

**T.C.  
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ATIKSULARDA ANTİBİYOTİKLERİN TESPİTİ VE GİDERİMİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**BAHAR İKİZOĞLU**

**DOKTORA TEZİ  
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI  
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. F. İLTER TÜRKDOĞAN**

**İSTANBUL, 2017**

T.C.  
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ATIKSULARDA ANTİBİYOTİKLERİN TESPİTİ VE GİDERİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Bahar İKİZOĞLU tarafından hazırlanan tez çalışması 26.09.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. F. İlder TÜRKDOĞAN  
Yıldız Teknik Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

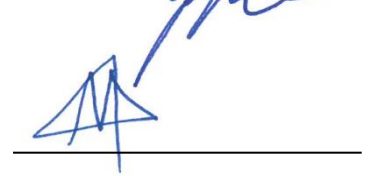
Doç. Dr. F. İlder TÜRKDOĞAN  
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. İsmail TORÖZ  
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Eyüp DEBİK  
Yıldız Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Osman A. ARIKAN  
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet ÇAKMAKÇI  
Yıldız Teknik Üniversitesi





Bu alışma, YP ve Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü' nn 2015-05-02-DOP06 ve 2013-05-02KAP10 numaralı projesi ile desteklenmiştir

## ÖNSÖZ

---

Doktora tez konusunun belirlenmesi ve çalışma altyapısının teşkilinde bilgi ve birikimleri ile yol gösteren, akademik bir eserin ortaya çıkarılmasındaki zorlukları aşmamda bana destek olan ve her zaman beni sabırla dinleyen tez danışmanım Değerli Hocam Doç.Dr. F. İlder TÜRKOĞAN'a şükran ve saygılarımı sunarım.

Deneysel çalışma sürecinde yardımlarını esirgemeyen özellikle membran prosesler konusundaki bilgileriyle de çalışmanın seyrinde önemli katkıları olan Sayın Hocam Doç. Dr. Coşkun AYDINER'e; tez çalışmamı yakından izlemiş ve değerli önerileriyle katkıda bulunmuş Tez İzleme Komitesi Üyeleri Sayın Hocalarım Prof. Dr. İsmail TORÖZ'e ve Prof. Dr. Eyüp DEBİK'e ayrıca tez jüri üyelerim Prof. Dr. Osman A. ARIKAN ve Prof. Dr. Mehmet ÇAKMAKÇI'ya değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim. Bu tez çalışmasının altyapısının teşkilinde hazırlanan projeler vasıtası ile ekonomik destek sağlamış Yıldız Teknik Üniversitesine, deneysel çalışmalarımın tamamlanması noktasında Namık Kemal Üniversitesi'ne ve Gebze Teknik Üniversitesi'ne ve tezimin oluşmasında katkıda bulunmuş değerli çalışanlarına şükran ve saygılarımı sunarım.

Antibiyotik analizlerinin oluşmasında emeği geçmiş Namık Kemal Üniversitesi NABİLTEM personeli Uzm. Ayşenur ÖZVARDARLI'ya; çalışmam boyunca beni cesaretlendirmiş, yardımlarını esirgememiş ve olanak sağlamış Yıldız Teknik Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü Sayın Hocalarım Doç. Dr. Gürdal KANAT' a, Yard. Doç. Dr. Hürrem BAYHAN'a, Teknisyen Gülhan SAĞLAM'a ve Yüksek Lisans Öğrencisi Serkan DEMİR'e değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Manevi destekleriyle bana her zaman güç vermiş ve onlar olmasaydı böyle bir eser de olmazdı diyebileceğim Sevgili Annem Saadet İKİZOĞLU'na, Sevgili Ağabeyim Aykan İKİZOĞLU'na ve doktora başladığımda elim hastalığa yakalanmış ve kısa bir süre sonra da kaybetmiş olduğum, her geçen gün yokluğunu daha derinden hissettiğim Sevgili Babam Rahmetli Yılmaz İKİZOĞLU'na, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bana ilmin kendini bilmek olduğunu ve hedefe ulaşmak için önce istemek gerektiğini öğreten, hayata dair zorluklara rağmen hedefe ulaşma kararlılığı konusunda anlam ve değer katmış olan, doktora eğitimim sırasında yardımları dokunan burada adını yazamadığım herkese ayrıca çok teşekkür ederim.

Eylül, 2017

Bahar İKİZOĞLU

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMA LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGE LİSTESİ .....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
<b>BÖLÜM 1</b>	
GİRİŞ.....	1
1.1 Literatür Özeti .....	1
1.2 Tezin Amacı ve Önemi.....	2
1.3 Orijinal Katkı.....	2
<b>BÖLÜM 2</b>	
ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI VE ARITILMASI .....	4
2.1 Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	5
2.1.1 Betalaktamlar (Betalaktamlar).....	5
2.1.2 Sülfonamidler .....	6
2.1.3 Makrolidler .....	7
2.1.4 Tetrasiklinler.....	7
2.1.5 Florokinolonlar .....	7
2.1.6 Trimetoprimler .....	8
2.1.7 Diğer Antibiyotikler .....	8
2.2 Çevresel Ortamlarda Antibiyotikler .....	9
2.2.1 Antibiyotiklerin Çevresel Mikroorganizmalara Toksisitesi.....	13
2.3 Konvansiyonel Arıtma Yöntemleri İle Antibiyotiklerin Arıtılması .....	15
2.3.1 Betalaktamlar .....	15
2.3.2 Sülfanomidler .....	16
2.3.3 Makrolidler .....	17
2.3.4 Tetrasiklinler.....	19
2.3.5 Florokinolonlar .....	20

2.3.6	Trimetoprimler .....	21	
2.3.7	Diğer antibiyotikler .....	21	
2.4	Kimyasal ve Fotokimyasal Prosesler .....	22	
2.4.1	Klorlama .....	22	
2.4.2	Ozonlama .....	24	
2.4.3	Ultraviyole Işınları .....	26	
2.4.4	İyon Değişimi .....	26	
2.4.5	Fenton ve foto-Fenton .....	27	
2.4.6	Fotoliz .....	27	
2.4.7	Yarı iletken Fotokataliz .....	28	
2.4.8	Sonoliz .....	29	
2.4.9	TiO <sub>2</sub> ile Heterojen Fotokataliz .....	30	
2.4.10	Elektrokimyasal Prosesler .....	30	
2.5	Adsorpsiyon .....	31	
2.6	Membran Prosesler .....	33	
2.6.1	Ultrafiltrasyon Nanofiltrasyon ve Ters Osmoz .....	33	
2.7	Birleşik Prosesler .....	35	
<b>BÖLÜM 3</b>			
<b>MATERYAL VE METOT .....</b>			<b>37</b>
3.1	Antibiyotiklerin Belirlenmesindeki Gereçler ve Metodoloji .....	37	
3.1.1	İzlenen Antibiyotiklerin Belirlenmesi .....	38	
3.1.2	Numune Alma Merkezlerinin Belirlenmesi .....	41	
3.1.3	Antibiyotik Konsantrasyonlarının Belirlenmesi için Genel Deneysel Prosedür .....	43	
3.2	LC-MS/MS Sisteminin Çalışma Prensibi .....	43	
3.3	Antibiyotik Ana Stok Çözeltileri .....	46	
3.4	UPLC Sistemi Analiz Parametreleri .....	48	
3.5	MS/MS Sistemi Analiz Parametreleri .....	49	
3.6	Teşhis Sınırı (LOD) ve Tayin Alt Sınırı (LOQ) .....	50	
3.7	Doğrusallık ve Kalibrasyon Eğrisi .....	50	
3.8	Geri Kazanım .....	51	
3.9	Numune Toplama ve Ön Hazırlık .....	51	
3.10	Katı Faz Ekstraksiyon Metodu .....	52	
3.11	Enjeksiyon Tekrarlanabilirliği .....	54	
3.12	Antibiyotiklerin Giderim Veriminin Tespiti için Yapılan Çalışmalar .....	55	
3.12.1	Sentetik Çözeltiler ile Yapılan Çalışmalar .....	56	
3.12.2	Gerçek Atıksu ile Yapılan Çalışmalar .....	56	
<b>BÖLÜM 4</b>			
<b>BULGULAR VE TARTIŞMA .....</b>			<b>58</b>
4.1	Antibiyotiklerin Mevsimsel Olarak İzlenmesi .....	58	
4.1.1	Antibiyotiklerin Atıksu Arıtma Tesisi Giriş ve Çıkışında Mevsimsel Olarak Tespiti .....	58	
4.1.2	Antibiyotiklerin Hastane Kanalizasyonunda Mevsimsel Olarak Tespiti .....	76	

4.2 Antibiyotik Gideriminin Nanofiltrasyon Membranları ile Gideriminin Araştırılması .....	77
4.2.1 1000µg/L Konsantrasyon için Akı Grafikleri .....	78
4.2.2 250 µg/L Konsantrasyon için Akı Grafikleri .....	81
4.2.3 Antibiyotiklerin1000 µg/L Konsantrasyon için Gerçekleştirilen Giderim Çalışmaları .....	84
4.2.4 Antibiyotiklerin 250 µg/L Konsantrason İçin Gerçekleştirilen Giderim Çalışmaları .....	91
4.2.5 Gerçek Atıksu ile Yapılan Giderim Çalışmaları .....	98

## BÖLÜM 5

SONUÇ VE ÖNERİLER .....	103
KAYNAKLAR .....	106

## EK - A

ANTİBİYOTİKLERİN ÖNCÜ İYONU VE YAVRU İYONLARIN BELİRLENMESİ .....	127
---	-----

## EK - B

MEVSİMSEL KALİBRASYON EĞRİLERİ .....	143
--------------------------------------	-----

## EK - C

MEMBRANLARIN AKI-ZAMAN GRAFİĞİ .....	161
ÖZGEÇMİŞ .....	165

## KISALTMA LİSTESİ

---

AAT	Atıksu Arıtma Tesisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DNA	Deoksiribonükleik asit
EMA	European Medicines Agency – Avrupa İlaç Ajansı
FO	İleri Osmoz
HRT	Hidrolik Bekleme Süresi
IMS	International Marketing Service- Uluslararası Pazarlama Hizmeti
iOP	İleri Oksidasyon Prosesleri
KOİ	Kimyasal Oksijen İhtiyacı
LC	Likit Kromatografisi
LOD	Limit of Detection- Dedeksiyon Limiti
LOQ	Limit of Quantity- Miktar Limiti
MBR	Membran Biyoreaktör
MF	Mikrofiltrasyon
MIC	Minimum Inhibition Concentration- Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MS	Kütle Spektrometrisi
NF	Nanofiltrasyon
ORT	Ortalama
RNA	Ribonükleik Asit
RSD	Relative Standart Deviation- Relatif Standart Sapma
RO	Ters Osmoz
SD	Standart Sapma
SPE	Solid Phase Extraction- Katı Faz Ekstraksiyonu
SRT	Katı Bekleme Süresi
TOK	Toplam Organik Karbon
UF	Ultrafiltrasyon
UV	Ultraviyole



## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1	Çevrede bulunan antibiyotiklerin tahmini yaşam döngüleri ..... 10
Şekil 3.1	Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin isimleri ve kimyasal formülleri ..... 40
Şekil 3.2	Çalışma süresince numune alım merkezleri ..... 41
Şekil 3.3	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi için numune alma noktaları ..... 42
Şekil 3.4	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi için numune alma noktaları..... 42
Şekil 3.5	İyon optik yolu (iyonların izlediği yol) ..... 44
Şekil 3.6	Ekspert Liquid Chromatography (AB Sciex 3200 Eksigent, USA) ..... 45
Şekil 3.7	Mevsimsel Olarak Referans Stok Solüsyonların Hazırlanması ..... 48
Şekil 3.8	Katı faz ekstraksiyon düzeneği ..... 53
Şekil 3.9	Techne Dri Block DB100/3, Azot altında uçurma cihazı..... 53
Şekil 3.10	Antibiyotik giderim çalışmalarının gerçekleştirildiği sistem ..... 55
Şekil 4.1	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Kış mevsimi giderim verimleri ..... 60
Şekil 4.2	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Kış mevsimi giderim verimleri ..... 60
Şekil 4.3	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi giderim verimleri ..... 62
Şekil 4.4	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi giderim verimleri..... 62
Şekil 4.5	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Yaz mevsimi giderim verimleri ..... 63
Şekil 4.6	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Yaz mevsimi giderim verimleri ..... 64
Şekil 4.7	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Sonbahar mevsimi giderim verimleri ..... 66
Şekil 4.8	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Sonbahar mevsimi giderim verimleri..... 67
Şekil 4.9	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı Kış mevsimi giderim verimleri ..... 68
Şekil 4.10	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı Kış mevsimi giderim verimleri ..... 69
Şekil 4.11	Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı İlkbahar mevsimi giderim verimleri ..... 70
Şekil 4.12	Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı İlkbahar mevsimi giderim verimleri..... 71

Şekil 4.13	Klaritromisin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı zaman grafiği ....	78
Şekil 4.14	Linkomisin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı zaman grafiği .....	79
Şekil 4.16	Levofloksasin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı grafiği.....	80
Şekil 4.17	Trimetoprim antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı grafiği.....	81
Şekil 4.18	Klaritromisin antibiyotiğinin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği .....	81
Şekil 4.19	Linkomisin antibiyotiğinin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği	82
Şekil 4.20	Levofloksasin antibiyotiğinin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği .....	83
Şekil 4.21	Siprofloksasin antibiyotiğinin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği .....	83
Şekil 4.23	1000 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	85
Şekil 4.24	1000 µg/L Linkomisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	87
Şekil 4.25	1000 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	88
Şekil 4.26	1000 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	89
Şekil 4.27	1000 µg/L Trimetoprim antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	90
Şekil 4.28	250 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	92
Şekil 4.29	250 µg/L Linkomisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	94
Şekil 4.30	250 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	95
Şekil 4.31	250 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	96
Şekil 4.32	250 µg/L Trimetoprim antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları .....	97
Şekil 4.33	1000 µg/L antibiyotik içeren atıksu çıkış suyunun membranlara göre akı grafiği .....	99
Şekil 4.34	NF90 membranın 90 dakika sonunda antibiyotik giderim verimi grafiği ..	100
Şekil 4.35	NF270 membranın 90 dakika sonunda antibiyotik giderim verimi grafiği	100
Şekil 4.36	NFDK membranın 90 dakika sonunda antibiyotik giderim verimi grafiği ..	101

## ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 3.1	Türkiye’de en çok kullanılan antibiyotiklerin farklı formlardaki ticari isimleri ve 2012 yılı için tüketim miktarları (IMS).....	38
Çizelge 3.2	Kapsül formlu antibiyotik etken madde hesaplama örneği .....	39
Çizelge 3.3	Süspansiyon formlu antibiyotik etken madde hesaplama örneği.....	39
Çizelge 3.4	Enjeksiyon formlu antibiyotik etken madde hesaplama örneği.....	39
Çizelge 3.5	Türkiye de en çok kullanılan antibiyotik etken maddelerinin ve 2012 yılı için toplam tüketim miktarları - .....	40
Çizelge 3.6	UPLC sistemi akış diyagramı .....	48
Çizelge 3.7	MS/MS metod parametreleri .....	49
Çizelge 3.8	Analitlerin LOD ve LOQ değerleri.....	50
Çizelge 3.9	Antibiyotiklerin Kullanılan SPE kartuş türüne göre geri kazanım %’leri ....	52
Çizelge 3.10	Tüm antibiyotik analitlerinin enjeksiyon tekrarlanabilirliği.....	54
Çizelge 3.11	Antibiyotik giderim çalışmalarında kullanılan NF membranların genel özellikleri.....	56
Çizelge 4.1	2015 Yılı Kış mevsimi analiz sonuçları.....	59
Çizelge 4.2	2015 Yılı İlkbahar mevsimi analiz sonuçları .....	61
Çizelge 4.3	2015 yılı Yaz mevsimi analiz sonuçları .....	63
Çizelge 4.4	2015 yılı Sonbahar mevsimi analiz sonuçları.....	65
Çizelge 4.5	2016 yılı Kış mevsimi analiz sonuçları.....	67
Çizelge 4.6	2016 Yılı İlkbahar mevsimi analiz sonuçları .....	69
Çizelge 4.7	Tez kapsamında belirlenen antibiyotiklerin Paşaköy ve Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesislerinde belirlenen konsantrasyonları.....	72
Çizelge 4.8	İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi kanalından mevsimsel olarak alınan numunelerdeki antibiyotik miktarları.....	77
Çizelge 4.9	1000 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları.....	85
Çizelge 4.10	1000 µg/L Linkomisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları .....	86
Çizelge 4.11	1000 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları.....	88
Çizelge 4.12	1000 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları .....	89
Çizelge 4.13	1000 µg/L Trimetoprim antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları .....	90
Çizelge 4.14	250 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları.....	92
Çizelge 4.15	250 µg/L Linkomisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları .....	93
Çizelge 4.16	250 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları.....	94
Çizelge 4.17	250 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları .....	96
Çizelge 4.18	250 µg/L Trimetoprim antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları .....	97

Çizelge 4.19 İleri atıksu çıkış suyunda antibiyotiklerin membranlara göre 15., 30., 60.,  
ve 90. dakikalarda ölçülen çıkış suyu konsantrasyonları..... 99



## ATIKSULARDA ANTİBİYOTİKLERİN TESPİTİ VE GİDERİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Bahar İKİZOĞLU

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. F. İlder TÜRKDOĞAN

Bu çalışmanın amacı Türkiye’de en çok kullanılan ilaç grubu olan antibiyotiklerin arıtma tesislerinde mevsimlere bağlı olarak konsantrasyonlarının tespitini yapmak; farklı kademelerdeki giderim oranlarını belirlemektir. Antibiyotik konsantrasyonlarının tayini için kütle spektrofotometresinde metot geliştirmekte çalışmanın dolaylı amacı olmuştur. Tüm bunların haricinde mevcut arıtma tesislerinde giderimi nihayetlenilemeyen antibiyotikler için laboratuvar ölçekli alternatif proses geliştirilmiştir.

Patojenlere zarar veren her türlü kimyasal maddeye antibiyotik denilmektedir. Antibiyotikler kimyasal ve yapısal özelliklerine göre betalaktamlar, florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, sülfonamidler, trimetoprimler, ve diğer antibiyotikler olarak sınıflandırılmaktadır. Antibiyotiklerin vücuttan metabolize edilmeden atılma oranları %10- %90 arasında değişmektedir. Bu nedenle dışkı veya idrar yoluyla atılan antibiyotikler, kanalizasyona karışmaktadır ve kentsel atıksu arıtma tesislerine ulaşmaktadır. Özellikle mikrokirletici gideriminin gündemde olduğu günümüz şartlarında, evsel atıksuların arıtımında uygulanan konvansiyonel yöntemlerde, antibiyotik giderim performansının bilinmesi ve tesis planlarının giderim verimleri göz önünde bulundurularak yapılması önem arz etmektedir.

Türkiye’de yazılan her 10 reçetenin 7’sinde antibiyotik bulunduğu ve birçok bakteri türünün antibiyotiklere karşı gösterdiği direncin ülkemiz genelinde çok yüksek olduğu bilinmektedir. Tüm ilaç tüketimi arasında antibiyotikler, ülkemizde son 6 yıldır ilk sırada

bulunmaktadır. Son yıllarda antibiyotik tüketiminin fazlalığı birçok kez vurgulanmış olmasına rağmen, su matrisinde antibiyotik konsantrasyonlarının tespiti ve antibiyotiklerin tespit edilmesine yönelik analiz yönteminin oluşturulmasına dair kapsamlı bir çalışma maalesef bulunmamaktadır. Bu tez çalışması ile ülkemizde bu konudaki boşluk doldurulacaktır.

Tez kapsamında yapılan çalışmada Türkiye’de en çok kullanılan antibiyotikler satış değerleri üzerinden belirlenerek, 6 farklı grup üzerinde çalışılması gerektiği kanaati oluşmuştur. İstanbul bölgesinde iki farklı kademedeki arıtma yapan arıtma tesisinden ve bir üniversite hastahanesi atıksu kanalından alınan numunelerde antibiyotik tayini ve arıtma tesislerinde giderim etkinliği incelenmiştir. 6 farklı grup antibiyotik için kromatografik metot oluşturulmuştur. Çalışmanın diğer ayağında ise sentetik ve gerçek atıksu kullanarak nanofiltrasyon membranlar ile sözkonusu antibiyotiklerin giderimleri araştırılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi kanalizasyon kanalından alınan numunelerde bir yıl boyunca mevsimsel olarak; antibiyotik konsantrasyonları izlenmiş olup, Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksuyu, ile Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş atıksuyu, biyolojik arıtma çıkışı ve ileri biyolojik atıksu çıkışından 24 saatlik kompozit numuneler alınarak bir buçuk yıl süreyle mevsimsel olarak antibiyotik konsantrasyonları izlenmiş olup, arıtma tesisinde antibiyotiklerin giderimleri tespit edilmiştir.

Antibiyotik giderimleri, antibiyotik konsantrasyonlarına ve atıksu işletme proseslerine bağlı olarak oldukça değişkenlik göstermekte olup betalaktam grubu antibiyotiklerin tümü ve tetrasiklin arıtma tesisinde genellikle %100 oranında giderildiği görülmüştür. Klaritromisin, linkomisin levofloksasin, siprofloksasin, trimetoprim, antibiyotiklerinin giderim etkinliğinin mevcut arıtma tesislerinde oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden 1,5 yıl süren izleme çalışması sonucunda biyolojik arıtma tesislerinde giderimi pek mümkün olmayan florokinolon, linkosamid, makrolid ve trimetoprim grubu antibiyotik etken maddelerinin; oda sıcaklığında belirli işletme şartlarında, 250 µg/L ve 1000 µg/L’lik ultrasafsu ile hazırlanmış sentetik çözeltilerden 5 farklı ticari nanofiltrasyon (NF) membranı (NFCK, NFDK, ESNA, NF90, NF270) kullanılarak giderimleri araştırılmıştır. Sentetik ve gerçek atıksu ile yapılan çalışmaların sonucunda nanofiltrasyon membranlarının arıtma tesisinde giderimi mümkün olmayan antibiyotikleri etkin bir biçimde giderebildiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak giderimi konvansiyonel arıtma yoluyla mümkün olmayan antibiyotiklerin, alıcı ortamlardaki mikroorganizmalara zarar vermemesi ve dolaylı olarak insanlara ulaşan antibiyotik döngüsündeki antibiyotik miktarını azaltmak için arıtma tesisi çıkış suyuna nanofiltrasyon prosesi uygulanması, günümüzde optimal bir çözüm gibi görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotikler, konvansiyonel arıtma, ileri arıtma, SPE, LC-MS/MS, nanofiltrasyon, atıksu

**INVESTIGATION OF DETERMINATION METHODS AND REMOVAL OF  
ANTIBIOTICS IN WASTEWATER**

Bahar İKİZOĞLU

Department of Environmental Engineering

Ph.D. Thesis

Adviser: Assoc. Prof. Dr. F. İlder TÜRKDOĞAN

The objective of the present study was to determine the seasonal concentration of antibiotics, which are the most used medicine group in Turkey, in water treatment plants and to determine the removal rates at different stages. An indirect objective of the study was to develop methods of mass spectrophotometry to determine antibiotic concentrations. Furthermore, a laboratory-scale alternative process was developed for antibiotics that could not be completely removed in existing treatment plants.

All chemicals that harm the pathogens are called antibiotics. Antibiotics are classified as betalactams, fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines, sulphonamides, trimethoprim, and other antibiotics based on their chemical and structural properties. The clearance rate of non-metabolized antibiotics in the body varies between 10% and 90%. Thus, fecal or urinary antibiotics are discharged into sewage water and reach urban wastewater treatment plants. The knowledge on antibiotic removal performance of the conventional methods used in treatment of domestic wastewater and planning the plants based on removal yields is important, especially today when micropollutant removal is on the agenda.

It is known that antibiotics are prescribed in 7 out of 10 prescriptions in Turkey and that the resistance of several bacterial species against antibiotics is very high in our country. Among all medicine consumption, antibiotics are the leading product group in Turkey for the last 6 years. Although there has been a lot of emphasis on high antibiotic consumption during recent years, comprehensive studies on determination of antibiotic concentrations in water matrix and the establishment of an analytical

method for detection of antibiotics were unfortunately not conducted. The aim of the present thesis is to fill this gap in the national literature in Turkey.

In the study conducted within the scope of this thesis, the most commonly consumed antibiotics in Turkey were determined based on sales volumes and it was concluded that the study should be conducted on 6 different groups. Antibiotics were determined in samples obtained at the treatment facility that operates at two different levels in Istanbul province and at a university hospital wastewater, and removal efficiency was investigated in treatment facilities. Chromatographic method was developed for the analysis of 6 different antibiotic groups. In the other study section, the removal of the related antibiotics with nanofiltration membranes was investigated on synthetic and real wastewater.

Antibiotic concentrations were monitored seasonally for 1 year on University of Istanbul, Çapa Faculty of Medicine sewage system and 24-hour composite samples were obtained from Paşaköy Advanced Biological Wastewater Treatment Facility influent and effluent, Tuzla Advanced Biological Wastewater Treatment Facility influent, biological treatment effluent and advanced biological treatment effluent and the antibiotic concentrations were monitored seasonally for one and a half years and antibiotic removal in treatment plants was identified.

Antibiotic removal highly differentiated based on antibiotic concentrations and wastewater operation processes, and it was observed that all antibiotics in the beta lactam group and tetracycline were generally 100% removed in the treatment facilities. It was determined that the removal rates for clarithromycin, lincomycin, levofloxacin, ciprofloxacin, trimethoprim antibiotics were quite low in the existing treatment plants. Thus, as a result of 1 and a half year monitoring study, the removal of the active agents of the fluoroquinolone, lincosamide, macrolide and trimethoprim group antibiotics, which were unlikely to be removed in biological treatment plants, from synthetic solutions prepared with 250 µg /L and 1000 µg /L ultrapure water was studied using five different nanofiltration (NF) membranes (NFCK, NFDK, ESNA, NF90, NF270). In the studies conducted with synthetic and real wastewater, it was found that nanofiltration membranes can effectively remove antibiotics that could not be removed in the treatment facility. In conclusion, application of NF process on treatment facility effluent seems to be an optimal solution today to prevent the antibiotic induced damages to the microorganisms in the receiving environment that could not be removed with conventional treatment methods and to reduce the amount of antibiotics in the antibiotic cycle that indirectly reaches to humans.

**Keywords:** Antibiotics, conventional treatment, advanced treatment, SPE, LC-MS/MS, nano-filtration, wastewater



#### 1.1 Literatür Özeti

Antibiyotikler, insanlarda enfeksiyonlu hastalıkların tedavisinde, hayvanlarda ise sağlıklarını korumak ve tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Hayvanlarda; hastalık kontrolü, balık ve çiftlik hayvanlarının hızlı büyümesini sağlayacak besin takviyesi amacı ile önemli miktarda antibiyotik kullanılmaktadır [1].

Antibiyotiklerin esas kaynakları; evler, hastaneler, hastabakım evleri (tıbbi tedavi, kullanılmayan ürünlerin doğrudan atılması), kümes ve çiftlik hayvanı yetiştiriciliği (büyümeyi teşvik maksatlı ilaçlar) ve farmakolojik madde üreticileri şeklindedir [2]. Antibiyotiklerin hayvancılık (hayvan hastalıkları, veteriner işlemleri, vs.) maksadıyla kullanılması neticesinde bu maddelerin hayvan gübresiyle doğrudan toprağa ve buradan da yeraltısuyuna sızdığı belirlenmiştir. Bunun yanında, antibiyotikler arıtma tesislerinde, toprakta veya diğer ünitelerde giderilmediği takdirde bu maddeler yüzeysel sulara ve dolaylı olarak da içme suyuna kadar ulaşmaktadır [3].

Zamanı geçmiş ya da kullanımdan kalkmış bazı ilaçlar, evsel drenaj sistemine atılıp elden çıkarılmakta, bu nedenle, antibiyotik maddeler doğrudan kanalizasyon suyuna karışabilmektedirler. Özellikle, bilinçsiz deşarjlar neticesinde kentsel atıksularda konsantrasyonları artan antibiyotikler ve diğer farmakolojik ürünler, klasik arıtma teknikleri ile kontrol edilmesi oldukça güç olmasından dolayı çevre ve insan sağlığı üzerinde problemlere neden olmaktadır. Bu farmakolojik ürünlerin, atıksu arıtma tesislerinde sadece kısmi olarak giderilmesi sebebiyle bu maddelerin, arıtma tesisi çıkış suyundaki bakiye miktarları ile sucul ortama yayılma potansiyeli bulunmaktadır [4].

Yüze ve yeraltı sularının antibiyotik kirlenmesinin nedeninin çoğunlukla noktasal ve noktasal olmayan evsel ve tarımsal atıksuların deşarjından kaynaklandığı belirlenmiştir. Çevredeki antibiyotikler; evsel atıklardan, hastane atıklarından, çöp depo sahalarında sızıntı sularından ve tarımsal endüstriden kaynaklanmaktadır [5].

## **1.2 Tezin Amacı ve Önemi**

Bu tezin temel amacı, beşeri ve veteriner amaçlı kullanım sonucu kanalizasyon ve kentsel atıksularda bulunan antibiyotik konsantrasyonlarının belirlenmesidir. Tez; konusu itibarı ile gerek son yıllarda Çevre ve Şehircilik ile Orman ve Su İşleri Bakanlıkları'nın uygulamaya koyduğu envanter, izleme ve kirlilik azaltma hedeflerinden, gerek Avrupa Birliği ve gerekse ABD'de bu konuda yapılan son izlemeler ve düzenlemelerden yola çıkarak ülkemizde de bu konu hakkında yapılacak ilk çalışmalardan biri olacaktır. Bu tez kapsamında, aşağıda sıralanan ana hedeflere ulaşılma istenmektedir. Bu hedefler aşağıda sıralanmıştır;

1. Çalışma bölgesinde tedavi veya başka maksatlarla kullanım sonucu oluşan ve atıksu kaynaklarına ulaşan antibiyotik konsantrasyon seviyelerini tespit etmek.
2. Atıksu arıtma tesisine ulaşan antibiyotiklerin, biyolojik atıksu arıtma tesislerinde giderim seviyelerini belirlemek.
3. Seçilmiş antibiyotiklerin tespiti için analiz yöntemini oluşturmak.
4. Antibiyotiklerin giderimi için yeni prosesler geliştirmektir.

## **1.3 Hipotez**

Bu çalışma kapsamında Dünya ve Türkiye literatüründe kısıtlı sayıda bilgi bulunan antibiyotiklerin kentsel atıksularda mevsimlere bağılı olarak bulunuş konsantrasyonlarının tespiti ve bu antibiyotiklerin membran prosesleri ile giderimi araştırılmıştır. Türkiye'de yaygın olarak kullanılan antibiyotik etken maddeleri tespit edilmiş ve bu maddelerin atıksuda bulunuş konsantrasyonlarını belirlemek için analiz metodu geliştirilmiştir. Önceden belirlenmiş atıksu arıtma tesislerinin giriş ve çıkış kademelerinde antibiyotik konsantrasyonlarının tayini ile giderim seviyeleri belirlenmiştir.

Tezin ikinci kısmında günümüze kadar yapılan çalışmalar incelenerek membran teknolojilerinde 5 farklı özellikli nanofiltrasyon membranı kullanılarak sentetik ve gerçek atıksuda antibiyotik giderimleri araştırılmıştır.

Çalışmada İstanbul ilinde, mevsimsel olarak iki farklı arıtma tesisi giriş ve çıkış antibiyotik konsantrasyonları belirlenerek ülkemiz için yapılmış ilk çalışma özelliği kazanılmıştır. Ayrıca söz konusu yaygın kullanımlı antibiyotiklerin giderimleri için de öneri getirilmiştir.

Atıksu arıtma tesisleri yatırımlarının hız kazandığı bu süreçte, arıtma kademelerinin doğru planlanabilmesi için zengin verilere ihtiyaç olduğu aşikârdır. İçme suyu kalitesinde su stoklarımızın hızla azaldığı düşünüldüğünde mevcut olanları korumanın önemi oldukça açıktır. Her ne kadar düşük konsantrasyonlarda olsalar da mikrokirleticiler bu anlamda giderek ilgi odağı olmuşlar ve tespitleri ve giderimleri yöneticilerin, akademisyenlerin ve çevre mühendislerinin güncel konusunu oluşturmaktadır.

### ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI VE ARITILMASI

Antibiyotik, herhangi bir mikroorganizma tarafından veya suni olarak, başka bir mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak için üretilen her türlü farmakolojik madde olarak tanımlanmaktadır. İlk defa 1829 yılında Alexander Fleming tarafından *penicillium* adındaki bir mantardan elde edilen antibakteriyel maddeye adı verilmiştir. Antibiyotikler genel frajil (dirençsiz-kırılgan) hale soktukları mikroorganizmaları ya çoğalmalarını (üremelerini) durdurmak sureti ile etkisiz bırakanlar biyostatik, veya daha sonra eritmek sureti ile (lysis) onları öldürüp yok edenler biyosidal, olarak iki gruba ayrılmaktadır ve birçok enfeksiyöz hastalıklarda alternatifsiz bir şekilde kullanılmaktadır [6].

Antibiyotikler, yaygın enfeksiyöz hastalıkların yarattıkları zorlukları hafifletmek için beşeri ve veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır ve birçok tıbbi amaç için gerekli hale gelmiştir. Dünyada toplam antibiyotik tüketiminin yılda 100.000 ila 200.000 ton arasında değiştiği tahmin edilmektedir [7]. Son on yılda antibiyotik tüketiminin %36 arttığı,  $54,1 \times 10^9$  standart birimden  $73,6 \times 10^9$  standart birime çıktığı bildirilmiştir [8]. 2012 yılında 26 farklı Avrupa Birliği (AB) ülkesinde, satın alınan aktif madde miktarı insanlar için 3400 ton, hayvan yetiştirme amacıyla 7982 ton olarak gerçekleşmiştir [9].

Beşeri tıpta, penisilinler ve sefalosporinler gibi betalaktamlar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve toplam antibiyotik kullanımının % 50-70'ini oluşturan ana sınıf antibiyotik ajanlardır. Daha sonra, azalan kullanım sırasıyla, sülfonamidler, makrolidler ve fluorokinolonlar gelmekte; tümü toplam kullanımın % 15'ini oluşturmaktadır. Sefotaksim ve vankomisin gibi bazı antibiyotikler sadece hastanelerde kullanılmaktadır.

Veterinerlik alanında, tetrasiklinler toplam tüketimin % 40'ını oluşturmaktadır ve ardından sülfonamid ve diaminopirimidinlerin bileşikleri gelmektedir [9].

Günlük hayatta yaygın kullanıma sahip olan antibiyotiklerin esas kaynakları; evler, hastaneler, hastabakım evleri (tıbbi tedavi, kullanılmayan ürünlerin doğrudan atılması), kümes ve çiftlik hayvanı yetiştiriciliği (büyümeyi teşvik maksatlı ilaçlar) ve farmakolojik madde üreticileridir ve varlıkları karasaldan sucul ekosistemlere kadar birçok sistemde tespit edilmiştir [10, 11, 12]. Antibiyotiklerin vücuttan metabolize edilmeden atılma oranları %10-%90 arasında değişmektedir. Bu nedenle, insan ve hayvan dışı büyük miktarda antibiyotik içerebilmektedir. Kullanılan tüm antibiyotiklerin toplamda ortalama %30'u vücutta metabolize edilirken % 70' i değişmeden dışkı veya idrar yoluyla atılmaktadır [1]. 2006 yılında AB'de antibiyotiklerin hayvanlarda büyüme teşvik etme amacıyla kullanılması yasaklanmış olmasına rağmen Çin ve Hindistan gibi dünyanın başka yerlerinde hala bu amaçla kullanılmaktadır [13].

Antibiyotikler, alıcı ortamlara sürekli dahil olmaları ve varlıkları yüzünden, çevresel ortamlarda kalıcı bileşik olarak kabul edilmektedir. Antibiyotiklerin oluşumu ve salınımı, mikroorganizmayı öldürmek ve büyümesini baskılamak için tasarlandığından ve bu yüzden atıksu arıtma tesisinde faydalı mikroorganizmaların aktivitesini engellemeleri veya etkisiz hale getirmelerinden dolayı özel bir kaygı kaynağı oluşturmaktadırlar. Ayrıca, antibiyotiklere sürekli maruz kalma nedeniyle, atıksu içinde yaşayan mikroorganizma topluluğu, geri kalan mikroorganizma topluluklarına nazaran daha fazla direnç mekanizması geliştirmektedir.

## **2.1 Antibiyotiklerin Sınıflandırılması**

Antibiyotikler kimyasal ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar [1]. Antibiyotikler, betalaktamlar, sülfonamidler, makrolidler, trimetopimler, tetrasiklinler, florokinolonlar ve diğer grupları içermektedir [1, 14].

### **2.1.1 Betalaktamlar**

Penisilin ve sefalosporinler gibi betalaktamlar, gram-pozitif tür *Streptokok*, *Gonokok* ve *Stafilokoklar* karşısında son derece etkili dar spektrumlu antibiyotiklerdir [15]. Bu antibiyotikler bakteriyel peptidoglikan hücre duvar sentezini engelleyerek bakteriyostatik işlev görmektedirler [16]. Yapısal olarak çeşitli reaktifler ile aynı

zamanda abiyotik (kimyasal bozunma) ve biyotik (enzimatik ve biyolojik bozunma) süreçleriyle ayrılmaya duyarlı betalaktam nükleus varlığı ile farklılık arzeder. betalaktam halkası ısı, ışık, aşırı pH, metal iyonları, oksitleyici ve indirgeyici ajanlar, nükleofiller ve su ve metanol gibi çözücülere karşı oldukça kararsızdır [17]. Mitchell ve diğerleri [18] betalaktam antibiyotiklerin çevresel pH ve sıcaklık koşullarında hidrolize olduğunu göstermiştir. Kolay hidroliz olmalarından dolayı diğer antibiyotiklerden daha yüksek oranda tüketilmelerine karşın, çevresel ortamlarda düşük konsantrasyonlarda bulunabilirler. Betalaktam halkasının hidrolizi antibiyotik aktivitesinde bir azalmaya neden olsa da, metabolitlerinin tanımlanması ve oluşumlarının, son degrade ürünlerinin, etkinliklerinin ve çevredeki kalıcılıklarının araştırılması risk değerlendirmelerinin doğru bir şekilde belirlenmesine yardımcı olacaktır [19, 20, 21].

Tüm betalaktam ilaçlar dört elemanlı amit halka içerirler ve bu halkalar kimyasal veya enzimatik hidrolize son derece duyarlıdır. [17]. Hidrolize edilmiş betalaktam ilaçlar, halka kırıldığında etkisiz ürün haline gelirler. Penisilin gibi betalaktam antibiyotiklerin bozunumu, asidik ve alkali koşullar altında veya su ya da metal iyonları gibi zayıf nükleofillerle reaksiyon sonucu gerçekleşmektedir [22, 23]. Alternatif olarak penisilin, asit hidrolizinde izlenen yollarla betalaktamaz enzimi tarafından enzimatik olarak hidrolize edilebilir. Betalaktamaz enzimleri bakterilerde yaygın olan enzimlerdir ve betalaktam antibiyotiklerin farmakolojik etkilerini etkisiz hale getirmek için birçok tür tarafından üretilebilmektedirler [14, 24].

### **2.1.2 Sülfonamidler**

Sülfonamidler günümüzde halen kullanmakta olan en eski antibiyotik ilaçlardan bir tanesidir. Sülfonamidlere karşı direnç, hayvanlar arasında, özellikle çiftlik hayvanlarından gelen birçok bakteriyel ve protozoal organizmada yaygındır ve bu dirençte uzun yıllar veteriner hekimlikte yaygın bir şekilde kullanımdan kaynaklanmaktadır. Sülfametoksazol, trimetoprim ile birlikte en çok kullanılan maddedir. Sülfonamid ve diaminopirimidin kombinasyonu spektrumu genişletmekte ve iki antibiyotik sınıfının antibakteriyel aktivitesini arttırmaktadır [21].

Sülfonamid ve trimetoprim, bakteriyel folik asit sentezini sinerjik olarak hedefleyen ve engelleyen bakteriyostatik maddelerdir [25, 26]. Folik asit türevleri bütün canlı hücrelerdeki pürin, pirimidin ve bakteriyel DNA biyosentezinde temel kofaktörlerdir.

Sülfonamid ve trimetoprim birleştirildiğinde, olası çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkin bir tedavi sağlamaktadır [6].

### **2.1.3 Makrolidler**

Eritromisin gibi makrolid antibiyotikler birçok gram pozitif bakteriye karşı 50 S ribomozal alt birimlere ters bağlanma ve mikroorganizmalarda protein sentezini engelleme yoluyla aktif olmaktadır [15, 16]. Suda çözünürlüklerinin düşük olması ve katyon değişimi aracılığıyla tipik atıksu koşullarında (pH 7-8) aktif çamur tarafından düşük adsorpsiyonları nedeni ile sucul ortamda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadırlar [27].

### **2.1.4 Tetrasiklinler**

Tetrasiklinler, bakteriyostatik hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkin olan birbiriyle ilişkili 8 adet geniş spektrumlu antibiyotikten oluşmaktadır [15]. Tetrasiklinler mikroorganizmalardaki protein sentezlerini 30 S ribozoma tutunarak ve aminoasilin tRNA'nın mRNA ribozom kompleksi üzerindeki alıcı bölgeye erişimini önleyerek engellemektedir [16].

Veteriner hekimlikte yüksek tüketilmelerine ve beşeri hekimlikte önemli rol oynamalarına karşın, araştırmalarda yaygın olarak bu antibiyotiklerin farklı çevresel alıcı su ortamlarında tespit edilemediği bildirilmiştir. Bu gerçek, tetrasiklinlerin iki değerli ve üç değerli katyonlarla kararlı kompleks oluşturabilme yeteneği ile açıklanmaktadır. Dolayısı ile toprağın üst tabakasındaki katı maddeler üzerinde kalmaları veya atıksu arıtımı esnasında süspansiyon haline gelmiş maddeye bağlanmaları veya çamur oluşturma ihtimallerinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir [21].

### **2.1.5 Florokinolonlar**

Florokinolonlar, birçok gram negatif ve gram pozitif bakteri türüne karşı etkili antibiyotiklerdir [28]. Bu antibiyotikler DNA üretimi için gerekli enzim fonksiyonunu engelleyerek işlevlerini yerine getirirler [14,16].

Kinolon antibiyotikleri klinik uygulamada en son kullanılan türlerden bir tanesi olmaktadır. Kinolonlar, polar özellikte, çoğunlukla amfoterik ve pH 6-8 arasında suda

zayıf çözünürlük sergilemekte ve metilasyon seviyeleri farklılıklar göstermektedir [29, 30, 31, 32].

### 2.1.6 Trimetoprimler

Trimetoprim etken maddesi bu sınıf alanında en çok kullanılan ilaçtır ve tek başına kullanıldığında bakterisit bir etki, sülfonamidlerle kombine edilmiş şekilde kullanıldığında ise sinerjik bir bakterisit etki gösterir. Trimetoprim ve sülfonamid sülfametoksazol (ko-trimoksazol olarak bilinmektedir) kombinasyonu çoğu zaman beşeri ve veteriner ilaçlarda kullanılmaktadır [33].

### 2.1.7 Diğer Antibiyotikler

Aminoglikozidler, glikopeptidler, iyonoforlar, linkosamidler ve amfenikoller diğer antibiyotik sınıflarıdır. Aminoglikozid antibiyotikler yaygın olarak gram negatif ve gram pozitif bakterilerden kaynaklı beşeri enfeksiyonların hastanelerdeki tedavisinde [34] ve veteriner ilaçlarında kullanılmaktadır [14, 35]. Antimikrobiyal etki mikroorganizmada protein sentezinin engellenmesi ile sağlanmaktadır [16]. Sucul ortamın aminoglikozidler tarafından kontamine olması çoğunlukla veteriner hekimlikte kullanımından kaynaklanmaktadır [21].

İyonofor antibiyotiklerin farmakolojik işlevleri çözültideki polar mono ve çift değerli katyonlarla kolayca elektriksel olarak nötr psuedomakrasilik kompleksler oluşturabilme ve katyonları hücre membranı boyunca taşıyabilme özelliklerinden kaynaklanmaktadır [21]. İyonofor antibiyotikler zirai uygulamalarda, kümes hayvanları ve çiftlik hayvanlarının enfeksiyonlarını tedavi etmek veya koruyucu hekimlik amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca geviş getiren hayvanlarda da büyüme destekleyicisi olarak uygulandığı bilinmektedir [36, 37, 38].

