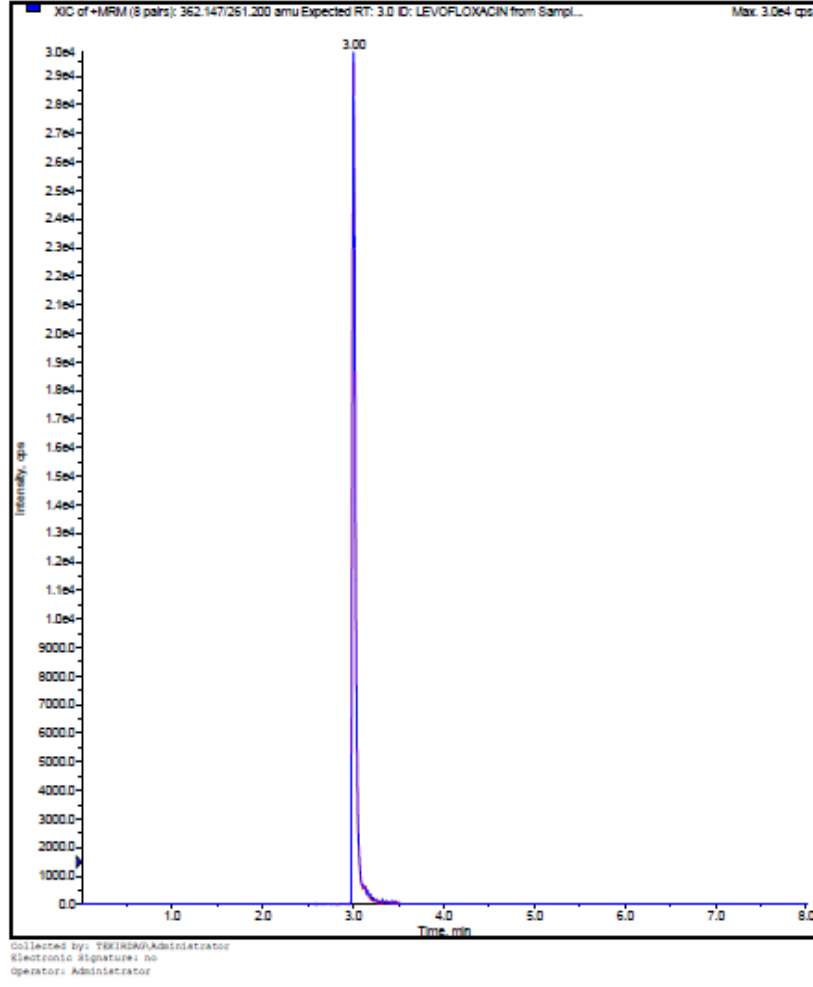
Şekil 3. 14: Levofloksasin Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi

Çizelge 3. 8: Levofloksasin Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları

No	Antibiyotik Kons.	Örnek Tipi	Antibiyotik Adı	Antibiyotik Pik Alanı	Antibiyotik Pik Yüks.	Antibiyotik Kons.	Ölçülen Kons.	Doğruluk
1	5	Standart	LEVOFLOKSASİN	6.38e+003	2.51e+003	5.0	5,03	101.0
2	10	Standart	LEVOFLOKSASİN	1.05e+004	4.06e+003	10.0	9,71	97.1
3	25	Standart	LEVOFLOKSASİN	2.43e+004	1.04e+004	25.0	25,4	102.0
4	50	Standart	LEVOFLOKSASİN	4.65e+004	1.87e+004	50.0	50,5	101.0
5	100	Standart	LEVOFLOKSASİN	7.64e+004	3.03e+004	100.0	84,5	84.5
6	200	Standart	LEVOFLOKSASİN	1.78e+005	6.99e+004	200.0	199,0	99.7

Levofloksasin antibiyotiğinin validasyon çalışması için yapılan ölçümlerde çıkan sonuçların 100 ng/L konsantrasyonunda ise doğruluk yüzdesi ± 15 gibi bir değer ölçülmüştür. Ancak tesislerden alınan numunelerin ölçümünde elde edilen sonuçlarda levofloksasin antibiyotik konsantrasyonu 50 ng/L değerinin altında olduğundan dolayı yapılan çalışma için 0-50 ng/L arasındaki konsantrasyonlarda doğruluk yüzdesi ± 3 gibi bir sapma değeri çıkmaktadır.

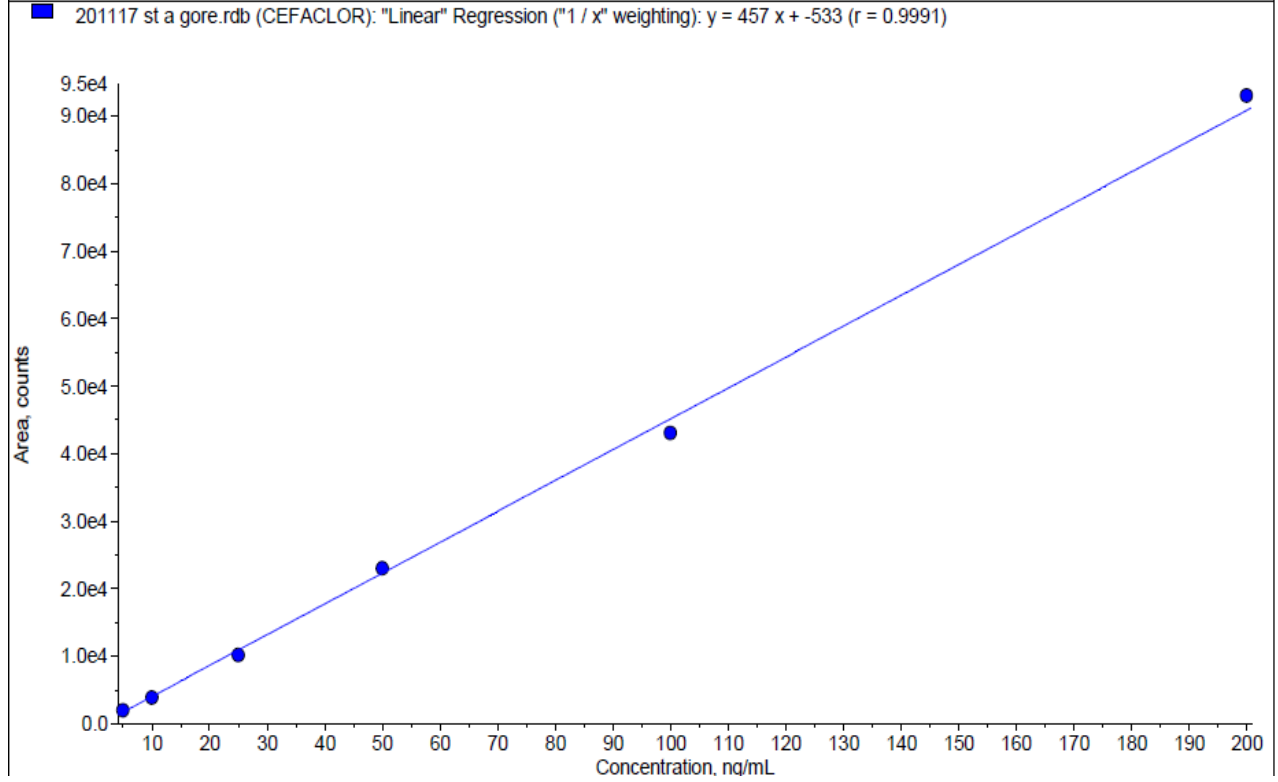
Levofloksasin antibiyotiğinin validasyon çalışması sırasında 100 ng/L ile yapılan ölçüm çalışmasının kromatogramı Şekil 3.15'deki gibidir.



Şekil 3. 15: Levofloksasin Antibiyotığının 100 ng/l İle Yapılan Validasyon Kromatogramı

3.6.4. Sefaklor antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması

Sefaklor antibiyotiği için farklı konsantrasyonlarda antibiyotiklerin ölçümleri yapılarak olarak Şekil 3.16'daki gibi kalibrasyon eğrisi çıkarılmış ve buna bağlı olarak ölçüm sonuçları doğruluk yüzdesi Çizelge 3.9'deki gibi oluşturulmuştur.