Amfenikoller, yüksek lipid çözünürlüğü, temel özellikleri ( $pK_a > 7$ ) ve beşeri ve veteriner hekimliğinde düşük tüketimleri yüzünden sucul matrislerde sıklıkla tespit edilememektedir [39, 40].

Glikopeptid antibiyotikler, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olmak üzere, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için bir son çizgi antibiyotik sınıfı olarak kabul edilmektedir. Klinik kullanımda tüm glikopeptid antibiyotikler arasında en fazla vankomisin ve teikoplanin tüketilmektedir. Fakat son yıllarda vankomisin



kullanımı, vankomisin ve bu grubun diğer antibiyotiklerine dirençli *Staphylococcus* ve *Enterococcus* suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur [41, 42, 43, 44].

Linkosamidler, suda sınırlı çözünürlükleri ve orta-yüksek emilim potansiyelleri nedeniyle sucul çevre matrislerinde genellikle tespit edilmezler [45, 46, 47, 48].

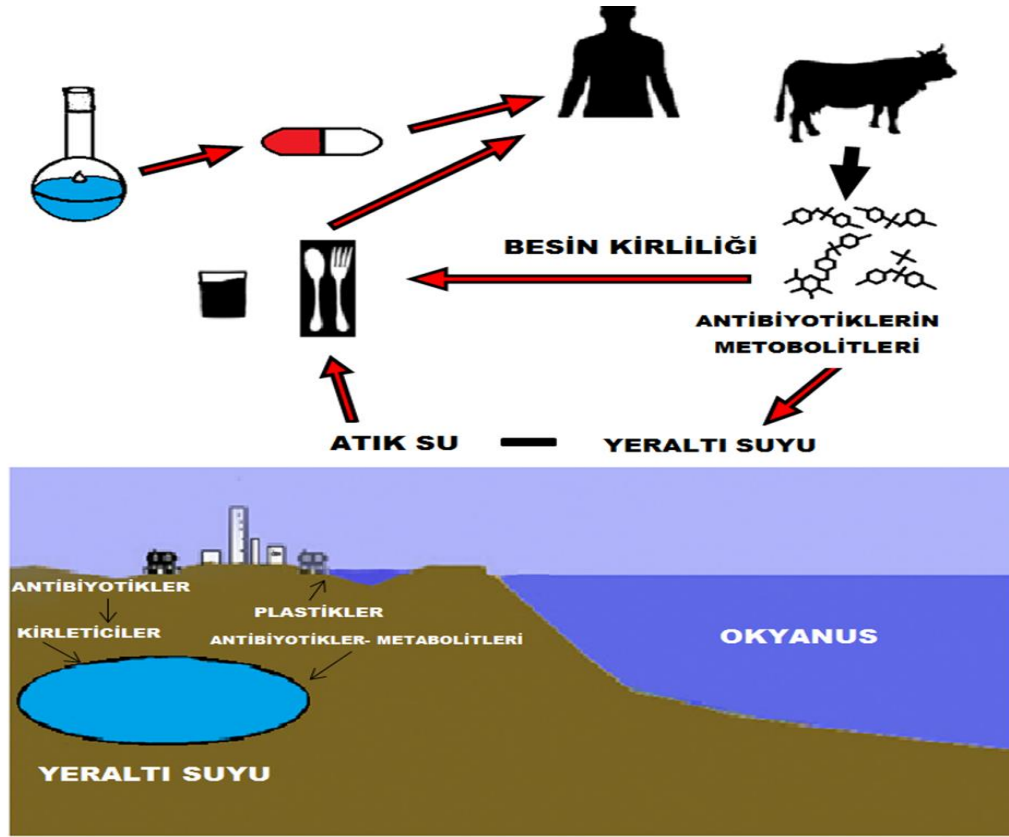
## 2.2 Çevresel Ortamlarda Antibiyotikler

Günümüzde su güvenliği, sınırlı su kaynakları için artan talep nedeniyle en acil küresel sorunlardan biridir. Sucul çevreye eser konsantrasyonlarda antibiyotik salımı, su araştırmacılarının en büyük kaygılarından birini oluşturmaktadır. Antibiyotikler yaklaşık 90 yıl önce keşfedilmiş ve o zamandan bu yana beşeri hekimlikte bir devrim yaratmıştır. Günümüzde, antibiyotikler bulaşıcı hastalıkların kontrolünde çok önemli bir rol oynamaktadır; bunlar beşeri, veteriner hekimliği ve su ürünleri alanında yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı uygulamalara ek olarak, antibiyotikler sığır, domuz ve kümes hayvanlarının gelişimi gibi tedavi amaçlı olmayan uygulamalarda da kullanılmaktadır [1, 49].

Atıksular, kentsel alanlarda ve metropollerde çevreye antibiyotik aktarımının başlıca kaynaklarıdır. Atıksuların arıtılması, antibiyotiklerin giderimi ve çevreye salınımının önlenmesi bakımından kritik öneme sahiptir [50]. Doğal çevrede antibiyotik birikimine atıksular, yüksek konsantrasyonda antibiyotik ve metabolit bulunduran ilaç sanayi, hastaneler ve tıbbi merkezlerin atık maddeleri sebep olmaktadır [51, 52]. Atıksularda antibiyotik varlığı bu nedenle çevre bilimlerinde önemli bir konudur ve 1998 yılına değin az araştırılmış bir alan olarak tanımlanmıştır [53]. Atıksuların iyi arıtılmaması [50, 54] ve antibiyotik bileşiklerinin arıtma yöntemlerine direnci [55, 56] çevrede bulunan antibiyotiklerin azaltılmasında dikkate alınması gereken önemli konular arasındadır.

Yaşam döngüsü, atıksulardan ve arıtılmamış kaynaklardan antibiyotik salınımıyla birikmekte ve mikrobiyal bozulma ve genel hayvan / insan biyodönüşümü aracılığı ile de azalmaktadır. Ancak birikim ile bozunum arasındaki denge, nihayetinde çevrede bulunan konsantrasyonlar tarafından belirlenmektedir. Yüzeysel sulardaki ve içme sularındaki bazı tür antibiyotikler ve metabolitlerinin konusunda [57, 58], birikme faktörleri bozunma etkilerinden daha güçlüdür ve dolayısıyla çevrede önemli miktarda birikim oluşmaktadır.

Antibiyotik bileşiklerinin kullanım sonucu insanlara, hayvanlara ve son kademe olarak çevreye yayılımı, kısmi biyodönüşüm ve biyobirikim ve toprak ve yer altı sularındaki kademeli birikim döngüsünden geçmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Çevrede bulunan antibiyotiklerin tahmini yaşam döngüsü

Küresel ölçekte yıllık toplam antibiyotik tüketiminin 100.000-200.000 ton olduğu tahmin edilmektedir ve özellikle yüksek antibiyotik kullanımı olan Çin ve ABD (Amerika Birleşik Devletleri) gibi belirli bölgeler, çevreye yüksek miktarda antibiyotik bırakmakta ve çevredeki antibiyotik biyodönüşüm ve biyobirikim döngüsünü beslemektedir. Bu maruziyet sonucu oluşan antibiyotik kirliliğine karşı en savunmasız olan ekosistemler, tetrasiklinler, tilosin, sülfametazin, amprolium ve nikarbazin gibi antibiyotik bileşiklerinin bulunduğu nehirler, göletler, göller, kentsel ve tarım alanlarına yakın topraklar gibi kapalı sucul ekosistemlerdir [59, 60]. Bu ekosistemlerde, kirlilik kaynakları litrede 216 mg kadar ulaşabilmekte, bu da kirlenmiş topraklarda hektar başına 400 gr antibiyotik konsantrasyonlarına neden olabilmektedir [60]. Kirlilik kaynaklarında antibiyotik birikimi hayvanlara antibiyotik verilmesinden 30 gün sonra yapılan ölçümlerde her kg dışkıda 19 mg olarak bulunmuştur. Ayrıca, kirlenmeye maruz kalan tarım alanlarındaki antibiyotiklerin biyolojik bozunumu ve biyodönüşümünün 150

gün sürebileceği bildirilmektedir [59]. Toprakdaki pH seviyesi, sıcaklık, nem ve mikroorganizma popülasyonları, biyodönüşüm oranlarını belirlemektedir [59]. Dahası, toprağın fiziksel özellikleri antibiyotiklerin biyodönüşümde önemli bir rol oynamaktadır. Zira bu özellikler antibiyotiklerin bünyeye alım ve bünyede tutulum sürelerini düzenlemektedir [61, 62]. Çevresel dönüşümün bu parametreleri, antibiyotik bileşiklerinin sucul ortamda ve sedimentler gibi ikincil fazlarda yarı ömrünü ve difüzyon oranlarını belirlemekte ve antibiyotiklerin hayvanlardan insanlara, insanlardan da atıksulara aktarıldığı ve içme suyu, balıklar ve et kaynakları ve zirai ürünler tarafından absorplandığı sürekli bir döngüye neden olmaktadır.

Toprak veya su gibi doğal ortamlardaki antibiyotik konsantrasyonları litre veya kg toprak başına birkaç nanogramdan yüzlerce nanograma kadar değişebilmektedir. En yüksek miktarlar, genellikle hastane atıksuları [63, 64], atıksu giriş ve çıkış suları [65] ve gübre veya hayvan yetiştiriciliği için kullanılan topraklar gibi antropojenik baskıların güçlü olduğu bölgelerde bulunmaktadır [66].

Antibiyotikler ve bunların dönüşüm ürünleri çevrenin özelliklerine bağlı olarak geniş fiziko-kimyasal ve biyolojik özellikler sergilemektedir. Örneğin, farklı pH koşullarında hem pozitif hem de negatif yüklerle nötr, katyonik, anyonik veya çift kutuplu bileşikler gibi davranabilmektedirler [67]. Ayrıca, oktanol-su ayırma katsayısı (log Kow değeri), absorpsiyon, ışığa karşı reaktivite, antibiyotik aktivitesi toksisite ve pH ile değişebilmektedir [67]. 2006 Avrupa İlaç Ajansı Kılavuzuna göre, tüm yeni ilaç pazarlama yetkilerinin onaylanmasını desteklemek için insanların kullanacağı ilaçlar için çevresel bir risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir [68]. Fakat, doğal çevrede tespit edilen bir çok ilaç bu kılavuzdan önce onaylanmıştır ve bu nedenle pazarda halihazırda bulunan ürünlere ilişkin ekolojik risk verileri üretmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) Kılavuzunda, farmasötik maddeler tarafından yaratılabilecek potansiyel çevresel tehlikeler, katmanlı bir yaklaşım kullanılarak tahmin edilmektedir. Faz I'de, bir ilaç veya metabolitlerinin yüzey suyunda öngörülen çevresel konsantrasyonu  $> 10 \text{ ng/L}$  ise veya  $\log Kow > 4.5$  ise, çevresel akıbetini ve farmasötik etkilerini tahmin etme amacıyla bir faz II nicel risk değerlendirmesi gerekmektedir [68, 69]. EMA, yüzey suları için  $10 \text{ ng/L}$ 'in altında bir konsantrasyon sınırı önermiştir, bu değer altında bulunan ilaç konsantrasyonları için başka testlerin gerekli olmadığını belirtmektedir. Fakat, mevcut kirlilik senaryolarında sıklıkla aşılacak düşük

konsantrasyonlarda (<1 ng/L) bile antibiyotik direnci olabileceği göz önüne alındığında, bu sınırın antibiyotikler için yeterince ihtiyatlı olduğu tartışılabilir [70].

Etkin ekstraksiyon yöntemleri ile sıvı kromatografisi/kütle spektrometresinin sağladığı hassas analizler birleştirildiğinde, antibiyotiklerin [71] ve bunların transformasyon ürünlerinin doğru bir şekilde ölçülmesi sağlanabilmektedir; fakat ölçülen konsantrasyonlar, etken maddelerin biyolojik olarak kullanılabilir fraksiyonlarını ve çevreye olan etkilerini yansıtmamaktadır. Sonuç olarak, biyoyararlanım, biyolojik aktivite ve karışımların etkileri hakkında bilgi sağlayan biyolojik analizler, antibiyotiklerin biyolojik aktivitelerine dair bir fikir edinmek için gereklidir. Antibiyotiklerle ilişkili ekolojik ve insan sağlığı risklerinin ileri düzeyde değerlendirilmesi amacı ile, örnek hazırlama, enstrümantasyon ve tarama teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde analitik doğruluk ve hassaslık konusunda teknolojik ilerlemelerin olması gerekmektedir. Bu moleküllerin kimyasal analizlerinde analitik karmaşıklıkla ilgili temel problem ise antibiyotiklerin ve metabolitlerinin çeşitliliği ve çevresel ortamda (toprak, su, sediment, biyota) birden fazla bileşik grubunun eşzamanlı olarak bulunması olmaktadır [70].

Antibiyotiklerin düşük konsantrasyonları genellikle nehir, göl, gölet gibi doğal ortamlarda ölçülür. Antibiyotiklerin çevresel atık konsantrasyonları, sadece çevreye sürekli olarak salınmalarından değil, yapısal biyobozunuma olan dirençlerinden kaynaklanmaktadır. Penisilinler gibi bazı antibiyotikler kolaylıkla bozunurken, florokinolonlar, makrolitler ve tetrasiklinler gibi antibiyotikler daha kalıcıdır, çevrede daha uzun süre akümüle olmakta, dolayısı ile geniş bir alana yayılmakta ve daha yüksek konsantrasyonlarda birikime neden olmaktadır [72,73]. Su ortamında bulunan antibiyotikler üzerine yapılan yeni bir çalışmada, insan ve veteriner tıbbındaki önemleri ve sucul ortamda kalıcılıkları nedeniyle, kinolon, sülfonamid ve trimetoprimin en çok analiz ve tespit edilen antibiyotikler olduğu saptanmıştır [74]. Çevreye sürekli ve istikrarlı bir şekilde girdikleri için sucul veya toprak organizmaları kronik olarak bu kimyasallara maruz kalmaktadırlar [75, 76]. Daha da önemlisi, hem çok düşük konsantrasyonlarda dahi aktif oldukları hem de formülasyonlarında kullanılan katkı maddeleri yüzünden toksik etki göstermektedirler [70].

### 2.2.1 Antibiyotiklerin Çevresel Mikroorganizmalara Toksisitesi

Çok geniş kullanım alanları yüzünden antibiyotikler çok yaygındır ve varlıkları karasaldan sucul ekosistemlere kadar birçok sistemde belirlenmiştir [1, 10, 11, 77, 78]. Sağlık alanında antibiyotiklerin avantajları tartışılmamakla birlikte, antibiyotiklerin biyoaktif özellikleri ve çevrede eser seviyelerde mevcudiyetleri, hedef olmayan organizmalarda da yaratacakları toksisite yüzünden endişe kaynağı olmaktadır. Esasen, antibiyotikler mikroorganizmalara karşı etkin olacak biçimde tasarlanmıştır, çünkü antibiyotiklerin kullanım gayesi hedef organizmaları etkisiz hale getirmektir. [79]. Nüfus tahminlerine dayanarak bildirilen verilere göre, insan antibiyotikleri tarafından yaratılan çevresel kirliliğin başlıca kaynağı, kanalizasyon şebekesinin taşıdığı miktarlardır. Antibiyotik maddeler vücutta tamamen metabolize olmamakta ve antibiyotik kalıntıları idrar ve dışkı yoluyla atılarak atıksu arıtma tesislerine ulaşmaktadır [80, 81]. İnsanlar tarafından tüketilen antibiyotiklerin sadece % 10-25'i doğrudan hastane kaynaklı olduğundan kentsel atıksular önemli bir antibiyotik kaynağıdır [1]. Antibiyotikler ortamda genellikle düşük  $\text{ng/L}$  veya  $\mu\text{g/L}$  aralığında bulunmaktadır [1, 80, 82].

Ayrıca, bazı antibiyotiklerin biyolojik bozunum özelliklerinin düşük olduğu ve bu nedenle ortamda kalıcı olabilecekleri ve iz seviyelerinde bile mikroorganizmalara karşı toksik özellikler gösterebilecekleri bildirilmiştir [51, 83]. Günümüzde zararlı maddelerin izlenmesi toplanan numunelerden alınan kimyasal analize dayanmaktadır, ancak çevresel örneklerin karmaşık yapısı, düşük konsantrasyonlar, seyrelme etkisi ve ana bileşiklerin kısmi dönüşümü, antibiyotiklerin saptanmasını zorlaştırmaktadır. Dolaylı toksikolojik yöntemler, su kalitesi ve karışım etkileri üzerine öngörü sağlayabilmektedir [84, 85].

Antimikrobiyal ajanlar bakteri gelişiminde etkin inhibitörler olduğu için prokaryotlar muhtemelen antibiyotiklere karşı en hassas çevresel organizmalar olmaktadır [79, 86]. Antimikrobiyal ajanların toksik etkilerini değerlendirmek amacıyla; sucul ekosistemleri temsil eden organizmalar kullanılarak yapılan birçok biyolojik analiz sayesinde ekotoksisiteyi değerlendirmek mümkün olmaktadır [88, 89, 90, 91, 92].

Siyanobakteriler, sucul ekosistemlerde prokaryotik organizmaların önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Bitkisel plankton kütlelerinin çoğunluğunu temsil eden siyanobakteriler

deniz ve karasal habitatlarda toplam serbest oksijen üretimine ve karbon dioksit tutulumuna büyük oranda katkıda bulunmaktadır. Birçok siyanobakter grubu atmosferik azot tutulumunda da etkili bir rol almaktadır [93, 94]. Bu nedenle antibiyotiklerin siyanobakteriler üzerindeki önleyici etkileri araştırmacıların inceleme alanına girmiştir [95, 96].

Siyanobakterilere ek olarak, yeşil algler, antibiyotiklerin sudaki ekosistemler üzerindeki toksik etkilerini araştırmak için kullanılmıştır [88, 97, 98, 99, 100]. Algler, sucul çevrelerdeki besin zincirinin hayati bir parçası olup, toplam biyokütlenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır ve bu nedenle de ekotoksikolojik çalışmalara uygundur [101].

Bir başka önemli grup ise proteobakterilerdir. Proteobakteriler, atıksu arıtma süreçlerinde kullanılan bakterilerin yanı sıra deniz mikroorganizmaları, özellikle amonyum ve nitrit oksitleyici ve azot sabitleyici bakteriler, ve ayrıca biyoluminesan bakteriler de dahil olmak üzere beş alt gruba (alfa-, beta-, delta-, gama- ve epsilon-) ayrılabilir [102]. Bu güne kadar yapılan çalışmaların çoğunluğu antibiyotik direncinin farklı yönlerini incelemek üzerine yoğunlaşmıştır. Ayrıca, hastane ve kentsel atıksularda, antibiyotiklerin oluşumu, tespiti ve giderimi araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Üzerinde durulması gereken bir konu olmasına rağmen, antibiyotiklerin suda yaşayan mikroorganizmalar üzerindeki ekotoksikolojik etkileri, farklı ekosistemlerdeki önemli rolüne rağmen daha az ilgi görmüştür [70].

Atıksularda antibiyotik konsantrasyonları yıllık tüketim verilerindeki değişimlerle bağlantılıdır ve kış dönemlerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Çeşitli antibiyotiklerin diğer farmasötik maddeler ve / veya diğer ksenobiyotiklerle eşzamanlı olarak bulunması, farmakolojide iyi bilinen bir fenomen olan sinerjistik etkiye neden olabilmektedir [75]. Ortamda minimum inhibitör konsantrasyonun altında (MIC: bazı tür bakterilerin büyümesini durduran veya baskılayan konsantrasyon) antibiyotik varlığı, dirençli bakterilerin gelişimine neden olabilir. Bu değerler, emisyon limitlerini tanımlamak için yerel yönetimlerce ve çevresel risk değerlendirmesinde rehber olarak kullanılabilir [76].

Doğal mikroorganizma topluluklarının önemli ekolojik işlevleri nedeniyle, ekosistem hizmet anlayışına dayalı daha spesifik koruma hedeflerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda, antibiyotik Ekolojik Risk Değerlendirmeleri, bir tür toksik eylem yaklaşımı uygulanarak, mikroorganizmaların, özellikle bakterileri hedef alan ekotoksikolojik sınır

değerlerin tespit edilmesini ve daha fazla kullanmasını sağlası gerektiği bilinmektedir [6]. Gerçekte, çevresel ortamda antibiyotik bileşiklerinin ve bakterilerin etkileşiminin anlaşılması, bu moleküller hakkında uygun bir risk değerlendirmesi yapılabilmesi için çok önemli olmaktadır. Geçerli olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, risk yönetimi antibiyotikler için uygulanmaktadır [70].

### **2.3 Konvansiyonel Arıtma Yöntemleri İle Antibiyotiklerin Arıtılması**

Antibiyotiklerin kararsız ve dirençli yapılarından dolayı, antibiyotik formülasyon çıkış sularının klasik biyolojik arıtma yöntemleriyle gideriminde zorluklarla karşılaşmakta ve bu atıksular çevre kirliliğine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca bazı tür antibiyotikler biyolojik olarak bozunamadıklarından dolayı konvansiyonel arıtımla giderilememektedir. Bu durum, bu maddelerin aktif çamur sistemlerindeki mikroorganizmalara olan inhibisyon etkisinden kaynaklanmaktadır. Antibiyotikler, atıksu arıtma tesislerinde genellikle ikincil ve ileri arıtım basamaklarında giderilmektedir [14]. Konvansiyonel atıksu arıtma tesisleri, ilaçlar gibi kirleticilerin arıtımı için tasarlanmadığından; sadece düşük giderim verimi ile ilaçları giderebilmekte; dolayısıyla arıtılmayan bileşenler yüzeysel sulara karışmaktadır [54, 103, 104, 105].

#### **2.3.1 Betalaktamlar**

Enzimatik hidrolize duyarlı olup, atıksularda arıtım sırasında dirençli değillerdir. Li vd. [106], tarafından yapılan çalışmada, ham atıksuda 153 µg/L ve arıtılmış atıksu da 1,68 µg/L Penisilin G tespit etmişler ve Penisilin G'nin atıksu arıtma tesisindeki anaerobik, aerobik ve hidroliz süreçleri esnasında kısmi bir dönüşüm geçirdiklerini ortaya çıkarmışlardır. Birçok çalışmada betalaktamlar en sık reçete edilen antibiyotikler arasında olmasına rağmen, arıtılmış atıksu örneklerinde varlığının tespit edilmediğini veya çok düşük konsantrasyonlarda tespit edildiği rapor edilmiştir [107, 108, 109, 110]. Betalaktam antibiyotiklerin bazı atıksularda diğer tüm antibiyotik bileşenlerini baskıladığı rapor edilmesine rağmen biyolojik süreçler esnasında önemli ölçüde giderim olabilmektedir [110]. Atıksu arıtma tesisi giriş suyundaki betalaktam grubu 5 farklı antibiyotiğin analizine göre, kloksasilin ve oksasilin 72 adet giriş suyu örneğinden 3'ünde (20 ng/L'den daha az yoğunlukta) gözlemlenirken, bu betalaktamlardan hiçbirini çıkış atıksuyu örneklerinde tespit edilmemiştir [4]. Avustralya'daki klasik atıksu arıtma

süreçlerinde sefaleksinin (%96'sının) 2000 ng/L'den 78 ng/L'ye azaltıldığı bildirilmiştir [111]. Benzer şekilde, Morse ve Jackson [112] tipik bir betalaktam olan amoksisilin mikrobiyal bozunmaya karşı oldukça duyarlı olduğu ve bu nedenle amoksisilin biyolojik arıtma sistemlerinden geçtikten sonra belirgin bir konsantrasyonda kalmasının pek mümkün olamayacağı sonucuna varmışlardır [14].

### 2.3.2 Sülfanomidler

Kullanım sırasında tamamen metabolize edilmezler, kısmen değişmemiş ana bileşikler ve kısmen de metabolitler olarak idrar yoluyla kanalizasyona karışmaktadırlar [107, 113]. Atıksuya karışan sülfonamidlerin en önemli metabolitleri biyolojik olarak aktif olmayan N4-asetilenmiş ürünlerdir ve bu metabolitlerin atıksu arıtma sürecinde aktif ana bileşiklere dönüşümleri belirtilmiştir [113]. Bu olgu, biyolojik atıksu arıtımı esnasında sülfonamidin, özellikle de sülfametaksazollerin belirgin bir şekilde gideriminin tespit edilememesine yol açmış olabileceği düşünülmektedir [52, 114].

Sülfametaksazol kentsel atıksularda en sık görülen sülfonamidler arasındadır [37, 83, 115, 116, 114]. Ancak bu ilacın atıksu arıtma tesisi giriş suyu ve arıtılmış atıksulardaki konsantrasyonları, antibiyotik tüketim alışkanlıkları ve uygulanan atıksu arıtma süreç türlerine bağlı olarak, önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Örneğin, en çok satılan 15 ilaçtan biri olan sülfametoksazol Çin'deki kanalizasyon sularında 7,91µg/L gibi yüksek bir yoğunlukta tespit edilmiştir [117]. Klasik atıksu arıtma tesislerindeki sülfametoksazol giderim veriminin %-279 ile %100 arasında değişkenlik göstermekte olduğu bildirilmiştir. Sülfametoksazolün asetil metaboliti N4-asetil sülfametoksazol, insan atıklarında uygulanan dozun genellikle %50'sinden daha fazlasına tekabül etmektedir [118] ve atıksu arıtma tesisi giriş sularında ana bileşik konsantrasyonuna göre 2,5 ile 3,5 kat daha yoğun görülebildiği belirtilmiştir [114].

Bazı çalışmalar klasik atıksu arıtma tesislerinin, sülfametaksazol gideriminde etkili olduğunu gösterirken [119] diğerleri de bununla çelişmektedir [83]. Söz konusu çelişkiler atıksu arıtma tesisi çalışma koşullarındaki katı bekleme süresi (SRT), hidrolik bekleme süresi (HRT), sıcaklık gibi farklılıklar ile açıklanabilir. Ayrıca, belirtilen giderim verimlerindeki farklılıklar, bazı durumlarda, işletilen kütle denge limitlerinin farklılığından kaynaklanabilmektedir. Örneğin, giriş sularındaki ilaç konsantrasyonlarındaki kısa süreli dalgalanmaların önemli olacağı düşünülmektedir



[113, 120]. Dolayısıyla giriş suyu ve atıksu konsantrasyonlarına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hidrolik bekleme süresinden daha uzun bir süre boyunca kompozit numune toplamak giriş su örnekleri ile atıksu örnekleri arasındaki karşılaştırılabilirliğini sağlayıcı bir tedbir olabilecektir [121]. Bir başka sorun ise sülfonamidler kolaylıkla ilgili metabolitleri vasıtasıyla iki taraflı dönüşüme maruz kalabilmekte şayet bu metabolitler dikkate alınmazsa giderim verimliliği pozitif veya negatif girişimle hatalı bir sonuç oluşturabilmektedir [114].

Literatür verilerine göre sadece sülfonamidler klasik atıksu arıtma tesisleri tarafından kısmen giderilmektedir. Bu kısmi giderim atıklarda orta düzey emilime ve sınırlı biyolojik bozunabilirliğe dayandırılmaktadır. Genel bir kural olarak,  $\log D < 2,5$  olan kimyasallar, düşük hidrofobik emilim potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir [14]. Bu nedenle, sülfonamidlerin oldukça çözünür oldukları ve pH 6-8 aralığında  $\log D$  1,8 ile 1,3 gibi düşük bir potansiyele sahip oldukları kabul edilmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda membran biyoreaktörlerle (MBR) arıtım esnasında sülfametoksazol gideriminin pH'a bağlı olduğu gösterilmiştir [122]. Sülfonamidler nötr veya tipik atıksu arıtma tesisi çalışma koşulları altında eksi yüklüdürler (pH 7-8). Quiang ve Adams [123], sülfonamidlerin anyonik merkezlerdeki katyon değişimi veya metal kompleksleştirmesiyle biyokütleyle bağlanmaları ihtimalinin oldukça az olduğunu belirtmektedir. Bununla uyumlu olarak, Peng vd. [117] tarafından birincil atıksu arıtma süreçleri esnasında giderimin az olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca atıklara kısmen tutunan sülfonamidler için etkin biyo-dönüştürme sağlamak amacıyla anaerobik arıtma çalışmaları yapılmıştır [124]. Sponza ve Demirden [125] tarafından yapılan laboratuvar ölçekli bir çalışmada, iyi bir sülfamerazin giderim performansına (>%97) sahip olmak için ardışık akışlı anaerobik akışkan yatak sisteminin kullanılması gerektiğinden bahsedilmiştir.

### 2.3.3 Makrolidler

Kullanımdan sonra değişmemiş yapılarıyla %60'dan daha büyük oranda atıksulara karışırlar [107]. Bu da özellikle makrolidlerin yüksek oranda reçetelendirildiği ülkelerde arıtma tesislerine ulaşan atıksuların yüksek miktarlarda makrolid içerebileceği anlamına gelmektedir [14]. Gobel vd. [113, 126] İsviçre' deki ham atıksulardaki makrolid konsantrasyonunun 0,01 – 0,06  $\mu\text{g/L}$  arasında olduğunu bildirmişlerdir. Karthikeyan ve

Meyer [52] yapmış oldukları çalışmada ABD'deki atıksu arıtma tesisi giriş suyunda makrolid konsantrasyonunu 1,5 µg/L olarak tespit etmişlerdir.

Eritromisin, klinik kullanım için makrolid antibiyotiklerin en temel örnekleri arasındadır [14, 127,]. Eritromisin ile klaritromisin ve roksitiromisin gibi diğer makrolidler arasındaki bir diğer önemli fark da eritromisinin pH duyarlılığıdır. Eritromisin asidik şartlar altında kararsızdır ve bir H<sub>2</sub>O molekül kaybı ile inaktif bir anhidro yapıya dönüşmektedir [118]. Eritromisin birçok kentsel atıksu arıtma tesisinde ortam işletme pH aralıklarının da (6,5-8,0) hem aktif orjinal yapısıyla hem de inaktif eritromisin-H<sub>2</sub>O olarak bulunmaktadır [14].

Makrolid konsantrasyonlarında belirtilen bölgesel farklılıkların ise değişken reçetelendirme ve tüketim miktarlarının yansımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [113, 128]. İsviçre atıksu arıtma tesisleri atıksularında klaritromisin, eritromisin-H<sub>2</sub>O ve roksitiromisine oranla daha sık saptanmıştır, bu da tüketim verileriyle anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir [114]. Bunun aksine, Kanada'da, eritromisin-H<sub>2</sub>O daha fazla belirlenirken, bunu klaritromisin ve roksitiromisin izlemektedir [128].

Makrolid antibiyotikler genellikle klasik atıksu arıtma tesislerinde atıksulardan tam olarak giderilemezler [129]. Eritromisin (eritromisin-H<sub>2</sub>O da bunlara dahil) aktif çamur veya havalandırılmalı lagün uygulamasıyla gerçekleştirilen biyolojik arıtma proseslerinde %43 - %99 arasında giderilmiştir [52]. Japonya'daki 3 farklı klasik atıksu arıtma tesisinde klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid antibiyotiklerin ortalama giderim verimleri %50 olarak bildirilmiştir [130]. Hirsch vd. [107] Almanya'daki incelenen tüm atıksu arıtma tesisleri deşarjlarında 100 ng/L konsantrasyonlarına varan oranlarda makrolid bulunduğunu bildirmiştir. 24 saatlik kompozit numune örnekleri ile yapılan araştırmalar klasik aktif çamur arıtımında makrolidlerin %44 ile %80 arasında değişkenlik gösteren oranlarda giderildiğini göstermiştir [114, 131]. Makrolidlerin gideriminde idrar ve dışkıdan atılan ve biyolojik arıtma esnasında giderilemeyen makrolid bileşiklerinin; ayrıştırılamayan metabolitlerin varlığından daha etkili olduğu ileri sürülmüştür [114].

Makrolidlerin atıksu biyokütlesine emilimi temel olarak hidrofobik etkileşimlere bağlı olmaktadır [113]. Lipofiklik özelliğinin (LogD) pH 6-8 'de yüksek olmasının bu etkileşimi arttıracığı beklenmektedir. Makrolidler biyokütleye katyon değişim süreçleri vasıtasıyla da tutunabilmektedir, çünkü tipik atıksu ortamlarında temel dimetilamin

grubunun ( $pK_a > 8,9$ ) protonasyonu yoluyla birçok makrolid artı (+) yüklüdür ve aktif atık yüzeyleri çoğunlukla eksi (-) yüklüdür [132]. Ancak, atık çamurun sorpsiyonu arıtmanın geneline göre küçük bir orana tekabül etmektedir [113]. Farklı bir çalışmada da, klaritromisin ile karşılaştırıldığına azitromisinin biyokütleyle daha çok tutunduğu bildirilmiştir [130].

#### 2.3.4 Tetrasiklinler

Atıksularda en sık görülen antibiyotiklerden bir tanesidir [90]. Tetrasiklinler ABD' deki ham atıksu arıtma tesisi giriş sularında  $0,1 - 0,6 \mu\text{g/L}$  konsantrasyonunda olduğu belirlenmiştir [133]. Kanada'daki atıksu arıtma tesisi giriş sularında tetrasiklin konsantrasyonu yaklaşık  $1,0 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir [128, 134]. Klasik ikinci kademe arıtım esnasında tetrasiklinin giderim verimi  $>68\%$  olarak tespit edilmiştir [52]. ABD' de yapılan bir çalışmada kloratetrasiklin ve doksisisiklin ikinci arıtım ve klorlama kademesinden sonra giderim verimleri sırasıyla  $78\%$  ve  $67\%$  olarak tespit edilmiştir [37].

Tetrasiklin gideriminin aktif çamur sürecinin HRT'sindeki değişikliklerden fazla etkilenmemektedir [133]. Bununla birlikte, aynı çalışmada 10 günden 3 güne azaltılan SRT ile giderim veriminde önemli bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgilere göre biyokütlenin doğasındaki değişiklik, katı adsorpsiyonu vasıtasıyla etkili olmaktadır. Kontrollü adsorpsiyon testleri bazı tetrasiklinlerin biyokütle üzerine önemli ölçüde adsorpsiyon potansiyeli olduğunu ortaya çıkarmıştır [133]. Buna rağmen oksitetrasiklin sulu çözeltilerde oldukça çözünürdür ve biyokütleyle adsorpsiyonu oldukça zayıftır [61]. Düşük  $\log D_{(pH6-8)}$  değerlerine rağmen, iyonik etkileşimler, metal kompleksmesi, hidrojen bağ oluşumu ya da polarizasyon gibi hidrofobik olmayan mekanizmalar tetrasiklinlerin katılara (çamur gibi) sorpsiyonunda önemli bir rol oynamaktadırlar [135]. pH ve sıcaklık değerlerinin tetrasiklinin hidrolize olma oranlarında etkisi olduğu belirtilmekte ve bu mekanizmanın özellikle sıcaklığın  $35^\circ\text{C}$  üzerinde olduğu tropik bölgelerdeki atıksularda bu kimyasalların bozunmasında katkı sağlamasının mümkün olduğu görüşü savunulmaktadır [136].

### 2.3.5 Florokinolonlar

Florokinolonlar, Avustralya, Kanada, Çin, İtalya, Meksika, İsveç ve ABD’de yapılan çalışmalarda atıksu arıtma tesisleri atıksularında tespit edilmiştir [52, 83, 109, 111, 128, 137, 138]. Lindberg vd. [139], İsveç’te 5 farklı atıksu arıtma tesisinde bulunan 12 beşeri antibiyotiği incelerken, florokinolonları diğer tüm analitik miktar sınırlarını aşan antibiyotikler arasında en sık görüleni olarak bildirmiştir. Bu çalışmada, analiz edilen numunelerin %97’sinde norfloksasin ve siprofloksasin görülürken %50’inde ofloksasin görülmüştür.

Fluorokinolonların kolay çözülebilir maddeler olmadığı bilinmektedir [50]. Aktif çamur arıtımında giderim verimi norfloksasin ve siprofloksasin için sırasıyla yaklaşık %34 ve %44 iken; kum tutucu ve demirli koagülanların eklendiği çökeltim proseslerinde yaklaşık %55-%58’e ulaşmıştır [137]. Daha sonra yapılan başka bir çalışmada; kimyasal pıhtılaşma/çökeltmeyi müteakip aktif çamur arıtımı sonrasında giderim oranlarını siprofloksasin için %90, ofloksasin için %56 ve norfloksasin için %70 olduğu bildirilmiştir [138].

Birçok araştırmacı tarafından florokinolonların baskın giderim mekanizmasının biyodegradasyondan ziyade atıklara ve yumaklara tutunma (adsorpsiyon) olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür [137, 138, 140, 141]. Golet vd. [140], nin yapmış oldukları kütle denge çalışması, klasik bir atıksu arıtma sürecinin florokinolonların atıklara adsorpsiyonuna bağlı olarak sulu fazdan %88-92 giderildiğini ortaya çıkarmıştır. Anaerobik çamur parçalamanın (yani biyolojik bozulmanın) metanojenik koşulları altında florokinolonlarda kayda değer bir giderim gözlemlenmemiştir ve giriş kütlelerinin %75-83’ü parçalanmış atık çamurda kalmıştır. Lindberg vd. [137], norfloksasin ve siprofloksasinin %70’ten fazlasının arıtma tesisinden geçtiğini ve atık çamurda kaldığını bildirmiştir. Bu bulgulardan atık çamurun, florokinolonların ana deposu olduğu ve çamurun bertarafı sürecinde muhtemelen tarım arazisine uygulanması yoluyla çevresel ortamlara giriş yaptığı kabul edilmektedir [142, 143]. Florokinolonların sorpsiyonu kısmen pH’a bağlıdır. Bununla birlikte, bu bileşiklerin çamura sorpsiyonunda atıksu arıtma tesislerinin işletildiği dar aralıktaki pH’larda (pH 6-8) büyük farklılıklar görülmemektedir [137]. Wang vd. [144] aktif çamur sisteminde fluorokinolonların giderimini incelemiştir. Florokinolonların uzun yarı ömrü olduğunu ve yavaş biyolojik

bozunum gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, biyolojik bozunumun artan sıcaklık ve aerobik koşullar altında arttığını da belirtmişlerdir.

### **2.3.6 Trimetoprimler**

Atıksu arıtma tesisinin birincil çamurunda trimetoprim konsantrasyonun sülfametoksazol konsantrasyonunun 1/4'ü kadar olduğunu, bunun da tipik ilaç kullanım oranlarıyla tutarlı olduğunu belirtilmiştir [145].

Halling-Sorensen vd. [146], tarafından gerçekleştirilen biyolojik deneyler trimetoprimin aktif çamur sistemlerinde kesikli reaktörlerde kuvvetli bir şekilde kararlı kaldığını göstermiştir. Konvensiyonel biyolojik atıksu arıtımı esnasında trimetoprimin giderilmesinde belirgin farklılıklar olduğu ancak genellikle tam bir giderimin olmadığı bildirilmiştir [83, 114, 115, 147, 148,]. Biyokütleye sorpsiyon, ihmal edilebilecek düzeyde kalmıştır [113, 139]. Trimetoprimin birinci ve ikinci kademe arıtma esnasında düşük miktarda giderildiği belirtilmiştir [113, 145]. Bununla birlikte, ileri derece arıtım, daha sonraki biyolojik aktif ortam filtrasyonu ile sağlanmıştır [113]. Bazı çalışmalarda, nitrifikasyon bakterilerinin trimetoprimi giderebileceği belirtilmiştir [54, 139]. Trimetopriminlerin biyolojik bozunumunda aerobik şartlar önemli bir rol oynamaktadır. Bununla uyumlu olarak, trimetoprimin giderim veriminin nitrifikasyonun var olduğu uzun SRT'li biyolojik arıtma tesislerinde arttığı görülmektedir [141].

### **2.3.7 Diğer antibiyotikler**

Aminoglikozidler, kullanıldıktan sonra çoğunlukla metabolize olmazlar; dolayısıyla değişime uğramadan idrar yoluyla atılırlar [14, 16]. Almanya'da bir hastanenin atıksu analizinde aminoglikozid antibiyotik grubundan gentamisin konsantrasyonu 0,4-7,6 µg/L arasında tespit edilmiştir [34]. Aminoglikozidlerin atıksularda ve arıtma süreçlerinde varlığını ve akibetini kapsayan az sayıda bilgi mevcuttur. Ancak, bazı araştırmacılar tarafından yüksek sorpsiyon özelliği nedeniyle aminoglikozid antibiyotiklerin atık çamura ve kolloidal organik maddelere adsorbe olduğu ve sulu fazdan filtreleme yoluyla giderildiği fikri ortaya atılmıştır [14, 33,].

Çeşitli çalışmalar monensin, salinomisin ve narasin gibi bazı iyonofor antibiyotiklerin hayvan çiftlikleri veya zirai arazilere yakın yüzey sularında 40 ng/L seviyelerinde var olduğunu tespit etmiştir [149, 150]. Watkinson vd. [151] tarafından yapılan bir çalışma

monensin ve salinomisinin atıksularda ortaya çıkma sıklığı ve konsantrasyonunun çevresel sulara göre çok daha az olduğunu göstermiştir. İyonofor antibiyotiklerin atıksu arıtımı sürecindeki tutumları hakkında çok az bilgi mevcuttur, bunun nedeni de bu antibiyotiklerin, zirai arazilerden yüzeysel akışın veya sızmanın olmadığı bölgelerdeki atıksularda görülme ihtimalinin düşük olmasıdır [14]. Donoho [152] tarafından yapılan çalışma, monensinin gübre ve toprakta çözünmediğini, aerobik koşullar altında birincil bozulmanın 33 günde gerçekleştiğini, ancak anaerobik şartlarda bu sürenin çok daha uzun olduğunu (10 haftadan sonra %60-70) göstermiştir. Atıksu arıtma tesisi çıkış ve giriş suyundaki kloramfenikol konsantrasyonu sırasıyla 4 ila 452 ng /L ve 13 ila 69 ng /L arasında değişmektedir [39, 40]. Bu antibiyotiğin hastane atıksularında varlığı 36 ng/L'yi geçmemektedir [40].

## **2.4 Kimyasal ve Fotokimyasal Prosesler**

İleri oksidasyon prosesleri (İOP); kalıcı, toksik ve biyolojik olarak bozunamayan bileşikleri hidroksil ve diğer radikallerin aracılığıyla çeşitli ara ürünlere ve atıl son ürünlere okside eden sistemlerdir [153, 154]. Oksidasyonun etkisi reaksiyon hızı ile ifade edilmektedir. Reaksiyonun hızını belirleyen iki temel faktör bulunmaktadır. Bu unsurların ilki reaksiyonun serbest enerjisi ve elektrik potansiyelleridir. Her ikisinin de yüksek olması reaksiyonun oluşumunu hızlandırır. Reaksiyon hızını etkileyen ikinci faktör ise Geçiş Hali Teorisi olarak adlandırılan (TST-Transition State Theory) teoridir. Bu teoriye göre oksidasyon hızını arttıracak olan katalizörlerin eşik enerjisi düşürülerek daha fazla taneciğin tepkime vermesi sağlanır ve böylelikle reaksiyon hızı artar. İOP' de oksijen, ozon, peroksit gibi oksidantların; katalizör olarak kullanılan geçiş metalleri, metal oksitler, UV ışınları ve ultrases dalgaları ile birlikte oluşturdukları sistemlerde hidroksil radikalleri oluşarak giderimi zor olan bileşiklerin giderimi sağlanmaktadır [14].

### **2.4.1 Klorlama**

Klor radikalleri, antibiyotikler gibi hedef bileşikleri, daha küçük moleküllere okside edebilmektedir. Antibiyotiklerin parçalanması sonucunda, yeni ürünler ortaya çıkmaktadır. Klorlama işlemindeki en önemli problem, ana bileşenlerinden daha zararlı olan klorlanmış ürünlerin oluşumudur [155]. Klor ve organik maddelerin reaksiyona girmesi sonucunda zararlı klorlanmış ürünlerin meydana gelmesi kaçınılmazdır [14].