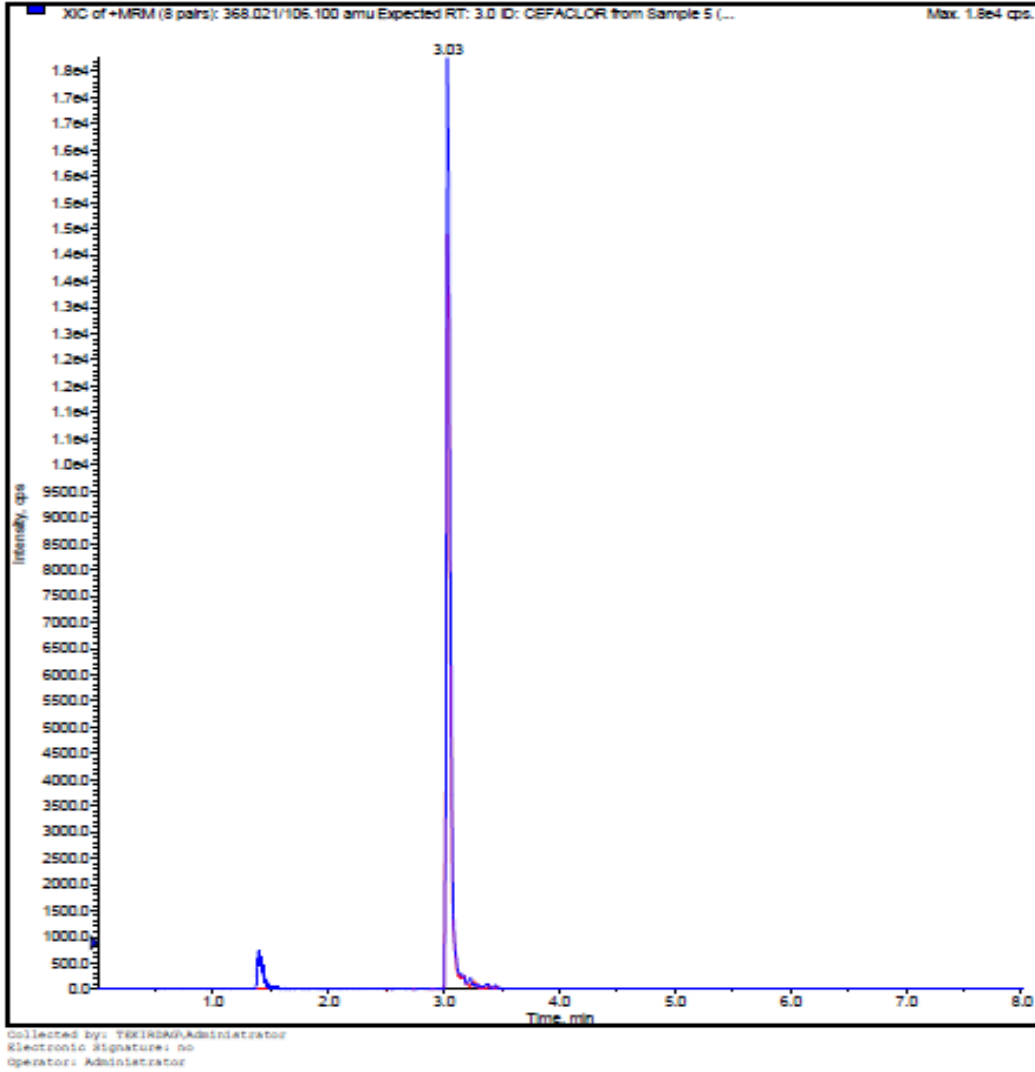
Şekil 3. 16: Sefaklor Antibiyotiğinin Kalibrasyon Eğrisi

Çizelge 3. 9: Sefaklor Antibiyotiğinin Farklı Konsantrasyonlarda Ölçüm Sonuçları

No	Antibiyotik Kons.	Örnek Tipi	Antibiyotik Adı	Antibiyotik Pik Alanı	Antibiyotik Pik Yüks.	Antibiyotik Kons.	Ölçülen Kons.	Doğruluk
1	5	Standart	SEFAKLOR	1.98e+003	8.74e+002	5.0	5,49	110.0
2	10	Standart	SEFAKLOR	3.86e+003	1.70e+003	10.0	9,61	96.1
3	25	Standart	SEFAKLOR	1.01e+004	4.80e+003	25.0	23,4	93.4
4	50	Standart	SEFAKLOR	2.30e+004	9.48e+003	50.0	51,4	103.0
5	100	Standart	SEFAKLOR	4.30e+004	1.88e+004	100.0	95,4	95.4
6	200	Standart	SEFAKLOR	9.30e+004	3.43e+004	200.0	205,0	102.0

Sefaklor antibiyotiğinin validasyon çalışması için yapılan ölçümlerde çıkan sonuçların doğruluk yüzdesi ± 10 gibi bir sapma değeri çıkmaktadır.

Sefaklor antibiyotiğinin validasyon çalışması sırasında 100 ng/L ile yapılan ölçüm çalışmasının kromatogramı Şekil 3.17'deki gibidir.



Şekil 3. 17: Sefaklor Antibiyotiğinin 100 ng/l İle Yapılan Validasyon Kromatogramı

3.6.5. Amikasin antibiyotiğinin kalibrasyon çalışması

Amikasin antibiyotiği de diğer antibiyotikler gibi kalibrasyon amaçlı atıksulara çeşitli konsantrasyonlarda (5-200 ng/L) amikasin antibiyotiği eklenmiştir. Eklenen Amikasin antibiyotiğe karşı LC-MS-MS cihazında yapılan ölçümde Amikasin antibiyotiğine rastlanmamıştır. Bu durumun atıksuya eklenen Amikasin antibiyotiğinin atıksuda iyi bir şekilde iyonize olamadığı için ölçülemediği düşünülmektedir.

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T. için alınan giriş ve çıkış atıksu numunelerinin LC-MS-MS’te ölçüm şartları aşağıdaki Şekil 3.18 ve Şekil 3.19’daki gibidir.

Ultra Uzman LC 100					
Yöntem Türü : LC					
Uzman 100 Otomatik Numune Alma Cihazı			Uzman 100 Sütun Fırın		
Enjeksiyon Modu :	Tam Doldurma		Uzman 100 Fırın Sıcaklık :	40°C	
Hız :	Normal		Sıcaklık Kontrolü Kullanma :	Evet	
Yıkama Hacmi :	3.0 x İğne Hacmi		Sütun Kimliği :	1	
İğne Yüksekliği :	2 mm				
Üst Katman Basıncı :	Kapalı		Uzman 100 Pompa		
Hava Katmanı :	Kapalı		Sulak Ortam (Pompa A) :	Su %0.3 FA (Pompa A1)	
Yıkama Solventi 1 :	% 40 ACN 0.2 % FA		Organik (Pompa B) :	ACN MeOH 1.1 (Pompa B1)	
Yıkama Solventi 2 :	% 40 ACN % 40 MeOH %5 IPA % 15		Pompa Maksimum Basınç :	1240 Bar	
Yıkama Yöntemi :			Pompa Minimum Basınç :	0 Bar	
Yıkama Hacmi (ul) :	Yıkama Solventi :	Yıkama Vanası :	Eşitleme Zamanı :	00:02	
500	% 40 ACN 0.2 % FA	Hayır			
Pompa Zaman Tablosu					
Pompa Zamanı	Pompa Debisi (ml/min)	Pompa Fraksiyonu A %	Pompa Fraksiyonu B %		
00:00:01	0,3	90	10		
00:01:00	0,3	90	10		
00:02:00	0,3	10	90		
00:04:00	0,3	10	90		
00:04:30	0,3	90	10		
00:06:00	0,3	90	10		

Şekil 3. 18: LC Cihazının Ölçüm Şartları

MS Advanced MS

Experiment: 1 ☒ Scheduled MRM

Scan type: MRM (MRM)

Polarity: ☒ Positive ☐ Negative

MRM detection window: 60 (sec)

Target Scan Time: 1.2401 (sec)

Period Summary

Duration: 6.000 (min) Delay Time: 0 (sec)

Cycles: 290 Cycle: 1.2401 (sec)

	Q1 Mass (Da)	Q3 Mass (Da)	Time (min)	ID	DP (volts)	EP (volts)	CEP (volts)	CE (volts)	CXP (volts)
1	716.442	158.200	3.20	ERY ANHYD	76.000	8.500	24.000	33.000	4.000
2	716.442	116.200	3.20	ERY ANHYD	76.000	8.500	24.000	55.000	4.000
3	368.021	106.100	3.00	CEFACTOR	26.000	11.500	26.000	31.000	4.000
4	368.021	174.100	3.00	CEFACTOR	26.000	11.500	26.000	19.000	4.000
5	362.147	261.200	3.00	LEVOFLOXACIN	56.000	8.000	28.000	33.000	6.000
6	362.147	318.200	3.00	LEVOFLOXACIN	56.000	8.000	28.000	21.000	6.000
7	254.090	156.100	3.20	SULFAMETHOXA	46.000	5.500	14.000	19.000	4.000
8	254.090	108.100	3.20	SULFAMETHOXA	46.000	5.500	14.000	33.000	4.000
9									

Period 1 Experiment 1 Parameter Table

Source/Gas Compound

Ion Source: Turbo Spray

Curtain Gas (CUR) 30.0

Collision Gas (CAD) Medium

IonSpray Voltage (IS) 5500.0

Temperature (TEM) 500.0

Ion Source Gas 1 (GS1) 50.0

Ion Source Gas 2 (GS2) 50.0

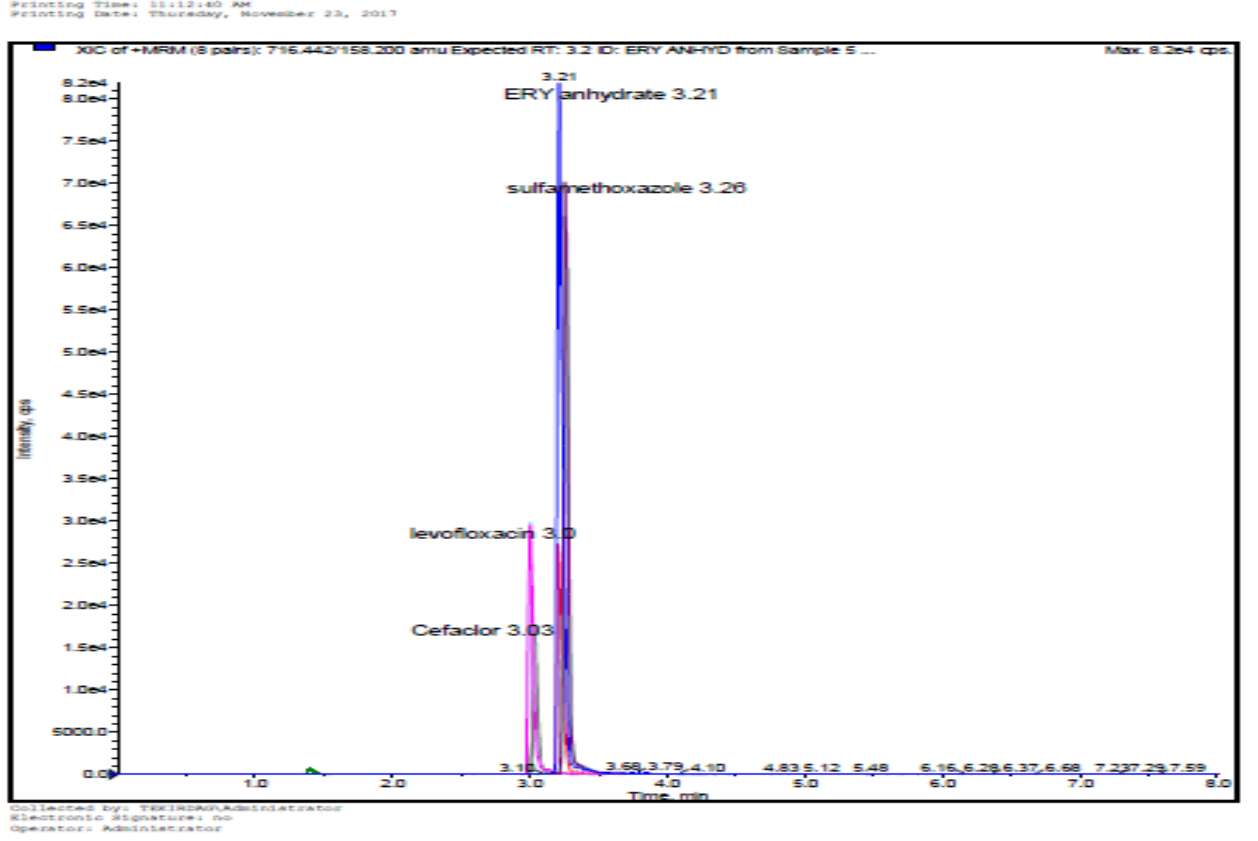
Interface Heater (ihe) On

Apply the following parameters to all other experiments of the same polarity:

☐ Source/Gas ☐ Compound

Şekil 3. 19: MS Cihazının Ölçüm Şartları

Ölçümü yapılan tüm antibiyotikler için 3.13 ve Şekil 3.14'deki şartlarda LC-MS-MS yöntemiyle 100 ng/L ile yapılan antibiyotik ölçümlerinin tek kromatogramda gösterimi Şekil 3.20'deki gibidir.



Şekil 3. 20: Seçilen Tüm Antibiyotiklerin 100 ng/l Konsantrasyonunda Yapılan Ölçümün Kromatogramı

4. ANALİZ SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. LC-MS-MS Yöntemi Elde Edilen Algılama Sınırı (LOD) ve Geri Kazanım Değerlerinin Değerlendirilmesi

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T.'den alınan giriş ve çıkış atıksu numunelerinin LC-MS-MS yöntemi ile yapılacak olan antibiyotik ölçümleri için standart çözeltiler ile birlikte cihazların algılama sınırı değerleri (LOD-limit of detection) ve geri kazanım değerleri belirlenmiştir. Elde edilen değerler aşağıda bulunan Çizelge 4.1'de literatür değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Çizelge 4.1 de ki değerler incelendiğinde elde edilen LOD değerlerinden en düşük olan 0,1 ng/L değerleri ile Sülfometaksazol ve Eritromisin antibiyotiklerin ölçümüdür. Bu antibiyotiklerin dışında 0,3 ng/L ve 0,5 ng/L değerleri ile Levofloksasin ve Sefaklor antibiyotikleri bulunmaktadır. Aynı tabloda ki Geri kazanım değerlerine bakıldığında ise %85 değeri ile en yüksek geri kazanım değeri Levofloksasin antibiyotiğinde bulunmaktadır. Bu antibiyotiği sırasıyla % 72 ile Sefaklor ve % 70 ile Eritromisin antibiyotiği takip etmektedir. Elde edilen en düşük geri kazanım değeri ise % 60 ile sülfometaksazol antibiyotiğidir.

LC-MS-MS yöntemi ile yapılan ölçümler sonucunda ortaya çıkan Algılama Sınır Değerleri (LOD) ve Geri Kazanım değerleri literatür ile de kıyaslandığında elde edilen geri kazanım değerlerinin literatüre göre ne kadar düşük olduğu görülsede aslında algılama sınır değerlerinin çok düşük olması sebebiyle el edilen sonuçların ölçüm hassasiyetinin çok yüksek olduğunu göstermektedir.

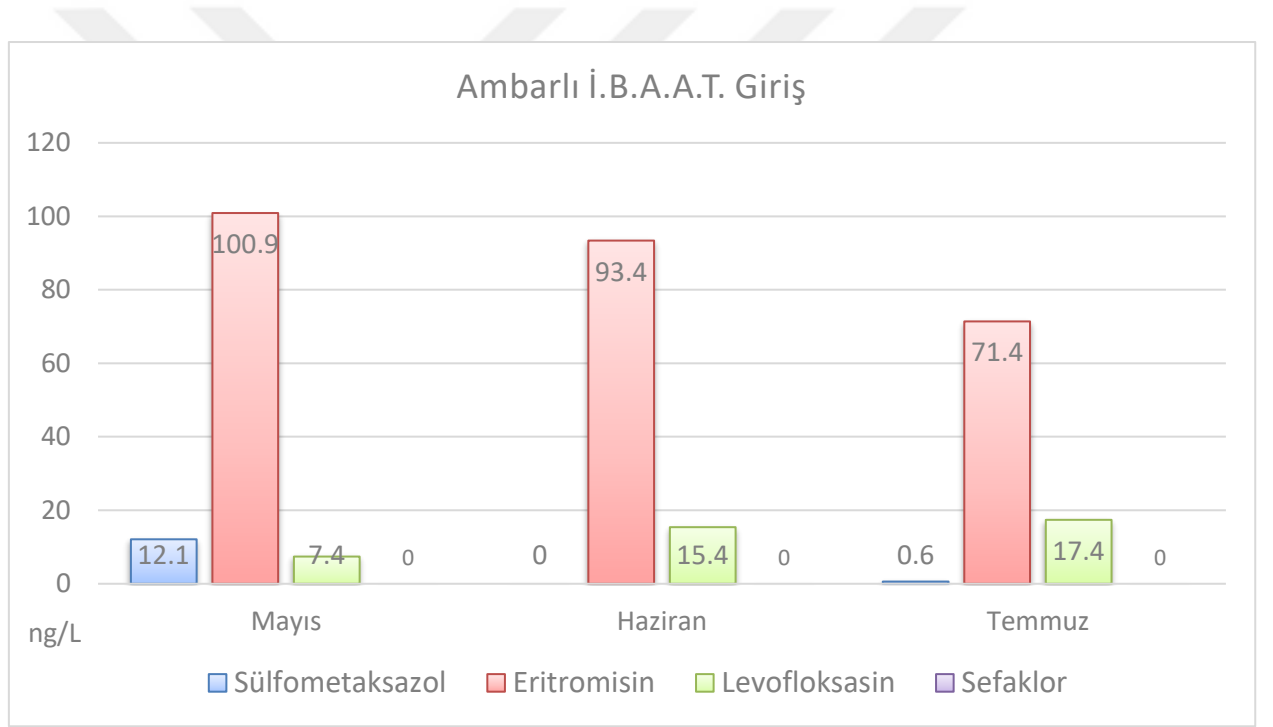
Çizelge 4. 1: Ölçüm Sonucu Elde Edilen Algılama Sınır (LOD) ve Geri Kazanım Değerlerinin Literatür ile Karşılaştırılması

Antibiyotik Adı	Dinh ve ark. (2011)		Chunhui ve ark. (2016)		Bu Tez Çalışması	
	LOD (ppb)	Geri Kazanım (%)	LOD (ppb)	Geri Kazanım (%)	LOD (ppb)	Geri Kazanım (%)
Sülfometaksazol	0,60	98,0±1,0	0,15	101,0±4,3	0,10	60,0
Oflokazin	0,50	81,0±2,0	0,20	104,0±8,5	-	-
Ciprofloksazin	1,00	74,0±2,0	0,10	82,7±11,4	-	-
Norfloksazin	1,00	78,0±4,0	0,10	87,5±7,4	-	-
Sefaklor	-	-	-	-	0,50	72,0
Trimetoprim	1,50	80,0±0,0	-	-	-	-
Eritromisin	0,80	91,0±1,0	0,15	109,0±5,3	0,10	70,0
Sülfometazin	1,40	98,0±2,0	0,02	102,0±3,7	-	-
Levofloksasin	-	-	-	-	0,30	85,0
Tilosin	0,60	87,0±4,0	0,05	90,0±7,1	-	-

4.2. LC-MS-MS Ölçüm Sonuçları ve Değerlendirilmesi

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T.'lerinden Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında giriş ve çıkış atıksularından alınan 24 saatlik kompozit atıksu numunelerinde ve aynı zaman dilimlerinde Paşaköy İ.B.A.A.T. UV ünitesi çıkışından alınan anlık atıksu numunelerinde Sülfometaksazol, Eritromisin, Levofloksasin ve Sefaklor antibiyotikleri ile ilgili ölçümler yapılmıştır.

Ambarlı İ.B.A.A.T. girişinden belirli zaman dilimlerinde alınan kompozit atıksu numunelerindeki seçilen antibiyotiklerin ölçüm sonuçları Şekil 4.1'de gösterilmektedir.