İçme suyundan antibiyotiklerin klorlamayla etkin giderimi, yeterli serbest klor konsantrasyonunu ve temas süresini gerektirmektedir. 1 mg/L serbest klor ( $Cl_2$  formunda) kullanılmasıyla, nehir sularında çoğu sülfonamid için 16 dakikadan, trimetoprim için ise 40 dakikadan fazla temas sürelerinde %90 giderim verimleri elde edilmiştir [156]. Klorlanmış içme suyunda sülfonamid, tetrasiklin, makrolit ve kinolon gruplarına mensup 23 antibiyotiği içeren 98 farmasötik maddenin kararlılığına ait bir çalışmada ise serbest klorun arıtma sürecinde bu bileşiklerin transformasyonunda etkili olduğu belirtilmiştir. Nehir suyunda sülfametaksazol, trimetoprim ve eritromisin giderimlerinde, 3,5-3,8 mg/L'den yüksek serbest klor konsantrasyonlarında, 24 saat temas süresinde %90 - >%99 giderim verimleri elde edilmiştir [157]. Dolayısıyla bazı antibiyotiklerin klorlamaya diğerlerinden çok daha dayanıklı olabilmelerine rağmen; serbest klorun varlığında zamana bağlı olarak yavaş yavaş parçalanır gibi görünebilmektedirler. Bununla beraber, katı maddelerin ve organik maddelerin artmasına bağlı olarak optimum dozaj ve temas süresi de artabilir [14].

HOCl ile sülfonamidlerin reaktifliği "sülfadimetoksin> sülfatiazol> sülfametazin> sülfamerazin> sülfametoksazol> sülfametizol şeklinde belirtilmiştir [158]. Alkalinite, pH'nın 8' in üzerinde olduğu durumlarda, sülfonamidlerin klor oksidasyonu tarafından giderimini inhibe etmektedir [159]. Karakteristik içme suyu şartları altında ve makrolidlerin klorlama kullanılarak giderimi, minimum düzeyde olduğu belirlenmiştir. Doğal sularda sülfonamid ve makrolid gibi antibiyotikler ile  $ClO_2$  oksidasyonu arasında hızlı reaksiyonlar gerçekleştiği gözlenmiştir [160]. Roksitiromisin ve sülfametoksazolün klorla oksidasyonu, güçlü pH bağımlılığı ( $pH > 7$ ' de yüksek reaktivlik) sergilemektedir. HClO'ya benzer olarak  $ClO_2$  de, roksitromisin ve sülfametoksazol nötral antibiyotiklerini üçüncül aminler ve anilinler gibi yüksek elektron yoğunluklarına sahip spesifik fonksiyonel gruplara oksitleyebilmektedir. Laboratuvar çalışmalarına bağlı olarak, trimetoprimin klorlanmış ve hidrosilleşmiş ürünlere hızlı ve dayanıklı dönüşümünün, içme suyu klorlaması ve atıksuyun karakteristik şartları altında meydana gelmesi beklenmektedir [14, 161]. Bu tekniğin kullanıldığı çok sayıda çalışmaya rastlanılmamıştır. Navalon vd. [162], üç betalaktamın (amoksisilin, sefadroksil ve penisilin G)  $ClO_2$  ile oksidasyonunu çalışmıştır. Fenolik grup içeren amoksisilin ve sefadroksilin, yüksek derecede reaktifken; penisilinin  $ClO_2$  ile yavaş reaksiyon verdiği sonucuna varılmıştır. Araştırmacılar ayrıca  $ClO_2$  dozunun ve pH'nın proses üzerindeki

etkisini incelemişlerdir.  $\text{ClO}_2'$  in bu antibiyotiklerle stokiyometrik olarak reaksiyona girdiği ve pH' nın etkisinin bileşik yapısı ile doğrudan bağlantılı olduğu sonucuna varılmıştır. Toplam bozunma; penisilin için 2 saat, diğer bileşikler için ise 1 dakika sonunda gerçekleşmiştir. Bozunmada metabolitlerinin tespit edilmesine rağmen; toksisiteleri tartışılmamıştır.

Adams vd. [156], 1 mg/L  $\text{Cl}_2$  varlığında, 50 mg/L konsantrasyonda sülfonamid, trimetoprim ve karbadoks antibiyotiklerinin bozunmasını incelemiştir. Bu antibiyotiklerin gideriminde, klor ile oksidasyonun etkili olduğu görülmüştür (>90%). Bununla birlikte, nehir suyu ve distile sudaki reaksiyon hızları karşılaştırıldığında doğal organik maddelerin oksidasyon prosesini etkilediği doğrulanmıştır. Nehir suyundaki daha yavaş reaksiyon hızları, organik maddelerin reaktifliği azaltarak çalışılan bileşiklerle kompleks oluşturduğunu veya etkileşim içinde olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar ayrıca, orijinal bileşiklerden daha toksik olan klorlanmış ara ürünlerin oluşumunu da saptamışlardır. Benzer bir sonuç da makrolitlerin ve sülfonamidlerin  $\text{NaClO}$  ile bozunmasını inceleyen Stackelberg vd. [163], tarafından elde edilmiştir. Yapılan literatür araştırması sonucunda aratırmacılar, bu tekniğin düşük organik madde içeren içme suları gibi matrislerdeki antibiyotiklerin gideriminde etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca, bozunma hızları pH' dan da etkilenmiştir. Bu teknik, potansiyel olarak kanserojen olan halojenize türlerin oluşumunu engellemek amacıyla ileri oksidasyon prosesleri ile değiştirilmiştir [164].

#### **2.4.2 Ozonlama**

Kuvvetli bir oksidan olarak bilinen ozon, elektrofilik mekanizma sayesinde organik moleküllerin belirli fonksiyonel gruplarına seçicilikle nüfuz etmekte ya da suda bozularak kendisinden daha kuvvetli oksitleyici ajan olan hidroksil radikallerinin oluşumunu sağlamaktadır. Substrat çeşidine ve operasyon koşullarına bağlı olarak değişse de ozon oksidasyonu, genellikle yüksek pH' larda gerçekleşmektedir. Ozon prosesi; ışık ışınlaması, hidrojen peroksit ya da demir-bakır kompleksleriyle kombine edildiğinde arıtma performansı artmaktadır [153].

Ozonlama yöntemi ile protondan arındırılmış amin (eritromisin, ofloksasin ve trimetoprim) ve aromatik olmayan alken gruplarının yanısıra hidroksil, amino (sulfametaksazoller), aklamino, alkoksi ve alkil aromatik bileşikleri gibi elektron



bakımından zengin aromatik sistemlerde %90'dan yüksek giderim verimleri elde edilmiştir. Buna rağmen antibiyotik oksidasyonunda ozon kullanımının en önemli sorununun, biyolojik olarak aktif kalan ve daha fazla ozonlamaya karşı dirençli olan ara ürünlere potansiyel dönüşümü olduğu belirtilmiştir. Bazı antibiyotik türleri için ise oluşan ara ürün zamanla parçalanabilmekte betalaktam antibiyotiklerinin (penisilin ve sefaleksin) ozonlama ürünlerinin birincil oksidasyon reaksiyonlarından sonra halen biyolojik olarak aktif olduğu fakat bakiye ozonun yeterli olduğu durumlarda hidroksil radikalleri ya da ozon ile etkisizleştirilebileceği belirtilmiştir [165]. Fakat roksitromisin açısından bakıldığında, birincil ozonlama ürünlerinin korunan bakterisit dimetilamino gruplarına sahip olduğu ve çok yüksek ozon dozlarında bile daha fazla bozunmaya karşı dirençli olduğu belirtilmiştir [166]. Siprofloksasinin bir ozonlama ara ürünü olan desetilene dönüşümünde ise pH'ın belirgin bir şekilde etkili olduğu da incelenmiştir [167].

Antibiyotiklerle kirlemiş sulara uygulanan ozonlama yöntemi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, Balcioglu ve Otker [168], Arslan-Alaton vd. [169], Cokgor vd. [170], Andreozzi vd. [171] ve Arslan-Alaton ve Caglayan [172, 173]; bu tekniği kullanarak betalaktamların bozunmasını incelemiştir. Araştırmacılar, yüksek giderim verimleri elde etse de (KOİ giderimleri > %50), mineralizasyon derecesinin uzun arıtma sürelerinde bile düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Tüm araştırmacılar pH'ın, proses üzerindeki etkisini incelemiştir. Kütle transfer hızlarını arttırarak, ozonun serbest radikallere bozunmasının bir sonucu olarak; artan pH ile bozunma hızlarının arttığı sonucuna varılmıştır. pH değeri iyi kontrol edilmezse, karboksilik asitlerin birikimine bağlı olarak proses süresince pH düşüşü görüleceği bildirilmiştir. Bu durum, reaksiyon hızını, mekanizmasını ve ayrıca ozon absorpsiyon hızlarını etkilemektedir. Aynı çalışma linkosamitler [174], makrolitler [175, 176, 177, 178], kinolonlar [167, 168], sülfonamidler [175, 176, 178, 179] ve tetrasiklinler [180] için de gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, çalışılan tüm sınıflarda; düşük toplam organik karbon giderimi ve biyobozunmada hafif bir artış ile birlikte %76 civarı bozunma meydana geldiği görülmüştür. Betalaktam antibiyotiklerinde daha düşük bozunmalar elde edilmiştir. Arıtılmış çıkış sularının ekotoksosite sonuçları konusunda araştırmacılar fikir birliği içinde değillerdir. Bazı araştırmacılar, oluşan metabolitlerin inhibitör etkisinin ana bileşikten daha az olduğunu [177]; bazıları ekotoksitenin pratikte değişmeden

kaldığını belirtirken [179]; çıkış suyu toksitesinde artış olduğunu doğrulayan araştırmacılar da mevcuttur [180]. Sonuç olarak, bu konuda bir genelleme yapılamamakta ve mevcut durum, okside olan bileşiğe göre değişmektedir.

### **2.4.3 Ultraviyole Işınları**

Ultraviyole Işınları (UV) suda bazı organik kimyasalları parçalamak için kullanılabilir. Parçalanma, UV enerji absorpsiyonu ve bu bileşenin kuantum verimiyle gerçekleşmektedir [181]. Giderim verimini etkileyen başlıca öğeler; UV miktarı, temas süresi ve çözünmüş organik karbon konsantrasyonu olmaktadır. UV dezenfeksiyonu işlemi süresince (30-80 mJ/cm<sup>2</sup>), atıksu arıtma tesisi ikincil çıkış suyundaki antibiyotiklerin göz ardı edilebilir ölçüde giderildiği belirtilmiştir [14]. Fotolitik parçalanmaya meyilli oldukları bilinen sülfametaksazol gibi sülfonamid antibiyotiklerinin UV dezenfeksiyon işlemine tabi tutulmalarında, çözünmüş organik karbon varlığından dolayı düşük giderim verimleri (%25-50) elde edilmiştir [182]. Antibiyotiklerin parçalanabilmesi için, tipik UV dezenfeksiyon dozunun yaklaşık 20-100 kat daha yüksek UV radyasyonuna ihtiyaç olduğu görülmüştür [181]. Sülfametaksazol ve norfloksasin antibiyotiklerine, 2,5-4 mg/L çözünmüş organik karbon varlığında, 3000 mJ/cm<sup>2</sup> UV dozunun 5 dakika reaksiyon süresi boyunca uygulanması sonucunda > %90 giderim verimleri elde edildiği tespit edilmiş; aynı işlemin tetrasiklin için 15 dakika reaksiyon süresinde gerçekleştiği belirtilmiştir [14].

### **2.4.4 İyon Değişimi**

İyon değişimi, sıvı ortamdaki katyonların veya anyonların katı sorbent üzerindeki katyonlar veya anyonlarla yer değiştirdiği bir prosestir. Bu proseste, katyonlar diğer katyonlarla; anyonlar ise diğer anyonlarla yer değiştirmekte ve her iki fazda da elektronötrallite elde edilmektedir [185]. Değiştirici membranlar, anyon ya da katyon değiştiriciler olarak sınıflandırılabilirler. Antibiyotik gideriminde, iyon değişimi yönteminin kullanıldığı kısıtlı sayıda çalışma tespit edilmiştir. Adams vd. [156], trimetoprim, karbadoks ve sülfonamidlerin gideriminde polimerik bir reçinenin uygulanabilirliğini incelemiş ve bu metodun etkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Diğer bir yandan, Choi vd. [183]; sülfonamidlerin ve tetrasiklinlerin gideriminde diğer bir polimerik reçinenin kullanımını incelemişler ve bazı organik girişimlerin oluşmasına

rağmen yüksek giderim verimleri (sülfonamidler için %90 ve tetrasiklinler için > %80) elde etmişlerdir.

#### **2.4.5 Fenton ve foto-Fenton**

Bu sistemler, kullanılan reaktiflerin düşük maliyetli olmasından, demirin toksik olmayan bir element olmasından ve hidrojen peroksitin de kolay elde edilebilen ve çevresel açıdan güvenli olmasından dolayı cazip hale gelmiştir.

Bu iki tekniğin farklı antibiyotik gruplarına uygulanabilirliği ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örnek olarak; betalaktamlar [169, 184, 185, 186, 187, 188], imidazoller [189], linkosamitler [190], kinolonlar [192], sülfonamidler [84, 185, 193] tetrasiklinler [190] gibi antibiyotikler verilebilir.

Tüm bu çalışmalarda, Fenton yöntemi ile iyi sonuçlar elde edilse de (bozunma verimi yaklaşık %53, KOİ giderimi > %44 TOK giderimi > %20 ve biyobozunmada hafif bir artış); foto-Fenton yönteminin daha etkili olduğu (bozunma verimi yaklaşık %74, KOİ giderimi > %56, TOK giderimi > %50) görülmüştür. Aynı şartlar altında karanlık Fenton ve foto-Fenton prosesleri karşılaştırıldığında, foto-Fentonun biyobozunma ve mineralizasyon seviyelerinde iyileştirmeye birlikte yüksek bozunma hızlarına sahip olduğu aşikârdır. Pérez-Moya vd. [193], foto-Fenton prosesinde, reaksiyonun ilk aşamalarında toksisitenin arttığı; fakat zamanla gitgide azaldığı sonucuna varmışlardır. Fenton oksidasyonu ile enrofloksasin (kinolon) bozunmasını çalışmış Guinea vd. [192] tarafından ise tam ters sonuca varılmıştır. Prosesin başlangıç aşamalarının çok etkili olduğu fakat prosesin kısa zamanda çıkış suyu toksisitesini arttıran refrakter bileşiklerin oluşumuna neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Genel olarak, Fenton prosesinde UV ışınları varlığının (foto-Fenton), arıtma verimini iyileştirdiği görülmektedir. Fakat bulanıklığın UV ışınlarının nüfuzunu önlemesinden dolayı; foto-Fenton yöntemi yüksek organik madde içeren atıksuların (kentsel, hastane ve antibiyotik üretim atıksuları gibi yüksek konsantrasyonlarda KOİ içeren atıksularda) arıtımında genellikle uygulanamamaktadır.

#### **2.4.6 Fotoliz**

Fotoliz, doğal ya da suni ışık kullanılarak kimyasal maddelerin bozunması veya ayrılması işlemi olarak ifade edilmektedir. Genellikle ışıkla indüklenen iki proses uygulanmaktadır:

bunlar direkt ve indirekt fotoliz olarak isimlendirilmektedir. Birinci durumda, organik maddeler UV ışınlarını absorplayarak su matrisinin bileşenleriyle reaksiyona girebilir ya da kendiliğinden bozunmaya uğrayabilir [185, 194, 195, 196, 197]. İndirekt fotolizde ise oksijen ve hidroksil ya da peroksil radikalleri gibi ışığa karşı duyarlı maddeler tarafından foto-bozunmayı kapsamaktadır [169, 195]. Bu oksidanlar, su matrisinde mevcut olan humik ve inorganik maddelerin fotolizi ile ya da dışarıdan hidrojen peroksit, hatta ozon ilavesiyle üretilebilirler. Her iki prosesin (direkt ve indirekt) eş zamanlı meydana gelebilmesine rağmen; indirekt fotoliz, kirleticilerin yarı ömründe en önemli rolü oynamaktadır [195]. Bu proses, bileşiğin kimyasal yapısına aşırı derecede bağımlı olarak gözükmektedir. Sadece ışığa duyarlı bileşikler kolay bozunmaktadır. Shemer vd. [189] metronidazol (imidazol) maddesinin foto-bozunmasını çalışmış ve %6-12 oranında giderim elde etmiş, UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kullanıldığında ise bu oran, %58-67' ye yükseldiğini rapor etmişlerdir. Shaojun vd. [196] ve Jiao vd. [197], ışığa karşı çok duyarlı bir antibiyotik grubu olan tetrasiklinlerin bozunmasını incelemiştir. Yapılan araştırmada %80 civarında yüksek antibiyotik giderimleri elde edilirken; %14 oranında çok düşük TOK giderimleri tespit edilmiş ve bu durumun ara ürünlerin oluşumundan kaynaklandığı belirtilmiştir. Çalışmada aynı zamanda arıtılmış suyun toksisitesinin, orijinal atıksudan daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Shaojun vd. [196], çözünmüş organik maddelerin, özellikle humik asitlerin fotoliz yöntemine etkisini incelemiştir. Bu bileşiklerin düşük konsantrasyonlarına, fotoliz prosesinin daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Humik asitlerin irradyasyon filtresi rolü oynamalarından dolayı, nispi yüksek konsantrasyonlarda inhibitör etkisi gözlenmiştir. Diğer araştırmacılar, farklı sınıflara ait kinolonlar ve sülfonamidler gibi antibiyotiklerin bozunmasını incelemişler ve çok düşük giderim verimleri elde etmişler [156, 169] ya da yüksek bozunma elde etmek için çok uzun reaksiyon sürelerine ihtiyaç duymuşlardır [185].

#### **2.4.7 Yarı İletken Fotokataliz**

Yarı iletken fotokataliz, suyun TiO<sub>2</sub> elektrotları üzerindeki ışıkla indüklenmesinin keşfinden sonra başlanmış bir ileri oksidasyon sistemidir. Zamanla, araştırmacılar, ışıklandırılmış yarı iletken partiküllerin, organik ve inorganik maddelerin; geniş bir aralıktaki redoks reaksiyonlarını katalizleyebildiğini bulmuşlardır [198]. Yarı iletken fotokatalizde, oksidatif bozunma reaksiyonları üç temel bileşiğin varlığını

gerektirmektedir ki bunlar katalitik bir ışığa karşı duyarlı yüzey ( $TiO_2$  gibi tipik inorganik bir yarı iletken), bir foton enerji kaynağı ve uygun bir okside edici ajandır [199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207]. Bu metodoloji, yarı iletkenin (yüksek stabilitesine, iyi performansına ve düşük maliyetine bağlı olarak genellikle  $TiO_2$ ) suni ışın ya da güneş ışınıyla aktivasyonuna dayanmaktadır. Bir yarı iletken, değerlik ve iletim bantlarıyla karakterize edilmekte ve aralarındaki boşluk, bant boşluğunu oluşturmaktadır. Fotonların bant boşluğu enerjisinden daha yüksek enerjiyle absorpsiyonu, bir elektronun değerlik bantından iletim bantına geçmesiyle sonuçlanmaktadır [208].

Bazı araştırmacılar, bu metodun farklı antibiyotik sınıflarına uygulanmasını incelemişler ve yarı iletken fotokatalizin çok etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Klauson vd. [205] ve Elmolla ve Chaudhuri [206, 207], bu tekniği betalaktam antibiotiklerine uygulamış ve %80' in üzerinde çözünmüş organik karbon giderimiyle birlikte, % 50' nin üzerinde bozunma elde etmişlerdir. Sülfonamidlerin bozunması da çeşitli araştırmacılar [199, 201, 202, 203, 209] tarafından incelenmiş ve bu metodun kullanılması ile önemli mineralizasyon dereceleriyle (%40-70) birlikte, yüksek giderimlerin (> %80) elde edilebileceği sonucuna varılmıştır. Ortaya çıkan ara ürünler, ana bileşiklere göre daha az toksik ve daha fazla biyo-bozunabilir özelliktedir. Addamo vd. [200] ve Palominos vd. [204], tetrasiklin bozunması üzerinde çalışmışlardır. Yapılan araştırmada, mineralizasyonun (> %50) yanı sıra; bozunma hızlarının (> %98) da bir hayli yüksek olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar, linkosamid, kinolon ve kloramfenikoller üzerinde çalışan Addamo vd. [200], Palominos vd. [204] ve Chatzitakis vd. [210] tarafından da bildirilmiştir.

#### **2.4.8 Sonoliz**

Ultrases radyasyonu ya da sonoliz, su ve atıksu arıtımında oldukça yeni bir prosestir ve dolayısıyla, proseslerden daha az ilgi çekmektedir. Bu durum, bilim dünyasına farmasötik bileşiklerin arıtımıyla ilgili az sayıda yayın ile de yansımaktadır. Ultrases, sıvı bir ortamda kavitasyon kabarcıklarının üretimi ve akabinde yıkımı boyunca kimyasal ve fiziksel değişiklikleri arttırmaktadır. Bu kabarcıklar, uygulanan partiküler sıklık için birkaç döngü sürecinden sonra denge boyutuna ulaşmaktadır. Kimyasal ve mekanik etkiler için enerji üreten basınç döngülerini gerçekleştirmek için sönmeleri, bu kabarcıklar için kaçınılmaz bir sondur [211]. Su fazındaki sonokimyasal bozunma, birçok

reaksiyon adımı ve bölgesi içermektedir (kabarcığın içerisinde ve/veya kabarcık-sıvı arayüzünde piroliz ve kabarcık-sıvı arayüzünde ve/veya sıvı hacimde hidroksil radikali aracılı reaksiyonlar gibi). Kabarcığın içerisinde ya da yakınında meydana gelen pirolitik reaksiyonlar ve çözeltinin radikal kimyası, sonokimyasal bozunmanın önemli iki adımı olmaktadır [212]. Araştırmacıların mevcut bilgileri dahilinde, arıtma tesislerinin çıkış sularından antibiyotik giderimi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda kaynak mevcuttur, kentsel atıksu arıtma tesisi çıkış suyundaki amoksisilin bozunmasında ultrasonik proses kullanmışlardır. Amoksisilin dönüşümünün artan güç yoğunluğuna bağlı olarak, asidik koşullarda ve çözünmüş hava varlığında arttığı ve maksimum gideriminin %40 olduğu belirtilmiştir.

Çok önemli bir konu olmasına rağmen, ileri atıksu arıtma proseslerinin maliyetleri sebebiyle ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur [213, 214, 215, 216, 217].

#### **2.4.9 TiO<sub>2</sub> ile Heterojen Fotokataliz**

Elmolla ve Chaudhuri [218], amoksisilin ve kloksasilin içeren antibiyotik atıksuyunun arıtımında; birleşik TiO<sub>2</sub> fotokatalizi (UV/TiO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve ardışık kesikli biyolojik reaktör prosesinin uygulanabilirliğini incelemiştir. Bu bileşiklerin tamamen giderimi 1000 mg/L TiO<sub>2</sub> ve 250 mg/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dozlarında gerçekleşmiştir. Rizzo vd. [219] tarafından belirtildiği üzere, 0,8 g/L TiO<sub>2</sub> konsantrasyonunda ve 120 dk arıtma sonucunda kentsel atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda amoksisilin tamamen giderilmiştir. 3 g/L TiO<sub>2</sub> varlığında, atıksu numunelerinde %60 oranında ofloksasin giderilirken [220]; 10 mg/L ofloksasin içeren bir çözeltide, 250 mg/L TiO<sub>2</sub> ve 0,07 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kullanılarak 120 dakikalık fotokatalitik arıtma sonucunda %79 ofloksasin giderimi gözlenmiştir [221].

Heterojen fotokataliz, bazı eksikliklerinin yanı sıra (prosesin oldukça küçük kuantum verimi, TiO<sub>2</sub>' nin nispeten dar ışık tepki aralığı, ileri ayırma ihtiyacı ve sucul çamur sistemlerinde reaksiyon karışımından katalizör partiküllerinin geri kazanımı gibi); geniş bir pH aralığında yüksek kimyasal stabilite, kimyasal bozulmaya ve foto-korozyona karşı güçlü direniş ve iyi performans gibi ilginç özelliklere sahip olduğu ve aynı zamanda, katalizörün ucuz olup tekrar kullanılabilmesi belirtilmiştir [208, 222]. Arıtılacak antibiyotiklerin pKa ve moleküler yapı gibi özellikleri, sadece fotokatalitik bozunmanın verimini değil; ayrıca oksidasyon ürünlerinin dönüşümünü (hidroksil radikalleri katkısı ve değerlik bandı boşlukları oksidasyon akış yolu) de belirleyeceği de rapor edilmiştir.

#### 2.4.10 Elektrokimyasal Prosesler

Elektrokimyasal arıtmalar; etkili, çok yönlü, uygun maliyetli, kolay ve temiz bir teknoloji uygulamalarından dolayı, toksik organik maddelerin gideriminde ilgi çekici proseslerdir [223, 224, 225]. Elektrokimyasal proseslerde oksidasyon, anotlar (grafit,  $TiO_2$ , Ti temelli alaşımlar, Ru (Rutenyum) ya da Ir (İridyum) oksitler, bor katkılı elmas) üzerinden gerçekleşmektedir. Kirleticiler elektrokimyasal olarak, kirleticilerin ilk önce anot yüzeyi üzerine adsorplanması ve sonra anot üzerindeki elektron değiş tokuşu ile yok olması ile giderilmektedir.

Araştırmacıların mevcut bilgileri dâhilinde antibiyotiklere elektrokimyasal oksidasyon yönteminin uygulanabilirliği üzerine sadece iki yayın bulunmaktadır. Hirose vd. [223], epirubisin (antrasiklin), bleomisin (glikopeptitler) ve mitomisin C bozunması üzerinde çalışmışlar ve sadece epirubisinin giderilebildiğini belirtmişlerdir. Diğer çalışma, linkomisin ve ofloksasin bozunmasını inceleyen Jara vd. [224] tarafından ortaya konmuştur. İlk bileşik, güçlükle okside olurken (%30); diğeri tamamen (> %99) giderilmiştir. Çıkış suyu mineralizasyonu ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bu tip yöntemler, yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik ve KOİ içeren (fabrika atıksuları gibi) toksik atıksuların arıtımı için uygun gözükmemektedir. Fakat bu teknolojinin uygulanabilirliği, düşük akış hızlarıyla sınırlandırılmıştır. Daha da ötesi, reaktörün yüksek işletme maliyeti, her zaman bir dezavantaj olarak belirtilmektedir.

#### 2.5 Adsorpsiyon

Sulardan pek çok hidrofobik ilacın giderilmesinde, aktif karbonla adsorptif arıtma yöntemi kullanılabilir [226]. Aktif karbon kullanılarak gerçekleştirilen adsorpsiyonda, giderim verimi antibiyotikler için bazı faktörlere (pH, sıcaklık, hedef bileşiklerinin giriş konsantrasyonu, çözeltinin çözünmüş organik karbon konsantrasyonu ve aktif karbonun tipi) bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir [227]. Adsorpsiyon mekanizmasını oluşturan elementler, o adsorbentin yüzeyindeki moleküllerin fiziksel ve kimyasal bağları olarak tanımlanmaktadır [14].

Antibiyotiklerin aktif karbon kullanılarak giderilmesiyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır [227]. Nehir sularında yapılan bir çalışmada, 4 saat temas süresi sonunda 10 mg/L toz aktif karbon konsantrasyonunda %49; 20 mg/L konsantrasyonda %99 oranında giderim

görülmüştür [157]. 1 mg/L toz aktif karbon konsantrasyonunda ise sülfonamid ve tetrasiklinin benzer şekilde giderildiği belirtilmiştir [14]. Penisilin, tetrasiklin, amoksisilin, ve nitromidazol antibiyotikleri için Freundlich veya Langmuir izotermeleri denenerek ve aktif karbon adsorpsiyonunun tahminleri elde edilmiştir [227].

Aktif karbonun partiküler bir bileşiği adsorplama kapasitesi, kimyasalın doğasına bağlı olarak bir yere kadar tahmin edilebilmektedir. Antibiyotiklerin hidrofilik ya da hidrofobik özellikleri, onların LogD (veya pKa-ayarlanmış LogKow) değerleriyle belirlenebilmektedir. Log Kow > 2 değerlerinde, apolar antibiyotiklerin; hidrofobik etkileşimlerle aktif karbon kullanılarak etkili bir şekilde giderildiği bildirilmiştir [226]. Fakat polar olma ve iyon değişiminin ilave etkilerinden dolayı, daha fazla polar olan ya da yüklenmiş bileşiklerin aktif karbon tarafında adsorpsiyonunu tahmin etmek daha zor olmaktadır [226]. Sulfametaksazol, eritromisin-H<sub>2</sub>O ve trimetoprim gibi bazı antibiyotikleri içeren 62 farklı mikrokirleticiye ait Log Kow ve aktif karbon kapasitesi arasındaki ilişki de farklı bir çalışmada incelenmiştir [14, 157].

Son on yılda, antibiyotiklere uygulanan bu teknolojiyle ilgili çalışmalar genişletilmemiştir. Adams vd. [156] ve Méndez-Díaz vd. [228] sırasıyla imidazaoller ve sülfonamidler ile trimetoprim antibiyotiklerinin aktif karbon tarafından kesikli adsorpsiyonunu incelemişlerdir. Her iki çalışmada da %90 civarında giderim elde edilmiştir. Benzer bir çalışma da Kim vd. [229] tarafından yürütülmüş ve trimetoprimin hem kesikli hem de sürekli adsorpsiyonunun incelenmesi sonucunda yine %90 civarında giderimler elde edilmiştir. Putra vd. [230], amoksisilin (betalaktam grubu antibiyotik) kullanarak aktif karbon ve bentonitin adsorpsiyon kapasitelerini karşılaştırmış ve yüksek giderim verimleri (aktif karbon için %95, bentonit için %88) elde etmişlerdir. Chen ve Huang [231], üç tetrasiklin antibiyotiğinin alüminyum oksit üzerindeki adsorpsiyonu incelemişlerdir. Bu bileşiklerin %50' den fazla adsorplandığının yanı sıra, proses boyunca yapısal değişimlere uğradıklarını da belirtmişlerdir. Yapılan araştırma ile alüminyum oksitin yapısal değişimleri katalizleyebilme kapasitesinin daha önce fark edilmemiş bir fenomen olduğu da bildirilmiştir. Fakat bu proseste sadece, kirleticinin konsantrasyonuna bir halde bulunduğu yeni katı kalıntı üretilerek sıvı fazdan katı faza bir kirletici transferi meydana geldiği belirtilmiştir. Katı atıklar, işlem sonrasında arıtıma (örneğin; yakma) tabi tutulmalıdır. Araştırmacılara göre, düşük maliyetli



alternatif materyaller ve sürekli sistemlerce (paketlenmiş kolon) çok sayıda literatür çalışması bulunmaktadır.

## **2.6 Membran Prosesler**

Membran, ayırma ve saflaştırma işlemleri için kullanılan, iki fazlı bir sistemde faz ayrımı sağlayan ara materyaldir. Genel olarak molekül büyüklüğüne göre ayırma işlemi yapar, aynı zamanda yüklü parçacıkların geçişini de düzenler ve bu şekilde bir elektrik potansiyeli oluşması sağlanır. Herhangi bir fazın geçişi için itici bir güç gereklidir, kimyasal potansiyel veya elektrik potansiyeli değişimiyle bu geçiş sağlanabilir. Kimyasal potansiyel değişimi; basınç veya konsantrasyon değişimiyle gerçekleştirilebilir. Membranla ayırma işlemlerinin temel prensibi membran yüzeyine taşınan ve farklı büyüklükte bileşikler içeren çözelti bileşenlerinin membrandan geçirilerek ayrılmasıdır. Bu şekilde besleme akımı membrandan geçerek süzülen filtrat çözeltisi ve membrandan geçemeyerek kalan derişik çözelti (retant) olarak ikiye ayrılır. Klasik filtrasyonda besleme çözeltisinin akış yönü membran yüzeyine diktir. Çözeltinin bu şekilde membrana gönderilmesi sonucunda, bir süre sonra membrandan geçemeyen partiküllerin yüzeyde birikmesi ile oluşan kek tabakası filtrasyon hızının düşmesine neden olur. Çapraz akış filtrasyonunda ise çözelti, membran yüzeyine paralel gönderilerek partiküllerin yüzeyde birikimi ve kek tabakası oluşumu en az seviyeye indirilir ve çapraz akışın etkisiyle, membrandan geçemeyen partiküller membran yüzeyinden uzaklaştırılır [232].

### **2.6.1 Ultrafiltrasyon Nanofiltrasyon ve Ters Osmoz**

Nanofiltrasyon (NF), Ters Osmoz (RO) ve İleri Osmoz (FO) gibi membran teknolojisi ve farmakolojik olarak aktif bileşenlerin giderimi, organik ve inorganik kirleticilerin gideriminde daha yüksek etkinlik sergilemekte ve farmakolojik olarak aktif bileşenlerin gideriminde geleneksel yöntemlerin neden olduğu sorunların üstesinden gelebilmektedir [233]. Membranlar mikro-kirleticileri büyüklük dışlanması, elektrostatik geri tepme veya adsorpsiyon yoluyla giderebilirler [234]. Çok sayıda araştırmada, farklı işletme koşullarında ve farklı farmakolojik olarak aktif bileşenler için farklı membranların performansı değerlendirmeye çalışılmıştır, fakat bileşenlerin giderimini tahmin etmek oldukça zordur, çünkü bu bileşenin fiziki ve kimyasal özelliklerine,

membran özelliklerine, membran – çözünen etkileşimlerine ve aynı zamanda giriş suyu matrisine bağlı olmaktadır.

Mikrofiltrasyon (MF) ve Ultrafiltrasyon (UF) membranlar atıksu arıtma tesislerinin üçüncül arıtma etaplarında yeraltı suyu beslemesi veya sulama için yeniden kullanım amacıyla yüksek kaliteli çıkış suyu elde etmek için kullanılır. Bu tür membranlar askıdaki katı maddelerin etkin giderimini ve dezenfeksiyonu sağlar [235]. Fakat, genellikle farmakolojik olarak aktif bileşenleri tutamazlar çünkü çoğu farmakolojik olarak aktif bileşenlerin molekül ağırlıkları 200 ila 800 Da arasında değişirken, MF ve UF membranların tipik molekül ağırlığı sınırı yüz binlerce daltonun üzerindedir. Bu yüzden, MF ve UF membranlarında farmakolojik olarak aktif bileşenlerin büyüklük dışlanımı gerçekleşemez. Fakat, farmakolojik olarak aktif bileşenlerin membran yüzeyine başlangıç adsorpsiyonu oluşabilir, fakat bu giderim oranı olarak yorumlanamamakta çünkü süzüntüdeki çözüntünün konsantrasyonu kısa bir süre sonra giderek artmaktadır.

NF membranlar kullanarak ayrıştırma giderek mikrokirleticilerin giderilebileceği, hafif tuzlu su, kirlenmiş yüzey suları ve atıksu arıtma tesislerinin ikincil arıtılmış çıkış suyu gibi alışılmadık kaynaklardan yüksek kaliteli su üretimi için güvenilir ve ucuz bir teknolojidir. NF sistemlerinde gerekli basınç RO membranlarına göre bir hayli düşüktür ve bu nedenle sermaye ve işletme maliyetleri düşüktür. Birçok çalışma elektrostatik etkileşim, hidrofob etkileşim ve büyüklük dışlanımı gibi NF membranlarında çözüntü taşınımı mekanizmalarına odaklanmış olsa da, çözüntü özellikleri, giriş suyu yapısı ve işlem parametrelerinden etkilenen mekanizmanın anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [236, 237, 238, 239, 240, 241].

Antibiyotik gideriminde uygulanan ters osmoz, nano ve ultrafiltrasyon yöntemleriyle ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışmada, farklı membran tipleri için elde edilen giderim yüzdeleri, çalışılan tüm antibiyotik sınıfları için %90' dan daha fazladır [156, 242, 243]. Koyuncu vd. [208], tetrasiklinlerin ve sülfonamidlerin gideriminde sırasıyla %50-80 ve %11-20 giderim verimleriyle en düşük verimleri elde etmiştir. Adsorpsiyonda olduğu gibi bu tekniklerde de kirleticinin konsantre bir formda bulunduğu yeni bir katı kalıntı ortaya çıkmaktadır.

## 2.7 Birleşik Prosesler

Arıtma proseslerinin endüstriyel olarak uygulanabilirliği dikkate alındığında, arıtma performansını maksimize etmek için proses entegrasyonu sağlamak gerekmektedir. Bundan dolayı, birleşik prosesler geliştirilmiştir. Bazı durumlarda, bozunma ya da giderim prosesleri tek başlarına uygulanamamaktadır. Çoğu mikroorganizmanın toksik kirleticilere duyarlı olmasından dolayı, biyodegradasyon bu durum için uygun bir örnektir. Dolayısıyla İOP ler; kirleticilerin biyolojik olarak daha kolay bozunabilen ve daha az toksik, sonraki biyolojik arıtma aşamalarındaki mevcut mikroorganizmaların ölümüne neden olmayan ara ürünlere okside edildiği bir ön arıtma aşaması olarak uygulanmaktadır [244]. Karbon filtrelerle birlikte uygulanan ters osmozda da aynı durum sözkonusudur. Ön arıtma olarak adsorpsiyonun, akabinde ise İOP'lerin kullanıldığı prosesler de yaygındır [154].

Sánchez-Polo vd. [245], imidazollerin gideriminde ozonlama ve adsorpsiyonun eş zamanlı olarak uygulanmasını incelemişlerdir. Araştırmacılar, basit bir ozonlama ile %90-100 bozunma ve %10-20 mineralizasyon gerçekleştirirken; oluşan ara ürünlerin bir hayli toksik olduğu sonucuna da varmışlardır. Aktif karbonun ozonlama prosesi boyunca varlığı, giderim hızını arttırmanın yanısıra ara ürün toksisitesini azaltmış ve TOK giderimi de %30 civarında gerçekleşmiştir. Bu birleşik prosesler, yalnızca ozonlama ile mümkün olmayan yüksek miktarda organik madde içeren su matrislerinin (kentsel atıksu) arıtımına olanak sağlamaktadır. Otker ve Akmehmet-Balcioglu [246], enrofloksasin (kinolon) gideriminde bu iki tekniğin kombinasyonunu incelemişlerdir. Bileşiğin %80' i adsorplanmış ve ozonlama ile zeolitin üzerinde adsorplanan enrofloksasin, tamamen bozunmuştur. Augugliaro vd. [200], linkomisin gideriminde nanofiltrasyon ile birlikte yarı iletken fotokataliz yöntemini incelemişlerdir. Linkomisin başarılı bir şekilde okside edilmiş (%100 bozunma) ve filtrasyon, degradasyon ürünlerinin ve fotokataliz partiküllerinin süzüntüden ayrımını sağlamıştır. Benzer bir çalışma, Molinari vd. [247] tarafından kinolonlar üzerinde yürütülmüştür. Filtrasyon, sadece katalizör partiküllerini artırılmış çıkış suyundan ayırırken; fotokataliz ile %66 oranında bozunma gerçekleştirilmiştir. Sirtori vd. [248], biyolojik arıtma ile birleştirilmiş solar foto-Fenton yöntemi ile kinolonların bozunmasını incelemiştir. %33' ü solar foto-Fenton ve %62' si biyolojik arıtma olmak üzere, çözülmüş organik karbon gideriminin

toplam %95 olarak elde belirtmişlerdir. Gerçekleştirilen araştırmada %90 mineralizasyonun yanı sıra, antibiyotikler tamamen bozunmuştur. Foto-Fenton yönteminin ön arıtma metodu olarak uygulanması, çıkış suyunun biyolojik olarak arıtılabilirliğini arttırmakta ve akabinde biyolojik arıtmanın kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır.



### MATERYAL VE METOT

#### 3.1 Antibiyotiklerin Belirlenmesindeki Gerekçeler ve Metodoloji

Antibiyotik emisyonlarını izlemek ve sürdürülebilir bir su kalitesi sağlamak amacıyla arıtma tesisi çıkışları ve diğer deşarj kaynaklarının izlenmesi sağlanmalıdır. Son yıllarda antibiyotik tüketimine birçok kez dikkat çekilmiş olmasına rağmen [249], çevresel uygulamalar için henüz herhangi bir düzenleme/uygulama olmadığı görülmektedir. Diğer antibiyotik atık kaynakları da göz önüne alındığında (düzensiz ilaçlar, veteriner ilaçları ve ilaç üreticileri) uzun ve kısa vadede meydana gelebilecek sağlık problemleri çok daha ciddi ve büyük boyutlarda olabilecektir.

Türkiye'de yazılan her 10 reçetenin 7' sinde antibiyotik bulunduğu ve birçok bakteri türünün antibiyotiklere karşı gösterdiği direncin ülkemiz genelinde çok yüksek olduğu bilinmektedir [249]. Tüm ilaç tüketimi arasında antibiyotikler, ülkemizde son 6 yıldır ilk sırada bulunmaktadır. Türkiye'de tüketilen antibiyotiklerin bilinçsiz ve denetimsiz olarak kullanıldığına göstergesi olan bu sıralamada, Avrupa ülkeleri genellikle sıralamada ilk dörtten sonra yer aldığı görülmektedir. Özellikle Avrupa' da, 2. kuşak antibiyotik tüketimi yaygın olmasına rağmen, ülkemizde çeşitli hastalıkların tedavisinde bakterilerin direnç kazanması nedeniyle 4. kuşak antibiyotik kullanımının artması, söz konusu durumun ciddiyetini ayrıca ortaya koymaktadır [249].

Tez çalışması kapsamında, yukarıda bahsedildiği üzere ülke genelinde kullanılan antibiyotikler belirlenerek daha sonra bu antibiyotiklerin tespiti için deneysel yöntem geliştirilmiş, bu antibiyotiklerin hastane kanalizasyonunda, arıtma tesisi giriş ve çıkış sularında konsantrasyonları mevsimsel olarak giderimleri izlenmiş, arıtma tesisinde

giderimleri düşük seviyelerde olan antibiyotik etken maddeleri için membran prosesleri ile (nanofiltrasyon) arıtım işlemi gerçekleştirilmiştir.

### 3.1.1 İzlenen Antibiyotiklerin Belirlenmesi

ilaç Üreticileri Derneği ve IMS Health Inc.'den alınan verilere göre ülkemizde en çok kullanılan antibiyotikler sefalosporin, makrolid, florokuinolon, tetrasiklin ve penisilin grupları olarak tespit edilmiştir [250]. Daha sonra tez kapsamında 2008-2009-2010 ve 2012 yılları için hesaplamalar yapılmış ve söz konusu antibiyotik grupları hep en fazla tüketilen antibiyotik grupları olma özelliklerini korumuşlardır. Çizelge 3.1' de IMS 'den alınan verilere göre Türkiye'de en çok kullanılan antibiyotiklerin farklı formlardaki ticari isimleri ve 2012 yılı için tüketim miktarları verilmiştir.

Çizelge 3.1 Türkiye'de en çok kullanılan antibiyotiklerin farklı formlardaki ticari isimleri ve 2012 yılı için tüketim miktarları (IMS)

	<b>İlaç İsmi</b>	<b>Ortalama Yıllık Tüketim (T/Yıl)</b>	<b>Etken Maddesi</b>
<b>KAPSÜL VE TABLET FORMUNDA</b>	Amoklavin	49,5	Amoksisilin
	Cipro	27,5	Siprofloksasin
	Sef	18,78	Sefaleksin
	Metoprim	6,25	Trimetoprim+Sulfametoksazol
	Klacid	5,8	Klaritromisin
	Tetra	2,8	Tetrasiklin
	Unacefin	1,30	Seftriakson
<b>ENJEKSİYON FORMUNDA</b>	Iespor	11,7	Sefazolin
	Lincocin	1,75	Linkomisin
	Ampisid	1,58	Ampisilin+Sulbaktam
	Genta	0,73	Gentamisin
<b>SÜSPANSİYON HALDE</b>	Augmentin	67	Amoksisilin
	Kefsid	4,33	Sefaklor
	Deklarit	2,35	Klaritromisin
	Metoprim	2,35	Trimetoprim+Sulfametoksazol

IMS 'den alınan verilere göre ticari isimleri ve tüketilen paket miktarları belirlenmiş olan antibiyotiklerin, hangi etken maddeyi içerdiği ve kutu içerisindeki sayı adedi araştırılmış, örneğin kapsül formundaki antibiyotikler için amoksisilin etken maddesi içeren ticari ismi Amoklavin olan antibiyotik; süspansiyon haldeki antibiyotikler için etken maddesi amoksisilin ticari ismi Augmentin olan antibiyotik, enjeksiyon

formundaki antibiyotikler için de etken maddesi sefazolin ve ticari ismi İespor olan antibiyotik, tüketim miktarlarının belirlenmesinde örnek olarak verilmiştir. Çizelge 3.2, 3.3 ve 3.4 de ise 2011 yılı verileri kullanılarak yukarıda izah edildiği şekli ile antibiyotik etken maddelerinin yıllık tüketimlerine ait örnek hesaplamalar verilmiştir.

Çizelge 3.2 Kapsül formu antibiyotik etken madde hesaplama örneği

AMOKLAVIN	Tüketilen Paket Miktarı	Paketteki Toplam Antibiyotik Miktarı mg*	mg	Ton
FILM TAB BID 1000 MG 10	4,196,773	10000	41967730000	41,96773
FILM TAB BID 625 MG 10	590,378	6250	3689862500	3,6898625
FILM TAB BID 1000 MG 14	268,026	14000	3752364000	3,752364
FILM TAB BID 625 MG 14	18,147	8750	158786250	0,15878625
<b>TOPLAM ANTİBİYOTİK MİKTARI (KAPSÜL FORM)</b>				<b>49,56874275</b>

Çizelge 3.3 Süspansiyon formu antibiyotik etken madde hesaplama örneği

AUGMENTIN	Tüketilen Paket Miktarı	Paketteki Toplam Antibiyotik Miktarı mg*	mg	Ton
SUSP DRY BID 457 MG 1 100 ML	1,413,817	9140	12922287380	12,92228738
SUSP DRY BID 457 MG 1 70 ML	1,566,241	6398	10020809918	10,02080992
SUSP DRY BID 228 MG 1 70 ML	1,225,375	3192	3911397000	3,911397
SUSP DRY BID 228 MG 1 100 ML	549,409	4560	2505305040	2,50530504
SUSP DRY ES 600 MG 1 100 ML	3,140,631	12000	37687572000	37,687572
SUSP DRY BID 457 MG 1 35 ML	32	3199	102368	0,000102368
<b>TOPLAM SUSP DRY BID</b>				<b>67,04747371</b>

Çizelge 3.4 Enjeksiyon formu antibiyotik etken madde hesaplama örneği

IESPOR	Tüketilen Paket Miktarı	Paketteki Toplam Antibiyotik Miktarı mg*	mg	Ton
V.IM DRY 1 G 1 4 ML	9,446,500	1	9446500	9,4465
V.IM DRY 500 MG 1 2 ML	2,604,737	0,5	1302369	1,3023685
V.IM DRY 250 MG 1 2 ML	1,595,871	0,25	398968	0,39896775
VIAL DRY 1 G 1 4 ML	415,444	1	415444	0,415444
VIAL DRY 500 MG 1 4 ML	21,603	0,5	10802	0,0108015
VIAL DRY 250 MG 1 2 ML	11,731	0,25	2933	0,00293275
<b>TOPLAM</b>				<b>11,5770145</b>

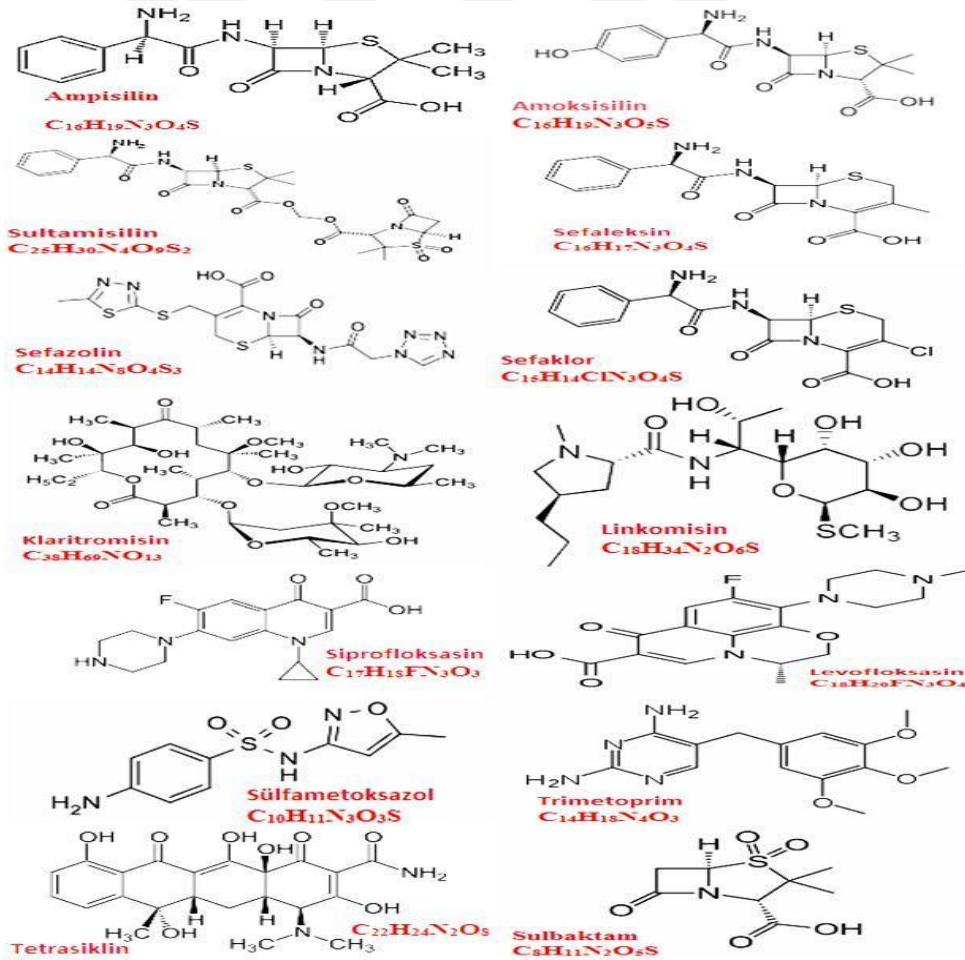
Çizelge 3.5' de yapılan hesaplamalar sonucunda son yıla (2012) ait olan tüketim miktarları verilmiştir. Çizelgeden de görüldüğü üzere Türkiye'de en çok tüketimi olan antibiyotik betalaktam grubundan olan amoksisilindir. Bu grup antibiyotiklerden olan

sefaleksine, sefazolin, sefaklor, ampisiline ve sulbaktam da oldukça yüksek tüketime sahip olduklarından Türkiye’de en çok tüketilen antibiyotik grupları betalaktam antibiyotikleridir. Betalaktam grubunu sırayla: florokinolon, makrolid, trimetoprim, sülfonamid ve linkosamid grupları izlemektedir.

Çizelge 3.5 Türkiye de en çok kullanılan antibiyotik etken maddelerinin ve 2012 yılı için toplam tüketim miktarları -

Sıra No	Etken Madde	Ort. Yıllık Tüketim ( T/Yıl)	Sıra No	Etken Madde	Ort. Yıllık Tüketim ( T/Yıl)
1	Amoksisilin	272,2	7	Sulfametoksazol	4,75
2	Siprofloksasin	42,31	8	Ampisilin	4,46
3	Sefaleksine	14,9	9	Sefaklor	4,33
4	Sefozolin	13,1	10	Tetrasiklin	2,8
5	Trimetoprim	9,45	11	Sulbaktam	2,23
6	Klaritromisine	9,05	12	Linkomisine	2,1

Şekil 3.1’ de tez çalışması kapsamında izlenen antibiyotiklerin isimleri ve kimyasal formülleri verilmiştir.



Şekil 3.1 Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin isimleri ve kimyasal formülleri



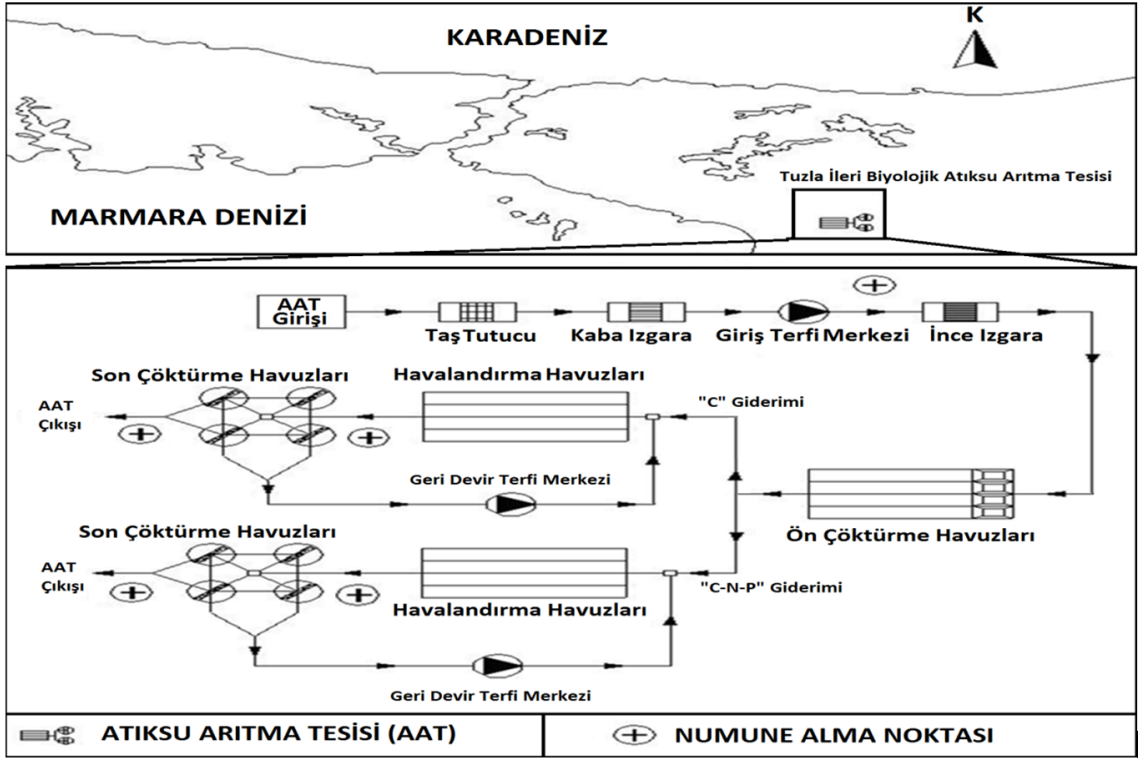
### 3.1.2 Numune Alma Merkezlerinin Belirlenmesi

Tez kapsamında yapılan çalışmada, İstanbul ili sınırlarında bulunan 2 atıksu arıtma tesisinden (Paşaköy İleri Atıksu Arıtma Tesisi, Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi), hastane çıkış suyunu temsilen 1 atıksu kanalından (Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi) atıksu matrisinden alınan numunelerde, antibiyotik türünden (sefalosporin, makrolid, florokuinolon, tetrasiklin ve penisilin vb.) ülkemizde en çok kullanılan antibiyotiklerin tespiti konusunda deneysel çalışmalar yapılmıştır.

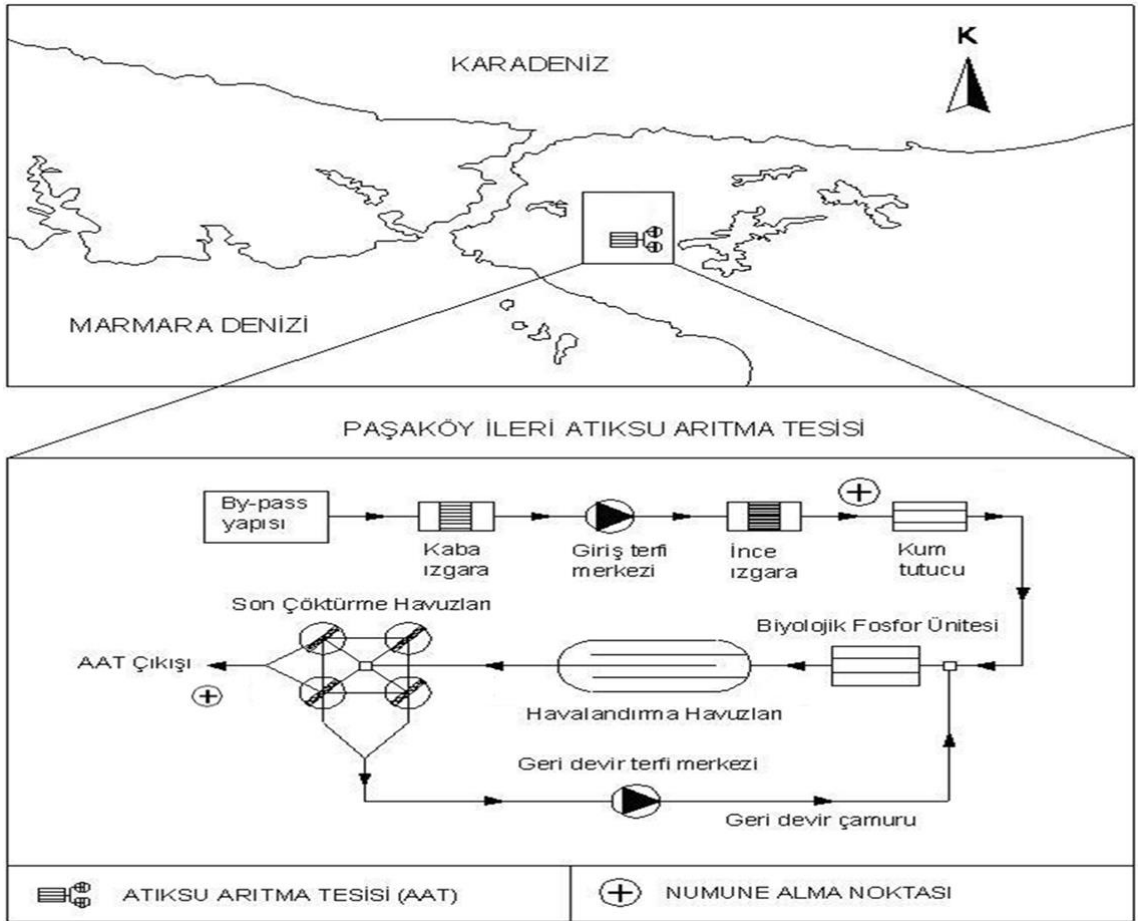
Atıksu arıtma tesislerindeki farklı arıtma kademelerinin antibiyotik giderimi üzerindeki etkisini tespit etmek amacıyla, her bir atıksu arıtma tesisi için numune alma noktaları spesifik olarak belirlenmiştir. Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi için ince ızgara çıkışı (tesis girişi) ve ileri biyolojik arıtma çıkışı olmak üzere 2 farklı numune alma noktası belirlenmiştir. Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi'nde ise ince ızgara girişi (tesis girişi), sadece karbon gideriminin yapıldığı biyolojik arıtma çıkışı ve karbon, azot, fosfor gideriminin yapıldığı ileri biyolojik arıtma çıkışı olmak üzere 3 farklı numune alma noktası planlanmıştır. Araştırma kapsamında göz önüne alınan atıksu arıtma tesisleri için belirlenen numune alma noktaları Şekil 3.2–3.4'te şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3.2 Çalışma süresince numune alım merkezleri



Şekil 3.3 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi için numune alma noktaları



Şekil 3.4 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi için numune alma noktaları

### **3.1.3 Antibiyotik Konsantrasyonlarının Belirlenmesi için Genel Deneysel Prosedür**

Antibiyotik miktar tayinleri için Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (NABİLTEM) araştırma laboratuvarında bulunan Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) kullanılmıştır.

Numuneler hassas kromatograf cihazına verilmeden önce, analiz öncesi örnek hazırlama için katı faz ekstraksiyon (Solid Phase Extraction) tekniği kullanılmıştır.

Su ve atıksu örneklerinde nanogram veya mikrogram seviyelerinde bulunan antibiyotik bileşiklerinin, LC-MS/MS ile tayin edilebilmesi için bu bileşiklerin yoğunlaştırılması ve örneklerin istenmeyen bileşiklerden temizlenmesi gerekmektedir. SPE metodunda, tek kullanımlık SPE kartuş içerisinde bulunan tutucu maddelerle örnek molekülleri arasında kimyasal bir etkileşim meydana gelir. Analiz edilecek bileşik tutucu maddeye bağlanıp kartuşta tutulur ve daha sonra az miktarda uygun bir çözücü ile çözdürülerek kartuştan geri alınır. Böylece analiz edilecek maddelerin hem konsantrasyonu artırılmış olur hem de numunede istenmeyen bileşikler elimine edilmiştir.

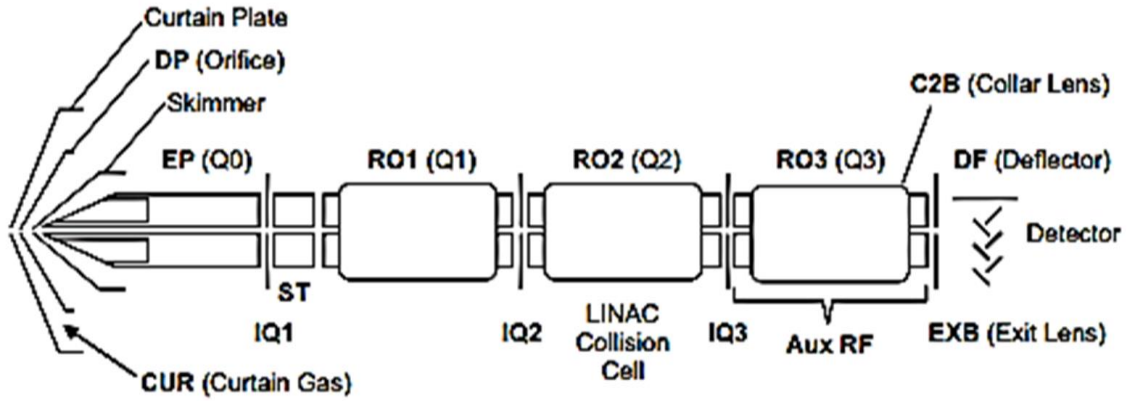
### **3.2 LC-MS/MS Sisteminin Çalışma Prensipleri**

Kütle spektrometresi bilinmeyen bileşiklerin tanımlanması için, bilinen bileşiklerin miktar tayini için iyonların kütle/yük ( $m/z$ ) oranını ölçen ve moleküllerin yapısal ve kimyasal özellikleri hakkında bilgi veren bir sistem olarak tanımlanmaktadır.

Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometresi (LC-MS); Sıvı kromatografisinin (HPLC) fiziksel ayırma kapasitesi ile kütle spektrometresinin (MS) kütle analiz kapasitesinin birleşiminden oluşan çok yüksek hassasiyet ve seçiciliğe sahip güçlü bir tekniktir. Bu sistem UPLC (Ultra Pressure Liquid Chromatography) sıvı kromatografisi, iyon kaynağı, kütle analizörü, detektör ve yazılımdan oluşmaktadır. UPLC karışım halindeki maddelerin fizikokimyasal yapılarına göre farklı tutunma zamanlarında birbirinden ayrılmasını sağlayarak bu maddeleri farklı zamanlarda iyon kaynağına gönderir.

MS tekniği maddeleri  $m/z$  (kütle/yük) oranlarına göre ayırmak üzere dizayn edilmiş bir sistemdir. Tandem MS (MS/MS) tekniği ise seçilen ana iyonların (precursor ions) fragmanlarına (product ions) parçalandığı bir tekniktir. Numunedeki moleküller önce iyonlaştırma tekniği olan ESI (Electrospray ionization) kullanılarak iyonlaştırılır ve Q1

giriş quarupolünde spesifik bir m/z oranına sahip ana iyon seçilir. Bu iyonlar daha sonra parçalanma hücresi olan Q2 de azot gazı yardımıyla fragmanlarına parçalanır. Bu fragmanlar Q3'de de bir filtrelemeye tabi tutularak dedektöre gönderilir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 İyon optik yolu (iyonların izlediği yol)

**DF** yansıtıcı

**EXB** çıkış lensi

**IQ1** Q1 giriş lensi

**IQ2** Q2 giriş lensi

**IQ3** Q3 giriş lensi

**IS** (Ion spray voltage-iyon spray voltajı): Bu parametre, iyon kaynağında bulunan ve numunenin iyonlaştırılmasını sağlayan elektrotlara uygulanan voltajı kontrol eder.

**İhe** (Interface Heater-Arayüz ısıtıcısı): Arayüzün ısıtılması iyon sinyalini artırır ve iyon optiklerinin kontaminasyonunu engeller.

**DP** (Kümelene potansiyeli): Bu parametre orifisteki voltajı kontrol eder.

**EP** (Giriş Potansiyeli): Bu parametre Q0 ve zemin arasındaki potansiyel farkını kontrol eder.

**CUR** (Curtain gas-Perdeleme gazı): Bu parametre gaz akışını kontrol eder. Solventin buharlaşmasını sağlayarak solvent damlacıklarının iyon optiklere girişini ve kontaminasyonunu engeller.

**GS1** (Gaz 1): Bu parametre sisleştirme gazını kontrol eder. Numunenin sprayleştirilmesini sağlar ve spray stabilitesine ve hassasiyetine etki eder.

**GS2** (Gaz 2): Bu parametre turbo gazı kontrol eder. Gaz fazında numune iyonları üretmek için solventin buharlaşmasına yardımcı olur.

**TEM** (Temperature-Sıcaklık): Bu parametre iyon sprayleştirme probundaki GS 2 (turbo gaz) sıcaklığını kontrol eder.

**CE** (Collision Energy- çarpışma enerjisi): Q0 ve Q2 (çarpışma hücresi) arasındaki potansiyel farkını kontrol eder.

**CXP** (Collision Cell Exit Potantial): çarpışma hücresi çıkış potansiyeli): İyonların Q3'e ileildiği bölgedeki çıkış potansiyelidir.

Şekil 3.6' da NABİLEM araştırma laboratuvarında bulunan Ekspert Liquid Chromatography (AB Sciex 3200 Eksigent, USA) gösterilmiştir.



Şekil 3.6 Ekspert Liquid Chromatography (AB Sciex 3200 Eksigent, USA)

AB Sciex 3200 sistemi iyonları kütle/yük oranına göre geçiren bir dizi quadropole filtreden oluşmaktadır. İyon yoluna giren iyonlar önce Q1 quadropole geçmeden önce Q0 quadropole tarafından odaklanır. Q1 quadropole, iyonların azot gazı molekülleri ile fragmanlarına parçalandığı Q2 çarpışma hücresine girmeden önce ayrıldıkları bir filtreleme quadropolüdür. Bu teknik ana iyonların bileşimini saptamak için yavru iyonların m/z oranlarını ölçmeye imkân sağlar. Q2 çarpışma hücresini geçen iyonlar ekstra bir filtreleme için Q3 quadropole girer. Kütle analizörleri maddelerin m/z oranlarına göre ayrılmasını sağlamak üzere tasarlanmış manyetik yüzeye sahip iletkenlikleri yüksek yüzeylerdir. Bu yüzeyler üzerine RF (Radyo Frekans) ve DC (Doğrusal Akım) voltajları uygulanır. Bu da analizi istenen moleküllerin hızını ve

yörüngesini ayarlar. Dedektöre ulaşan iyonlar voltaj sinyaline çevrilen bir akım oluştururlar ve bu akım dedektöre giren iyonların miktarıyla direk orantılıdır. Kütle spektrometresi bu voltaj sinyalini kontrol eder ve bilgiye dönüştürülen sinyal belli bir m/z oranı için iyon yoğunluğunu temsil eder. Bu bilgi ise software ile kütle spektrumu olarak görüntülenir.

NABİLTEM Araştırma Laboratuvarında analizler esnasında kullanılan cihaz ve sarf malzemeler aşağıda verilmiştir:

**Sıvı Kromatografi Sistemi;** ABSciex Eksigent Expert Ultra LC 100

**Kütle Dedektörü;** ABSciex 3200 Q-Trap (MS/MS)

**Software:** Analyst Version 1.6

**UPLC Kolonu:** Phenomenex Gemini 3µm C18 110 Å Size: 50\*2 mm

**SPE manifoldu:** Supelco Visiprep

**SPE Kartuşu:** Oasis HLB 6cc (500 mg) ve Oasis HLB 3cc (60 mg) ayrıca betalaktamların gerikazanımı için Silicacycle SiliaPrepX HLB 6ml (500 mg)

**Ultrasonik Banyo:** Wise Clean

**Ultrasafsu Cihazı:** Sartorius Arium 61215

**Hassas Terazı:** Precisa XB220A-SCS

**Azot Altında Uçurma:** Techne Dri Block DB100/3

**Mikro Pipet:** Thermo 20-200 µL/ 100-1000 µL

**Vortex:** Heidolph

**Şırınga filtre:** 0,2µm PTFE-L

Formik asit, ve metanol HPLC derecede ve  $\geq 99,9$  saflığa sahip olup Merck (Darmstadt, Germany)' den temin edilmiştir.

### 3.3 Antibiyotik Ana Stok Çözeltileri

Tüm antibiyotik referans standartları U.S. Pharmacopeial Convention (USP) Rockville, USA ve döteryumlu antibiyotik referans standartları Toronto Research Chemicals Inc. Toronto, Kanada'dan temin edilmiştir. Analizlerde saflıkları %99,9' un üzerinde olan standartlar kullanılmıştır. Döteryumlu antibiyotik referans standartları ampisilin-d5 %95 kimyasal saflıkta, % 98,8 izotopik saflıkta, levofloksasin-d8 %98 kimyasal saflıkta, %99,5 izotopik saflıktadır.

**Ampisilin sodyum:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) Ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Amoksisilin:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) 0,1 N HCl ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Sefaklor:** (USP marka 400 mg lık Referans Standart) 1 M HCl ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Sefaleksın:** (USP marka 400 mg lık Referans Standart) ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Siprofloksasin:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) 0,1 N HCl ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Sefazolin:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Klaritromisin:** (USP marka 100 mg lık Referans Standart)  $\geq$  %99,9 HPLC Grade (derece) Metanol ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Levofloksasin:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) Ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Linkomisin:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart)  $\geq$  %99,9 HPLC Grade Metanol ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Sülfametaksazol:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) Ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Tetrasiklin Hidroklorür:** (USP marka 200 mg lık Referans Standart) Ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Trimethoprim:** (USP marka 300 mg lık Referans Standart) HPLC Grade  $\geq$  %99,9 Asetonitril ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Sulbaktam:** (USP marka 250 mg lık Referans Standart) Ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Sultamisilin:** (USP marka 10 mg lık Referans Standart) Ultrasafsu ile çözüldürülerek 1000 mg/L konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmıştır.

**Ara stok Çözeltiler:** (10 mg/L) Ana stok çözeltilerden 100'er  $\mu$ L alınarak metanol: ultrasaf su (50:50) 10 ml ye tamamlanmıştır. Tüm standart çözeltiler -20 C 'de muhafaza edilmiştir.

Antibiyotiklerin stok çözeltilerindeki instabilite (istikrarsızlık) etkisini ortadan kaldırmak için stok solüsyonlar her mevsim için ayrı ayrı hazırlanmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3.7 Mevsimsel Olarak Referans Stok Solüsyonların Hazırlanması

### 3.4 UPLC Sistemi Analiz Parametreleri

**Mobil Faz A:** Ultrasafsu %0,2 formik asit (v/v)

**Mobil Faz B:** Metanol %0,2 formik asit (v/v)

**Akış Hızı:** 0,3 ml/dk

**Analiz süresi:** 8 dk

**Enjeksiyon Hacmi:** 20 µL

**Mobil Faz A:** Ultrasafsuya %0,2 formik asit ilave edilerek 0,45 µm hidrofilik membran filtreden geçirilip ultrasonik banyoda 10 dakika degaze edilerek hazırlanmıştır.

**Mobil Faz B:** HPLC Grade Metanole %0,2 formik asit ilave edilerek edilerek 0,45 µm hidrofilik membran filtreden geçirilip ultrasonik banyoda 10 dk. degaze edilerek hazırlanmıştır (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6 UPLC sistemi akış diyagramı

Zaman (dk)	Akış (ml/dk)	Mobil Faz A (%)	Mobil Faz B (%)
00:00:01	0,3	80	20
00:04:00	0,3	5	95
00:06:00	0,3	5	95
00:06:07	0,3	80	20
00:08:00	0,3	80	20



### 3.5 MS/MS Sistemi Analiz Parametreleri

**CUR (Curtain gazı):** 25 psig

**GS1 (Gaz I):** 30 psig

**GS2 (Gaz II):**60 psig

**TEM (İyon Kaynağı sıcaklığı):**500 °C

**IS (İyon Sprey Voltajı):** 5500 Volt

**İyon tarama zamanı** 10msec

**Gaz:** Azot

Tarama modu: MRM (Çoklu Reaksiyon Görüntüleme).

Çizelge 3.7 MS/MS metod parametreleri

Analit	Öncü İyon (Da)	Yavru İyon (Da)	DP (Volt)	EP (Volt)	CEP (Volt)	CE (Volt)	CXP (Volt)
Amoksisilin	366,123	114,1	36	5,5	30	27	4
Amoksisilin	366,123	349,1	36	5,5	30	15	6
Ampisilin	350,083	106,1	66	12	28	25	4
Ampisilin	350,083	160,1	66	12	28	17	4
Sefaklor	368,007	106,1	31	7,5	28	35	4
Sefaklor	368,007	174,2	31	7,5	28	19	4
Sefazolin	454,941	323,1	31	8	18	17	6
Sefazolin	454,941	156,1	31	8	18	21	4
Klaritromisin	748,412	158,2	96	9,5	36	37	4
Klaritromisin	748,412	83,1	96	9,5	36	75	4
Sefaleksın	348,169	158	31	7	28	15	4
Sefaleksın	348,169	106,1	31	7	28	33	4
Sulfametaksazol	254,122	92,2	41	5,5	14	37	4
Sulfametaksazol	254,122	156,1	41	5,5	14	19	4
Sultamisilin	595,044	106,2	51	8	24	61	4
Sultamisilin	595,044	114,3	51	8	24	49	4
Tetrasiklin	445,13	410,3	46	7,5	26	23	6
Tetrasiklin	445,13	154,3	46	7,5	26	33	4
Trimethoprim	291,179	123,1	91	6,5	18	35	4
Trimethoprim	291,179	230,1	91	6,5	18	23	4
Levofloksasin	362,194	261,2	56	11	26	29	4
Levofloksasin	362,194	318,2	56	11	26	21	6
Linkomisin	407,213	126,2	61	9,5	30	35	4
Linkomisin	407,213	125,2	61	9,5	30	69	
Siprofloksasin	332,106	231,2	46	9	24	45	4
Siprofloksasin	332,106	314,2	46	9	24	21	6
Sulbaktam	231,795	140	-40	-3	-20,76	-20	0
Sulbaktam	231,795	64	-40	-3	-20,76	-44	0
levofloksasin d8	370,225	326,3	66	11,5	28	21	6
Ampisilin d5	355,078	111,2	46	10	28	25	4

### 3.6 Teşhis Sınırı (LOD) ve Tayin Alt Sınırı (LOQ)

LOD yani Teşhis Sınırı zemin gürültüsünden farklı olarak tespit edilen fakat miktarı belirlenemeyen en küçük analit derişimidir. LOQ yani Tayin Alt Sınırı ise analitin uygun doğruluk ve kesinlikle miktarı saptanabilen en küçük derişimidir. Bu çalışmada LOD değeri “gürültü” üzerinden hesaplanmıştır. En düşük konsantrasyondaki “spike örneğinin” sinyal/gürültü (S/N) oran bulunmuştur. Kullanılan spike konsantrasyonu (Cspk) bu orana bölünerek 3 katı alınmıştır. ISO 13530’da tayin limitinin (LOQ), tespit limitinin 3 katı olarak hesaplanabileceği belirtilmiştir. Burada kullanılan “k” faktörü yani 3, %33 max kabul edilebilir bağıl belirsizlik karşılığı olarak katsayıdır. Analizleri gerçekleştiren her bir antibiyotik için LOD ve LOQ değerleri Çizelge 3.8’te verilmiştir.

$$X_{LD} = (C_{spk}) / (S/N) \times 3$$

$$X_{LQ} = K \times X_{LD}$$

Çizelge 3.8 Analitlerin LOD ve LOQ değerleri

Analit	LOD (µL)	LOQ (µL)
Amoksisilin	0,20	1
Ampisilin	0,34	1,5
Sefaklor	0,85	3
Sefazolin	2,72	10
Klaritromisin	0,07	0,2
Sefaleksın	1,50	1
Sulfametaksazol	0,20	2
Sultamisilin	0,46	2
Tetrasiklin	1,90	7
Trimethoprim	0,40	1,5
Levofloksasin	0,38	1,5
Linkomisin	0,08	0,5
Siprofloksasin	1,50	7
Sulbaktam	1,60	5

### 3.7 Doğrusallık ve Kalibrasyon Eğrisi

Analizler esnasında matris uyumlu kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek için SPE kartuşundan geçirilmiş, (daha önce içeriğinde aradığımız analitlerden olmadığı tespit edilmiş) 300 ml atıksuya, SPE sonrası konsantrasyonları 10, 25, 50, 100 µg/L

seviyelerinde olacak şekilde aranan antibiyotikler ilave edilmiştir. Her bir konsantrasyon için 3 okuma yapılarak kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur.

### **3.8 Geri Kazanım**

Geri kazanım çalışmaları için; 10 mg/L 'lik ara stok çözeltileri 10 kat seyreltilerek 1 mg/L konsantrasyonunda ara stok çözeltileri hazırlanmıştır. Spike örnekleri için 200 ml hacminde safsu kullanılmıştır. 200 ml suya 1 mg/L konsantrasyonundaki standart çözeltilerin herbirinden 100 µL spike edilerek 0,5 µg/L konsantrasyonunda numune elde edilmiştir. SPE kartuşlar kullanılarak yapılan ekstraksiyon sonrasında 200 ml'lik numune hacimi 1 ml ye düşmüş ve böylece spike edilen standart konsantrasyonu 200 kat artarak 100 µg/L olmuştur.

### **3.9 Numune Toplama ve Ön Hazırlık**

Tez kapsamında, Paşaköy İleri Atıksu Arıtma Tesisi (200.000 m<sup>3</sup>/gün kapasiteli) giriş ve çıkış kademelerinden, Tuzla İleri Biyolojik Arıtma Arıtma Tesisi Tesisi (300.000 m<sup>3</sup>/gün kapasiteli) giriş atıksuyu, biyolojik arıtma çıkışı ve ileri biyolojik arıtma çıkışı kademelerinden 24 saatlik kompozit numune alınmıştır. Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin atıksu kanalından, kanalın ana cadde üzerinde (hastane giriş kapısının önünde) olması nedeniyle 24 saatlik kompozit numune almak mümkün olmamıştır ve bu yüzden numuneler anlık olarak temin edilmiştir.

Tüm numune temini esnasında numunelerdeki herhangi bir bozunmayı önlemek için formik asit ilave edilmiş ve amber şişelerde muhafaza edilmiştir. Antibiyotikler metal iyonları ile kompleks oluşturduğu için, analiz boyunca bu tür kayıpları önlemek için şelatlayıcı ajan olarak Na<sub>2</sub>EDTA kullanılmıştır. Bu amaçla numunelere 2ml/L 0,1 Molar Na<sub>2</sub>EDTA ilave edilmiştir.

Toplanan numuneler Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (NABİLTEM) laboratuvarına getirilerek hiç vakit kaybetmeden askıda katı maddeleri elimine etmek amacıyla önce kaba filtre kağıdı ile daha sonra da 0,45 µm'lik cam membran filtre kağıtları ile filtre edilmiştir. Tüm numuneler yeterli hacimde süzildükten sonra katı faz ekstraksiyonu için hazır hale getirilmiştir.

Ekstraksiyona başlarken önce SPE kartuşta bulunan tutucu maddeler şartlandırılmıştır. Kartuştan uygun özelliklerde ve miktarda çözeltilerin geçirilmesi ile tutucu madde aktif

hale getirilmiştir. Bu çalışmada, Oasis HLB 3 cc (60 g); Oasis HLB 6 cc (500 mg) ve SiliaPrepX HLB 6ml (500mg) özelliklerinde 3 farklı kartuş kullanılarak geri kazanım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyon metoduna göre 0,5 ve 0,25 µg/L olmak üzere 2 farklı konsantrasyonda 5 tekrarla elde edilen geri kazanım oranları ve standart sapma değerleri Çizelge 3.9’ da verilmiştir.

Çizelge 3.9 Antibiyotiklerin Kullanılan SPE kartuş türüne göre geri kazanım %’leri

Analizlerde Kullanılan Antibiyotikler	0,5 µg/L Spike ile						0,25 µg/L Spike ile					
	Oasis HLB 3 cc		Oasis HLB 6 cc		SilicaPrepX HLB 6ml		Oasis HLB 3 cc		Oasis HLB 6 cc		SilicaPrepX HLB 6ml	
	Geri Kaz. Ort. (%)	SD	Geri Kaz. Ort. (%)	SD	Geri Kaz. Ort. (%)	SD	Geri Kaz. Ort. (%)	SD	Geri Kaz. Ort. (%)	SD	Geri Kaz. Ort. (%)	SD
Amoksisilin	12	6	20	4	40	8	18	5	22	5	42	10
Ampisilin	20	7	68	7	80	9	25	6	73	6	85	10
Sefaklor	7	5	60	8	80	9	14	7	67	6	87	9
Sefazolin	80	7	88	3	90	10	81	13	89	7	93	8
Siprofloksasin	40	7	60	8	15	4	47	6	66	5	18	6
Klaritromisin	80	6	77	7	30	6	86	9	84	7	34	4
Levofloksasin	40	12	45	9	0	-	43	12	54	8	0	-
Linkomisin	8	3	84	7	72	9	22	6	90	8	77	8
Sefaleksim	8	5	68	7	72	6	14	4	74	10	73	5
Sulbaktam	35	10	94	5	100	8	44	7	95	7	97	4
Sulfametaksazol	95	11	81	8	78	7	96	4	83	8	81	10
Sultamsilin	44	7	45	11	0	-	46	7	54	10	0	-
Tetrasiklin	60	8	45	6	20	6	62	6	55	8	20	4
Trimetoprim	70	8	80	8	60	8	74	7	85	9	68	6

### 3.10 Katı Faz Ekstraksiyon Metodu

SPE kartuşlar Supelco Visiprep marka vakum manifolduna yerleştirilmiştir (Şekil 3.8). Kartuş şartlandırma işlemine 10 ml HPLC derece metanol ile başlanmış, daha sonra kartuştan 5 ml ultrasafsu ve ardından formik asit kullanılarak pH değeri 2,5 a sabitlenmiş ultrasafsu geçirilerek şartlandırma tamamlanmıştır. 60 mg’lık kartuş için ise 5 ml metanol; 2 ml ultrasafsu; 5ml pH 2,5 ultrasafsu kullanılmıştır. Şartlandırma işlemi kartuştan dakikada 0,5 ml akış geçecek şekilde yapılmıştır. Numune hacmi atıksular için 300 ml olarak belirlenmiştir. Numuneler dakikada 0,5 ml geçecek şekilde kartuşlardan geçirilmiştir. Numunelerin tamamı kartuşlardan geçirildikten sonra

kartuşlar vakum altında 2 saat süre ile kurutulmuştur. 500 mg'lık kartuşlardan dakikada 0,1 ml akış geçecek şekilde önce 2 ml HPLC derece metanol ve daha sonra 10 ml ultrasafsu ile hazırlanmış metanol (80:20 v/v) geçirilerek kartuşta tutulan antibiyotik kalıntıları bir cam tüp içerisinde toplanmıştır.



Şekil 3.8 Katı faz ekstraksiyon düzeneği

Cam tüpler numune yoğunlaştırma cihazına yerleştirilerek yüksek saflıkta (%99,9) azot gazı varlığında tüp içerisindeki çözücünün hızlı bir şekilde ve herhangi bir analiz kaybı olmadan buharlaşması sağlanmıştır. Şekil 3.9' da Techne Dri Block DB100/3 azot uçurma cihazı gösterilmiştir.



Şekil 3.9 Techne Dri Block DB100/3, Azot altında uçurma cihazı

İçerisinde hiç çözücü kalmayan tüplere 1ml hacminde %0,2 formik asit içeren MeOH: ultrasafsu (50:50) eklenerek tüpler 2 dakika süre ile vortekslenmiştir. Bu şekilde numune hacmi atıksu için 300 ml'den 1 ml'ye düşürülmüş ve böylece atıksuda bulunan antibiyotik konsantrasyonu 300 kat artarak LC-MS/MS cihazı ile tespit edilebilir seviyeye ulaştırılmıştır. 1 ml numune 0,2 mikron şırınga filtre ile süzülerek enjeksiyon viallerine alınıp analizler için hazır hale getirilmiştir.

### 3.11 Enjeksiyon Tekrarlanabilirliği

Enjeksiyonun tekrarlanabilirliği için tüm analitlerin çalışma ortamındaki 50 ppb konsantrasyonundaki çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltilerden ardarda 10 enjeksiyon yapılmıştır. Elde edilen değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır. %RSD değeri (Rölatif standart sapma);  $(\text{Standart sapma} / \text{Ortalama}) * 100$  formülü ile hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 3.10' de verilmiştir.

Çizelge 3.10 Tüm antibiyotik analitlerinin enjeksiyon tekrarlanabilirliği

<b>Amoksisilin</b>	49,8	49,8	49,8	50,1	50	49,9	50	49,6	49,6	50,2	0,25	49,84	0,5
<b>Ampisilin</b>	50,2	50,4	50	51	50,4	50	50	50,1	50,5	49,8	0,35	50,24	0,69
<b>Sefaklor</b>	47,9	48,3	48,5	49	47,5	49	49,9	48,5	48,5	48,3	0,66	48,54	1,35
<b>Sefazolin</b>	51	50,8	50	50,8	51	51,1	50	50,2	50	50,8	0,46	50,57	0,91
<b>Sefaleksim</b>	49,8	50,1	50	49,8	49,8	49,6	50,5	50,2	50	49,4	0,31	49,92	0,62
<b>Klaritromisin</b>	50	50	50,1	50,1	50,3	50	50	50,4	50,4	50	0,17	50,13	0,34
<b>Levofloksasin</b>	50,4	50,2	50,5	50	50	50,4	49,8	49,9	50,5	50,4	0,26	50,21	0,53
<b>Linkomisin</b>	50	50	50	50	50,2	50,4	50	50,2	50	50,4	0,17	50,12	0,34
<b>Trimetoprim</b>	49,9	49,9	50,2	50	50	50,4	50,8	49,9	50,2	50	0,29	50,13	0,57
<b>Sulbaktam</b>	48	49	48,4	49,5	49	49	49	48,9	48,4	49,5	0,48	48,87	0,98
<b>Siprofloksasin</b>	50	50,2	50,2	50,2	50	50,9	50	50,8	50	50,8	0,37	50,31	0,74
<b>Tetrasiklin</b>	48,8	48,9	49	49	49,6	49,8	49	49	50	50,1	0,5	49,32	1,01
<b>Sultamsilin</b>	50,1	50,4	50,8	50,4	50	48,8	48	50,8	49,8	50,1	0,88	49,92	1,77
<b>Sülfametaksazol</b>	49	49,8	49,5	49	49,9	50,1	49	49,8	49,8	49,8	0,42	49,57	0,85
<b>SD</b>													
<b>ORT</b>													
<b>% RSD</b>													

### 3.12 Antibiyotiklerin Giderim Veriminin Tespiti İçin Yapılan Çalışmalar

Literatürde antibiyotik giderimi için yapılan çalışmaların 0,01 mg/l, ile 880 mg/l arasında değiştiği görülmektedir [251, 252, 253, 254, 255].

Giderim verimi çalışmalarına başlamadan önce kentsel atıksu arıtma tesislerinde giderim verimi diğer 13 antibiyotiğe göre en düşük olan etken maddeler tespit edilmiş, bu antibiyotikler makrolid grubu olan klaritromisin, linkosamid grubundan linkomisin; kinolon grubundan siprofloksasin ve levofloksasin; trimetoprim grubundan trimetoprim olarak belirlenmiştir. Çalışmaların ilk adımında her bir antibiyotik ile sentetik çözelti hazırlanılarak SterliTech 300 ml hacimde membran modülü ve nanofiltrasyon membranları ile çalışılmıştır (Şekil 3.10). Giderim çalışmalarının sonraki adımında ise atıksu arıtma tesisi çıkış suyuna belirlenen antibiyotiklerin hepsi birlikte eklenerek membranların arıtma performansları belirlenmiştir.

Analizler esnasında membran akı performansını belirlemek için AND EK 3000 i marka tartı ve RsMulti Ver. 1.10 W bilgisayar programı kullanılmıştır. NF membranları ile antibiyotiklerin giderim performans çalışmaları 90 dakika boyunca WiseStir MSH-20A marka manyetik karıştırıcı ile 600 rpm'de, 10 bar basınçta ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Eş zamanlı olarak 90 dakika boyunca dakikada bir akı ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 3.10'da giderim çalışmalarının gerçekleştirildiği laboratuvar ölçekli deney düzeneği gösterilmiştir.