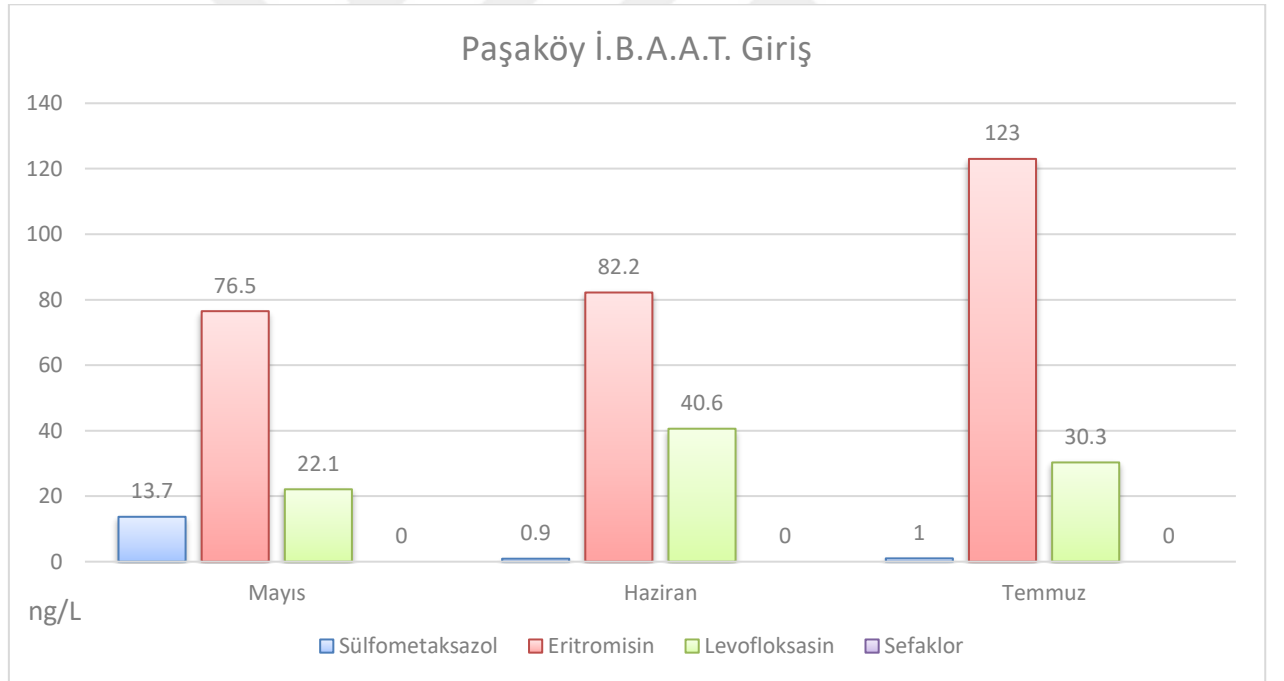


Şekil 4. 1: Ambarlı İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Giriş Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları

Şekil 4.1'deki grafik incelendiğinde Sülfometaksazol antibiyotiğinin giderek azaldığı görülmektedir. Haziran ayında alınan atıksu numunesinde Sülfometaksazol antibiyotiğine hiç rastlanmamasının nedeninin bu ay içerisinde alınan atıksu numune zamanının Ramazan ayına geldiğinden olabilir. Ayrıca Eritromisin antibiyotiğinin giderek azalması da ilerleyen zaman

diliminin yaz ayında olması sebebiyle insanların tatil bölgelerine gitmesi önemli bir etken olarak düşünülebilir. Alınan 3 zaman dilimi atıksu numunelerinde de Sefaklor antibiyotiğine rastlanmamıştır. Levofloksasin antibiyotiği ise diğer antibiyotiklerinin azalma eğilimine rağmen giderek artma eğilimi göstermiştir.

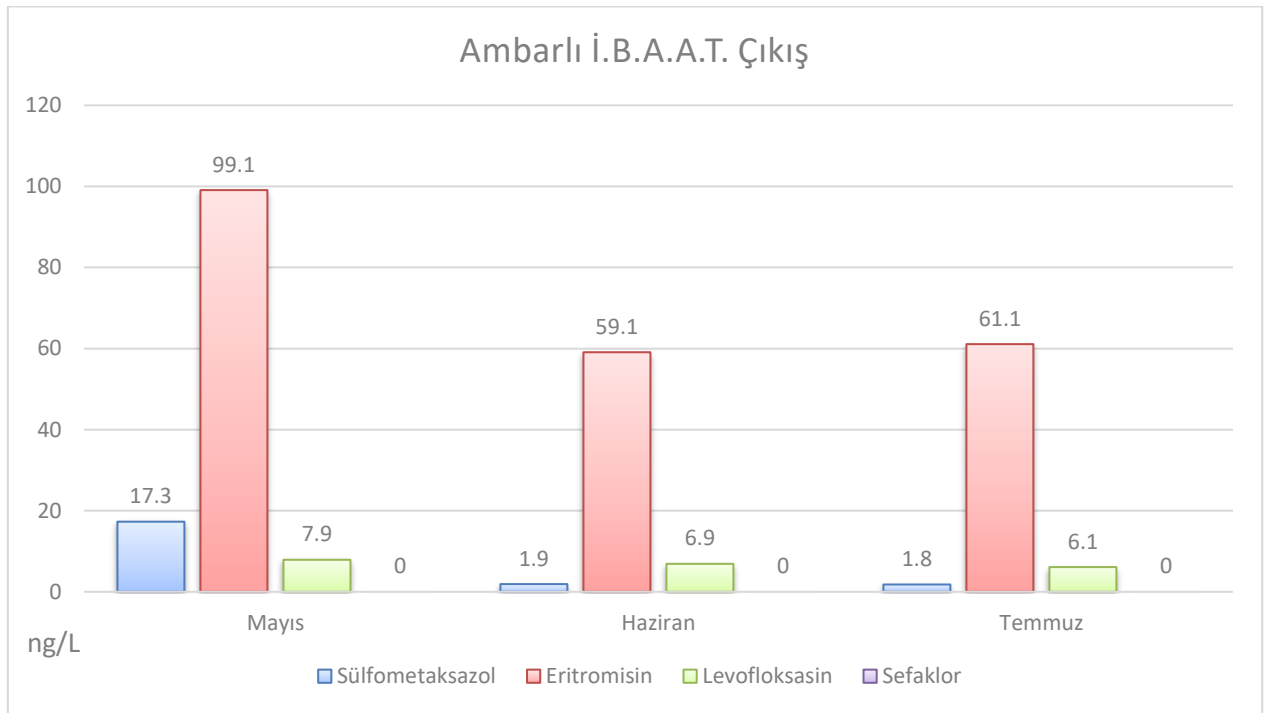
Paşaköy İ.B.A.A.T. girişinden belirli zaman dilimlerinde alınan kompozit atıksu numunelerindeki seçilen antibiyotiklerin ölçüm sonuçları Şekil 4.2’de gösterilmektedir. Şekil 4.2’deki grafik incelendiğinde Sülfometaksazol antibiyotiğinin giderek azaldığı ve Sefaklor antibiyotiğine 3 zaman diliminde de bulunmadığı görülmektedir. Paşaköy İ.B.A.A.T. giriş atıksuyundaki Sülfometaksazol ve Sefaklor antibiyotiklerinin numune alma sürecindeki eğilimleri Ambarlı İ.B.A.A.T. ‘deki giriş konsantrasyonları ile aynıdır. Grafikte ayrıca Eritromisin antibiyotiğinin numune alma programının ilerleyen süreçlerinde Ambarlı İ.B.A.A.T.’in aksine yükselme eğilimindedir. Levofloksasin antibiyotiği ise Ramazan ayı içerisinde en yüksek olduğu değere ulaşmıştır.



Şekil 4. 2: Paşaköy İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Giriş Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları

Ambarlı İ.B.A.A.T. çıkışından belirli zaman dilimlerinde alınan kompozit atıksu numunelerindeki seçilen antibiyotiklerin ölçüm sonuçları Şekil 4.3’de gösterilmektedir. Şekil 4.3’de ki grafik incelendiğinde Ambarlı İ.B.A.A.T.’den 3 farklı zamanda alınan atıksu

numunelerinin ölçüm sonuçları incelendiğinde tesis çıkış atıksuyundaki sülfometaksazol antibiyotik konsantrasyonunun giriş konsantrasyonuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun üç atıksu numunesinde de ortaya çıkması oluşan durumun doğruluğu ile ilgili verileri destekler niteliktedir. Ancak Eritromisin ve Levofloksasin antibiyotiklerinde ise bir giderim olduğu gözükmemektedir. Eritromisin antibiyotiğinin en yüksek giderimi Ramazan ayında alınan numunede olduğu ölçülmüştür. Levofloksasin antibiyotiğinde ise yaz aylarına doğru gidildikçe giderim veriminin arttığı gözlemlenmiştir. Sefaklor antibiyotiğine ise alınan 3 atıksu çıkış numunesinde rastlanmamıştır.