Şekil 3.10 Antibiyotik giderim çalışmalarının gerçekleştirildiği sistem

Reaktör çıkışında süzüntüden 15., 30., 60. ve 90. dakikada örnekler alınıp etken madde çıkış konsantrasyonları ve 90 dakika sonunda membran konsantre akımının etken madde konsantrasyonu analiz edilmiştir. Ayrıca 90. dakikada süzüntü ve konsantre konsantrasyonlarına Toplam Organik Karbon (TOK) analizleri de yapılmıştır.

Tez çalışması kapsamında arıtma tesislerinde arıtılmayan antibiyotiklerin giderilmesi için kullanılan nanofiltrasyon membranlarının ticari isimleri, üretici firmaları, üretildikleri malzemeler ve membran özellikleri Çizelge 3.11' de verilmiştir.

Çizelge 3.11 Antibiyotik giderim çalışmalarında kullanılan NF membranların genel özellikleri

Membran	Üretici Firma	Malzeme	MWCO (Da)	pH	MgSO <sub>4</sub> (%)	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (%)	NaCl (%)	J <sub>0</sub> <sup>b</sup>	Max ΔP (bar)	MiT (°C)
NF90	Filmtech (DOW)	Poliamid TFC	200	3-10	-	-	84,9	6,8	41	45
NF 270	Filmtech (DOW)	PAp TFC	200-300	4-10	99	-	35	13,3	41	45
NFCK	GE-Osmonics	Selüloz Asetat	2000	2-8	94	-	-	-	-	-
DESAL-5 DK	GE-Osmonics	TFC	150-300	2-11	98	-	98	6,1	41	50
ESNA-1	Hydranautics (Nitto) Denko	PAMPD TFC	250	3-10	89	-	86	4,4	41,6	45

a PES: Polietersülfon; RC: Rejenere Selüloz; PVDF: Polivinilidenflorür; PAp: semi-aromatik piperazin-bazlı poliamid; TFC: İnce (thin) film kompozit; PAMPD: meta-fenilen daimin (MPD)-bazlı poliamid  
b J<sub>0</sub>: 25 °C'da membranın su geçirgenliği (L/(m<sup>2</sup> sa bar))

### 3.12.1 Sentetik Çözeltiler ile Yapılan Çalışmalar

Sentetik giderim çalışmaları için, giderimin net bir şekilde belirlenebilmesi amacıyla, antibiyotiklerin cihaz dedeksiyon limitinin altında kalmaması da göz önünde tutularak 250 µg/L ve 1000 µg/L konsantrasyonlar belirlenmiştir. Her bir antibiyotik ultrasafsu ile hazırlanmıştır.

### 3.12.2 Gerçek Atıksu ile Yapılan Çalışmalar

Gerçek atıksuda membran performansını tespit edebilmek için yapılan çalışmalarda, arıtma tesisinin ileri biyolojik arıtma kademesinden alınan çıkış suyu kullanılmıştır.



Ancak sürecin yaz mevsimine denk gelmesi nedeniyle antibiyotik miktarlarının düşük olacağı, bu durumda da deneysel bir hata oluşumuna imkan vermemek için atıksuya her bir antibiyotikten 1000 µg/L konsantrasyonda olacak şekilde (klaritromisin, linkomisin, levofloksasin, siprofloksasin ve trimetoprim) ilave edilmiştir.

Sentetik numunelerde en iyi sonuçları veren membranlarla 90 dakika boyunca arıtma gerçekleştirilmiştir. Arıtma süresince 15., 30., 60. ve 90. dakikada numuneler alınarak membranların performans değerlendirilmesi yapılmıştır.



### BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 4.1 Antibiyotiklerin Mevsimsel Olarak İzlenmesi

Tez çalışması kapsamında Türkiye’de en çok kullanılan antibiyotikler belirlendikten sonra bu antibiyotiklerin mevsimsel olarak 1,5 yıl boyunca atıksularda konsantrasyon izleme çalışmaları yapılmıştır. 2014 yılı Şubat ayının üçüncü haftasından başlanarak, 3 ayda bir olmak üzere Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş, biyolojik arıtma çıkış ve ileri biyolojik arıtma çıkışından, Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve biyolojik arıtma çıkış suyundan, 24 saatlik kompozit numuneler alınmıştır. İstanbul Üniversitesi, Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi ana kanalından 1 yıl boyunca yine 2014 yılı Şubat ayının üçüncü haftasında başlanarak, 3 ayda bir olmak üzere (mevsimsel olarak) anlık olarak numuneler alınarak hastane kanalizasyonunda antibiyotik konsantrasyonları belirlenmiştir.

##### 4.1.1 Antibiyotiklerin Atıksu Arıtma Tesisi Giriş ve Çıkışında Mevsimsel Olarak

##### Tespiti

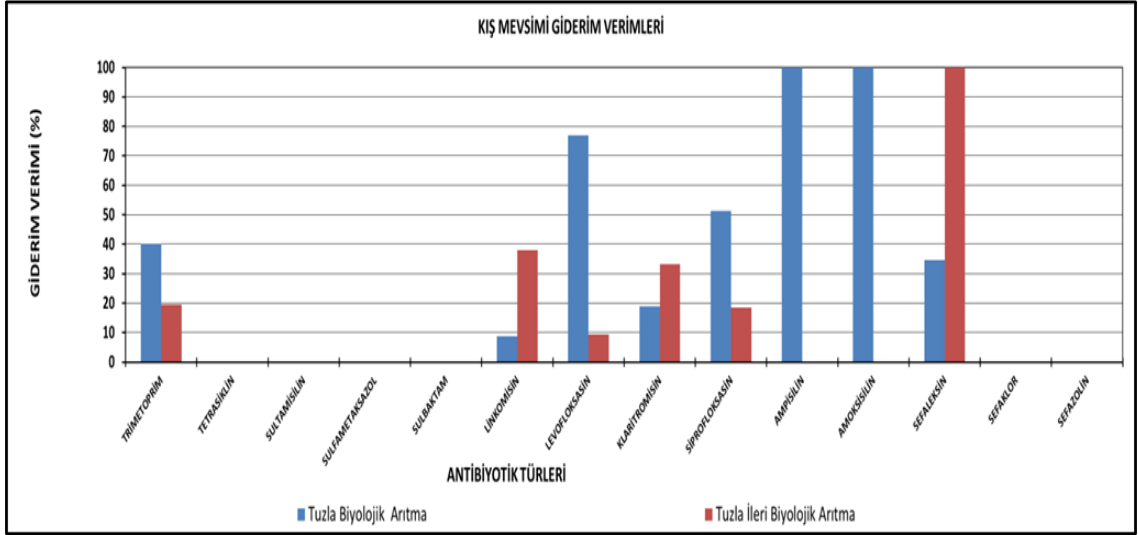
Toplam 6 mevsim için alınan numunelerde (kış mevsimi ilk analizi gerçekleştirilen mevsim olup sırayla; ilkbahar, yaz, sonbahar, kış ve ilkbahar), arıtma tesisinde konsantrasyon izleme çalışmaları yapılmıştır. Çizelge 4.1’ de 2015 yılı Kış mevsiminde arıtma tesislerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir.

Şekil 4.1’de Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Kış mevsimi antibiyotik giderim verimleri, Şekil 4.2’de ise Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Kış mevsimi antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.

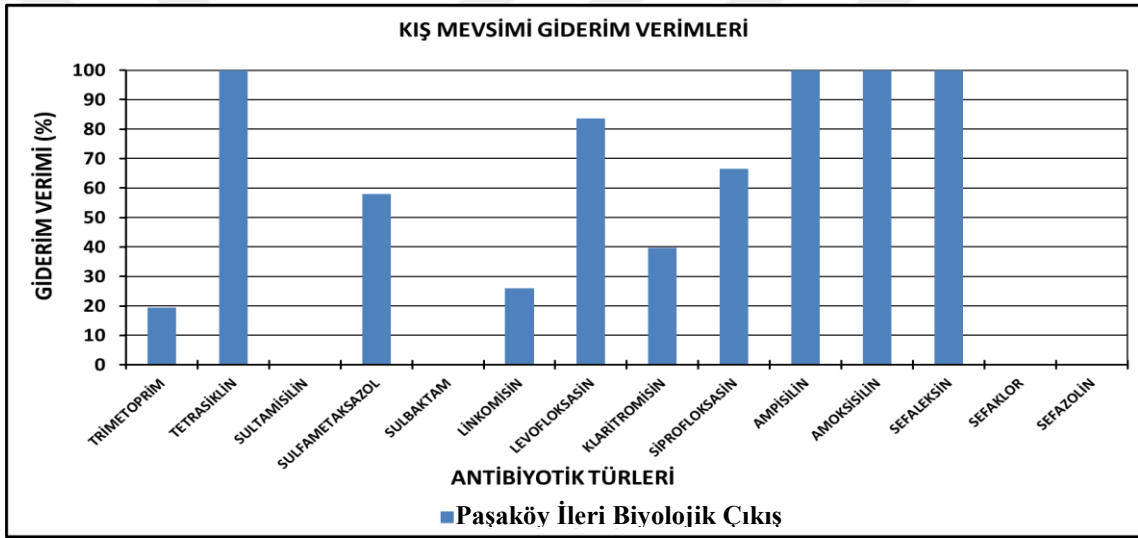
Şekil 4.1'den anlaşılacağı gibi Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisinde 2015 yılı Kış mevsiminde tetrasiklin, sultamsilin, sulfametaksazol, sulbaktam, sefazolin ve sefaklor antibiyotikleri tespit edilememiştir. Kış mevsiminde trimetoprim, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, ve sefalekssin biyolojik arıtma çıkışı giderim verimleri sırasıyla; %40,2, %18,8, %76,9, %18,9, %51,4, %100, %100, ve %34,7 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı mevsimde trimetoprim, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin ve sefalekssin antibiyotiklerinin ileri biyolojik arıtma net giderim verimleri sırasıyla; %19,6, % 38, %9,4, %33,2, %18,5, ve %100, olarak belirlenmiştir. Trimetoprim, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, ve sefalekssin antibiyotiklerinin tesiste toplam giderim verimi ise sırası ile; %51,9, %43,4, %79,1, %45,8, %60,4, %100, %100 ve %100 şeklinde belirlenmiştir. Şekil 4.2 'de 2015 yılı Kış mevsimi için Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi biyolojik arıtma sonrası antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 2015 Yılı Kış mevsimi analiz sonuçları

Numune Adı	Tuzla Giriş	Tuzla Biyolojik Çıkış	Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	Paşaköy Giriş	Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış
Trimetoprim (İg/l)	192,6	115,2	92,6	86,7	69,3
Tetrasiklin (İg/l)	Belirlenemedi	-	-	1320	-
Sultamsilin (İg/l)	Belirlenemedi	-	-	Belirlenemedi	-
Sulfametaksazol (İg/l)	-	-	-	49	20,6
Sulbaktam (İg/l)	-	-	-	-	-
Linkomisin (İg/l)	101,1	92,2	57,2	37,7	27,9
Levofloksasin (İg/l)	679,25	156,8	142	437	71,25
Klaritromisin (İg/l)	2094,4	1697,7	1094,8	1881	1134,7
Siprofloksasin (İg/l)	2396	1165	950	2513,3	838,3
Sefazolin (İg/l)	-	-	-	-	-
Amoksisilin (İg/l)	399	-	-	1346	-
Ampisilin (İg/l)	94	-	-	41	-
Sefalekssin (İg/l)	285,7	186,7	-	535,8	-
Sefaklor (İg/l)	-	-	-	-	-



Şekil 4.1 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Kış mevsimi giderim verimleri



Şekil 4.2 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Kış mevsimi giderim verimleri

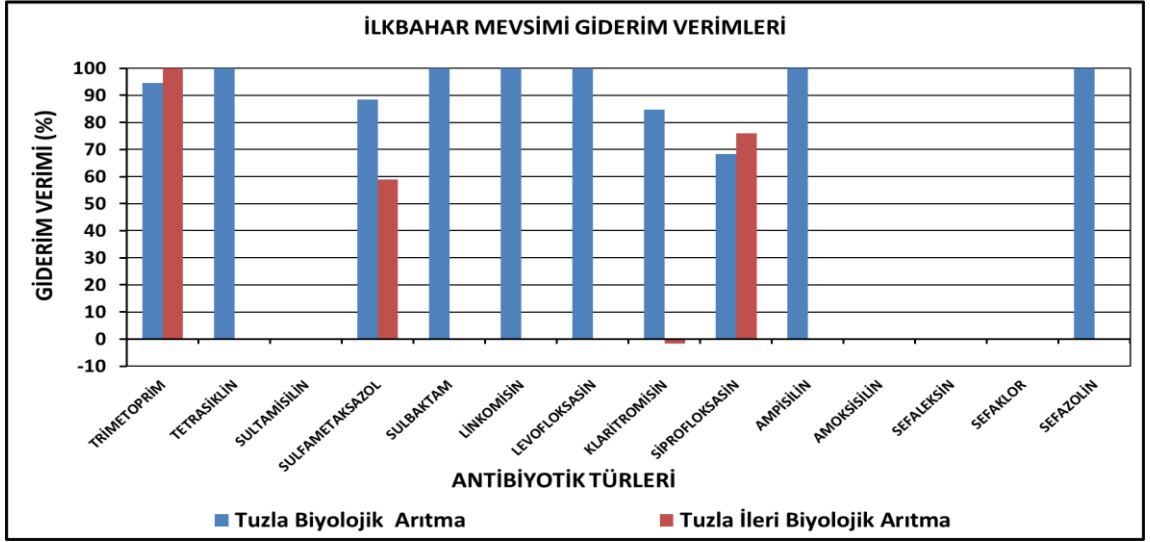
Kış mevsiminde Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksuyunda sultamisin, sulbaktam, sefazolin ve sefaklor antibiyotikleri tespit edilememiştir. Trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, ve sefaleksin antibiyotik etken maddelerinin 2015 yılı Kış mevsimi Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giderim verimleri sırası ile; %19,4, %100, %58, %26, %83,7, %39,6, %66,7, %100, %100 ve %100 olarak belirlenmiştir. Çizelge 4.2 'de 2015 Yılı İlkbahar mevsiminde arıtma tesislerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verimiştir.

Çizelge 4.2 2015 Yılı İlkbahar mevsimi analiz sonuçları

Numune Adı	Tuzla Giriş	Tuzla Biyolojik Çıkış	Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	Paşaköy Giriş	Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış
Trimetoprim (µg/l)	521,6	28,2	Belirlenemedi	497,9	81,7
Tetrasiklin (µg/l)	2941	Belirlenemedi	Belirlenemedi	1525	Belirlenemedi
Sultamsilin (µg/l)	Belirlenemedi	-	-	Belirlenemedi	-
Sulfametaksazol (µg/l)	473,3	54,3	22,3	322,3	161,3
Sulbaktam (µg/l)	180	-	-	736	-
Linkomisin (µg/l)	93,8	-	-	209	26,88
Levofloksasin (µg/l)	1795	-	Belirlenemedi	1246,5	249
Klaritromisin (µg/l)	1791,2	271,46	271,46	1237,2	302,8
Siprofloksasin (µg/l)	1391,6	440	106	1500	433,3
Sefazolin (µg/l)	317	-	-	377,3	114,84
Amoksisilin (µg/l)	-	-	-	-	-
Ampisilin (µg/l)	94	-	-	237	Belirlenemedi
Sefalekssin (µg/l)	-	-	-	418	-
Sefaklor (µg/l)	-	-	-	575	-

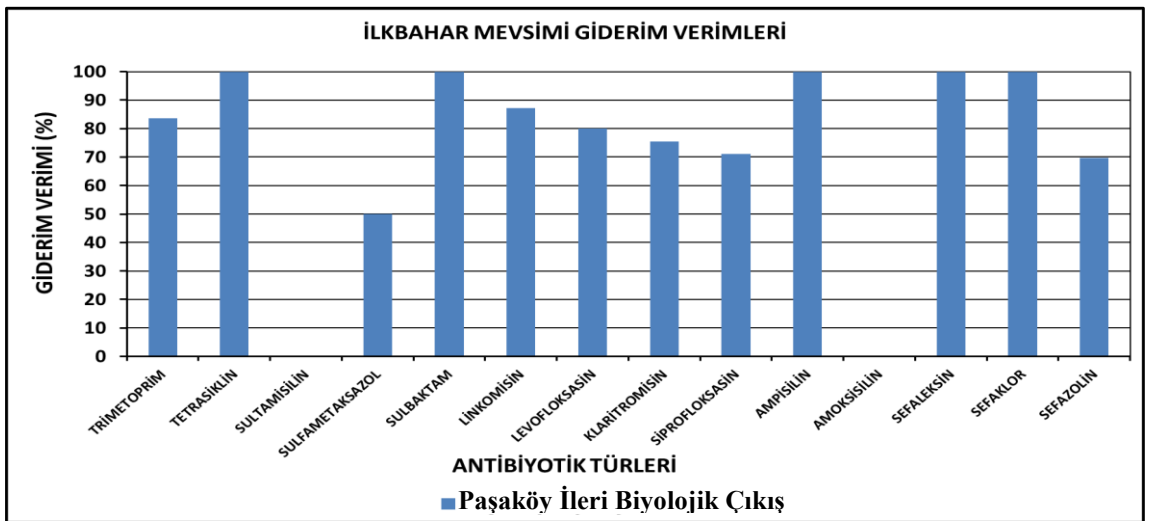
Şekil 4.3' te Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi antibiyotik giderim verimleri, Şekil 4.4'te ise Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.

Şekil 4.3' ten anlaşılacağı gibi Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisinde 2015 Yılı ilkbahar mevsimi için trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, sulbaktam, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, sefazolin ve ampisilin için sırasıyla; %94,6, %100, %88,5, %100, %100, %100, %848, %68,4, %100 ve %100 olarak biyolojik arıtma çıkışında tespit edilmiştir. Yine aynı antibiyotiklerin ileri biyolojik arıtma net giderim verimleri trimetoprim, sulfametaksazol, klaritromisin ve siprofloksasin için sırasıyla; %100, %58,9, %-1,7, %76 ve olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklerin tesiste toplam giderim verimi ise trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, sulbaktam, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, ampisilin ve sefazolin için sırası ile; %100, %100, %95,3, %100, %100, %100, %84,6, %92,4, %100 ve %100 şeklinde belirlenmiştir. 2015 Yılı İlkbahar mevsiminde Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi girişinde sultamsilin amoksisilin, sefalekssin, ve sefaklor antibiyotiklerine rastlanmamıştır.



Şekil 4.3 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi giderim verimleri

Şekil 4.4' te Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi antibiyotik giderim verimleri verilmiştir. 2015 yılı İlkbahar mevsiminde Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksuyunda amoksisilin ve sultamisilin antibiyotikleri tespit edilememiştir. Trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, sulbaktam, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, sefazolin, ampisilin, sefalekssin ve sefakor antibiyotik etken maddelerinin 2015 yılı İlkbahar evsimi Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giderim verimleri sırası ile; %83,6, %100, %50, %100, %87,1, %80, %75,5, %71,1, %69,6, %100, %100 ve %100 olarak tespit edilmiştir.



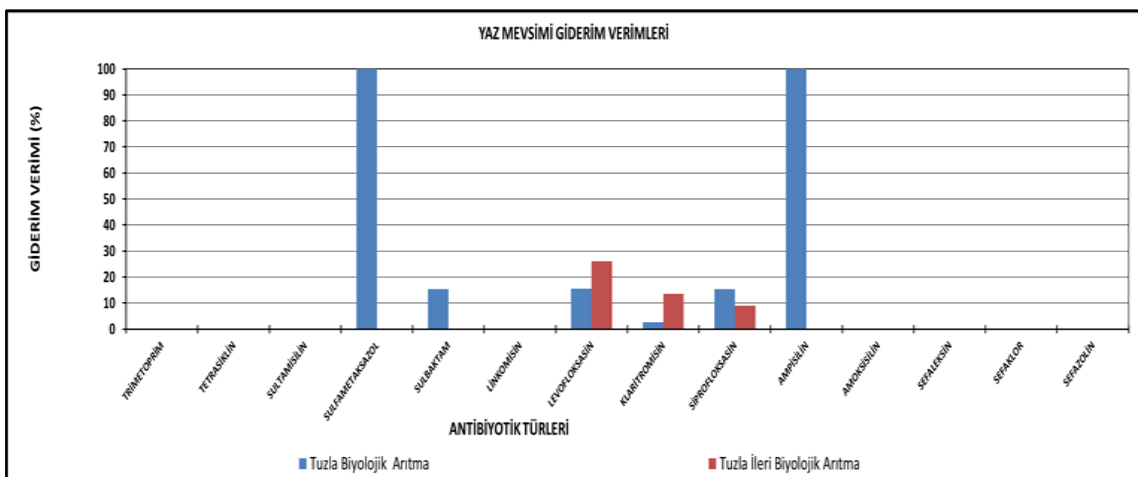
Şekil 4.4 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı İlkbahar mevsimi giderim verimleri

Çizelge 4.3'te 2015 yılı Yaz mevsimi arıtma tesislerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir.

Çizelge 4.3 2015 yılı Yaz mevsimi analiz sonuçları

Numune Adı	Tuzla Giriş	Tuzla Biyolojik Çıkış	Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	Paşaköy Giriş	Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış
Trimetoprim (µg/l)	Belirlenemedi	-	-	Belirlenemedi	-
Tetrasiklin (µg/l)	-	-	-	-	-
Sultamsilin (µg/l)	-	-	-	-	-
Sulfametaksazol (µg/l)	64,3	Belirlenemedi	Belirlenemedi	96,7	61,3
Sulbaktam (µg/l)	-	-	-	-	-
Linkomisin (µg/l)	-	-	-	-	-
Levofloksasin (µg/l)	79,8	67,4	49,9	Belirlenemedi	Belirlenemedi
Klaritromisin (µg/l)	482	469	405	716,5	197,5
Siprofloksasin (µg/l)	2380	2016	1833	Belirlenemedi	Belirlenemedi
Sefazolin (µg/l)	-	-	-	-	-
Amoksisilin (µg/l)	-	-	-	-	-
Ampisilin (µg/l)	7,2	-	-	-	-
Sefalekssin (µg/l)	-	-	-	-	-
Sefaklor (µg/l)	-	-	-	-	-

Şekil 4.5'te Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Yaz mevsimi antibiyotik giderim verimleri, Şekil 4.6'da ise Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Yaz mevsimi antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.



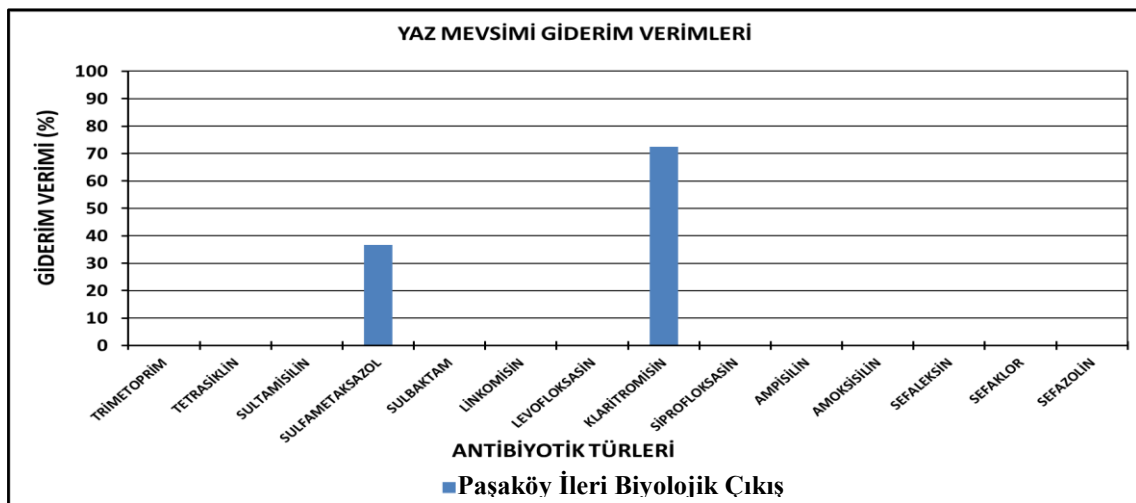
Şekil 4.5 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Yaz mevsimi giderim verimleri

Yaz mevsiminde antibiyotik kullanımı genellikle en az miktarlardadır, bu yüzden de Şekil 4.5' ten de anlaşılacağı gibi trimetoprim, tetrasiklin, sultamisilin, sulbaktam, linkomisin, sefazolin, amoksisilin, sefalekssin, sefaklor, antibiyotik etken maddeleri Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksularında tespit edilememiştir.

Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi biyolojik arıtma çıkış atıksuyunda sulfametaksazol, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin ve ampisilin antibiyotikleri için giderim verimleri sırası ile %100, %2,7, % 15,3 ve %100 olarak belirlenmiştir. Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi biyolojik arıtma çıkış atıksuyu ve ileri biyolojik atıksu çıkış atıksuyu arasında gerçekleşen giderim verimi yaz mevsimi için klaritromisin, siprofloksasin, ve levofloksasin için sırası ile; %13,6, %9, % 26 olarak belirlenmiştir. Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş atıksuyu ve ileri biyolojik arıtma çıkış atıksuyu arasında giderim verimi (tesisin antibiyotikler için toplam giderim verimi) yaz mevsimi sulfametaksazol, klaritromisin, siprofloksasin, levofloksasin ve ampisilin antibiyotikleri için; %100, %16, %23 ve %37,5 ve %100 olarak tespit edilmiştir.

2015 Yılı Yaz mevsiminde, trimetoprim, tetrasiklin, sultamisilin, sulbaktam, linkomisin, levofloksasin, siprofloksasin, ampisilin, amoksisilin, sefalekssin, sefaklor, sefazolin antibiyotik etken maddelerine Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksularında rastlanmamıştır (Şekil 4.6).

Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş atıksuyunda sadece sulfametaksazol ve klaritromisin antibiyotikleri tespit edilmiş olup, bu antibiyotiklerin tesiste giderim verimleri sırası ile; % 36,6 ve %72,4 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.6 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Yaz mevsimi giderim verimleri



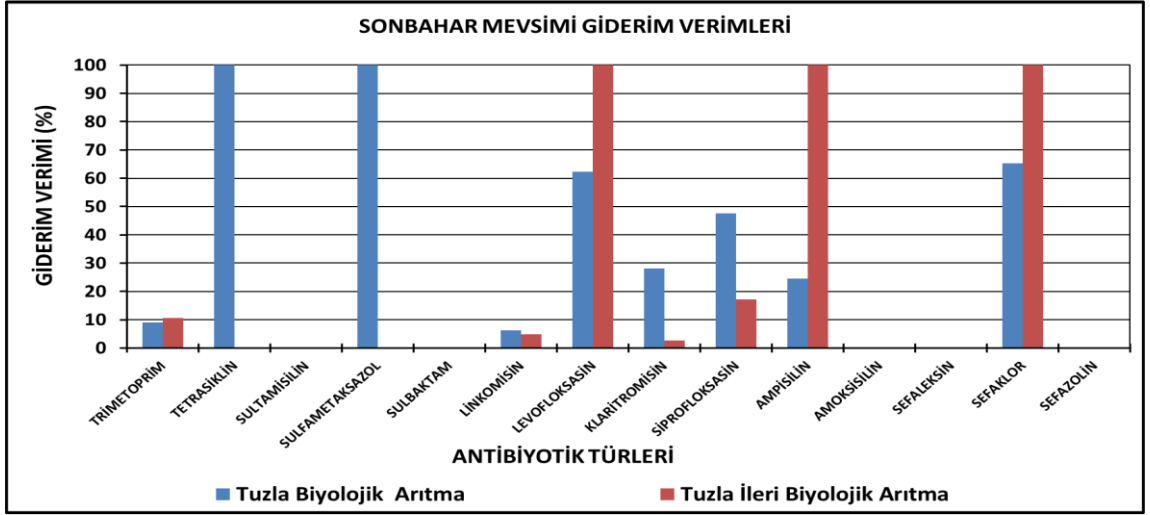
2015 yılı Sonbahar mevsiminde arıtma tesislerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları Çizelge 4.4'te verilmiştir.

Çizelge 4.4 2015 yılı Sonbahar mevsimi analiz sonuçları

Numune Adı	Tuzla Giriş	Tuzla Biyolojik Çıkış	Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	Paşaköy Giriş	Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış
Trimetoprim (µg/l)	52,6	47,3	42,3	46,2	27,3
Tetrasiklin (µg/l)	87,1	Belirlenemedi	-	301,6	144,5
Sultamsilin (µg/l)	-	-	-	173,7	-
Sulfametaksazol (µg/l)	62,3	-	-	86	37,7
Sulbaktam (µg/l)	-	-	-	-	-
Linkomisin (µg/l)	44,8	42	40	18,2	13,7
Levofloksasin (µg/l)	157,9	59,7	Belirlenemedi	278,8	218,8
Klaritromisin (µg/l)	1235,4	889,2	865,2	1730,3	960,3
Siprofloksasin (µg/l)	1850	925	766,7	2350	703,3
Sefazolin (µg/l)	-	-	-	-	-
Amoksisilin (µg/l)	Belirlenemedi	-	-	Belirlenemedi	Belirlenemedi
Ampisilin (µg/l)	24,8	18,7	-	-	-
Sefaleksim (µg/l)	-	-	-	-	-
Sefaklor (µg/l)	63,7	22,2	-	-	-

Şekil 4.7'de Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Sonbahar mevsimi biyolojik arıtma ve ileri biyolojik arıtma sonrası giderim verimleri gösterilmiştir.

2015 yılı Sonbahar mevsiminde Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş atıksuyundan alınan numuneler ile biyolojik arıtma çıkış suyundan alınan numunelerde antibiyotik giderim verimi; trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, ampisilin, ve sefaklor için sırasıyla; %9, %100, %100 %6,3, %62,2, %28, %47,6, %24,6 ve % 65,2 olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.7).

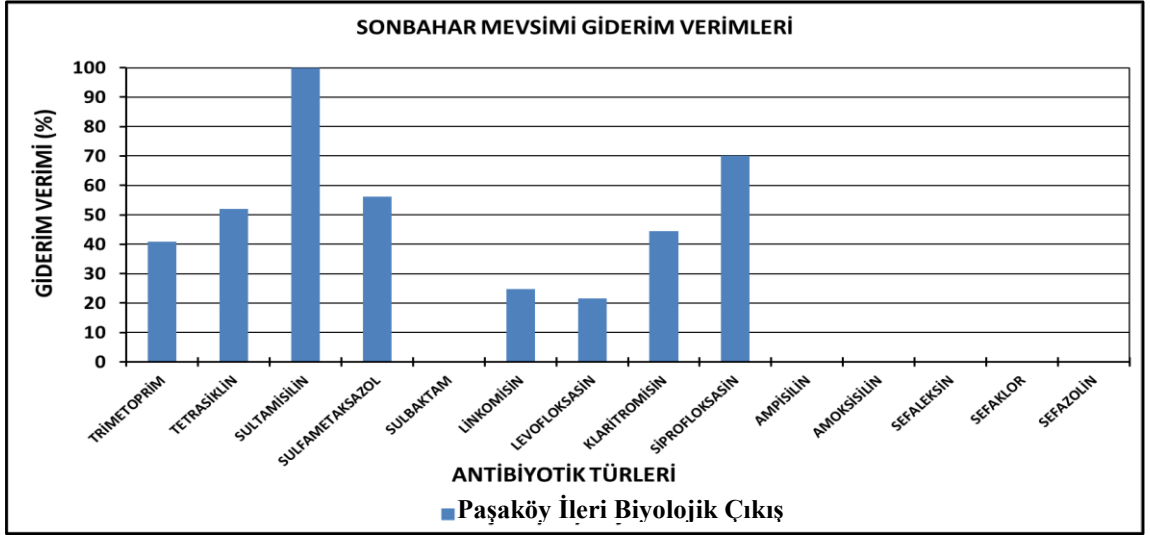


Şekil 4.7 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Sonbahar mevsimi giderim verimleri

Trimetoprim, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, ampisilin ve sefaklor için biyolojik arıtma çıkışı ile ileri biyolojik arıtma çıkışı arasındaki giderim verimleri sırası ile %10,6, %4,8, %100, %2,7, %17,2, %100 ve %100 olarak hesaplanmıştır. Tesiste antibiyotiklerin toplam giderim verimi trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, ampisilin, ve sefaklor için sırasıyla; %19,6, %100, %100, %10,7, %100, %30, %58,6, %48 ve %100 olarak belirlenmiştir. 2015 yılı Sonbahar Mevsiminde Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi atıksularında sultamisilin, sulbaktam, amoksisilin, sefaleksisin ve sefazolin antibiyotiklerine rastlanmamıştır.

Şekil 4.8'de Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 Yılı Sonbahar mevsimi antibiyotik giderim verimlerini göstermektedir.

Şekil 4.8'de de görüldüğü gibi 2015 Yılı Sonbahar mevsiminde Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi'nde sulbaktam, ampisilin, amoksisilin, sefaleksisin, sefaklor ve sefazolin antibiyotikleri mevcut değildir. Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi trimetoprim, tetrasiklin, sultamisilin, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, giderim verimleri sırası ile; %40,9, %52,1, %100, %56,2, %24,7, %21,6, %44,5 ve %70,1 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.8 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2015 yılı Sonbahar mevsimi giderim verimleri

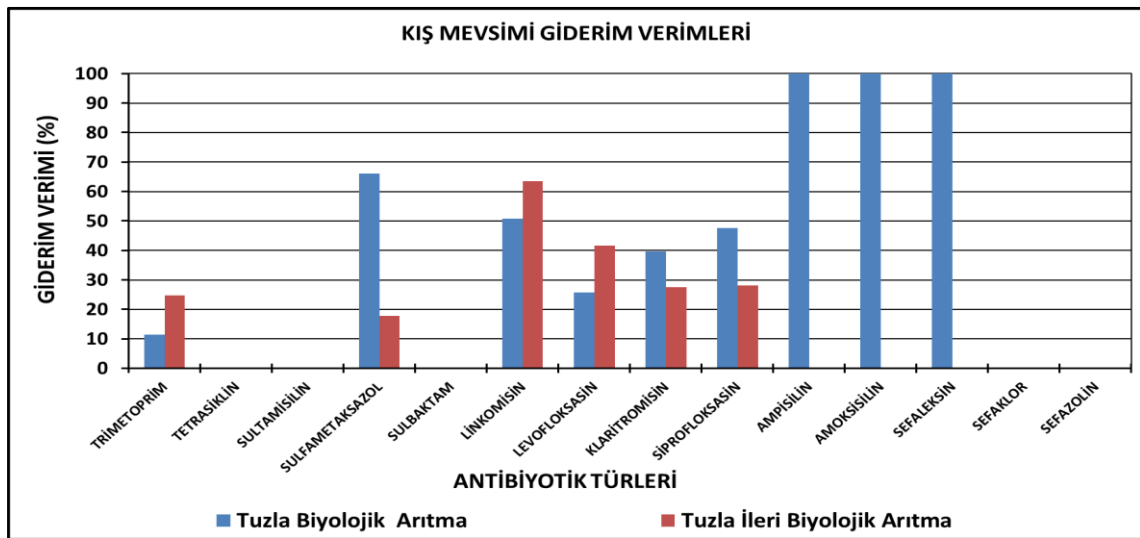
2016 yılı Kış mevsiminde arıtma tesislerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları Çizelge 4.5’de verilmiştir.

Çizelge 4.5 2016 yılı Kış mevsimi analiz sonuçları

Numune Adı	Tuzla Giriş	Tuzla Biyolojik Çıkış	Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	Paşaköy Giriş	Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış
Trimetoprim (µg/l)	69,6	61,6	46,4	61,9	56,3
Tetrasiklin (µg/l)	-	-	-	-	-
Sultamsilin (µg/l)	-	-	-	-	-
Sulfametaksazol (µg/l)	83,3	28,3	23,25	45,9	32,13
Sulbaktam (µg/l)	-	-	-	-	-
Linkomisin (µg/l)	65,9	32,9	12	32	20,48
Levofloksasin (µg/l)	256,5	190	110,7	118,5	90,25
Klaritromisin (µg/l)	1875	1133	820	1983	2046
Siprofloksasin (µg/l)	1441	755	543	1266	545
Sefazolin (µg/l)	-	-	-	-	-
Amoksisilin (µg/l)	3466	-	-	2933	-
Ampisilin (µg/l)	18,7	Belirlenemedi	-	Belirlenemedi	-
Sefaleksın (µg/l)	338	-	-	537,5	-
Sefaklor (µg/l)	-	-	-	-	-

Şekil 4.9' da Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı Kış mevsimi antibiyotik giderim verimleri, Şekil 4.10'da ise Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı Kış mevsimi antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.

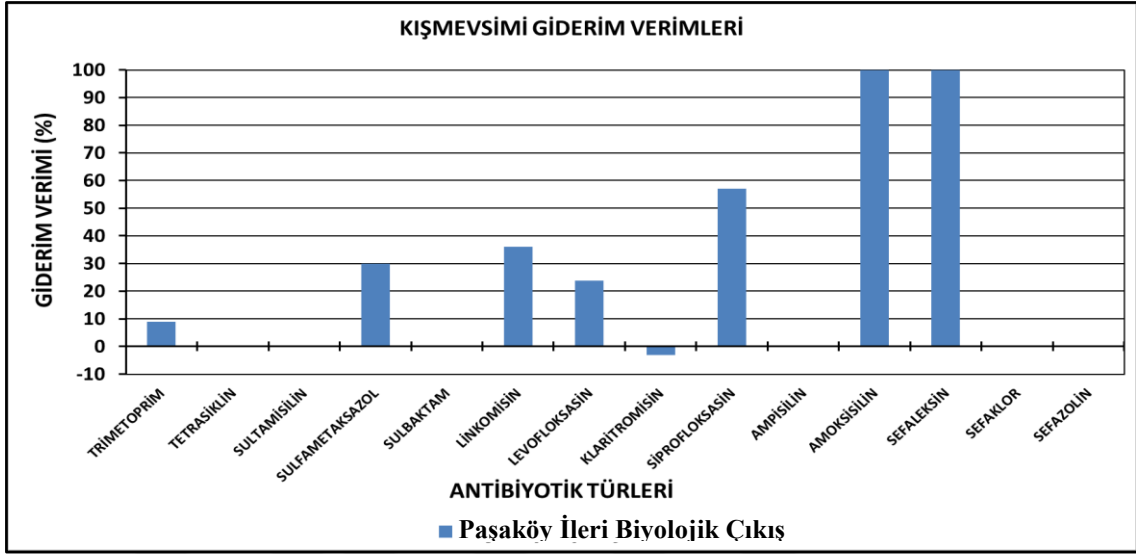
Şekil 4.9' dan anlaşılacağı gibi Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisinde 2016 yılı Kış mevsiminde tetrasiklin, sultamisilin, sulbaktam, sefazolin ve sefaklor antibiyotikleri tespit edilememiştir. Trimetoprim, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, ve sefalekssin kış mevsimi biyolojik arıtma çıkışı giderim verimleri sırasıyla; %11,5, %66, %50,1, %25,8, %39,6, %47,6, %100, %100, ve %100 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı mevsimde trimetoprim, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin antibiyotiklerinin ileri biyolojik arıtma net giderim verimleri sırasıyla; %24,7, % 17,8, %63,5, %41,7 %27,6 ve %28,1, olarak belirlenmiştir. Trimetoprim, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, ve sefalekssin antibiyotiklerinin tesiste toplam giderim verimi ise sırası ile; %33,3, %72, %81,8, %56,8, %56,3, %62,3, %100, %100 ve %100 şeklinde belirlenmiştir. Şekil 4.10 'da 2016 Yılı Kış mevsimi için Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi biyolojik arıtma sonrası antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.



Şekil 4.9 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı Kış mevsimi giderim verimleri

Şekil 4.10' dan görüldüğü gibi 2016 yılı Kış mevsiminde Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi'nde tetrasiklin, sultamisilin, sulbaktam, ampisilin, sefaklor ve sefazolin antibiyotikleri mevcut değildir. Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi

trimetoprim, sulfametaksazol, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin ve sefaleksinin giderim verimleri sırası ile; %9, %30, %32,8, %23,8, %3,2, %57, %100 ve %100 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.10 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı Kış mevsimi giderim verimleri

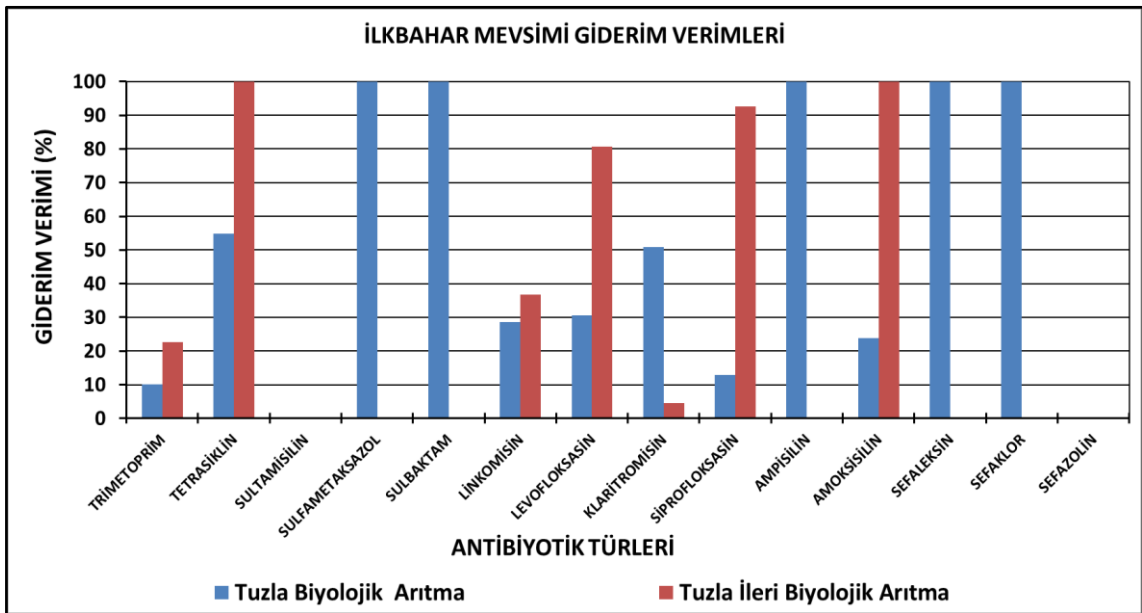
2016 Yılı İlkbahar mevsiminde arıtma tesislerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları Çizelge 4.6' da verilmiştir.

Çizelge 4.6 2016 Yılı İlkbahar mevsimi analiz sonuçları

Numune Adı	Tuzla Giriş	Tuzla Biyolojik Çıkış	Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	Paşaköy Giriş	Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış
Trimetoprim (µg/l)	66,6	59,9	46,3	28,5	23,3
Tetrasiklin (µg/l)	49,2	22,2	-	1320	-
Sultamsilin (µg/l)	-	-	-	-	-
Sulfametaksazol (µg/l)	38	-	-	22,5	24,75
Sulbaktam (µg/l)	172,9	-	-	-	-
Linkomisin (µg/l)	42	30	19	14,7	12,2
Levofloksasin (µg/l)	65,6	45,6	8,86	72,7	20,8
Klaritromisin (µg/l)	1833	925	883	991	1016
Siprofloksasin (µg/l)	793	691	50,9	612	355
Sefazolin (µg/l)	-	-	-	-	-
Amoksisilin (µg/l)	3432	2613	-	2964	-
Ampisilin (µg/l)	166	-	-	149,4	-
Sefaleksinin (µg/l)	196	-	-	418	-
Sefaklor (µg/l)	120	-	-	163	-

Şekil 4.11'de Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı ilkbahar mevsimi antibiyotik giderim verimleri, Şekil 4.12'de ise Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı ilkbahar mevsimi antibiyotik giderim verimleri gösterilmiştir.

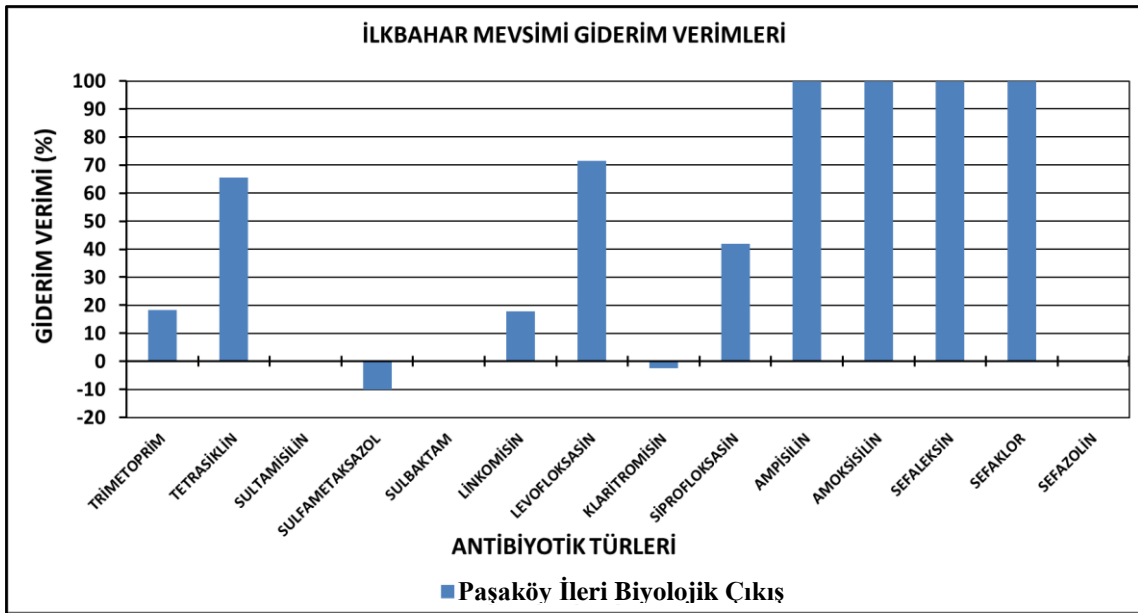
Şekil 4.11'den görüldüğü gibi Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisinde 2016 yılı ilkbahar mevsimi için trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, sulbaktam, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, sefalekssin ve sefaklor için sırasıyla; %10,1, %54,9, %100, %100, %28,6, %30,5, %50,9, %12,9, %23,9, %100, %100 ve %100 olarak biyolojik arıtma çıkışında tespit edilmiştir. Yine aynı antibiyotiklerin ileri biyolojik arıtma net giderim verimleri trimetoprim, tetrasiklin, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin ve amoksisilin için sırasıyla; %22,7, %100, %36,7, %80,6, %4,5, %92,6 ve %100 olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklerin tesiste toplam giderim verimi ise trimetoprim, tetrasiklin, sulfametaksazol, sulbaktam, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin sefalekssin ve sefaklor için sırası ile; %30,5, %100, %100, %100, %54,8, %86,5, %53,1, %93,6, %100, %100, %100 ve %100 şeklinde belirlenmiştir. 2016 yılı ilkbahar mevsiminde Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi girişinde sultamisilin ve sefazolin antibiyotiklerine rastlanmamıştır.



Şekil 4.11 Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı ilkbahar mevsimi giderim verimleri

Şekil 4.12' de Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı ilkbahar mevsimi antibiyotik giderim verimleri verilmiştir. 2016 yılı ilkbahar mevsiminde Paşaköy İleri

Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksuyunda sultamisilin, sulbaktam, sefazolin ve sulfametaksazol antibiyotikleri tespit edilememiştir. Trimetoprim, tetrasiklin, linkomisin, levofloksasin, klaritromisin, siprofloksasin, amoksisilin, ampisilin, sefaleksisin ve sefakor antibiyotik etken maddelerinin 2016 yılı ilkbahar mevsimi Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi giderim verimleri sırası ile; %18,2, %65,6, %-10, %17, %71,4, %-2,5 %42, %100, %100, %100, ve %100 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.12 Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi 2016 yılı ilkbahar mevsimi giderim verimleri

Gerçekleştirilen arıtma tesisi konsantrasyon izleme çalışmalarında hastalıkların yoğun yaşandığı mevsimlerde antibiyotik tüketiminin artmasına bağlı olarak arıtma tesislerinde antibiyotik çeşitliliği ve konsantrasyonu artmış olup, antibiyotik tüketiminin en az olduğu yaz mevsiminde atıksu arıtma tesislerinde antibiyotik konsantrasyonları oldukça düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Tez çalışması kapsamında izlenen antibiyotiklerin büyük çoğunluğu Yaz mevsiminde alınan atıksu örneklerinde tespit edilememiştir.

Aynı mevsimlerde aynı antibiyotikler için antibiyotik giderimlerinin arıtma tesislerine bağlı olarak değişkenlik göstermesi, arıtma tesisi işletme koşullarının antibiyotiklerin giderilmesi için oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.7'de 1,5 yıl süren Paşaköy İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi ve Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesisi'nde gerçekleştirilen mevsimsel antibiyotik konsantrasyon izleme sonuçları verilmiştir.

Çizelge 4.7 Tez kapsamında belirlenen antibiyotiklerin Paşaköy ve Tuzla İleri Biyolojik Atıksu Arıtma Tesislerinde belirlenen konsantrasyonları

Numune Adı		Mevsimler	Trimetoprim (µg/l)	Tetrasiklin (µg/l)	Sultamsilin (µg/l)	Sulfametaksazol (µg/l)	Sulbaktam (µg/l)	Linkomisin (µg/l)	Levofloksasin (µg/l)	Klaritromisin (µg/l)	Siprofloksasin (µg/l)	Sefazolin (µg/l)	Amoksisilin (µg/l)	Ampisilin (µg/l)	Sefaleksim (µg/l)	Sefaktor (µg/l)	
Tuzla Giriş	2015	Kış	192,6	<LOD	<LOD	-	-	101	679,3	2094	2396	-	399	94	285,7	-	
		İlkbahar	521,6	2941	<LOD	473,3	180	93,8	1795	1791	1392	317	-	94	-	-	-
		Yaz	<LOD	-	-	64,3	-	-	79,8	482	2380	-	-	7,2	-	-	-
		Sonbahar	52,6	87,1	-	62,3	-	44,8	157,9	1235	1850	-	<LOD	24,8	-	63,7	-
	2016	Kış	69,6	-	-	83,3	-	65,9	256,5	1875	1441	-	3466	18,7	338	-	-
		İlkbahar	66,6	49,2	-	38	173	42	65,6	1833	793	-	3432	166	196	120	-
Tuzla Biyolojik Çıkış	2015	Kış	115,2	-	-	-	-	92,2	156,8	1698	1165	-	-	-	186,7	-	
		İlkbahar	28,2	<LOD	-	54,3	-	-	-	271,5	440	-	-	-	-	-	-
		Yaz	-	-	-	<LOD	-	-	67,4	469	2016	-	-	-	-	-	-
		Sonbahar	47,3	<LOD	-	-	-	42	59,7	889,2	925	-	-	18,7	-	22,2	-
	2016	Kış	61,6	-	-	28,3	-	32,9	190	1133	755	-	-	<LOD	-	-	-
		İlkbahar	59,9	22,2	-	-	-	30	45,6	925	691	-	2613	-	-	-	-
Tuzla İleri Biyolojik Çıkış	2015	Kış	92,6	-	-	-	-	57,2	142	1095	950	-	-	-	-	-	
		İlkbahar	<LOD	<LOD	-	22,3	-	-	<LOD	271,5	106	-	-	-	-	-	-
		Yaz	-	-	-	<LOD	-	-	49,9	405	1833	-	-	-	-	-	-
		Sonbahar	42,3	-	-	-	-	40	<LOD	865,2	766,7	-	-	-	-	-	-
	2016	Kış	46,4	-	-	23,25	-	12	110,7	820	543	-	-	-	-	-	-
		İlkbahar	46,3	-	-	-	-	19	8,86	883	50,9	-	-	-	-	-	-
Paşaköy Giriş	2015	Kış	86,7	1320	<LOD	49	-	37,7	437	1881	2513	-	1346	41	535,8	-	
		İlkbahar	497,9	1525	<LOD	322,3	736	209	1247	1237	1500	377,3	-	237	418	575	-
		Yaz	<LOD	-	-	96,7	-	-	<LOD	716,5	<LOD	-	-	-	-	-	-
		Sonbahar	46,2	301,6	173,7	86	-	18,2	278,8	1730	2350	-	<LOD	-	-	-	-
	2016	Kış	61,9	-	-	45,9	-	32	118,5	1983	1266	-	2933	<LOD	537,5	-	-
		İlkbahar	28,5	1320	-	22,5	-	14,7	72,7	991	612	-	2964	149,4	418	163	-
Paşaköy İleri Biyolojik Çıkış	2015	Kış	69,3	-	-	20,6	-	27,9	71,25	1135	838,3	-	-	-	-	-	
		İlkbahar	81,7	<LOD	-	161,3	-	26,9	249	302,8	433,3	114,8	-	<LOD	-	-	-
		Yaz	-	-	-	61,3	-	-	<LOD	197,5	<LOD	-	-	-	-	-	-
		Sonbahar	27,3	144,5	-	37,7	-	13,7	218,8	960,3	703,3	-	<LOD	-	-	-	-
	2016	Kış	56,3	-	-	32,13	-	20,5	90,25	2046	545	-	-	-	-	-	-
		İlkbahar	23,3	-	-	24,75	-	12,2	20,8	1016	355	-	-	-	-	-	-

“- ” numunede mevcut değildir, “<LOD” dedeksiyon limitinin altındadır.

Birçok araştırmacı, atıksu arıtma tesislerinde, ilaç ve kişisel bakım ürünleri için arıtma verimliliğinin negatif değerler aldığını bildirmiştir [256, 257, 258]. Yani bazı maddelerin arıtma tesisi çıkış konsantrasyonları giriş konsantrasyonlarından yüksek çıkmıştır. Bu da, arıtma tesisi girişindeki bazı maddelerin, insan metabolitleri ve/veya dönüşüm ürünleri biyolojik arıtma sırasında enzimatik reaksiyonlar sonucu tekrar ana bileşiklerine dönüşmesinden kaynaklanmaktadır [105, 116, 259]. Ek olarak, bazı farmasötikler dışkı ile atılmakta, biyolojik arıtma boyunca dışkıdaki farmasötikler serbest kalmakta ve çıkış konsantrasyonunun artmasına sebep olmaktadır [105, 260, 261]. Negatif giderim verimi örnekleme dönemindeki günlük konsantrasyon dalgalanmalarından ve moleküllerin çamurdan desorpsiyonu sonucu askıda partiküler madde haline geçmesinden



kaynaklandığı belirtilmektedir [105, 260, 261]. Ayrıca arıtma tesisi çıkışında yüksek konsantrasyonun tespit edilmesi, arıtma tesisi boyunca su hareketliliğindeki gecikmeden de kaynaklanabilmekte; çünkü giriş ve çıkış numunelerindeki su örneklerinin aynı suyu temsil etmeyebileceği de belirtilmektedir [262].

Ülkemizde en çok kullanılan ve betalaktam grubundan olan amoksisilin ve sefalekslin, atıksu arıtma tesislerinde yüksek konsantrasyonlarda tespit edilememiştir. Betalaktam grubunun diğer üyeleri olan; ampisilin, sefazolin, sefaklor, sultamisilin ve sulbaktam arıtma tesisi giriş atıksuyunda mevcut olsalar dahi arıtma tesisi çıkışında genellikle tespit edilememişlerdir. Bu durumda betalaktam antibiyotiklerinin kanalizasyonlarda ve atıksu arıtma tesislerinde biyobozunuma uğrayarak, varsa ilgili metabolitlerine dönüştüğü düşünülebilir. Yüksek tüketimlerine karşın, penisilin ve tetrasiklin ailelerine ait bileşikler, muhtemelen kimyasal istikrarsızlıklarından dolayı ne analiz atıksuyunda ne de nehir sularında yüksek miktarda tespit edilememiştir [263].

Birçok hastalık için, betalaktam genellikle en çok reçete edilen ve kullanılan antibiyotiklerden olmasına rağmen, arıtılmış atıksu numunelerinde çok fazla tespit edilmediği veya düşük konsantrasyonlarda tespit edildiği bildirilmiştir [107, 108, 109, 110, 111]. Betalaktam antibiyotiklerinin bazı kanalizasyon sularında diğer antibiyotiklere göre oldukça yüksek konsantrasyonda olmasına karşın, biyolojik süreçler sırasında konsantrasyonlarda önemli ölçüde azalma görülmektedir [110]. Yapılan bir çalışmada atıksu arıtma tesisi giriş suyunda bulunan beş betalaktamın analizine göre, 72 giriş suyu numunesinin üçünde (20 ng/L'den az konsantrasyonlarda) kloksasilin ve oksasilin gözlenirken, bu b-laktamların hiçbiri çıkış suyu örneklerinde tespit edilememiştir [4]. Avustralya'daki konvansiyonel atıksu arıtma prosesleri aracılığıyla sefalekslinin 2000 ng/L'den 78 ng/L'ye kadar önemli oranda uzaklaştırıldığı (> % 96) bildirilmiştir [111]. Benzer şekilde, Morse ve Jackson [112], betalaktam ilaçlarını temsilen amoksisilinin mikrobiyal parçalanmaya karşı oldukça hassas olduğunu ve bu nedenle biyolojik arıtma sistemlerinden sonra önemli bir konsantrasyonda bulunma ihtimali bulunmadığını savunmuştur.

Tez çalışması kapsamında izlenen tetrasiklin grubu üyesi olan tetrasiklin etken maddesinin de tüm mevsimlerde arıtma tesisi girişinde tespit edilmesi ve arıtma tesisinde belirlenememesi bu antibiyotiğinin de yüksek biyobozunurluğa sahip olduğunu düşündürmektedir. Geleneksel ikincil arıtma sırasında tetrasiklin için >% 68

giderim verimi bildirilmiştir [52]. ABD'de klorotetrasiklin ve doksisisiklin için ikincil arıtma ve klorlama sonrası sırasıyla %78 ve %67 giderim verimleri bildirilmiştir [37]. Tetrasiklinlerin giderimi, aktif çamur prosesindeki hidrolik bekletme süresi değişimlerinden önemli ölçüde etkilenmemektedir [133]. Fakat araştırmacılar SRT'nin 10 günden 3 güne düşürülmesiyle giderim veriminde belirgin bir azalma olduğunu bildirmiş, bu yüzden de, giderimin etkin mekanizmanın katılarına adsorpsiyon olduğunu belirtmişlerdir. pH ve sıcaklığın tetrasiklinlerin hidrolizleri üzerinde etkili olduğu [136] ve özellikle sıcaklıkların yaygın olarak 35° C'nin üstünde olduğu durumlarda bu kimyasalların bozunmasının arttığı düşünülmektedir.

Florokinolon grubundan olan siprofloksasin ve levofloksasin antibiyotiklerinin genellikle biyolojik arıtma çıkışında da, ileri biyolojik arıtma çıkışında daha giderildiği gözlemlenmiştir. Muhtemelen bu antibiyotik grubunun gideriminde biyolojik arıtmadan ziyade fiziksel arıtma daha önemli bir role sahiptir. İsveç'te atıksu arıtımı sırasında sulu fazdan florokinolonların uzaklaştırma verimleri, norfloksasin için %80 ve siprofloksasin için %78 olarak bildirilmiştir. Kum filtrasyonu / demirli çökelme, yaklaşık olarak % 55 – 58 arıtıma ulaşırken aktif çamur prosesi aracılığı ile sırasıyla, % 34 ve % 44 oranında norfloksasin ve siprofloksasin giderimi sağlanmıştır [137]. Daha sonra yapılan bir çalışmada aktif çamur arıtımı ve ardından kimyasal pıhtılaşma / flokülasyon uygulandığında siprofloksasin (% 90), oksfloksasin (% 56) ve norfloksasin (% 70) arıtımı bildirilmiştir [264]. Florokinolonların en etkin uzaklaştırma mekanizması birçok araştırmacı tarafından bildirildiği üzere, biyolojik bozunmadan ziyade çamur ve / veya floklara adsorpsiyon yoluyla gerçekleşmektedir [137, 139, 141, 264].

Sulfanomid grubu üyesi sulfametazazolün giderimi mevsimlere ve arıtma tesisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sulfametaksazolün atıksu arıtma tesisinde gideriminin %100 ile %-10 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Sulfametaksazol muhtemelen pH, sıcaklık, arıtma tesisi işletme koşullarından (HRT, SRT gibi) etkilenmektedir. Sülfonamidler kullanım sırasında tamamen metabolize edilmez ve idrar yoluyla kanalizasyona kısmen değişmemiş ana bileşikler ve kısmen metabolitler olarak aktarılırlar [107, 113]. Kanalizasyona giren sülfonamidlerin başlıca metabolitleri biyolojik olarak inaktif N4 asetillenmiş ürünler olup, atıksu arıtımı sırasında aktif ana bileşiklere dönüştükleri bildirilmiştir [113]. Bu olgu, bazı sülfonamidlerin, özellikle sülfametoksazolün, biyolojik atıksu arıtımı sırasında negatif giderimlerine yol

açabilmektedir [52, 114]. Sülfametoksazol, kanalizasyonlarda en sık tespit edilen sülfonamidler arasındadır [37, 114, 115, 116, 265]. Ancak, bu ilacın, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış sularındaki konsantrasyonları, antibiyotik tüketim biçimine ve kullanılan atıksu arıtma yöntemlerinin türüne bağlı olarak önemli derecede farklılık göstermektedir [14]. Sülfonamidler, tipik atıksu arıtma tesisi işletme koşulları altında (pH 7-8) nötr veya negatif yüklü olduklarından [123]. anyonik bölgelerle veya metal kompleks oluşturma ile katyon değişimi yoluyla biyokütleyle bağlanmasının da en düşük seviyede olması beklenmektedir.

Bu çalışmada makrolid grubu antibiyotiklerinden mevsimsel olarak izlenen klaritromisin, trimetoprim grubundan trimetoprimin, ve linkosamid grubu üyesi olan linkomisin her iki atıksu arıtma tesisinde de giderimlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Muhtemelen bu antibiyotiklerin floklara bağlanma kabiliyetleri düşük seviyelerde gerçekleşmekte, biyolojik arıtmada rol alan mikroorganizmaları da inhibe ederek, giderimleri arıtma tesislerinde tamamlanamamaktadır.

Makrolid antibiyotiklerin arıtımı çoğunlukla konvansiyonel atıksu arıtma tesislerinde tamamlanamadığı bildirilmiştir [129]. Japonya'daki üç konvansiyonel atıksu arıtma tesisinde Klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid antibiyotikler için yaklaşık ortalama % 50 uzaklaştırma oranı bildirilmiştir [130]. Hirsch vd. [107] Almanya'da araştırmada incelenen tüm AAT çıkışında 100 ng L/1'dan fazla makrolid konsantrasyonu bulunduğu sonucuna varmıştır. 24 saatlik bileşik örnekler kullanılarak yapılan çalışmalar, makrolidlerin konvansiyonel aktif çamur arıtımı ile uzaklaştırılmasının % 80 ila % 44 arasında değiştiğini ortaya koymuştur [114, 131]. Makrolidlerin negatif gideriminin ayrışabilir metabolitlerin varlığından ziyade, daha çok biyolojik arıtım sırasında vücuttan atılmış safra ve dışkı kaynaklı bileşiklerin ortamda bulunması yüzünden gerçekleştiği ileri sürülmüştür [114].

Trimetoprimin, ABD [52], Hırvatistan [148] ve Meksika [83] dahil olmak üzere birçok ülkenin ham atıksuyunda görüldüğü bildirilmiştir. Trimetoprimin tıbbi uygulamalarda sulfametaksazol ile 1:5 oranında kullanıldığından dolayı trimetoprimle aynı oranda atıksularda bulunmaktadır [113]. Perez vd. [145], bir atıksu arıtma tesisi giriş suyundaki trimetoprim konsantrasyonunun, tipik ilaç oranı ile nispeten uyumlu olan sülfametoksazol konsantrasyonundan dört kat daha düşük bulunduğunu bildirmiştir. Konvansiyonel biyolojik atıksu arıtımı sırasında trimetoprimin giderilme oranının

önemli farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir ancak çoğunlukla arıtım tamamlanamamıştır [83, 114, 115, 147, 148]. Birincil ve ikincil arıtma sırasında trimetoprimin sadece az miktarda giderildiği bildirilmiştir [113, 145].

Muller vd. [266] Avrupa'da en çok reçetelenen antibiyotiklerin betalaktamlar, linkosamidler ve makrolidler olduğunu belirtmişlerdir. Fakat günümüze kadar yapılan araştırmalarda linkosamidlerin arıtma tesisinde gideriminin izlenmesine ve tespit edilmesine yönelik çalışma literatürde mevcut değildir.

#### **4.1.2 Antibiyotiklerin Hastane Kanalizasyonunda Mevsimsel Olarak Tespiti**

1 yıl boyunca 3 ayda bir, Kış mevsimi için Şubat ayının son haftası, İlkbahar mevsimi için Mayıs ayının son haftası, Yaz mevsimi için Ağustos ayının son haftası ve Sonbahar mevsimi için Kasım ayının son haftası olmak üzere; İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi Kanalından anlık olarak alınan numunelerde antibiyotik konsantrasyonları tespit edilmiştir. Çizelge 4.8' de Çapa Tıp Fakültesi hastanesi kanalında mevsimsel olarak tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir.

Çizelge 4.8' den görüldüğü gibi mevsimsel olarak antibiyotik konsantrasyonları insanların kullanımına bağlı olarak değişmektedir. Sonbahar mevsimi ve kış mevsiminde antibiyotik konsantrasyonları insanlardaki çeşitli hastalıklar sonucu antibiyotik kullanım artışına bağlı olarak artmaktadır. Ülkemizde en çok kullanılan antibiyotik grubu olan betalaktam antibiyotikleri amoksisilin, ampisilin, sefalekssin, sefazolin, sefaklor, sultamisilin antibiyotikleri çabuk biyobozunumları dolayısı ile arıtma tesisi giriş ve çıkışlarında belirlenemese de hastane kanalından alınan su örneklerinde biyobozunuma uğramadıklarından dolayı oldukça yüksek miktarlarda tespit edilmişlerdir.

Çizelge 4.8 İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi kanalından mevsimsel olarak alınan numunelerdeki antibiyotik miktarları

Antibiyotik İsmi	Kış (ng/l)	İlkbahar ( ng/l)	Yaz (ng/l)	Sonbahar (ng/l)
Amoksisilin	14780	<LOD	<LOD	1200
Ampisilin	1980	92	938,7	4375,6
Sefaleksim	<LOD	<LOD	<LOD	640,8
Sefazolin	1356	179,4	<LOD	331
Sefaklor	4191	<LOD	<LOD	5791,3
Sultamisilin	<LOD	126	<LOD	174,6
Sulbaktam	5376	553,9	4343	10530
Sulfametaksazol	72,3	13,3	92,3	322,3
Siprofloksasin	4678,3	1000	2200	6766,7
Levofloksasin	441,75	49,8	149,6	241,9
Linkomisin	166,4	11,3	<LOD	67
Klaritromisin	3847,7	73,8	182,8	1237,3
Tetrasiklin	<LOD	49,8	<LOD	<LOD
Trimetoprim	342	11,2	319,9	738

“<LOD” dedeksiyon limitinin altındadır.

Gros vd. [268], hastane kanalizasyonundan alınan örneklerde linkomisinin 3-11368 ng/L konsantrasyonlarında değiştiğini bildirmiştir.

Mozaz vd., [269], 3 farklı dönem aldıkları hastane kanalizasyonunda siprofloksasini 8373 ng/L, 8305 ng/L, 13780 ng/L; sefazolini 83,4 ng/L, 44,6 ng/L, <LOD; azitromisin 20,1 ng/L, 59,9 ng/L, 59,9 ng/L; klaritromisini 167,3 ng/L, 941,1 ng/L, <LOD; sulfametaksazolü 751,7 ng/L, 190,2 ng/L, 4817 ng/L; trimetoprimi 594,3 ng/L, 136,3 ng/L, 3,8 ng/L olarak tespit etmişlerdir.

Anlık olarak hastane kanalından alınan numunelerde genel olarak antibiyotik konsantrasyonları oldukça yüksek seviyelerde tespit edilmiş olup, hastanelerin atıksu arıtma tesislerine yüksek miktarda antibiyotik yükü verdiği söylenebilir.

#### 4.2 Antibiyotik Gideriminin Nanofiltrasyon Membranları ile Gideriminin Araştırılması

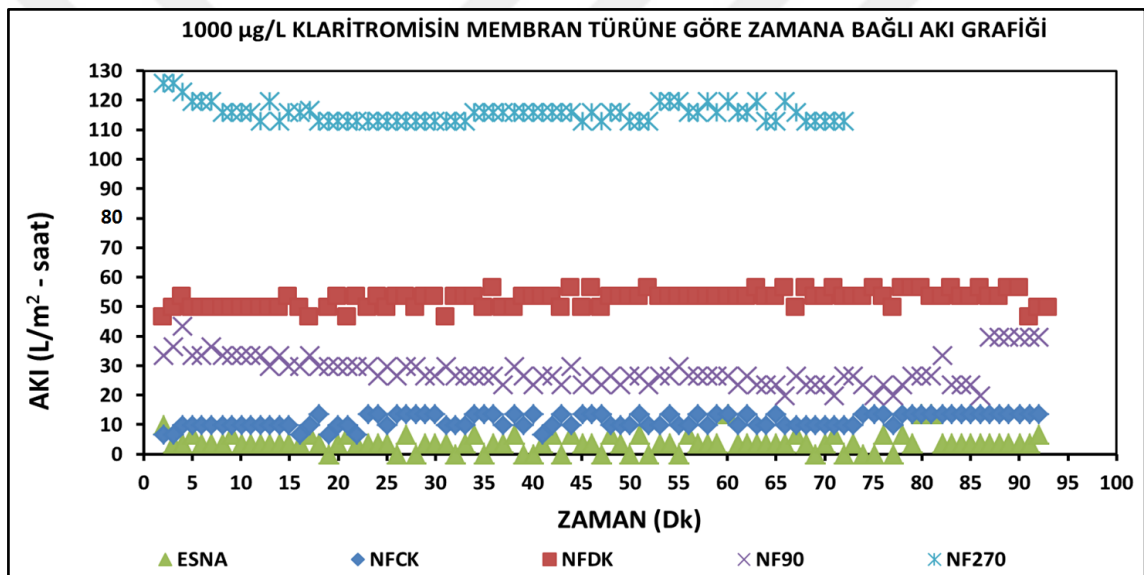
Arıtma tesisi çıkış sularında tespit edilen 5 farklı antibiyotik etken maddesi (klaritromisin, linkomisin, levofloksasin, siprofloksasin ve trimetoprim) Bölüm 3.12’de de açıklandığı gibi 2 farklı konsantrasyonda, 250 µg/L ve 1000 µg/L olmak üzere, ultrasafsu ile hazırlanmıştır. Membranların akı performansı dakikada 1 olmak üzere 90

dakika boyunca, membranların giderim verimleri ise 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda 1ml çıkış suyu örneğinde antibiyotik etken maddesi tespiti yapılarak belirlenmiştir. Ayrıca nanofiltrasyon prosesi sonunda membran süzöntü suyunda ve konsantresinde Toplam Organik Karbon analizi yapılmıştır.

#### 4.2.1 1000µg/L Konsantrasyon için Akı Grafikleri

Gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda 90 dakika boyunca akı ölçümü yapılmış ve ölçüm sonuçları (1000 µg/L konsantrasyon için) kirleticiye göre akı performansı Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17’de verilmiştir.

##### 4.2.1.1 Klaritromisin için Akı- Zaman Grafiği



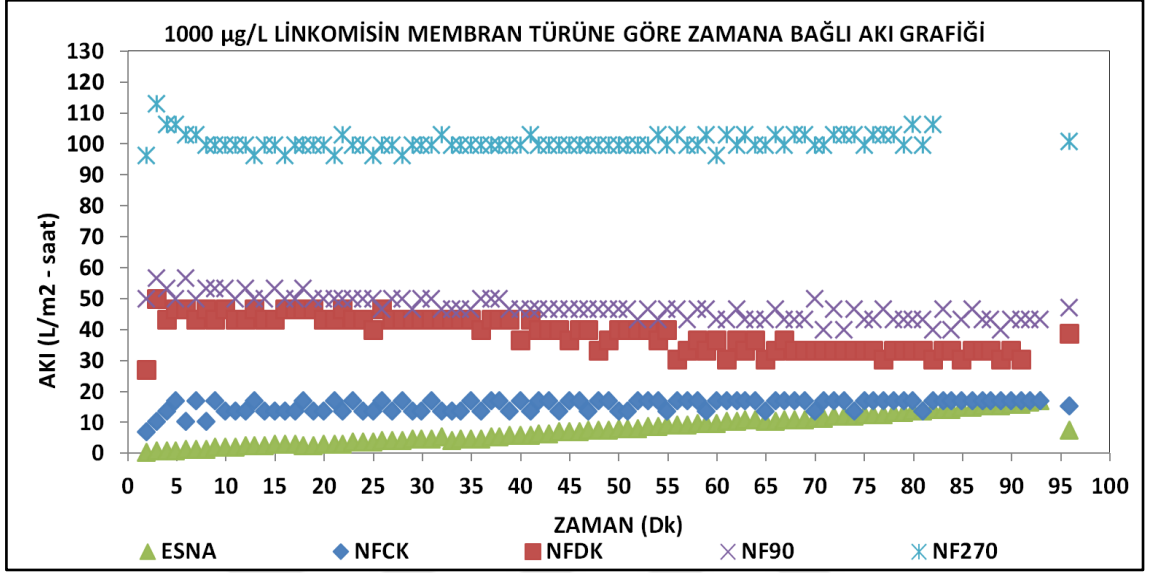
Şekil 4.13 Klaritromisin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı zaman grafiği

Beş farklı membran türüne göre klaritromisin antibiyotiği için maksimum akı NF270 membranında gerçekleşmiştir, NF270 membranının deney süresi boyunca elde edilen ölçümler sonucunda ortalama akısı 115,54 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir. Klaritromisin antibiyotiği için NFDK, NF90, NFCK ve ESNA membranları için deney süresince yapılan ölçümler sonucunda ortalama akı, 52,32 L/m<sup>2</sup>.saat; 28,09 L/m<sup>2</sup>.saat; 4,72 L/m<sup>2</sup>.saat ve 4,72 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir.

##### 4.2.1.2 Linkomisin için Akı- Zaman Grafiği

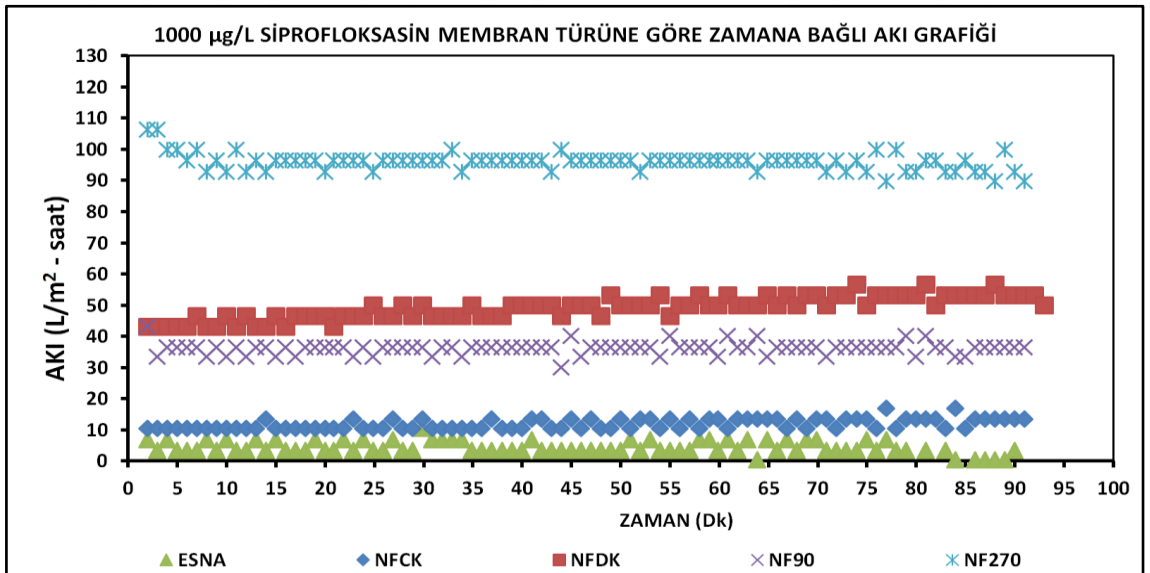
Linkomisin antibiyotiği için, 5 farklı membran türüne göre yapılan deneylerde maksimum akı NF270 membranında gerçekleşmiş olup, deney süresince yapılan

ölçümlerde NF270 membranının ortalama akısı  $100,45 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$  olarak ölçülmüştür. NF 90 membranının deneylerde ortalama akısı,  $46,74 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$ ; NFDK membranında  $38,46 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$ ; NFCK membranında  $15,10 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$ ; son olarak ESNA membranında  $7,46 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$  olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.14 Linkomisin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı zaman grafiği

#### 4.2.1.3 Siprofloksasin için Akı-Zaman Grafiği

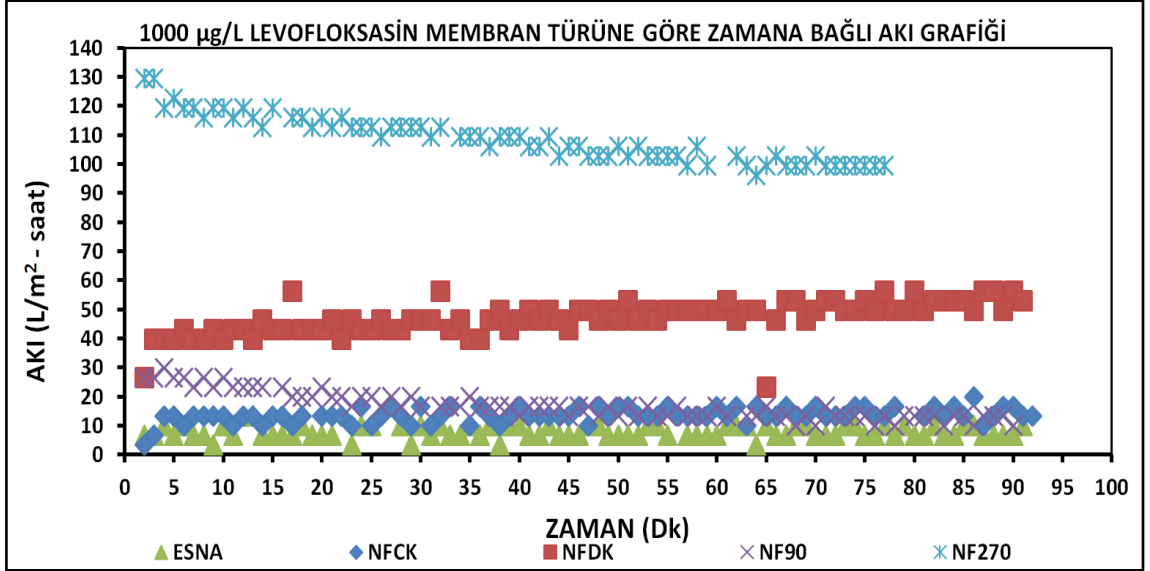


Şekil 4.15 Siprofloksasin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı grafiği

Siprofloksasin antibiyotiği için yapılan deneyler sonucunda  $95,75 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$  ile en yüksek ortalama akı NF 270 membranında tespit edilirken; en düşük ortalama akı ESNA membranında  $4,21 \text{ L/m}^2 \cdot \text{saat}$  olarak ölçülmüştür. Yapılan deneysel ölçümler sonucunda

NF90, NFDK, NFCK membranlarında ortalama akı değerleri sırasıyla 36,03/m<sup>2</sup>.saat, 49,09/m<sup>2</sup>.saat, 11,46 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir.

#### 4.2.1.4 Levofloksasin için Akı- Zaman Grafiği



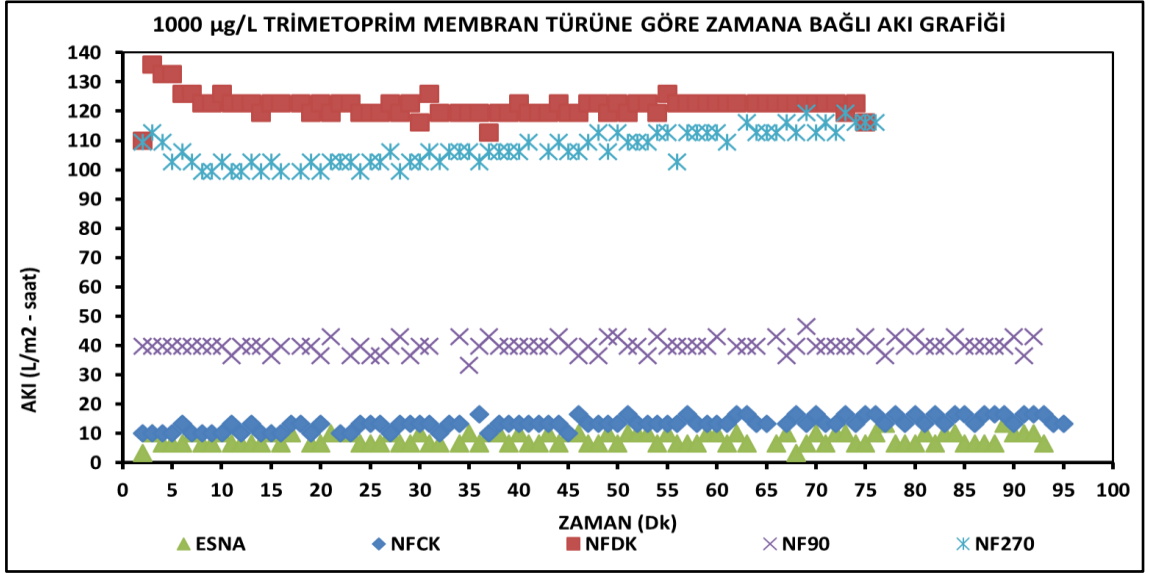
Şekil 4.16 Levofloksasin antibiyotiğinin farklı membranlara göre akı grafiği

Levofloksasin antibiyotiği için 5 farklı membran türüne göre gerçekleştirilen deneylerde NF270 membranında en yüksek akı değerleri gözlemlenirken, en düşük akı ESNA membranında tespit edilmiş olup, bu değerler sırasıyla 108,68 L/m<sup>2</sup>.saat ve 7,40 L/m<sup>2</sup>.saat'dır. NFDK, NF90 ve NFCK membranlarında deneysel ölçümler sonucunda ortalama akı değerleri sırasıyla 41,16 L/m<sup>2</sup>.saat 16,73 L/m<sup>2</sup>.saat ve 13,53 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir.

#### 4.2.1.5 Trimetoprim için Akı- Zaman Grafiği

Trimetoprim antibiyotiğinde deneysel ölçümler sonucunda en yüksek akı performansı NFDK membranında gerçekleşmiş olup, deney süresi boyunca yapılan ölçümler sonucunda ortalama akı 120,74L/m<sup>2</sup>.saat, bu membranı 2. yüksek akı performansı ile NF270 membranı izlemiştir ve ortalama akı 97,04 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir. Trimetoprim antibiyotiği için en düşük akı ortalaması ESNA membranında 8,04 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir. NF 90 ve NFCK membranlarında deneysel ölçümler sonucunda ölçülen akı değerleri sırasıyla 39,91 L/m<sup>2</sup>.saat ve 13,08 L/m<sup>2</sup>.saat'tır.



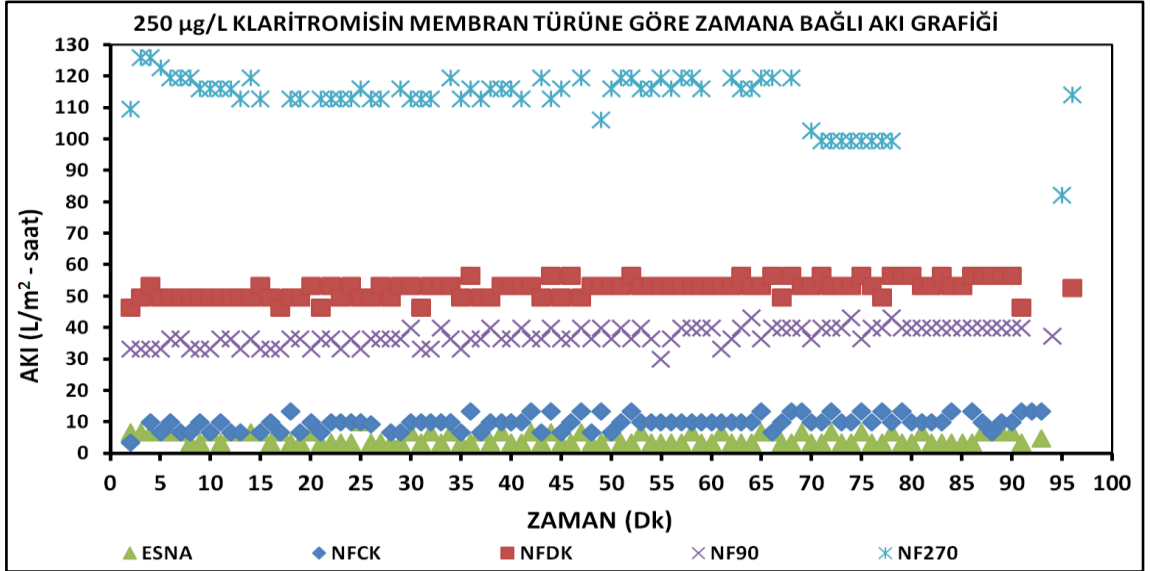


Şekil 4.17 Trimetoprim antibiyotikinin farklı membranlara göre akı grafiği

#### 4.2.2 250 µg/L Konsantrasyon için Akı Grafikleri

Gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda 90 dakika boyunca akı ölçümü yapılmış ve ölçüm sonuçları 250 µg/L konsantrasyon için kirleticiye göre akı performansı Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21, Şekil 4.22’de verilmiştir.

##### 4.2.2.1 Klaritromisin Akı- Zaman Grafiği



Şekil 4.18 Klaritromisin antibiyotikinin 250 µg/l’de farklı membranlara göre akı grafiği

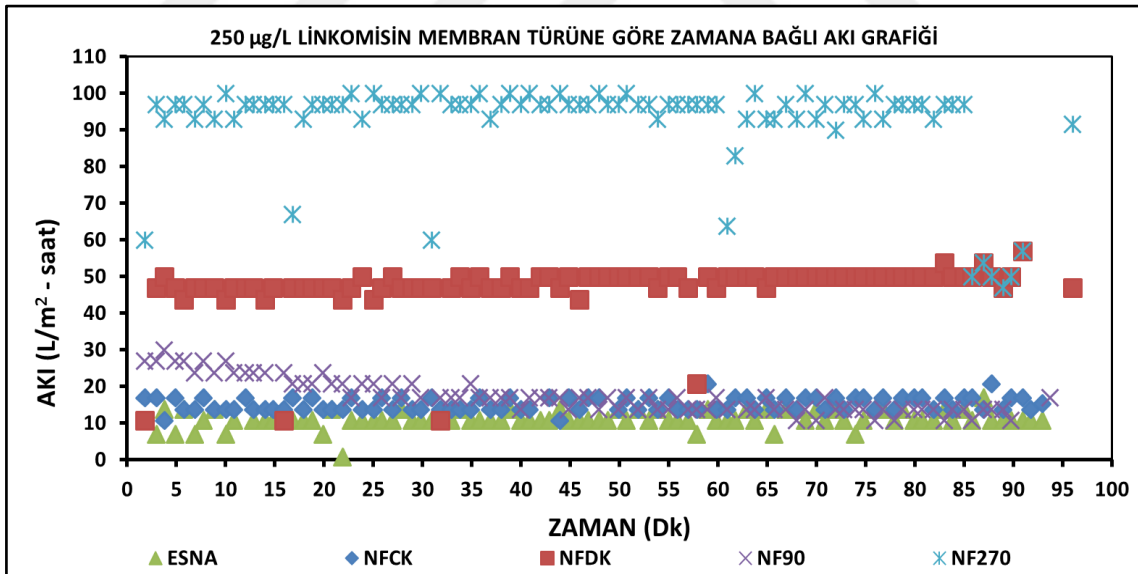
Beş farklı membran türüne göre klaritromisin antibiyotigi için maksimum akı NF270 membranında gerçekleşmiştir, NF270 membranının deney süresi boyunca elde edilen ölçümler sonucunda ortalama akısı 113,91 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir. Klaritromisin

antibiyotiği için NFDK, NF90 NFCK ve ESNA membranları için deney süresince yapılan ölçümler sonucunda ortalama akı, 52,39 L/m<sup>2</sup>.saat; 37,28L/m<sup>2</sup>.saat; 13,26L/m<sup>2</sup>.saat ve 4,72 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir. Klaritromisin etken maddesi için NF270, NFDK, ESNA membranlarında konsantrasyon 4 kat azalmış olmasına rağmen akılarda kayda değer bir değişim gözlenmemiştir. NF90 ve NFCK membranlarında 1000 µg/l konsantrasyonda deneysel akı ortalamaları sırası ile 28,09 L/m<sup>2</sup>.saat ve 4,72 L/m<sup>2</sup>.saat iken 250 µg/l konsantrasyonda ortalama akı değerleri sırası ile 37,28 L/m<sup>2</sup>.saat ve 13,26 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir.