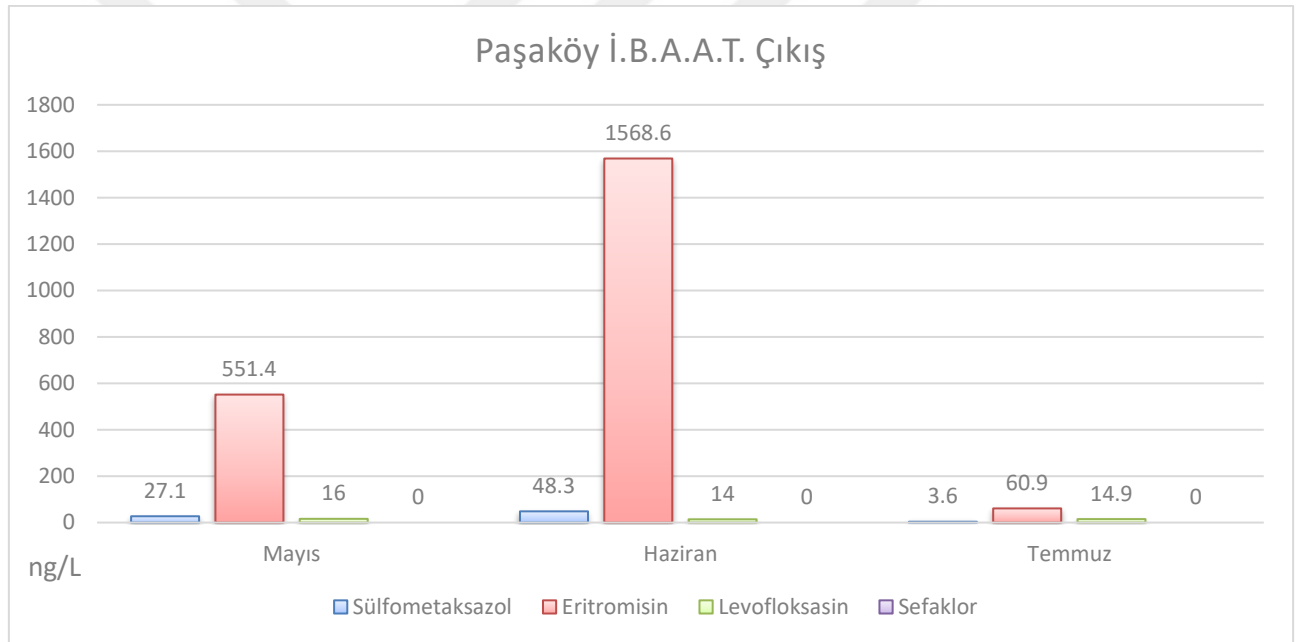


Şekil 4. 3: Ambarlı İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Çıkış Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları

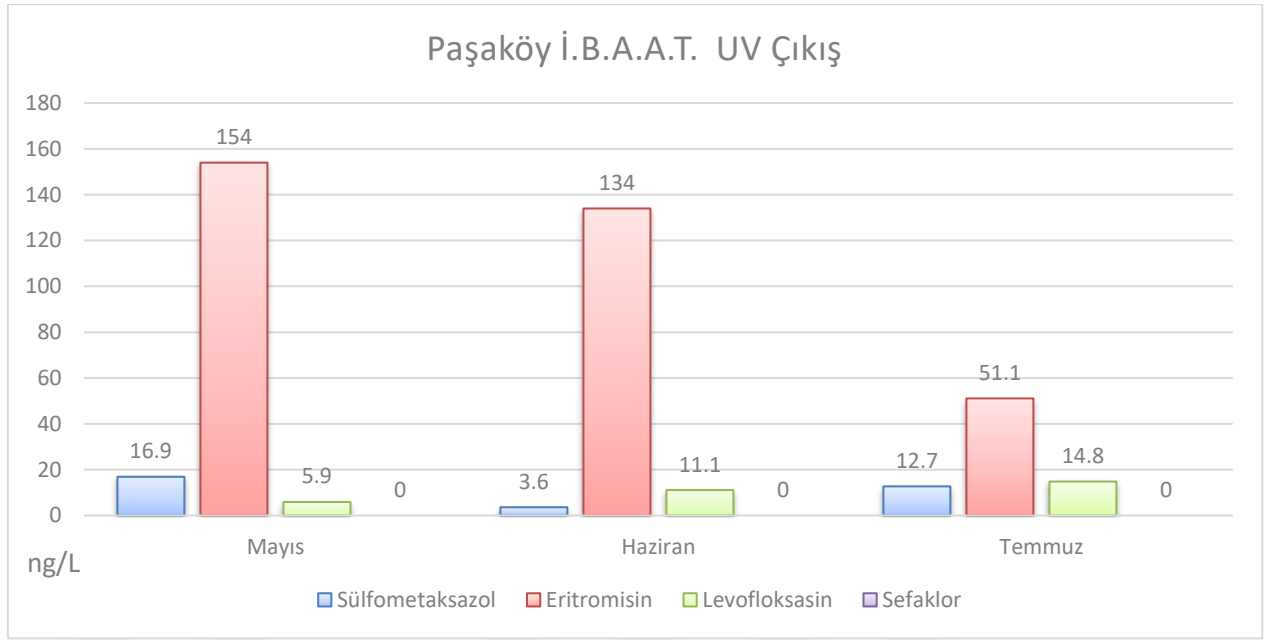
Paşaköy İ.B.A.A.T. çıkışından belirli zaman dilimlerinde alınan kompozit atıksu numunelerindeki seçilen antibiyotiklerin ölçüm sonuçları Şekil 4.4' de gösterilmektedir. Şekil 4.5'da ki grafik incelendiğinde Paşaköy İ.B.A.A.T.'den 3 farklı zamanda alınan atıksu numunelerinin ölçüm sonuçları incelendiğinde Sülfometaksazol antibiyotiğinin Ambarlı İ.B.A.A.T.'de ki gibi çıkış konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gözükmemektedir. Paşaköy tesisinde ayrıca Eritromisin antibiyotiğinin çıkış konsantrasyonunun giriş konsantrasyonuna

göre çok yüksek çıktığı tespit edilmiştir. Oluşan bu negatif gideriminin en yüksek olduğu ay Ramazan ayı olarak göze çarpmaktadır. Bu antibiyotiklerin yanısıra Levofloksasin antibiyotiğinde ise pozitif bir giderim verimi olduğu gözükmemektedir. Ayrıca Paşaköy tesisinden alınan çıkış numunesinde de Sefaklor antibiyotiğine rastlanmamıştır.

Paşaköy İ.B.A.A.T. UV çıkışından belirli zaman dilimlerinde alınan anlık atıksu numunelerindeki seçilen antibiyotiklerin ölçüm sonuçları Şekil 4.4’de gösterilmektedir. Şekil 4.5’deki grafik incelendiğinde Paşaköy İ.B.A.A.T. UV çıkışından 3 farklı zamanda alınan anlık atıksu numunelerinin ölçüm sonuçları incelendiğinde tüm antibiyotikler için pozitif giderim verimi olduğu gözlemlenmektedir. Tüm antibiyotik giderim verimleri incelendiğinde UV ünitesi için en yüksek giderim verimi Eritromisin antibiyotiğinde gerçekleşmiştir. Ayrıca UV ünitesi çıkışında da Sefaklor antibiyotiğine rastlanmamıştır.



Şekil 4. 4: Paşaköy İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları Çıkış Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları



Şekil 4. 5: Paşaköy İ.B.A.A.T. Mayıs - Haziran - Temmuz Ayları UV Çıkış

Atıksularındaki Antibiyotik Konsantrasyonları

4.3. Tartışma

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T. 'lerinden alınan atıksu numunelerinin ölçümünü yapacak olan LC-MS-MS cihazlarının belirli konsantrasyonlardaki numuneler ile validasyon çalışması yapılmıştır. Yapılan validasyon çalışmaları sonucunda elde edilen Algılama Sınır Değerleri (LOD) ve Geri Kazanım Değerleri incelendiğinde ölçüm sonuçları Çizelge 4.2 'deki literatürdeki diğer çalışmalar ile kıyaslandığında daha hassas olduğu gözükmemektedir. Ayrıca validasyon çalışmaları sırasında her antibiyotiğin ölçülen değerlerinin bulunduğu aralıktaki doğruluk yüzdeleri çok yüksektir. Tüm bu elde edilen veriler sonuçlarının hassas ve güvenilir sonuçlar elde edildiğini göstermektedir.

Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T. giriş ve çıkışlarından alınan 24 saatlik kompozit atıksu numunelerinin ve Paşaköy İ.B.A.A.T. UV çıkışından alınan anlık numunelerinin LC-MS-MS yöntemi ile elde edilen giderim verimleri Çizelge 4.3'de verilmektedir.

Ölçümü yapılan antibiyotikler ile ilgili literatürde bulunan arıtma verimleri ile ilgili bilgiler Çizelge 4.3'de ki gibidir.