Linkomisin antibiyotiği için, 5 farklı membran türüne göre yapılan deneylerde maksimum akı NF270 membranında gerçekleşmiş olup, deney süresince yapılan ölçümlerde NF270 membranının ortalama akısı 91,33 L/m<sup>2</sup>.saat olarak ölçülmüştür.

#### 4.2.2.2 Linkomisin Akı- Zaman Grafiği

NF 90 membranının deneylerde ortalama akısı, 40,25 L/m<sup>2</sup>.saat; NFDK membranında 46,60 L/m<sup>2</sup>.saat; NFCK membranında 14,75 L/m<sup>2</sup>.saat; son olarak ESNA membranında 10,44 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir.

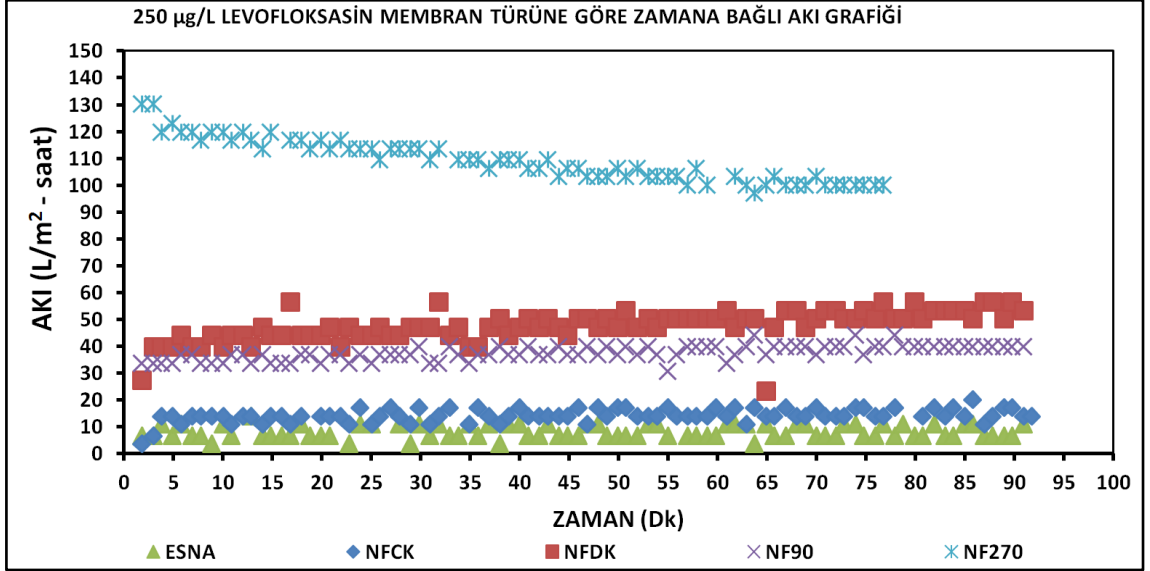


Şekil 4.19 Linkomisin antibiyotiğinin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği

#### 4.2.2.3 Levofloksasinin Akı- Zaman Grafiği

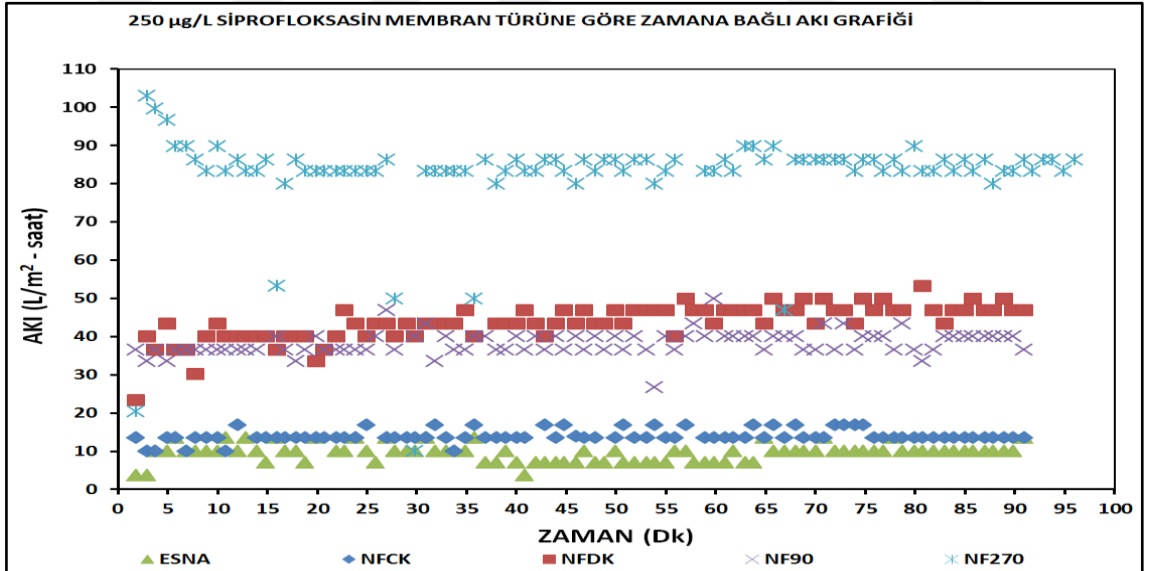
1000 µg/l konsantrasyonda olduğu gibi 250 µg/l konsantrasyonda da levofloksasin antibiyotiği için 5 farklı membran türüne göre gerçekleştirilen deneylerde NF270 membranında en yüksek akı değerleri gözlemlenirken, en düşük akı ESNA membranında tespit edilmiş olup, bu değerler sırasıyla 108,68 L/m<sup>2</sup>.saat ve 7,67

L/m<sup>2</sup>.saat'dır. NFDK, NF90 ve NFCK membranlarında deneysel ölçümler sonucunda ortalama akı değerleri sırasıyla 47,16 L/m<sup>2</sup>.saat 16,43 L/m<sup>2</sup>.saat; ve 13,49 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir. Linkomisin etken maddesinde 4 kat konsantrasyon artışının akıda kayda değer değişimler meydana getirmediği tespit edilmiştir.



Şekil 4.20 Levofloksasin antibiyotiginin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği

#### 4.2.2.4 Siprofloksasinin Akı- Zaman Grafiği

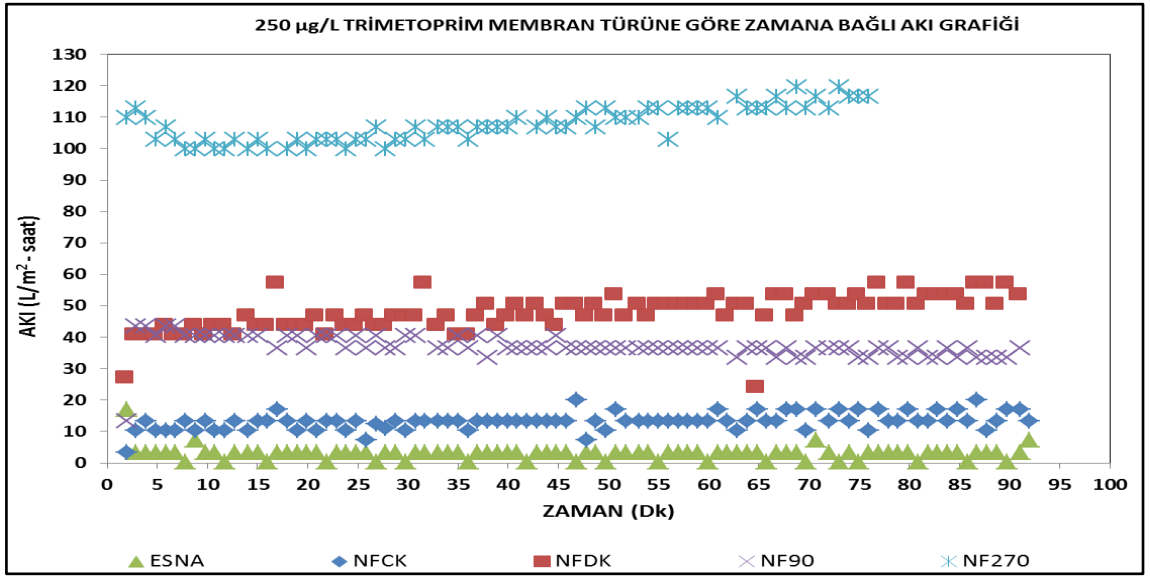


Şekil 4.21 Siprofloksasin antibiyotiginin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği

Siprofloksasin antibiyotiği için yapılan deneyler sonucunda 82,03 L/m<sup>2</sup>.saat ile en yüksek ortalama akı NF 270 membranında tespit edilirken; en düşük ortalama akı ESNA membranında 9,31 L/m<sup>2</sup>.saat olarak ölçülmüştür. Yapılan deneysel ölçümler sonucunda NF90, NFDK, NFCK membranlarında ortalama akı değerleri sırasıyla 38,13 L/m<sup>2</sup>.saat,

43,44 L/m<sup>2</sup>.saat, 13,7 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir. NF90, NFDK, NFCK membranları için deneysel çalışmalar sonucunda konsantrasyon değişimine bağlı olarak akıda kayda değer değişimler gözlenmez iken NF270 membranında konsantrasyon 4 kat azalmasına rağmen akıda bir miktar azalma (95,75 L/m<sup>2</sup>.saat'den 82,03 L/m<sup>2</sup>.saat'e) ESNA membranının akısında ise bir miktar artma (4,21 L/m<sup>2</sup>.saat'ten 9,31 L/m<sup>2</sup>.saat'e) gözlemlenmiştir.

#### 4.2.2.5 Trimetoprimin Akı- Zaman Grafiği



Şekil 4.22 Trimetoprim antibiyotiğinin 250 µg/l'de farklı membranlara göre akı grafiği

250 µg/l konsantrasyonda trimetoprim antibiyotiğinde deneysel ölçümler sonucunda en yüksek akı performansı NF270 membranında gerçekleşmiş olup, deney süresi boyunca yapılan ölçümler sonucunda ortalama akı 106,19 L/m<sup>2</sup>.saat, bu membranı 2. yüksek akı performansı ile NFDK membranı izlemiştir ve ortalama akı 47,19 L/m<sup>2</sup>.saat olarak belirlenmiştir. Trimetoprim antibiyotiği için en düşük akı ortalaması ESNA membranında 2,8 L/m<sup>2</sup>.saat olarak tespit edilmiştir. NF 90 ve NFCK membranlarında deneysel ölçümler sonucunda ölçülen akı değerleri sırasıyla 35,72 L/m<sup>2</sup>.saat ve 13,01 L/m<sup>2</sup>.saat'tir.

#### 4.2.3 Antibiyotiklerin 1000 µg/L Konsantrasyon için Gerçekleştirilen Giderim Çalışmaları

Her biri ayrı ayrı 1000 µg/L konsantrasyonda ultrasafsu ile hazırlanmış antibiyotik çözeltilerinin membranlara göre çıkış konsantrasyonları Çizelge 4.8, Çizelge 4.9, Çizelge

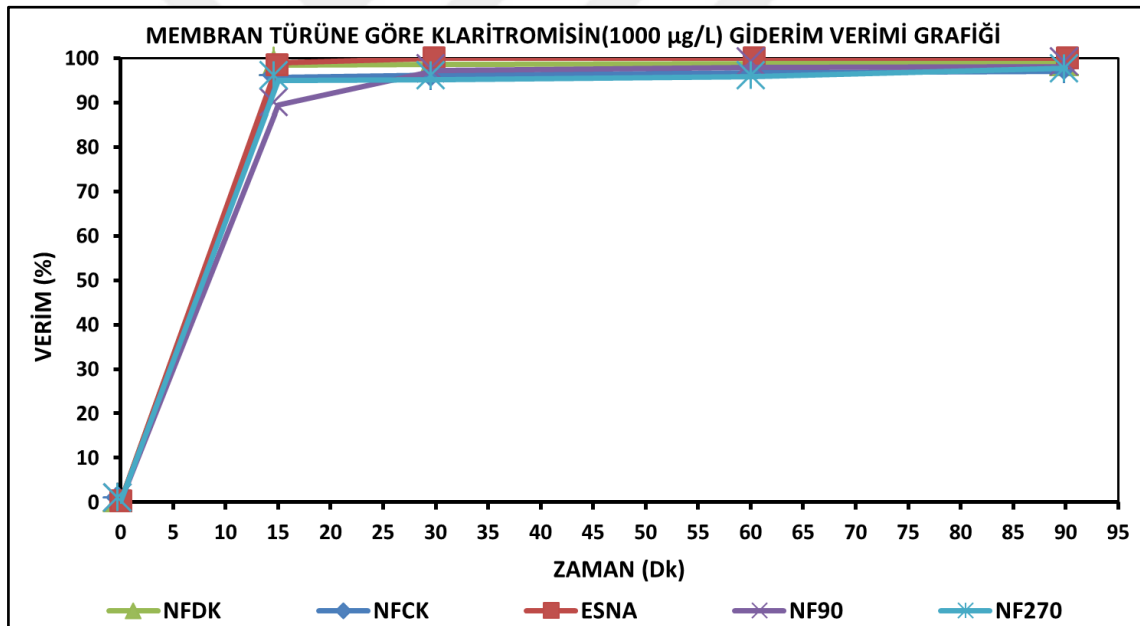
4.10, Çizelge 4.11 ve Çizelge 4.12’de, giderim verimi performansları ise Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26, ve Şekil 4.27’de verilmiştir.

#### 4.2.3.1 Karitromisinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Aşağıdaki Çizelge 4.9’de makrolid grubu olan klaritromisin antibiyotiğinin zamana bağlı membran çıkış konsantrasyonları ve Şekil 4.23’te de aynı antibiyotiğin 5 farklı membranlara göre zamana bağlı giderim verimi gösterilmiştir.

Çizelge 4.9 1000 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	16,3	44,6	1,0	129,54	59,5
30	16	39,5	0,74	41,7	19,9
60	15,9	35,9	0,75	23,7	15,7
90	15,1	33,9	0,50	20,5	14,8



Şekil 4.23 1000 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Klaritromisin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için klaritromisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 7,10 µg/L, 33,90 µg/L, 0,50 µg/L, 20,50 µg/L ve 14,80 µg/L olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %99,57; %97,10; %99,98; %98,05 ve %97,78 olarak gerçekleşmiştir. Klaritromisin antibiyotiği için çalışılan 1000 µg/L konsanstrasyonda en iyi giderim verimi performansı ESNA membranında gerçekleşmiş olup, bu membranın

akısı tüm analizlerde en düşük akıya sahip olmuştur. Klaritromisinin 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 380 µg/L, 250 µg/L, 251 µg/L, 455 µg/L ve 2125 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca klaritromisinin 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 115,9 mg/L, 76,25 mg/L, 76,55 mg/L 138,78 mg/L ve 648,13 mg/L olarak tespit edilmiştir. Klaritromisinin 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerleri sırasıyla; 2,17 mg/L, 10,34 mg/L, 0,16 mg/L 6,31 mg/L ve 4,51 mg/L olarak belirlenmiştir. Klaritromisin antibiyotiği için 1000 µg/L konsanstrasyonda akı, giderim verimi performansı ve konsantre edebilme kabiliyeti açısından en iyi membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir.

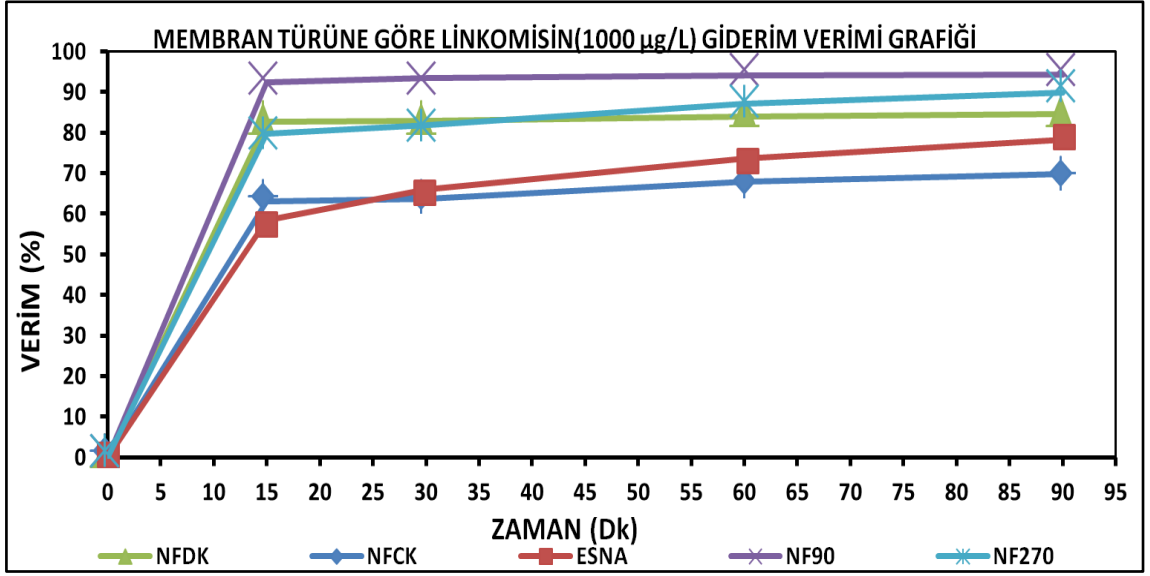
#### 4.2.3.2 Linkomisinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Çizelge 4.10' de linkosamid grubu antibiyotiği olan 1000 µg/L linkomisinin zamana bağlı membran çıkış suyu konsantrasyonları, Şekil 4.24'te de zamana bağlı membran giderim verimi performansları verilmiştir.

Çizelge 4.10 1000 µg/L Linkomisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	240	390	418	97	377
30	217	374	344	83	265
60	180	352	272	79	243
90	165	307	227	75	232,5

Linkomisin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için klaritromisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 165 µg/L, 307 µg/L, 227 µg/L, 75 µg/L ve 232,5 µg/l olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %84,5, %69,79 %78,31; %94,28; %89,83 olarak gerçekleşmiştir. Linkomisin antibiyotiği için çalışılan 1000 µg/L konsanstrasyonda en iyi giderim verimi performansı NF90 membranında, en düşük giderim verimi NFCK membranında gerçekleşmiştir.



Şekil 4.24 1000 µg/L Linkomisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Klaritromisin'in 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 357 µg/L, 359 µg/L, 285 µg/L, 417 µg/L ve 381 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca linkomisin 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 2,41 mg/L, 2,42 mg/L, 1,92mg/L 2,81 mg/L ve 2,57 mg/L olarak tespit edilmiştir. Linkomisin'in 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerleri sırasıyla; 1,12 mg/L, 2,07 mg/L, 1,53 mg/L 0,51 mg/L ve 1,57 mg/L olarak belirlenmiştir. Linkomisin antibiyotiği için 1000 µg/L konsantrasyonda akı, giderim verimi performansı ve konsantre edebilme kabiliyeti açısından en iyi membranın NF90 membranı olduğu söylenebilir. Linkomisin antibiyotiği 1000 µg/L konsantrasyonda çalışılan membranlarda giderim verimi en düşük olarak gerçekleşen antibiyotik olmuştur.

#### 4.2.3.3 Levofloksasinin Membran Türlerine Göre Giderimi

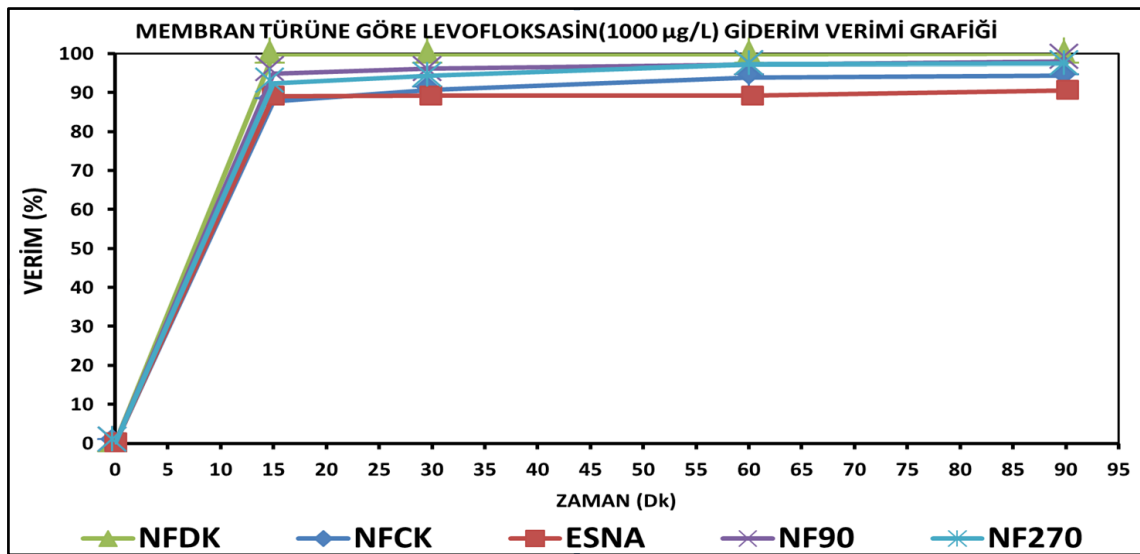
Aşağıdaki Çizelge 4.11'da levofloksasinin membranlara göre zamana bağlı çıkış konsantrasyonları, Şekil 4. 25' te aynı antibiyotiğin membran türlerine göre zamana bağlı giderim verimi gösterilmiştir.

Levofloksasin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için levofloksasin çıkış konsantrasyonu sırasıyla <1,5µg/L; 79,7 µg/L; 95 µg/L; 32,5 µg/L ve 25,7 µg/l olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim

verimi sırasıyla %99,91; %94,33 %90,56; %98; %97,44 olarak gerçekleşmiştir. Levofloksasin antibiyotiği için çalışılan 1000 µg/L konsanstrasyonda en iyi giderim verimi performansı NFDK membranlarında, gerçekleşmiştir. Levofloksasinin 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 359 µg/L, 357 µg/L, 285 µg/L, 417 µg/L ve 381 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca levofloksasin 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 0,6 mg/L, 0,6 mg/L, 0,48 mg/L 0,7 mg/L ve 0,64 mg/L olarak tespit edilmiştir. Levofloksasin 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerleri sırasıyla; ~0 mg/L, 0,14 mg/L, 0,16 mg/L ~0 mg/L ve ~0 mg/L olarak belirlenmiştir. Levofloksasin antibiyotiği için 1000 µg/L konsanstrasyonda akı, giderim verimi performansı ve konsantre edebilme kabiliyeti açısından en iyi membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.11 1000 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	<1,5	141,0	110,0	54,0	76,0
30	<1,5	134,5	108,0	44,0	57,0
60	<1,5	109,5	108,0	37,0	26,8
90	<1,5	79,7	95,0	32,5	25,7



Şekil 4.25 1000 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları



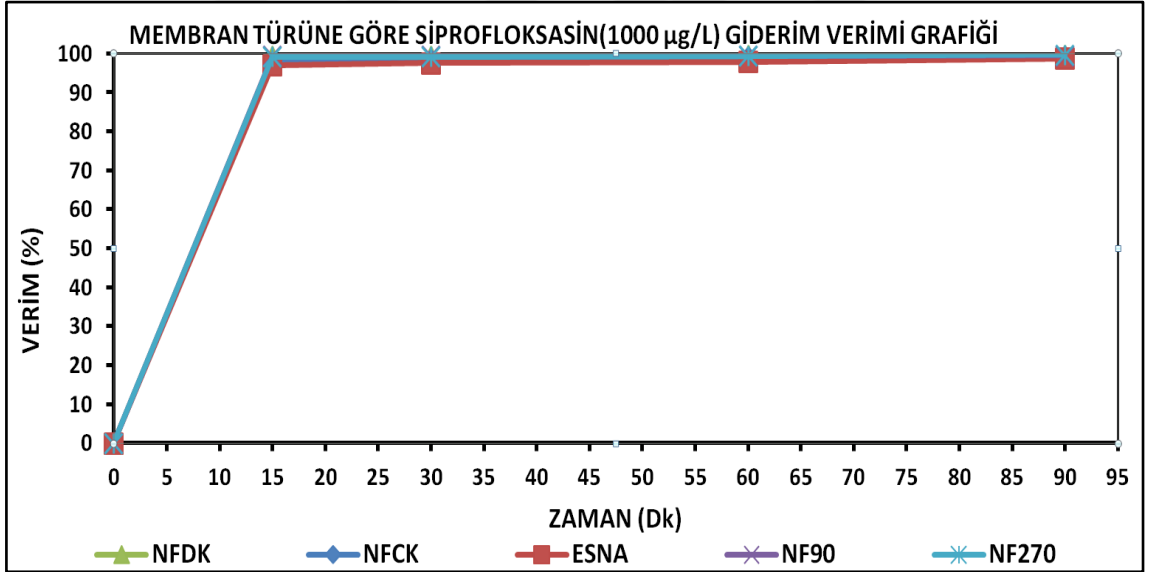
#### 4.2.3.4 Siprofloksasinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Aşağıdaki Çizelge 4.12’de siprofloksasin antibiyotiğinin membran türlerine göre zamana bağlı çıkış konsantrasyonları, Şekil 4. 26’ da siprofloksasinin membranlara göre zamana bağlı giderim verimi gösterilmiştir.

Siprofloksasin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için linkomisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 10 µg/L, 8,5 µg/L, 13,5 µg/L, 6 µg/L ve 24,7 µg/l olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %99,45; %94,24 %98,71; %99,44 ; %99,67 olarak gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.12 1000 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	9,6	23,0	30,0	9,9	10,2
30	9,3	18,0	27,0	7,8	11,9
60	9,0	11,0	22,5	6,5	15,5
90	10,0	8,5	13,5	6,0	24,7



Şekil 4.26 1000 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Siprofloksasin antibiyotiği için çalışılan 1000 µg/L konsantrasyonda en iyi çıkış konsantrasyonu (6 µg/L) NF90 membranında sağlanmış olup tüm membranlar için giderim verim performansını ESNA membranı hariç (%98,71) %99’un üzerinde gerçekleştirmiştir. Siprofloksasinin 90 dakika sonunda membran konsantrasyonundaki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 425 µg/L, 370

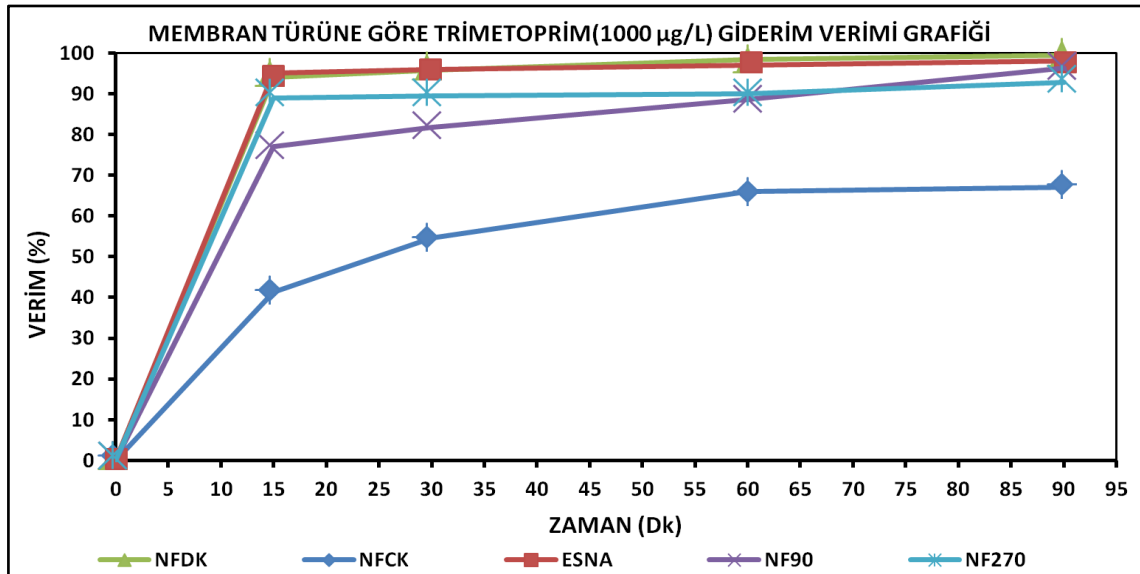
$\mu\text{g/L}$ ,  $210 \mu\text{g/L}$ ,  $450\mu\text{g/L}$  ve  $825 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Ayrıca linkomisin 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla  $0,54 \text{ mg/L}$ ,  $0,47 \text{ mg/L}$ ,  $0,27 \text{ mg/L}$ ,  $0,57 \text{ mg/L}$  ve  $1,04 \text{ mg/L}$  olarak tespit edilmiştir. Siprofloksasinin 90 dakika sonunda giderim veriminin yüksek olması sebebiyle çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerlerin tespiti yapılamamıştır. Siprofloksasin antibiyotiği için  $1000 \mu\text{g/L}$  konsantrasyonda akı, giderim verimi performansı ve konsantre edebilme kabiliyeti açısından en iyi membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir.

#### 4.2.3.5 Trimetoprimin Membran Türlerine Göre Giderimi

Çizelge 4.13’de trimetoprim antibiyotiğinin membran türlerine göre zamana bağlı çıkış konsantrasyonları, Şekil 4. 27’de trimetoprimin membranlara göre zamana bağlı giderim verimi gösterilmiştir.

Çizelge 4.13  $1000 \mu\text{g/L}$  Trimetoprim antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK $\mu\text{g/l}$	NFCK $\mu\text{g/l}$	ESNA $\mu\text{g/l}$	NF90 $\mu\text{g/l}$	NF270 $\mu\text{g/l}$
15	72,0	592,0	46,9	241,0	6,0
30	67,0	464,0	34,3	202,0	9,0
60	56,0	358,2	30,0	147,0	26,0
90	58,0	358,2	26,7	56,0	54,0



Şekil 4.27  $1000 \mu\text{g/L}$  Trimetoprim antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Trimetoprim antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için linkomisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 58 µg/L, 358,2 µg/L, 26,7 µg/L, 56 µg/L ve 54 µg/l olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %99,91; %67,05 %98; %96,33; %92,7 olarak gerçekleşmiştir. Trimetoprim antibiyotiği için çalışılan 1000 µg/L konsantrasyonda en iyi giderim verimi performansı ESNA membranlarında, gerçekleşmiş olsa da membran akısı diğer membranlara göre oldukça düşüktür, NF270 membranında 60 dakikada ESNA membranının çıkış konsantrasyonuna ulaşılmış olup, analiz süresinin 90 dakika olması sonucunda bir miktar kirleticinin çıkışa sürüklenmesi, çıkış konsantrasyonunun kötüleşmesine sebep olmuştur. Özetle Trimetoprim antibiyotiği için gerek akı, gerek giderim verimi açısından en uygun membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir. Trimetoprim 90 dakika sonunda membran konsantrasyonundaki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için 230 µg/L, 607 µg/L, 623 µg/L, µg/L, 666 µg/L ve 985 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca trimetoprim 90 dakika sonundaki konsantrasyondaki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 0,21 mg/L, 0,54 mg/L, 0,56 mg/L, 0,6 mg/L ve 0,88 mg/L olarak tespit edilmiştir. Trimetoprim 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerleri, etken madde çıkış konsantrasyonları çok düşük olduğundan dolayı tespit edilememiştir. Trimetoprim antibiyotiği için 1000 µg/L konsantrasyonda akı, giderim verimi performansı ve konsantre edebilme kabiliyeti açısından en iyi membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir.

#### **4.2.4 Antibiyotiklerin 250 µg/L Konsantrasyon İçin Gerçekleştirilen Giderim Çalışmaları**

Ultrasafsu ile 250 µg/L antibiyotik içecek şekilde ile hazırlanmış çözeltilerin membranlara göre çıkış konsantrasyonları Çizelge 4.13, Çizelge 4.14, Çizelge 4.15, Çizelge 4.16 ve Çizelge 4.17'de, giderim verimi performansları ise Şekil 4.28, Şekil 4.29, Şekil 4.30, Şekil 4.31, ve Şekil 4.32'de verilmiştir.

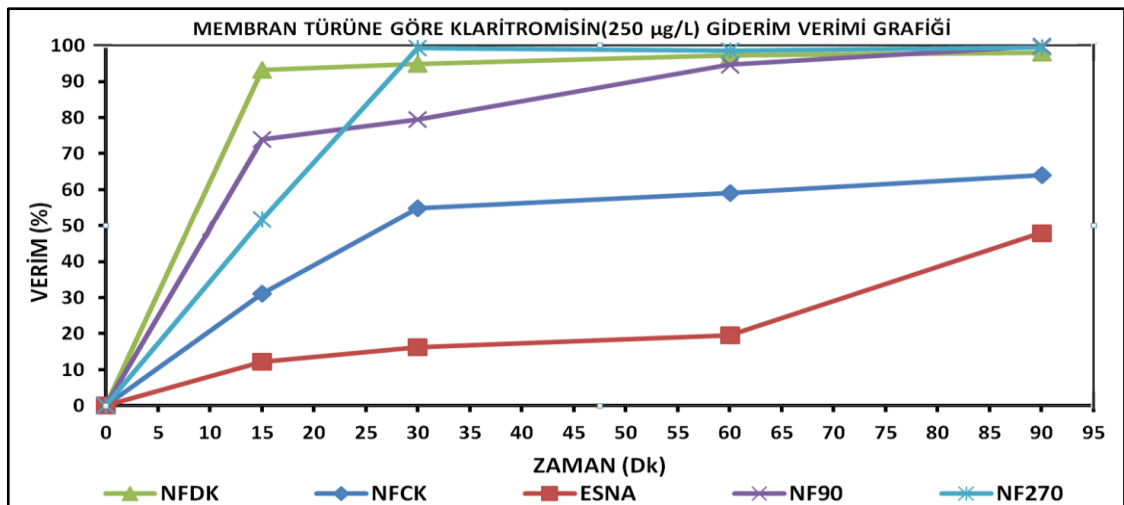
#### 4.2.4.1 Klaritromisinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Aşağıdaki Çizelge 4.14'de makrolid grubu olan klaritromisin antibiyotiğinin zamana bağlı membran çıkış konsantrasyonları ve Şekil 4.28'de de aynı antibiyotiğin 5 farklı membrana göre zamana bağlı giderim verimi gösterilmiştir.

Klaritromisin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için klaritromisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 9,50 µg/L, 94,3 µg/L, 132 µg/L, 0,50 µg/L ve 7,5 µg/l olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %97,99; %64,03; %47,93; %99,87; %99,48 olarak gerçekleşmiştir. Klaritromisin antibiyotiği için çalışılan 250 µg/L konsantrasyonda en iyi giderim verimi performansı NF90 ve NF270 membranlarında gerçekleşmiştir. Klaritromisin antibiyotiğinin problem teşkil ettiği atıksu çıkışında nanofiltrasyon nihai amaçla kullanılacaksa NF90 membranının kullanılması, ön arıtma olarak kullanılacaksa giderim verimi ve akı performansının da yüksek olması sebebiyle NF 270 membranının kullanılması önerilebilir.

Çizelge 4.14 250 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	18,5	173,0	220,0	67,7	133,0
30	15,0	114,0	210,0	56,0	20,0
60	10,0	105,0	202,0	16,7	13,3
90	9,5	94,3	132,0	0,5	7,5



Şekil 4.28 250 µg/L Klaritromisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Klaritromisinin 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 102 µg/L, 15 µg/L, 5 µg/L, 83,7 µg/L ve 333 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca klaritromisinin 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 7,78 mg/L, ~0 mg/L, ~0 mg/L, 6,38 mg/L ve 25,39 mg/L olarak tespit edilmiştir. Klaritromisinin 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerleri sırasıyla; 0,72 mg/L, 7,19 mg/L, 10,07 mg/L , ~0 mg/L ve 0,57 mg/L olarak belirlenmiştir.

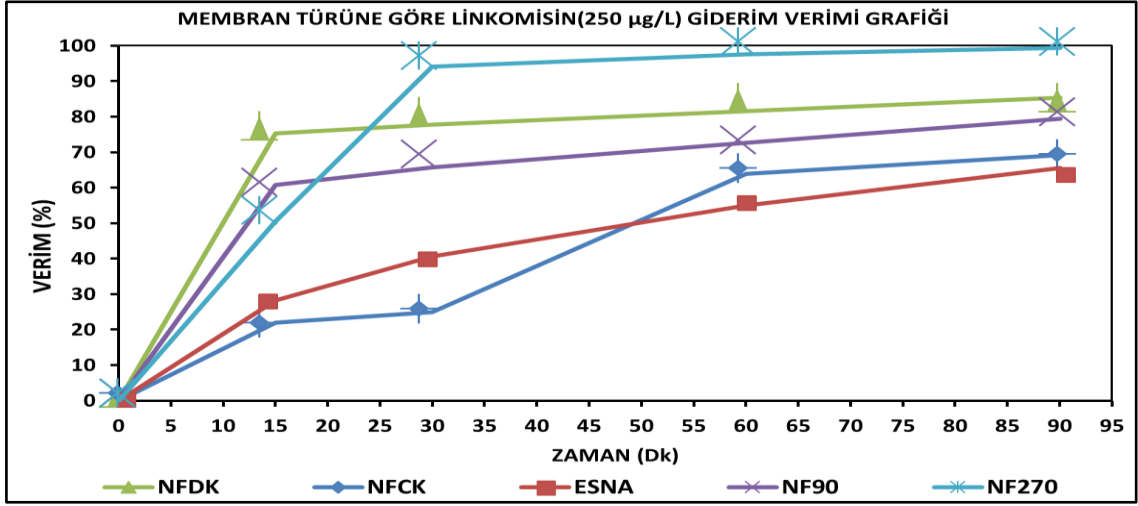
#### 4.2.4.2 Linkomisinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Çizelge 4.15'te linkosamid grubu antibiyotiği olan 250 µg/L linkomisinin zamana bağlı membran çıkış suyu konsantrasyonları, Şekil 4.29'da zamana bağlı membran giderim verimi performansları verilmiştir.

Linkomisin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için klaritromisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 57 µg/L, 84,3 µg/L, 91 µg/L, 72 µg/L ve 14 µg/L olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %85,44, %69,23 %78,31; %79,50; %99,38 olarak gerçekleşmiştir. Linkomisin antibiyotiği için çalışılan 250 µg/L konsantrasyonda en iyi giderim verimi performansı NF270 membranında, en düşük giderim verimi ESNA membranında gerçekleşmiştir.

Çizelge 4.15 250 µg/L Linkomisin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	65,0	196,0	180,0	102,0	22,5
30	62,0	190,0	150,0	94,0	15,0
60	59,9	95,0	116,0	82,6	17,0
90	57,0	84,3	91,0	72,0	14,0



Şekil 4.29 250 µg/L Linkomisin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

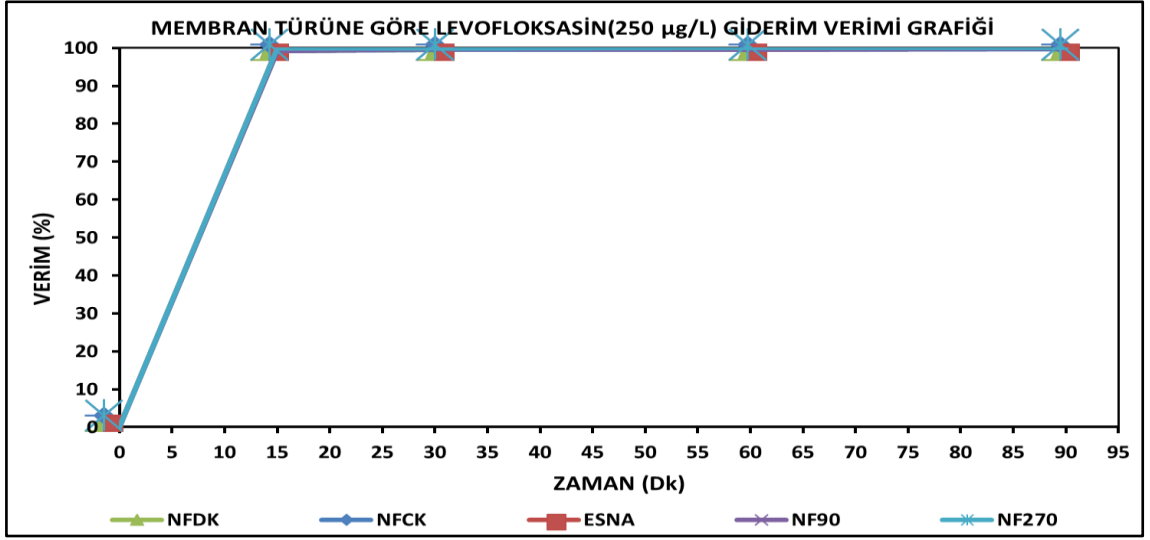
Linkomisin 90 dakika sonunda membran konsantrasyonundaki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 97,2 µg/L, 280 µg/L, 215 µg/L, 206 µg/L ve 156 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca linkomisin 90 dakika sonundaki konsantrasyondaki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 0,65 mg/L, 1,88 mg/L, 1,45 mg/L, 1,39 mg/L ve 1,05 mg/L olarak tespit edilmiştir. Linkomisin'in 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değerleri sırasıyla; 0,38 mg/L, 0,57 mg/L, 0,61 mg/L, 0,48 mg/L ve 0,1 mg/L olarak belirlenmiştir. Linkomisin antibiyotiği için 1000 µg/L konsantrasyonda olduğu gibi 250 µg/L konsantrasyonda da çalışılan membranlarda giderim verimi en düşük olarak gerçekleşen antibiyotik olmuştur.

#### 4.2.4.3 Levofloksasinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Aşağıdaki Çizelge 4.16'te 250 µg/L konsantrasyonda ultrasafsu ile hazırlanmış levofloksasin antibiyotiğinin zamana bağlı membran çıkış konsantrasyonları, Şekil 4.30'ta membranlara göre zamana bağlı giderim verimleri verilmiştir.

Çizelge 4.16 250 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	2,0	2,2	<0,3	2,0	<0,3
30	1,5	1,4	<0,3	1,0	<0,3
60	1,0	1,1	<0,3	1,5	<0,3
90	0,5	1,0	<0,3	<0,3	<0,3



Şekil 4.30 250 µg/L Levofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Levofloksasin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için levofloksasin çıkış konsantrasyonu sırasıyla  $<0,5 \mu\text{g/L}$ ;  $1 \mu\text{g/L}$ ;  $<0,3 \mu\text{g/L}$ ;  $<0,3 \mu\text{g/L}$  ve  $<0,3 \mu\text{g/L}$  olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %99,87; %99,64 %99,89; %99,90; %99,98 olarak gerçekleşmiştir. Levofloksasin antibiyotiği için çalışılan  $250 \mu\text{g/L}$  konsantrasyonda tüm membran türlerinde giderimi %99'un üzerinde gerçekleşmiştir. Levofloksasin için akı performansına bakıldığında en yüksek akı NF270 membranında olduğundan en iyi membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir. Levofloksasinin 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için  $129 \mu\text{g/L}$ ,  $105 \mu\text{g/L}$ ,  $75 \mu\text{g/L}$ ,  $95 \mu\text{g/L}$  ve  $174 \mu\text{g/L}$  olarak tespit edilmiştir. Ayrıca levofloksasin 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla  $0,22 \text{ mg/L}$ ,  $0,18 \text{ mg/L}$ ,  $0,13 \text{ mg/L}$ ,  $50,16 \text{ mg/L}$  ve  $0,29 \text{ mg/L}$  olarak tespit edilmiştir. Levofloksasin 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun çok düşük olması sebebiyle çıkış membran çıkışındaki süzüntüde TOK tayini yapılamamıştır. Levofloksasin antibiyotiği için  $1000 \mu\text{g/L}$  konsantrasyonda akı, giderim verimi performansı ve konsantre edebilme kabiliyeti açısından en iyi membranın NF270 membranı olduğu söylenebilir.