Çizelge 4. 2: Ambarlı İ.B.A.A.T. ve Paşaköy İ.B.A.A.T. Alınan Atıksu Numunelerinin LC-MS-MS Yöntemi ile Seçilen Antibiyotiklerin Giderim Verimleri

Antibiyotik adı	Ambarlı İ.B.A.A.T.			Paşaköy İ.B.A.A.T.					
	Mayıs	Haziran	Temmuz	Mayıs UV Öncesi	Mayıs UV Çıkışı	Haziran UV Öncesi	Haziran UV Çıkışı	Temmuz UV Öncesi	Temmuz UV Çıkışı
SMX	<0	0,0	<0	<0	37,6	<0	92,5	<0	<0
ERY	1,8	36,7	14,4	<0	72,1	<0	91,5	50,5	16,1
LVX	<0	55,2	64,9	27,6	63,1	65,5	20,7	50,8	0,7
CFL	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Çizelge 4. 3: Ölçümleri Yapılan Antibiyotiklerin Literatürdeki Konsantrasyonları ve Arıtma Verimleri

Antibiyotik Adı	Giriş (ng/L)	Çıkış (ng/L)	Arıtma Prosesi	Giderim Verimi (%)	Kaynak
Sülfometaksazol (Hırvatistan)	590	390	A.Ç.	33	Gros vd.2006
Sülfometaksazol (İsviçre)	230-570	210-860	A.Ç./Kum Filtresi	-	Gobel vd.2005
Sülfometaksazol (İspanya)	580	250	A.Ç.	67	Carballa ve ark. 2004
Sülfometaksazol (A.B.D.)	<50-1250	<50-210	A.Ç.	18-100	Karthikeyan ve Meyer 2006
Sülfometaksazol (Çin)	5450-7910	<100	A.Ç./Filtrasyon/Klorlama	>98	Peng ve ark. 2006
Sülfometaksazol (Ambarlı)	4,2	7,0	A.Ç./ N-DN	<0	Bu Tez Çalışması
Sülfometaksazol (Paşaköy)	5,2	26,3	A.Ç./ N-DN	<0	Bu Tez Çalışması
Eritromisin (Hırvatistan)	<20	<20	A.Ç.	-	Gros vd.2006
Eritromisin (İsviçre)	60-190	60-110	A.Ç.	-	Gobel vd.2005
Eritromisin (İngiltere)	71-141	145-290	D.F./A.Ç./UV	-79	Roberts vd. 2006
Eritromisin (A.B.D.)	<30-1200	<50-300	A.Ç. veya Hav. Lagün	44-100	Karthikeyan ve Meyer 2006
Eritromisin (Çin)	470-810	520-850	Kim. Arıtım / İkincil Arıtım	-31	Gulkowska vd. 2008
Eritromisin (Ambarlı)	88,6	73,1	A.Ç./ N-DN	18	Bu Tez Çalışması
Eritromisin (Paşaköy)	93,9	727,0	A.Ç./ N-DN	<0	Bu Tez Çalışması
Levofloksasin	5 - 69	4 -18		75	Golowko ve ark. 2014
Levofloksasin	79-2539	57-523		28-79	Mohopatra ve ark. 2016
Levofloksasin	129-2693	10-240		91	Mohopatra ve ark. 2017
Levofloksasin (Ambarlı)	13,4	7	A.Ç./ N-DN ₆₅	38	Bu Tez Çalışması
Levofloksasin (Paşaköy)	31,0	15	A.Ç./ N-DN	48	Bu Tez Çalışması

Sülfometaksazol antibiyotiği için yapılan ölçüm sonuçlarında alınan 3 farklı zamanlarda ve iki farklı tesiste de negatif giderim verimlerine rastlanmıştır. Elde edilen ölçüm sonuçlarının birbirini desteklemesi sonucu ölçümlere olan güvenilirliği arttırmaktadır. Ayrıca Paşaköy tesisinde Eritromisin antibiyotiği için de negatif giderim verimlerine rastlanmıştır. Özellikle Paşaköy tesisinden Haziran ayında alınan numunelerde çok yüksek negatif giderim verimi olduğu gözlemlenmektedir. Haziran ayında alınan numunenin Ramazan ayı döneminde olması neden olmuş olabilmektedir. Literatürde Sülfometaksazol ve Eritromisin antibiyotiklerinin arıtma tesislerinde negatif giderim verimi durumları olmuştur. Bu antibiyotikler için arıtma tesislerinde negatif giderim veriminin oluşmasının nedeni Atıksu arıtma tesislerinde, bazı mikro-kirleticilerin çıkış konsantrasyonlarının giriş konsantrasyonunu aştığı durumlarla karşılaşmaktadır. Bu durum bazı maddelerin varlığı ile açıklanabilir. Örneğin; daha sonra biyolojik arıtmalar sırasında ana bileşiklere geri dönüşebilen giriş suyundaki insan metabolitleri veya dönüşüm ürünleri olabilir. Örneğin diklofenak, Karbamazepin, Eritromisin, ve Sülfometaksazol (Gobel ve ark. 2007; Kasprzyk-Hordern ve ark. 2009; Luo ve ark. 2014). Buna ek olarak, dışkıları ile çıkan bazı ilaçlar muhtemelen kısmen dışkı partiküllerinin içine alınır ve biyolojik işlem sırasında serbest bırakılır. Negatif giderme işlemi de, numune alma süresindeki günlük konsantrasyon dalgalanmalarına veya çamur ve askıda partiküller maddelerden moleküllerin desorpsiyonu işlemine atfedilir (Clara ve ark. 2004; Kock-Schulmeyer ve ark. 2013; Luo ve ark. 2014).

Levofloksasin antibiyotiği ise numune alınan 3 farklı zaman diliminde de iki tesis için de pozitif giderim verimi oluşmuştur. Sefaklor antibiyotiğine ise alınan hiçbir numunede rastlanmamıştır.

Paşaköy İ.B.A.A.T UV çıkışından alınan numunelerde sefaklor hariç tüm antibiyotiklerinin pozitif giderim verimine rastlanmıştır.

Yapılan bu incelemeler sonucunda antibiyotik giderim veriminin antibiyotik çeşidine ve arıtma tesislerinin işletme şartlarına göre değişebildiği görülmüştür. Ancak antibiyotikler için elde edilen maksimum arıtma verimi bile istenilen düzeyde olmadığı tespit edilmiştir. Zaten konu ile ilgili literatür çalışmalarında da konvansiyonel arıtma sistemlerinin antibiyotik giderimi veriminin yetersizliği belirtilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Her geçen gün gelişen Dünya üzerinde kullanılan çok çeşitli tıbbi kimyasalların kullanımı sonucu hem değişmeden ana madde, hem de çeşitli biyometabolit ürünleri olarak atıksulara ve oradan evsel atıksu arıtma tesislerinden geçerek alıcı ortamlara ulaşmaktadır. Alıcı ortamlardaki antibiyotik kalıntıları insan ve çevre sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle atıksularda bulunan antibiyotik konsantrasyonları bulunarak mevcut bulunan ileri biyolojik atıksu arıtma tesislerinde bu antibiyotiklerin giderim verimi incelenmiştir.

İleri biyolojik atıksu arıtma tesislerden alınan numunelerin LC-MS-MS yöntemiyle yapılan ölçümler sonucunda her iki tesiste de en yüksek antibiyotik giderim veriminin Levofloksasin antibiyotiğinde elde edildiği görülmüştür. Antibiyotikler içerisinde ise elde edilen en düşük giderim verimi ise numune alınan her iki tesiste de negatif giderim verimine neden olan Sülfometaksazol antibiyotiğidir.

Eritromisin antibiyotiği ile ilgili giderim verimleri incelendiğinde Ambarlı İ.B.A.A.T.'de azda olsa pozitif bir giderim verimi olduğu görülmesine rağmen Paşaköy İ.B.A.A.T. ise eritromisin ile ilgili negatif bir giderim verimi ortaya çıkmıştır.

Sefaklor antibiyotiği ise validasyon çalışması başarılı bir şekilde sonuçlanmasına rağmen algılama sınır değeri 0,5 ng/L olması rağmen alınan hiçbir numunede bu antibiyotiğe rastlanmamıştır.

Sülfometaksazol ve Eritromisin antibiyotikleri ile ilgili yapılan ölçüm çalışmalarında elde edilen negatif giderim verimleri ile ilgili uluslararası makalelerde de buna benzer durumlar bulunmaktadır. Ülkemizde de buna örnek olarak yaptığımız çalışma sonucunda da konvansiyonel arıtma tesislerinde istenilen düzeyde antibiyotiklerin giderilemediği bi kere daha görülmüştür.

5.2. Öneriler

Antibiyotiklerin konvansiyonel arıtma tesislerinde yeterli düzeyde giderilememesi ve alıcı ortamlara buradan da içmesuyu kaynaklarına ulaşabileceği ve bu durumun insan sağlığı açısından çok tehlikeli olabileceğinden dolayı mevcut arıtma tesislerine antibiyotiklerin giderimi ile ilgili ileri arıtma sistemlerinin kurulması gerekmektedir.

Antibiyotiklerin çevrede bulunan tüm canlıların yaşamını olumsuz etkileyecek olması nedeniyle antibiyotikler için kanalizasyon sistemine girişine en fazla katkıda bulunan hastaneler, sağlık kuruluşları vb. kurum ve işletmeler antibiyotikler için bir ön arıtma sistemi gerçekleştirmeli ve antibiyotiklerin kentsel kanalizasyon sistemine geçişi en aza indirgenmelidir.

Çevreyi ve insan sağlığını olumsuz yönde etkileyen antibiyotiklerin giderimi ile alakalı öncelikle yüksek miktarda antibiyotik salınımı yapan kurum ve işletmelerin atıksularının kontrol altına alınarak kanalizasyon sistemlerinde bulunan antibiyotik kalıntılarının en aza indirgenmesi ve arıtma tesislerinde oluşturulacak ileri arıtma sistemleri ile deşarj edilen atıksuda ki antibiyotik konsantrasyonlarının zararsız miktarlara indirilmesi gerekmektedir. Ayrıca toplumumuzda bulunan tüm bireylerin gereksiz antibiyotik kullanımı ve atık antibiyotik ilaçlarının bertarafı konusunda gerekli bilgi ve eğitimin verilmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Akkan GA (1997). Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, s. 53-62, İstanbul.
- Al-Ahmad A, Daschner FD, Kümmerer K (1999). Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 37, 158–163.
- Alder AC, McArdeall CS, Golet EM, Ibric S, Molnar E, Nipales NS, Giger W (2001). Occurrence and Fate of Fluoroquinolone, Macrolide and Sulfanamide Antibiotics, During Wastewater Treatment and in Ambient Waters in Switzerland. Symposium Series 791, pp. 56–69, American Chemical Society, Washington, DC.
- Alder AC, Golet EM, Xifra I, Siegrist H, Giger W (2003). Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. Environ. Sci. Technol. 37: 3243–3249.
- Alexy R, Sommer A, Lange FT, Kümmerer K (2006). Local use of antibiotics and their input and fate in a small sewage treatment plant – significance of balancing and analysis on a local scale vs. nationwide scale. Acta Hydroch. Hydrob 34, 587–592.
- Amin MM, Zilles JL, Greiner J, Charbonneau S, Raskin L, Morgenroth E (2006). Influence of the antibiotic erythromycin on anaerobic treatment of a pharmaceutical wastewater, Environmental Science & Technology, 40 (12), 3971-3977.
- Andreozzi R, Raffaele M, Nicklas P (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment, Chemosphere, 50 1319-1330.
- Anonim (2016). Amikasin. www.kimyadersi.org/amikasin.html
- Anonim (2017). Ambarlı İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi. www.iski.istanbul/web/tr-TR/kurumsal/iski-hakkinda/aritma-tesisleri/atiksu-aritma-tesisleri/ambarli-atiksu-aritma-tesisleri (Erişim Tarihi 18.11.2017)
- Anonim (2017). Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi. www.iski.istanbul/web/tr-TR/kurumsal/iski-hakkinda/aritma-tesisleri/atiksu-aritma-tesisleri/pasakoy-atiksu-aritma-tesisleri (Erişim Tarihi 18.11.2017)
- Arslan AI & Caglayan AE (2006). Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent, Ecotoxicol. Environ. Safe, 63, 131-140.
- Bahnemann D, Bockelmann D. & Goslich R (1991). Mechanistic studies of water detoxification in illuminated TiO₂ suspensions. Sol. Energy Mater, 24, 564–583.
- Bedford J, Klausner JF, Goswami DY & Schanze KS (1994). Performance of nonconcentrating solar photocatalytic oxidation reactors, Part 2: Shallow pond configuration. J. Sol. Energy Eng., 116, 8–13.

- Bischof H, Höfl C, Schönweitz C, Sigl G, Wimmer B & Wabner D (1996). UV-activated hydrogen peroxide for ground and drinking water treatment – development of technical process. In Proc. Reg. Conf. Ozone, UV-light, AOPs Water Treatm, September 24–26. Amsterdam, Netherlands, 117–131.
- Boxall ABA, Kolpin DW, Halling-Sørensen B, ve Tolls J (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? Environ. Sci. Technol, 37: 286A–294A.
- Boxall ABA, Fogg LA, Baird DJ, Lewis C, Telfer TC, Kolpin D, Gravell A (2005). Targeted monitoring study for veterinary medicines in the UK environment. Final Report to the UK Environmental Agency.
- Choi KJ, Son HJ, Kim SH (2007). Ionic treatment for removal of sulfonamide and tetracycline classes of antibiotic. Science of the Total Environment 387 (1-3), 247-256.
- Dinh QT, Alliot F, Guigon E, Eurin J, Chevreuil M, Labadie P (2011). Measurement of Trace Levels of Antibiotics in River Water Using On-line Enrichment and Triple-Quadrupole LC-MS/MS, Talanta 85, 1238-1245.
- EC (2015) COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2015/495 of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council.
- Edhlund BL, Arnold WA, McNeill K (2006). Aquatic photochemistry of nitrofurant antibiotics. Environ. Sci. Technol. 40, 5422–5427.
- Esiobu N, Armenta L, Ike J (2002). Antibiotic resistance in soil and water environments In. J. Environ. Health Res. 12, 133–144.
- Fassler D, Franke U & Guenther K (1998). Advanced techniques in UV-oxidation. In Proc. Eur. Workshop Water Air Treatm. AOT, October 11–14, Lausanne, Switzerland, 26–27.
- Fenton HJ, Oxidative properties of the H_2O_2/Fe^{2+} system and its application. J. Chem. Soc, 1884, 65, 889–899.
- Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H (2006). o.b.o.t.E.P. Group, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe, J. Antimicrob. Chemother., 58 423-427.
- Figuerola P, Leite N, Barros RML, Cohen I, Medioni G (2004). Tracking soccer players using the graph representation. Proceedings of the 17th International Conference on Pattern Recognition (ICPR), August 23-26, Cambridge-UK, IV 787-790.
- Golet EM, Xifra I, Siegrist H, Alder AC, Giger W(2003). Environmental Exposure Assessment of Fluoroquinolone Antibacterial Agents from Sewage to Soil. Environ. Sci. Technol. 37, 3243–3249.

- Gartiser S, Ulrich E, Alexy R, Kümmerer K (2007). Anaerobic inhibition and biodegradation of antibiotics in ISO test schemes. *Chemosphere* 66 (10), 1839-1844.
- Göbel A, McArdell CS, Suter MJF, Giger W (2004). *Anal. Chem.* 76, 4756.
- Golet EM, Alder AC, Giger W (2002). Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ. Sci. Technol* 36, 3645–3651.
- Gonzalez O, Sans C & Esplugas S (2007). Sulfamethoxazole abatement by photo Fenton toxicity, inhibition and biodegradability assessment of intermediates. *J. Hazard. Mater.* , 146, 456-459.
- Gottschalk C, Libra J A & Saupe A (2000). *Ozonation of Water and Waste Water*. Wiley-VCH.
- Gros M, Petrović M, Barceló D (2006). Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta* 70, 678–690.
- Hapeshi E, Achilleos A, Vasquez MI, Michael C, Xekoukoulotakis NP, Mantzavinos D, Kassinos D (2010). Drugs degrading photocatalytically: Kinetics and mechanisms of ofloxacin and atenolol removal on titania suspensions, *Water Res.*, 44 1737-1746.
- Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lankzky F, Ingerslev F, Lützhof H, Jorgensen HC (1998). "Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment," *Chemosphere*, vol. 36, p. 357–393.
- Halling-Sørensen B (2000). Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40, 731–739.
- Hamscher G, Priess B, Nau H (2006). A survey of the occurrence of various sulfonamides and tetracyclines in water and sediment sample originating from aquaculture systems in Northern Germany in summer 2005, *Arch. Lebensmittelhyg.* 57, 97–101.
- Heise J, Höltege S, Schrader S, Kreuzig R (2006). Chemical and biological characterization of non-extractable sulfonamide residues in soil. *Chemosphere* 65, 2347–2352.
- Hirvonen A, Tuhkanen T & Kalliokoski P (1996). Treatment of TCE- and TeCE-contaminated groundwater using UV/H₂O₂ and O₃/H₂O₂ oxidation processes. *Water Sci. Technol.* 33, 67–73.
- Hoigne J (1982) Mechanisms, rates and selectivities of oxidations of organic compounds initiated by ozonation of water. In *Handbook of Ozone Technology and Applications*. Ann Arbor Science Publ., Ann Arbor, MI.
- Hrisch R, Ternes T, Haberer K, Kratz K (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *The Science of the Total Environment*, 225, 109 – 118.
- Hu D, Coats JR (2007). Aerobic degradation and photolysis of tylosin in water and soil. *Environ. Toxicol. Chem.* 26, 884–889.

- Hu L, Flanders PM, Miller PL, Strathmann TJ (2008). Oxidation of sulfamethoxazole and related antimicrobial agents by TiO₂ photocatalysis. *Water Res.* 41, 2612–2626.
- Huang A (2017). Sefaklor I70356-03-5 Cefalosporinler İlaçların Aktif İlaç İçerikleri. m.turkish.realanabolicsteroids.com/quality-9284142d-cefaclor-70356-03-5-active-pharmaceutical-ingredients-of-cephalosporins-drugs (Erişim Tarihi 05.12.2017)
- Ingerslev F, Halling-Sørensen B (2000). Biodegradability properties of sulfonamids in activated sludge. *Environ. Toxicol. Chem.* 19, 2467–2473.
- Jiang Y, Li M, Guo C, An D, Xu J, Zhang Y, Xi B (2014). Distribution and ecological risk of antibiotics in a typical effluent-receiving river (Wangyang River) in north China, *Chemosphere*, Vol. 112, 2014, 267–274.
- Jorgensen SE, Halling-Sørensen B (2000). Drugs in the environment. *Chemosphere* 40, 691–699.
- Karaalp D (2010). İleri Oksidasyon Prosesleri İle Bazı Farmasötiklerin Parçalanmasının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Kemper N, Faürber H, Skutlarek D, Krieter J (2007). Determination of antibiotic residues in leachate of conventional and organic dairy farms. In: *Proceedings of the XIIIth International Congress in Animal Hygiene*, Tartu, Estland, June 17–21.
- Kemper N (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment, *Ecological Indicators*, 8, 1-13.
- Kılıç H (2015). Hastane Atıksularında Antibiyotikler ve Kentsel Atıksulara Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Kim JW, Ishibashi H, Yamauchi R, Ichikawa N, Takao Y, Hirano M, Koga M, Arizono K (2009). Acute toxicity of pharmaceutical and personal care products on freshwater crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and fish (*Oryzias latipes*), *J. Toxicol. Sci.*, 34 227-232.
- Klausner JF & Goswami DY (1995). Solar detoxification of wastewater using nonconcentrating reactors. *AIChE Symp. Ser., Heat Transfer*, Atlanta, 89, 445–451.
- Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, ve Buxton HT (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U. S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.*, 36:1202-1211.
- Kreuzig R, Hölting S (2005). Investigations on the fate of sulfadiazine in manured soil: laboratory experiments and test plot studies. *Environ. Toxicol. Chem.* 24, 771–776.
- Krichevskaya M, Malygina T, Preis S & Kallas J (2000). Photocatalytical oxidation of de-icing agents in aqueous solutions and aqueous extract of jet fuel. In *Proc. 2nd Int. Conf. Oxidation Technologies for Water and Wastewater Treatment*, ClausthalZellerfeld, Germany, 6–12.

- Kulshreshtha V, Babiuk LA & Tikoo SK (2004). Role of bovine adenovirus-3 33K protein in viral replication. *Virology* 323, 59–69.
- Kumar K, Gupta SC, Baidoo SK, Chander Y, Rosen CJ (2005). Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *J. Environ. Qual.* 34, 2082–2085.
- Kümmerer K, Al-Ahmad A, Mersch-Sundermann V (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test, *Chemosphere*, 40 701-710.
- Kümmerer K (2003). Significance of antibiotics in the environment, *J. Antimicrob. Chemother.* 52, pp. 5–7.
- Kümmerer K (2004). Resistance in the environment. *J. Antimicrob. Chemoth.* 54, 311–320.
- Kümmerer K (2008a). *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*, third ed. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Kümmerer K (2009). Antibiotics in the aquatic environment - A review Part I, *Chemosphere* 75, 417–434.
- Langin A, Alexy R, König A, Kümmerer K (2009). Deactivation and transformation products in biodegradability testing of β -lactams piperacillin and amoxicillin. *Chemosphere* 75 (3), 347–354.
- Le-Minh N, Khan SJ, Drewes JE, Stuetz RM (2010). Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes, *Water research* 44, 4295-4323.
- Loraine GA, W.H. Glaze, (1992). "Destruction of Vapour Phase Halogenated Methanes by Means of Ultraviolet Photolysis," in 47th Purdue Industrial Waste Conference Proceedings, Michigan.
- Lorenzo, F, Navaratnam S, Edge R, Allen NS (2008). Primary photophysical properties of moxifloxacin – a fluoroquinolone antibiotic. *Photochem. Photobiol.* 2008.
- Maki T, Hasegawa H, Kitami H, Fumoto K, Munekage Y, Ueda K (2006). Bacterial degradation of antibiotic residues in marine fish farm sediments of Uranouchi Bay and phylogenetic analysis of antibiotic-degrading bacteria using 16S rDNA sequences. *Fisheries Sci.* 72, 811–820.
- Martin C, Martin I & Rives V (1995). Effect of sulfate removal on the surface texture and acid-base properties of TiO₂ (anatase). *J. Math. Sci.*, 30, 3847–3852.
- Matthews RW (1986). Photo-oxidation of organic material in aqueous suspensions of titanium dioxide. *Water Res.*, 20, 569–578.
- Meriç S, Ekmekyapar F, Saraçoğlu GV, Delituna A (2014). Evsel atıksularda ampicilin antibiyotiklerinin ve ona dayanıklı bakterilerin (ARB) izlenmesi ve fotokatalitik proses ile gideriminin incelenmesi.

- Mölstad S, Lundborg CS, Karlsson AK and Cars O (2002). Antibiotic prescription rates vary markedly between 13, Taylor&Francis health sciences, Scand J Infect Dis 34: 366–371.
- Myllyniemi AL, Ranikko R, Lindfors E, Niemi A (2000). Microbiological and chemical detection of incurred penicillin G, oxytetracycline, enrofloxacin and ciprofloxacin residues in bovine and porcine tissues. Food Addit. Contam. 17, 991–1000.
- Nagulapally SR, Ahmad A, Henry A, Marchin GL, Zurek L, Bhandari A (2009). Occurrence of ciprofloxacin-, trimethoprim-sulfamethoxazole- and vancomycin-resistant bacteria in a municipal wastewater treatment plant, Water Environment Research, 81 (1), 82-90.
- Nicole I, De Laat J & Dore M (1991). Evaluation of reaction rate constants of $\cdot\text{OH}$ radicals with organic compounds in diluted aqueous solutions using $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$ process. In Proc. 10th Ozone World Congr., Monaco, 1, 279–290.
- Paul T, Miller PL, Strathmann TJ (2007). Visible-light-mediated TiO_2 photocatalysis of fluoroquinolone antibacterial agents. Environ. Sci. Technol. 41, 4720–4727.
- Preis S, Krichevskaya M, Terentyeva Y, Moiseev A & Kallas J (2000). Treatment of phenolic and aromatic amino compounds in polluted waters by photocatalytic oxidation. J. Adv. Oxid. Technol., 5, 1–8.
- Robinson AA, Belden JB, Lydy MJ (2005). Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms, Environ. Toxicol. Chem, 24 423-430.
- Ruppert G, Bauer R, Heisler G & Novalic S (1993). Mineralization of cyclic organic water contaminants by the photo-Fenton reaction. Influence of structure and substituents. Chemosphere, 27, 1339–1347.
- Saltoğlu N (2005). Antibiyotiklere Direnç Problemi ve Etkileri, Klimik dergisi, 18, 1, 178-181.
- Samuelsen OB (1989). Degradation of oxytetracycline in seawater at two different temperatures and light intensities, and the persistence of oxytetracycline in the sediment from a fish farm. Aquaculture, 83, 7-16.
- Schlüsener MP, Bester (2005). K. Rapid Commun. Mass Spectrom 3269.
- Schmidt B, Ebert J, Lamshöft M, Thiede B, Schumacher-Buffel R, Ji R (2008). Corvini, P.F, Schäffer, A, 2008. Fate in soil of (14)C-sulfadiazine residues contained in the manure of young pigs treated with a veterinary antibiotic. J. Environ. Sci. Heal. B 43, 8–20.
- Sithole BB, and Guy RD (1987). Models for tetracyclines in aquatic environments. Water, Air, and Soil Pollution 32 : 303–314.
- Sun Y & Pignatello JJ (1993). Photochemical reactions involved in the total mineralization of 2,4-D by $\text{Fe}^{3+}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$. Environ. Sci. Technol., 27, 304–310.

- Sundström DW, Weir BA, Barber TA & Klei HE (1990). Purification and disinfection of water by UV light and hydrogen peroxide. In Proc. Symp. AOPs. June 4–5, Toronto, Canada, Session 2, 55–65.
- Techcommentary, Advanced Oxidation Processes for Treatment of Industrial Wastewater. An EPRI Community Environmental Center Publ. No: 1.
- Thiele-Bruhn S (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils, *Journal Plant Nutr, Soil Sci*, 166, 145-167.
- Tolls J (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review. *Environ. Sci. Technol.* 35, 3397–3406.
- Tong L, Huang S, Wang Y, Liu H, Li M (2014). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment of Jiangnan Plain, central China, *Science of the Total Environment*, Vol. 497–498, 180–187.
- Topal M, Uslu G, Arslan Topal EI, Öbek E (2012). Antibiyotiklerin Kayakları ve Çevresel Etkileri, *BEÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 1(2), 137-152.
- Topal M, Uslu G, Arslan Topal EI, Öbek E (2013). Antibiyotiklerin tespiti ve arıtılması, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 29(2): 185-199.
- Turku I, Sainio T, Paatero E (2007). Thermodynamics of tetracycline adsorption on silica. *Environ Chem Lett* 5:225–228.
- Viola G, Facciolo L, Canton M, Vedaldi D, Dall’Acqua F, Aloisi GG, Amelia M, Barbafina A, Elisei F, Latterini L (2004). Photophysical and phototoxic properties of the antibacterial fluoroquinolones levofloxacin and moxifloxacin. *Chem. Biodivers.* 1, 782–801.
- Watkinson AJ, Murby EJ, Costanzo SD (2007). Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Res.* 41, 4164–4176.
- Watkinson AJ, Murby EJ, Kolpin DW, Constanzo SD (2009). The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water, *Science of the Total Environment*, Vol. 407, 2711–2723.
- Watts RJ, Udell MD & Monsen RM (1993). Fenton process as a potential oxidant for pesticides and other soil contaminants. *Water Environ. Res.* 65, 839–844.
- Werner JJ, Arnold WA, McNeill K (2006). Water hardness as a photochemical parameter:tetracycline photolysis as a function of calcium concentration, magnesium concentration, and pH. *Environ. Sci. Technol.* 40, 7236–7241.
- Werner JJ, Chintapalli M, Lundeen RA, Wammer KH, Arnold WA, McNeill K (2007). Environmental photochemistry of tylosin: efficient, reversible photoisomerization to a less-active isomer, followed by photolysis. *J. Agric. Food Chem.* 55, 7062–7068.

Wyness P, Klausner JF, Goswami DY & Schanze KS (1994). Performance of nonconcentrating solar photocatalytic oxidation reactors, Part 1: Flat plate configuration. *J. Sol. Energy Eng.*, 116, 2–7.

Xu WH, Zhang G, Zou SC, Li XD, Liu YC (2007). Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River, South China using high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Environ Pollut*;145:672–79.

Yamashita N, Yasojima M, Nakada N, Miyajima K, Komori K, Suzuki Y, Tanaka H (2006). Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms, *Water Sci. Technol.*, 53 65 - 72.

Yang S, Carlson K (2004). Solid-phase extraction–high-performance liquid chromatography–ion trap mass spectrometry for analysis of trace concentrations of macrolide antibiotics in natural and waste water matrices. *J. Chromatogr. A* 1038, 141–155.

Zhang Y, Crittenden JC, Hand DW & Perram DL (1994). Fixed-bed photocatalysts for solar decontamination of water. *Environ. Sci. Technol.*28, 435–442.

7. ÖZGEÇMİŞ

Orhan İlhan 19.10.1988 yılında Trabzon’da doğdu. Orta öğretimini 2005 yılında Esenler İbrahim Turhan Lisesi’nde tamamladı. 2008 yılında Namık Kemal Üniversitesi Çorlu Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümünü kazandı ve 2012 yılında eğitimini tamamladı. 2014 yılında Namık Kemal Üniversitesi Çorlu Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Ana Bilim Dalında yüksek lisansa başladı. Öğrenimi devam etmektedir.