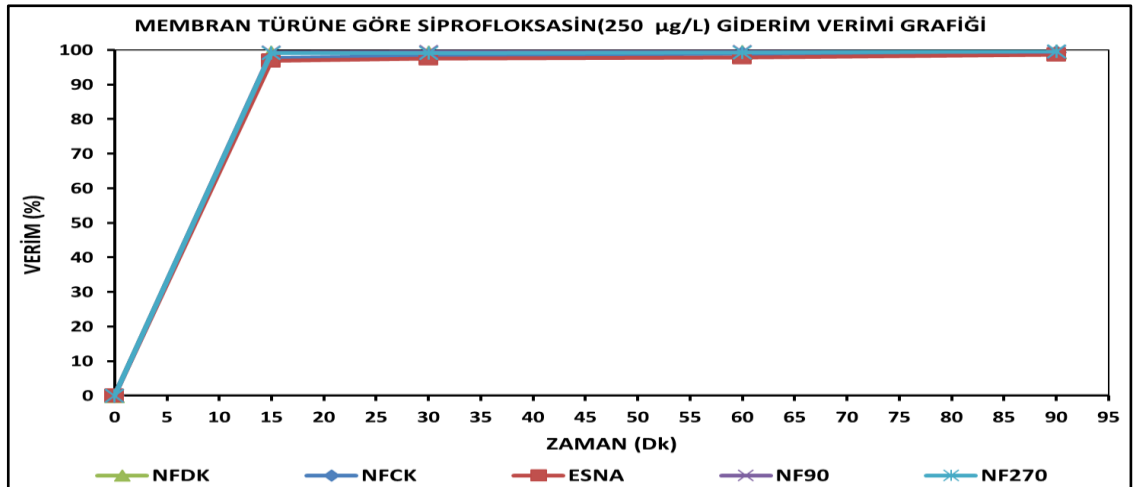
#### 4.2.4.4 Siprofloksasinin Membran Türlerine Göre Giderimi

Çizelge 4.17’da 250 µg/L konsantrasyonda ultrasafsu ile hazırlanmış siprofloksasin antibiyotiğinin zamana bağlı membran çıkış konsantrasyonları, Şekil 4.31’ta membranlara göre zamana bağlı giderim verimleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.17 250 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
30	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
60	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
90	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0

Siprofloksasin antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 (çalışılan tüm membranlar için) siprofloksasin çıkış konsantrasyonu <1 µg/L tespit edilmiştir. Siprofloksasin antibiyotiğinin LC-MSMS ile yapılan ölçümlerde cihaz kantitatif ölçme sınırı (LOQ) 1 µg/L olarak belirlenmiş olup, tüm membranlar için çıkış konsantrasyonu 250 µg/L konsantrasyonda bu limit değerinin altında kalmıştır. Tüm membranlar için siprofloksasin giderim veriminin %99,9 ‘un üzerinde gerçekleştiği söylenebilir. Siprofloksasinin 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için 36,4 µg/L,27,8 µg/L, 21,5 µg/L, 26,5 µg/L ve 54,7 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca siprofloksasinin 90 dakika sonunda süzüntü ve konsantredeki TOK konsantrasyonu giderim veriminin yüksek olması ve konsantre kabiliyetinin düşük olması sebebiyle analiz edilememiştir



Şekil 4.31 250 µg/L Siprofloksasin antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

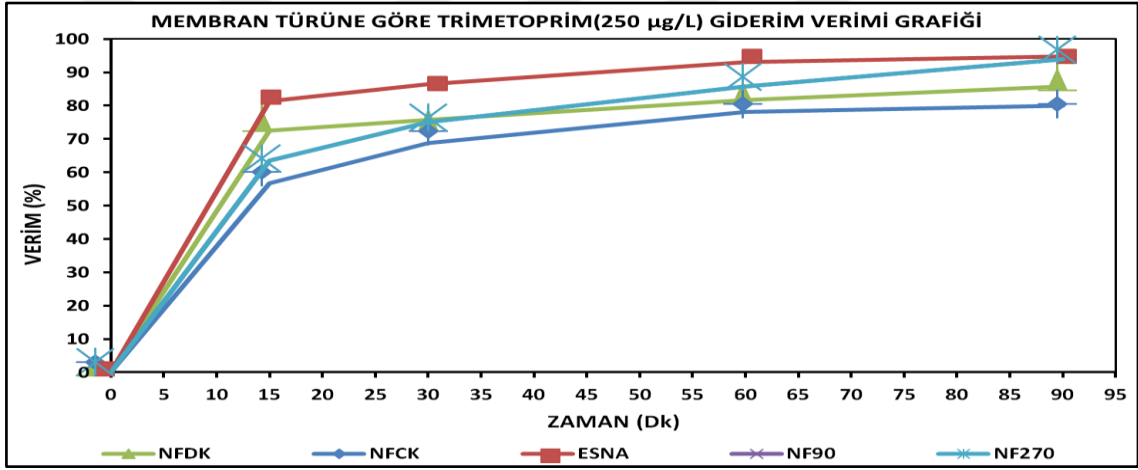


#### 4.2.4.5 Trimetoprimin Membran Türlerine Göre Giderimi

Çizelge 4.18’de 250 µg/L konsantrasyonda ultrasafsu ile hazırlanmış trimetoprim antibiyotiğinin zamana bağlı membran çıkış konsantrasyonları, Şekil 4.32’de membran türlerine göre zamana bağlı giderim verimleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.18 250 µg/L Trimetoprim antibiyotiği için çıkış konsantrasyonları

ZAMAN (DK)	NFDK µg/l	NFCK µg/l	ESNA µg/l	NF90 µg/l	NF270 µg/l
15	72,0	110,0	46,9	95,0	84,0
30	67,0	80,0	34,3	69,0	76,0
60	58,0	65,0	17,7	46,0	43,0
90	56,0	60,0	13,3	25,0	31,0



Şekil 4.32 250 µg/L Trimetoprim antibiyotiği için membranların giderim verimi performansları

Trimetoprim antibiyotiğinin 90. dakikada NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için linkomisin çıkış konsantrasyonu sırasıyla 56 µg/L, 60 µg/L, 13,30 µg/L, 25 µg/L ve 31 µg/l olarak belirlenmiş olup; aynı membranlar için giderim verimi sırasıyla %85,73; %78,07 %94,80; %93,98 %93,98 olarak gerçekleşmiştir. Trimetoprim antibiyotiği için çalışılan 1000 µg/L konsantrasyonda olduğu gibi 250 µg/L konsantrasyonda da en iyi giderim verimi performansı ESNA membranlarında, gerçekleşmiş olsa da membran akısı diğer membranlara göre oldukça düşük olduğundan dolayı pilot veya tam ölçekli tesislerde uygulanması muhtemel olmayabilir. NF90 ve NF270 membranlarında giderim verimi aynı oranda (%93,98) gerçekleşmesine rağmen NF90 membranında çıkış konsantrasyonu daha düşük olması sebebiyle en iyi

membranın NF90 membranı olduğu düşünülebilir. Trimetoprim 90 dakika sonunda membran konsantresindeki konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 VE NF270 membranları için 105 µg/L, 194 µg/L, 171 µg/L, 155 µg/L ve 174 µg/l olarak tespit edilmiştir. Ayrıca trimetoprim 90 dakika sonundaki konsantredeki TOK konsantrasyonu NFDK, NFCK, ESNA, NF90 ve NF270 membranları için sırasıyla 0,1 mg/L, 0,17 mg/L, 0,15 mg/L 0,14 mg/L ve 0,16 mg/L olarak tespit edilmiştir. Trimetoprim 90 dakika sonundaki çıkış konsantrasyonunun TOK olarak değeri tespit edilememiştir.

250 µg/L ve 1000 µg/L konsantrasyonda yapılan giderim perfonmasının belirlenmesi çalışmalarında en iyi verim NF90 ve NF270 membranlarında gerçekleşmiştir. Genel itibariyle nanofiltrasyon nembranlarının ön arıtma olarak kullanılması planlanıyorsa yüksek akı performansı ve giderim veriminin de yüksek olması sebebiyle NF270 membranı önerilebilir. Nihai arıtma veya daha düşük çıkış konsantrasyonu gereken durumlarda, akı performansı daha düşük olan NF90 membranı önerilebilir.

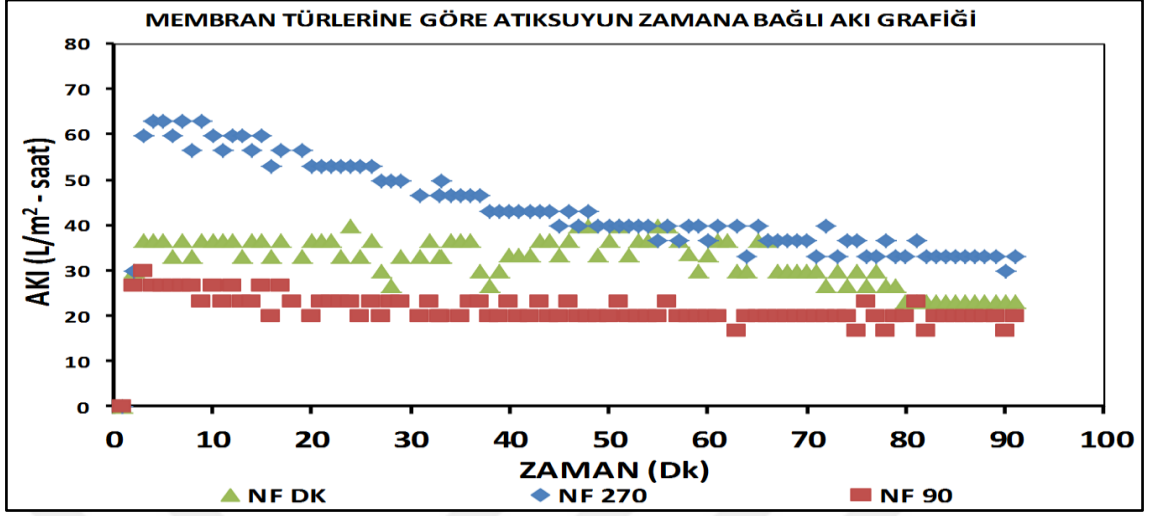
Yapılan deneysel çalışmalarda, 2 farklı konsantrasyonda da en iyi arıtılan antibiyotikler kinolon grubu olan antibiyotikler olup, bunlar levofloksasin ve siprofloksasin antibiyotikleridir. Aynı deneysel çalışmalarda en kötü arıtılabilirlik linkosamid grubundan olan linkomisin antibiyotiğinde gerçekleşmiş olup, trimetoprim grubundan olan trimetoprim antibiyotiği de arıtılabilirlik açısından 2. kötü antibiyotik olarak tespit edilmiştir.

#### **4.2.5 Gerçek Atıksu ile Yapılan Giderim Çalışmaları**

Bir atıksu arıtma tesisinin ileri biyolojik atıksu arıtma çıkış suyundan alınan numunelerin yaz mevsimine denk gelmesinden ve çıkış suyunda antibiyotiklerin yüksek ihtimalle bulunmayabileceğinden dolayı her biri 1000 µg/L olacak şekilde levofloksasin, linkomisin, klaritromisin, siprofloksasin ve trimetoprim etken maddeleri atıksuya ilave edilmiş ve 90 dakika boyunca dakikada bir olmak üzere atıksu için kullanılan NFDK, NF90 ve NF270 membranları için akı ölçümü yapılmıştır. Şekil 4.33'te membranlara göre 90 dakika boyunca ölçülen akı grafiği verilmiştir.

Şekil 4.33'ten de görüleceği gibi atıksu çıkış suyunda zamana bağlı olarak gerçekleşen membran kirlenmesinden dolayı akı düşmüştür. 90 dakikalık ölçümler sonucunda NF 270 membranı ortalama en yüksek akıya sahip olmuştur ve ortalama akısı 43,26

L/m<sup>2</sup>saat olarak belirlenmiştir. NF 90 membranının ortalama akısı 21,17 L/ m<sup>2</sup>saat ve NF DK membranının ise 31,97 L/m<sup>2</sup>saat olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.33 1000 µg/L antibiyotik içeren atıksu çıkış suyunun membranlara göre akı grafiği

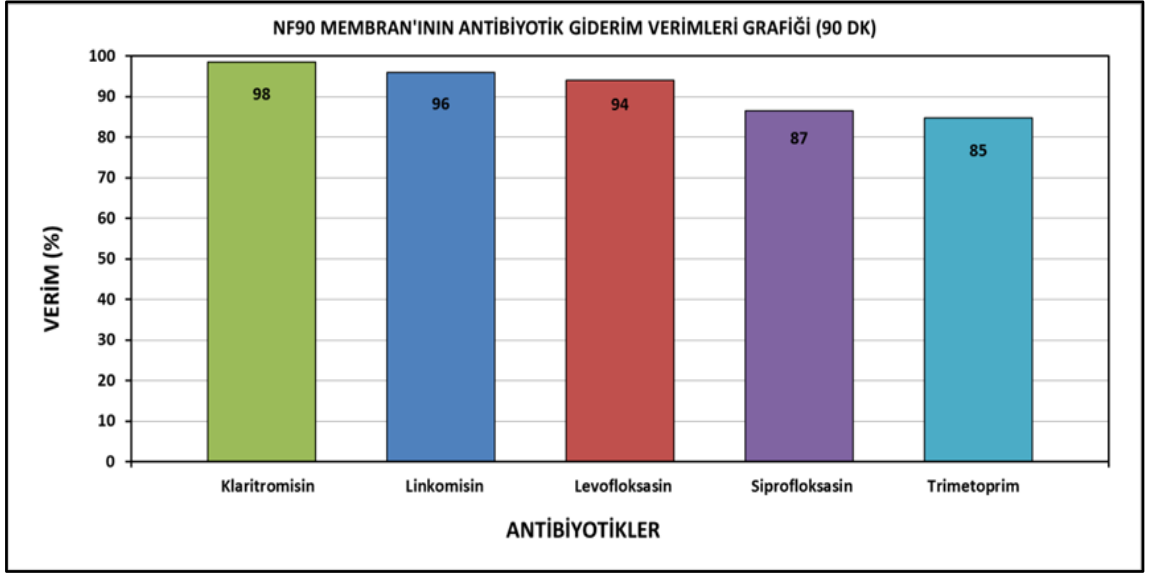
İleri Atıksu çıkış suyunda karışım olarak hazırlanmış antibiyotiklerin 15., 30., 60. ve 90. dakikalarda ölçülen membran çıkış suyu konsantrasyonları Çizelge 4.19’de verilmiştir.

Çizelge 4.19 İleri atıksu çıkış suyunda antibiyotiklerin membranlara göre 15., 30., 60., ve 90. dakikalarda ölçülen çıkış suyu konsantrasyonları

Zaman	Klaritromisin			Linkomisin			Levofloksasin			Siprofloksasin			Trimetoprim		
	NFDK	NF90	NF270	NFDK	NF90	NF270	NFDK	NF90	NF270	NFDK	NF90	NF270	NFDK	NF90	NF270
(DK)	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l	µg/l
15	7	80	60	41	66	396	41	117	431	108	168	617	154	170	310
30	10	55	46	46	59	81	53	113	230	131	158	173	171	150	183
60	12	35	39	53	59	74	60	96	91	125	130	190	165	118	253
90	27	19	33	67	50	91	69	94	84	108	121	202	185	114	225

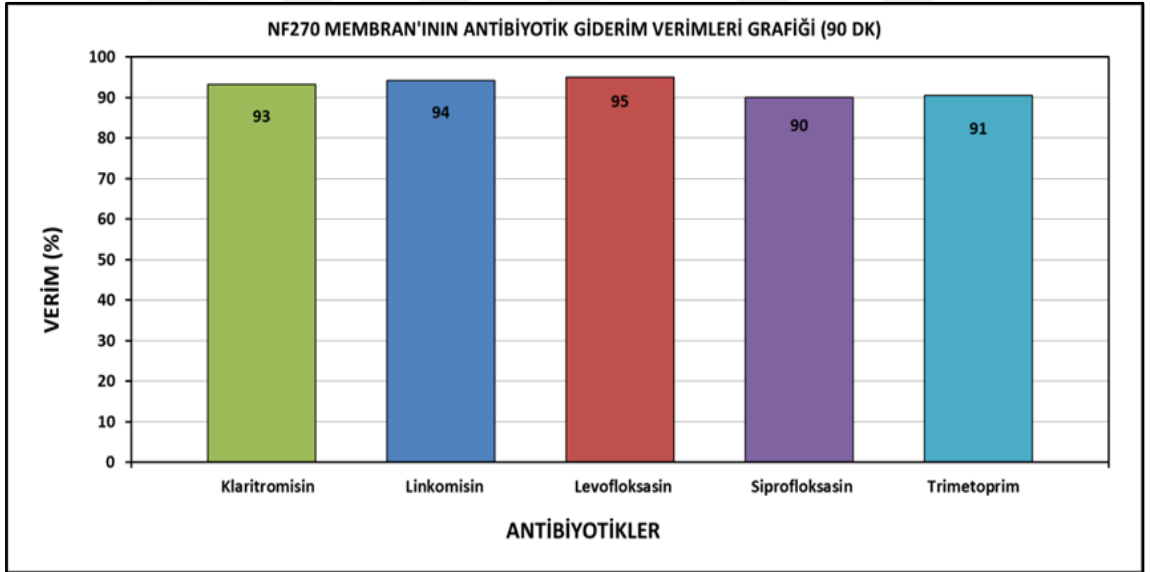
Çizelge 4.19’den de anlaşılacağı gibi 90 dakika sonunda klaritromisin, linkomisin, levofloksasin, siprofloksasin ve trimetoprim antibiyotikleri için en iyi çıkış konsantrasyonu NF 90 membranını ile gerçekleşmiştir.

Membran türüne göre antibiyotik giderim verimi grafikleri NF 90 membranını için Şekil 4.34 NF270 membranını için Şekil 4.35, NFDK membranını için Şekil 4.36’da verilmiştir.



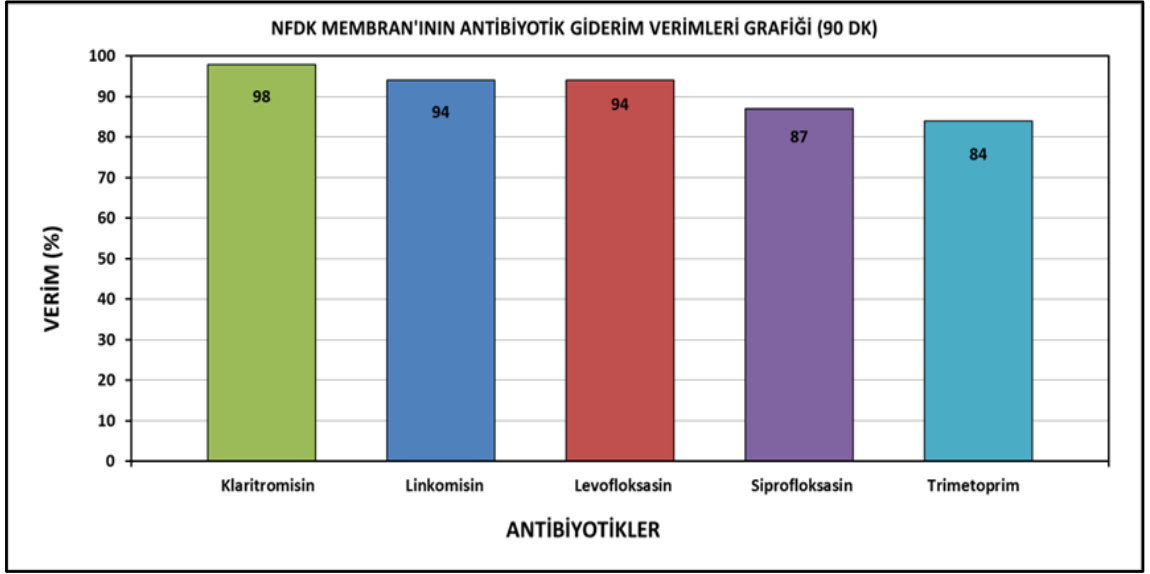
Şekil 4.34 NF90 membranının 90 dakika sonunda antibiyotik giderim verimi grafiği

Şekil 4.34'ten görüldüğü gibi NF 90 membranı 90 dakika sonunda tüm antibiyotikleri %90'dan daha fazla gidermiştir. NF 90 membranı klaritromisin antibiyotiğini %98, linkomisini %96, levofloksasini % 92, siprofloksasini % 90 ve trimetoprime %91 oranında gidermiştir.



Şekil 4.35 NF270 membranının 90 dakika sonunda antibiyotik giderim verimi grafiği

Şekil 4.35'ten anlaşılacağı gibi NF270 antibiyotiği en yüksek akıya sahip olmasıyla birlikte en yüksek giderimi %94 oranında linkomisin ve levofloksasin için gerçekleştirmiş olup, klaritromisini %93, siprofloksasini %87 ve en düşük giderim verimini % 85 ile trimetoprim için sağlamıştır.



Şekil 4.36 NFDK membranının 90 dakika sonunda antibiyotik giderim verimi grafiği

Şekil 4.36'dan da görüldüğü gibi NFDK membranı 90 dakika sonunda, klaritromisin antibiyotiğini %98 oranında gidermiş olup, linkomisin, levofloksasin, siprofloksasin ve trimetoprimi sırasıyla; %94, %94, % 87 ve %85 oranında gidermiştir.

Nanofiltrasyon (NF) ve ters ozmoz (RO) gibi yüksek basınçlı membranlar ile kimyasal kirleticilerin giderimi, belirli bir çözünen madde (kimyasal kirletici madde) ve çözelti (ortamdaki su ve diğer çözünen maddeler) ve membranın kendisi arasında etkin elektrostatik ve diğer fiziki kuvvetlerin kompleks etkileşimleri tarafından belirlenir [237 ,267]. Bu çözünenlerin önemli giderim mekanizmaları, bileşikler ve membran arasındaki sterik engel (boyut istisnası), elektrostatik etkileşimler (çekme veya itme) ve hidrofobik etkileşimdir. Bu kuvvetlerin doğası, çözünen maddenin (moleküler boyut, pKa, kutupsallık veya hidrofobiklik), solüsyonun (pH, iyonik kuvvet) ve membranın (materyal, gözenek boyutu) sayısız kimyasal / fiziksel özelliklerine bağlıdır [14].

Koyuncu vd., [254] NF 200 membranı ile yaptıkları çalışmada çözelti kimyası, organik madde miktarı ve tuzluluğun tetrasiklin ve sülfonamidlerin giderimini etkilediğini bildirmişlerdir.

Zaviska vd., [270] NF-MBR ile yaptıkları çalışmada, sentetik olarak hazırladıkları giriş konsantrasyonu 640 mg/L KOİ olan atıksuyun; 15 gün sonra KOİ'sinin 100-200 mg/L'ye ve en son olarak 30 mg/L'ye kadar düştüğünü bildirmişlerdir.

Garcia-Ivars vd., [271] TFC-SR2, NF 270 ve MPS-34 membranları ile 8 farklı farmosatik madde ile yaptıkları çalışmada etken madde giderim verimlerinin TFC-SR2<NF270<MPS-34 olarak tespit etmişlerdir.

Andrade ve ark. [272], büyük süt endüstrilerinden gerçek atıksuyun arıtımı için, ikincil arıtma olarak membran biyoreaktör (MBR) uygulamasını ve üçüncül arıtma olarak NF'yi önermişlerdir. Tek başına MBR, KOİ'nin (ortalama% 98) ve nutrientlerin (toplam azot% 86 ve azot% 89) yüksek giderim etkinliği gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, süzöntüdeki çözünmüş katıların varlığı atıksuyun yeniden kullanımını engellediğinden dolayı, çözünmüş katıların uzaklaştırılması için, MBR süzöntüsü nanofiltrelendiğinde KOİ için% 99,9 ve toplam katılar için% 93,1 verimlilik gösterdiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak önerilen arıtma sistemi (MBR + NF), işlenmiş suyun soğutma veya ısıtma sistemlerinde yeniden kullanılmasına ve iyi imalat uygulamaları için uygun olduğunu ifade etmişlerdir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Antibiyotikler ülkemizde en çok kullanılan farmasotik maddelerdendir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılan antibiyotiklerin büyük çoğunluğunu betalaktam grubu antibiyotikler oluşturmaktadır. Bu grup üyesi antibiyotikler hastane kanalından alınan örneklerde ve arıtma tesisi girişinde yüksek miktarlarda tespit edilseler de genellikle arıtma tesisi çıkışında belirlenememişlerdir. Yüksek kullanımına rağmen betalaktam grubu antibiyotiklerin (amoksisikin, ampisilin, sefaleksim, sefazolin vb.) arıtma tesisi çıkışında belirlenememesi veya düşük konsantrasyonlarda tespit edilmesi bu antibiyotiklerin biyobozunurluğunun yüksek olmasından dolayı kaynaklanmaktadır. Ülkemizde yaygın kullanıma sahip makrolid (klaritromisin), florokinolon (siprofloksasin ve levofloksasin), trimetoprim (trimetoprim), linkosamid (linkomisin) ve sülfanomid (sülfametaksazol) grubu antibiyotiklerin gideriminin arıtma tesislerinde tamamlanmadığı yapılan izleme çalışmaları sonucunda tespit edilmiştir. Ek olarak arıtma tesislerinde giderilen veya biyobozunumu gerçekleştiren antibiyotiklerin metabolitleri ve biyodirençleri yüksek olan antibiyotiklerin arıtma tesislerinde oluşturduğu sinerjistik etkiler, atıksu arıtma tesisindeki mikroorganizmalar için toksik etkiler yaratabilmekte, dahası bu antibiyotiklerin alıcı su ortamlarına ulaşım belki de içme suyu arıtma tesislerinden musluklarımız yolu ile son tüketiciye kadar ulaşması ihtimal dahilindedir.

Bu durumda arıtma tesisleri, alıcı su ortamlarına antibiyotik veren bir işletme gibi görülebilir. Alıcı su ortamına ulaşan antibiyotikler bazı mikroorganizmalara toksik etkide bulunarak su ortamında yaşayan mikroorganizma veya canlı türlerinin değişmesine sebep olabilir.

Çalışmada atıksu arıtma tesislerinde en yüksek antibiyotik konsantrasyonları kış ve ilkbahar mevsimlerinde belirlenmiştir. Antibiyotik tüketiminin azalmasına bağlı olarak da en düşük konsantrasyonlar yaz mevsiminde tespit edilmiştir. Atıksu arıtma tesislerinde antibiyotik çeşitliliğinin en çok olduğu mevsim ilkbahardır. Antibiyotik gideriminin en yüksek gerçekleştiği mevsim de yine ilkbahar olmuştur. Klaritromisin, linkomisin, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim antibiyotiklerinin giderimi atıksu arıtma tesislerinde tamamlanamamaktadır. Her iki arıtma tesisinde de en düşük giderimi gerçekleştiren antibiyotikler klaritromisin, linkomisin ve trimetoprimdir. Klaritromisin ve siprofloksasin tüm mevsimlerinde atıksu arıtma tesisinde giriş (mak. 2094 ng/l ve 2513 ng/l) çıkış atıksularında (2046 ng/l ve 1833 ng/l) en yüksek konsantrasyonda tespit edilen antibiyotiklerdir. Yüksek tüketimlerine karşın betalaktam grubu antibiyotikler (sefalakesin, sefaklor, sefazolin, sulbaktam, sultamisilin, ampisilin ve amoksisilin) arıtma tesisinde düşük konsantrasyonlarda tespit edilmişlerdir. Amoksisilin bazı mevsimlerde atıksu arıtma tesisi girişinde yüksek konsantrasyonda bulunmasına rağmen (maks. 3466 ng/l) çıkış atıksuyunda tespit edilememiştir. Sefaleksine Türkiye’de en çok kullanılan 3. sıradaki antibiyotik olmasına rağmen maksimum konsantrasyonları kış mevsiminde 537,5 ng/l olarak tespit edilmiştir.

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi Kanalından alınan numunelerde oldukça yüksek konsantrasyonlarda ( $\mu\text{g/l}$ ) antibiyotikler tespit edilmiştir. Kış mevsimi için amoksisilin (14780 ng/l), ilkbahar mevsimi için siprofloksasin (1000 ng/l), yaz mevsimi (4343 ng/l) ve sonbahar mevsimi için (10530 ng/l) sulbaktam en yüksek konsantrasyonlarda tespit edilen antibiyotiklerdir.

Antibiyotiklerin mikroorganizma ve canlıların bünyesinde biyoakümüle olduğunun tespit edildiği birçok araştırma literatürde mevcuttur. Böylece arıtılmayan antibiyotikler besin döngüsü yoluyla insanlara kadar ulaşabilir. Bu gibi problemlerin önlenmesi için arıtma tesislerinde giderimi tamamlanamayan antibiyotiklerin giderim performanslarının artırılması veya tamamlanması için nihai bir son arıtma prosesinin mevcut arıtma tesisi çıkışına eklenmesi gerekmektedir.

Gerçekleştirilen tez çalışması kapsamında son arıtma prosesi olarak, proses işletme maliyetinin düşük olması, membran maliyetinin düşük olması ve daha toksik son ürün oluşturmaması gibi nedenlerden dolayı nanofiltrasyon membranları ile laboratuvar



ölçekli giderim performans belirleme çalışmaları yapılmıştır ve prosesin antibiyotiklerin gideriminde başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen olumsuz durumların oluşmaması veya önlenmesi için öncelikle sadece antibiyotiklerin değil de, antidepresan, ağrı kesici, hormon düzenleyici gibi ülkemizde kullanımı yüksek olan ilaç etken maddeleri belirlenmeli, biyodirenci yüksek olan etken maddeler atıksu arıtma tesislerinde yeterli süre izlenmeli ve giderim performansı düşük etken maddeler arıtma tesislerinde izleme parametresi olarak yer almalıdır. Arıtma tesislerinde giderimi düşük oranda gerçekleşen veya mümkün olmayan farmosatikler için; mevcut arıtma tesisleri ile entegre olabilen alternatif prosesler geliştirilmeli, bu kirleticilerin çevreye olan salınımı minimize edilmelidir.

Düşük konsantrasyonlarda bile su canlıları için risk oluşturabilen antibiyotik vb. ilaçların risk değerlendirilmesi yapılmalı, sınır değerler tespit edilmeli, belirlenen sınır değerler su kalitesi standartlarına girmelidir.

## KAYNAKLAR

---

- [1] Kummerer, K., (2009). "Antibiotics in the aquatic environment — a review — Part I", *Chemosphere*, 75: 417-434.
- [2] Kulis J., McQuillan D., Chapman T., Mawhinney D. ve Meyerhein R., (2003). "Antibiotics in New Mexico wastewater and ground water", *Reporting Status or Progress, New Mexico*, 22 Eylül.
- [3] Kümmerer, K., (2003). "Significance of antibiotics in the environment", *J. Antimicrob.Chemother.*, 52: 5–7.
- [4] Cha, J.M., Yang, S. ve Carlson, K.H., (2006). "Trace determination of beta-lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1115 (1-2): 46-57.
- [5] Carlson, J.C. ve Mabury, S.A. (2006). "Dissipation kinetics and mobility of chlortetracycline, tylosin, and monensin in an agricultural soil in Northumberland County, Ontario, Canada", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (1): 1-10.
- [6] Canay, O. (1981). "Tıbbi Farmakoloji İlaç Tanımı İlaç Endeksi",Gözlem Yayıncılık (Matbaacılık), İstanbul.
- [7] Wise, R., (2002). "Antimicrobial resistance: priorities for action", *J. Antimicrob. Chemother*, 49: 585–586.
- [8] Van Boeckel, T.P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B.T., Levin, S.A. ve Laxminarayan R., (2014). "Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data", *Lancet Infect. Dis.*, 14: 742–750.
- [9] Tuc D.Q., Moreau-Guigon E., Pierre L., Fabrice A., Marie-Jeanne T., Martine B., Joelle E. ve Marc C., (2017). "Fate of antibiotics from hospital and domestic sources in a sewage network", *Science of the Total Environment*, 575: 758–766.
- [10] Leung, H.W., Minh, T.B., Murphy, M.B., Lam, J.C., So, M.K., Martin, M., Lam P.K.S. ve Richardson B.J., (2012). "Distribution, fate and risk assessment of antibiotics in sewage treatment plants in Hong Kong, South China", *Environ. Int.*, 42: 1–9.
- [11] Alygizakis, N.A., Gago-Ferrero, P., Borova, V.L., Pavlidou, A., Hatzianestis, I. ve Thomaidis, N.S., (2016). "Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater", *Sci. Total Environ.*, 541: 1097–1105.

- [12] Valitalo, P., Kruglova, A., Mikola, A. ve Riku Vahala R., (2017). "Toxicological impacts of antibiotics on aquatic micro-organisms: Amini-review", International Journal of Hygiene and Environmental Health, (in press).
- [13] Ronquillo, M.G. ve Hernandez, J.C.A., (2017). "Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods, Food Control, 72: 255.
- [14] Minh, N.L., Khan, S.J., Drewes, J.E. ve Stuez, R.M., (2010). "Fate of antibiotics during municipal waste water recycling treatment processes", Water Research, 44: 4295-4323.
- [15] Todar, K., (2002). In: Todar, K. (Ed.), <http://www.textbookofbacteriology.net/>, Todars Online Textbook of Bacteriology.
- [16] Marzo, A. ve Dal Bo, L., (1998). "Chromatography as an analytical tool for selected antibiotic classes: a reappraisal addressed to pharmacokinetic applications", Journal of Chromatography A, 812 (1-2): 17-34.
- [17] Deshpande, A.D., Baheti, K.G. ve Chatterjee, N.R., (2004). "Degradation of beta-lactam antibiotics", Current Science, 87 (12): 1684-1695.
- [18] Mitchell, S.M., Ullman, J.L., Teel, A.L. ve Watts, R.J., (2014). "pH and temperature effects on the hydrolysis of three  $\beta$ -lactam antibiotics: ampicillin, cefalotin and ceftiofur", Sci. Total Environ., 467: 547–555.
- [19] [1] Längin, A., Alexy, R., König, A. ve Kümmerer, K., (2009). "Deactivation and transformation products in biodegradability testing of beta-lactams amoxicillin and piperacillin", Chemosphere, 75: 347–354.
- [20] [1] Mompelat, S., Le Bot, B. ve Thomas, O., (2009). "Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water", Environ. Int., 35: 803–814.
- [21] Carvalho, I.T. ve Santos, L., (2016). "Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario", Environment International, 94: 736–757.
- [22] Hou ve Poole, (1971). " $\beta$ -lactam antibiotics: Their physicochemical properties and biological activities in relation to structure", Journal of Pharmaceutical Sciences, 60(4): 503-532.
- [23] Aksu, Z. Ve Tunc, O., (2005). "Application of biosorption for penicillin G removal: comparison with activated carbon", Process Biochemistry, 40 (2): 831-847.
- [24] Neu, H.C., (1992). "The crisis in antibiotic resistance", Science, 257(5073) :1064-1073.
- [25] Skold, O., (2001). "Resistance to trimethoprim and sulfonamides", Veterinary Research, 32 (3-4): 261-273.
- [26] Masters, P.A., O'Bryan, T.A., Zurlo, J., Miller, D.Q. ve Joshi, N., (2003). "Trimethoprim sulfamethoxazole revisited", Archives of Internal Medicine, 163 (4): 402-410.

- [27] Rizzo, L., Manaia, C.M., Merlin, C., Schwartz T., Dagot C. ve Fatta-Kassinou D., (2013). "Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review", *Water Res.*, 47: 957–995.
- [28] Turiel, E., Bordin, G. ve Rodríguez, A.R., (2003). "Trace enrichment of (fluoro)quinolone antibiotics in surface waters by solid-phase extraction and their determination by liquid chromatography ultraviolet detection", *Journal of Chromatography A*, 1008 (2): 145-155
- [29] Wolfson, J.S. ve Hooper, D.C., (1989). "Fluoroquinolone antimicrobial agents", *Clin. Microbiol Rev.*, 2: 378–424.
- [30] Fitton, A., (1992). "The quinolones: An overview of their pharmacology", *Clin. Pharmacokinet.*, 22: 1–11.
- [31] Aminimanizani, A., Beringer, P. ve Jelliffe, R., (2001). "Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials", *Clin. Pharmacokinet.*, 40: 169–187.
- [32] Redgrave, L.S., Sutton, S.B., Webber, M.A. ve Piddock, L.J.V., (2014). "Fluoroquinolone resistance: Mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success", *Trends Microbiol*, 22: 438–445.
- [33] Prescott, J.F., (2013). "Sulfonamides, diaminopyrimidines, and their combinations. In: Giguère, S., JF, P., PM, D. (Eds.), *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, fifth ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, sayfa: 279–294.
- [34] Löffler, D. ve Ternes, T.A., (2003). "Analytical method for the determination of the aminoglycoside gentamicin in hospital wastewater via liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1000 (1-2): 583-588.
- [35] Salisbury, C.D.C., 1995. In: Oka, H., Nakazawa, H., Harada, K.E., MacNeil, J.D. (Eds.), "Chemical Analysis for Antibiotics Used in Agriculture", AOAC International, Toronto.
- [36] Schlüsener, M.P., Bester, K. ve Spiteller, M., (2003). "Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 375 (7): 942-947.
- [37] Yang, S., Cha, J. ve Carlson, K., (2005). "Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1097 (1-2): 40-53.
- [38] Khan, S.J., Roser, D.J., Davies, C.M., Peters, G.M., Stuetz, R.M., Tucker, R. ve Ashbolt, N.J., (2008). "Chemical contaminants in feedlot wastes: concentrations, effects and attenuation", *Environment International*, 34 (6): 839-859.
- [39] Hordern, B.K., Dinsdale, R.M. ve Guwy A.J., (2009). "The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters", *Water Res.*, 43: 363–380.

- [40] Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic M. ve Barcelo D., (2012). "Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment", *Sci. Total Environ.*, 430: 109–118.
- [41] Barna, J.C. ve Williams, D.H., (1984). "The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group", *Annu. Rev. Microbiol.*, 38: 339–357.
- [42] Reynolds, P.E., (1989). "Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics", *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 8: 943–950.
- [43] Olsuf'eva, E.N. ve Preobrazhenskaya, M.N., (2006). "Structure-activity relationships in a series of semisynthetic polycyclic glycopeptide antibiotics", *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 32: 303–322.
- [44] Binda, E., Marinelli, F. ve Marcone, G., (2014). "Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance", *Antibiotics* 3: 572–594.
- [45] Boleda, M.R., Galceran, M.T. ve Ventura, F., (2013). "Validation and uncertainty estimation of a multiresidue method for pharmaceuticals in surface and treated waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry", *J. Chromatogr. A*, 1286: 146–158.
- [46] Chitescu, C.L., Kaklamanos, G., Nicolau, A.I. ve Stolker, A.A.M.L., (2015). "High sensitive multiresidue analysis of pharmaceuticals and antifungals in surface water using UHPLC- Q-Exactive Orbitrap HRMS. Application to the Danube river basin on the Romanian territory", *Sci. Total Environ.*, 532: 501–511.
- [47] Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J.V., Rambla J., Aranda J.L., Ballester S. ve Hernández F., (2015). "Fast determination of 40 drugs in water using large volume direct injection liquid chromatography–tandem mass spectrometry", *Talanta*, 131: 719–727.
- [48] Papageorgiou, M., Kosma, C. ve Lambropoulou, D., (2016). "Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece", *Sci. Total Environ.*, 543: 547–569.
- [49] Sarmah, A.K., Meyer, M.T. ve Boxall, A.B., (2006). "A global perspective on the use sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment", *Chemosphere*, 65 (5): 725–759.
- [50] Hu, Z., 2013. "Adsorption Removal of Tetracycline from Aqueous Solution by Anaerobic Granular Sludge: Equilibrium and Kinetic Studies", *Water Science and Thecnology*, 67 (7): 1490-1496.
- [51] Kummerer, K., Al-Ahmad, A. ve Mersch-Sundermann, V., (2000). "Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test", *Chemosphere*, 40(7): 701-710.
- [52] Karthikeyan, K., Meyer ve M.T., (2006). "Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA", *Sci. Total Environ.*, 361 (1): 196–207.

- [53] Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H.C. ve Jørgensen S.E., (1998). "Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment--a review", *Chemosphere*, 3(2):357-393.
- [54] Batt, A.L., Bruce, I.B. ve Aghua DS. (2006). "Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges", *Environ. Pollut.*, 142 (2): 295–302.
- [55] Kimura, K., Toshima, S., Amy, G. ve Watanabe, Y., (2004). "Rejection of neutral endocrine disrupting compounds (EDCs) and pharmaceutical active compounds (PhACs) by RO membranes", *J. Membr. Sci.*, 245 (1): 71–78.
- [56] Yoon, Y., Westerhoff, P., Snyder, S. A. ve Wert E. C., (2006). "Nanofiltration and ultrafiltration of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products", *J. Membr. Sci.*, 270 (1): 88–100.
- [57] Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Henderson, A.K. ve Reissman, D.B., (2004). "Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant", *Sci. Total Environ.*, 329 (1): 99–113.
- [58] Loos, R., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M. ve Gawlik, B.M., (2010). "Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water", *Water Res.*, 44 (14): 4115– 4126.
- [59] De Liguoro, M., Cibir, V., Capolongo F., Halling-Sørensen B. ve Montesissa, C., (2003). "Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil", *Chemosphere*, 52 (1): 203–212.
- [60] Kumar, K., Gupta, S.C., Chander Y. ve Singh A.K., (2005). "Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment", *Adv. Agron.*, 87: 1–54.
- [61] Rabolle, M. ve Spliid, N.H., (2000). "Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil", *Chemosphere*, 40 (7): 715–722.
- [62] Thiele-Bruhn, S., (2003). "Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – a review", *J. Plant Nutr. Soil Sci.*, 166 (2): 145–167.
- [63] Verlicchi P., Al Aukidy M., Zambello, E., (2015). "What have we learned from world wide experiences on the management and treatment of hospital effluent? – an overview and a discussion on perspectives", *Sci. Total Environ.*, 514: 467–491.
- [64] Orya J., Bricheux G., Togola A., Bonnet J.L., Donnadiou-Bernard F., Nakusi L., Forestier C. ve Traore O., (2016). "Ciprofloxacin residue and antibiotic-resistant biofilm bacteria in hospital effluent", *Environ. Pollut.*, 214: 635–645.
- [65] Patrolecco L., Capri S. ve Ademollo N., (2015). "Occurrence of selected pharmaceuticals in the principal sewage treatment plants in Rome (Italy) and in the receiving surface waters", *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 22: 5864–5876.
- [66] Kay P., Blackwell P.A. ve Boxall A.B., (2004). "Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil", *Environ. Toxicol. Chem.*, 23: 1136–1144.

- [67] Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B., Fent, K., (2010). "Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: a concept for their identification based on their mode of action", *Aquat. Toxicol.*, 96:167–181.
- [68] Ding, C., ve He, J., (2010). "Effect of antibiotics in the environment on microbial populations", *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 87: 925-941.
- [69] EMEA, (2006). "Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use", European Medicines Agency, London, (Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00).
- [70] Grenni, P., Ancona, V. ve Caracciol, A. B., (2018). "Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review", *Microchemical Journal*, 136:25-39.
- [71] Blackwell, P.A., Boxall, A.B.A., Kay, P. ve Noble, H., (2005). "Evaluation of a lower tier exposure assessment model for veterinary medicines", *J. Agric. Food Chem.*, 53: 2192–2201.
- [72] Lin, J.S., Pan, H.Y., Liu, S.M. ve Lai, H.T., (2010). "Effects of light and microbial activity on the degradation of two fluoroquinolone antibiotics in pond water and sediment", *J. Environ. Sci. Health B*, 45: 456–465.
- [73] Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H. ve Nau, H., 2002. "Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry", *Anal. Chem.*, 74: 1509–1518.
- [74] Gonzalez-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I. Leganes, F., Rosal, R., Boltos, K., Marco, E. ve Fernandez-Piñas F., (2013). "Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment", *Water Res.*, 47: 2050–2064.
- [75] Gothwal, R. ve Shashidhar, T., (2015). "Antibiotic pollution in the environment: a review", *Clean: Soil, Air, Water*, 43: 479–489.
- [76] Bengtsson-Palme, J. ve Larsson, D.G.J., (2016). "Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: proposed limits for environmental regulation", *Environ. Int.*, 86: 140–149.
- [77] Yang, S. ve Carlson, K., (2003). "Evolution of antibiotic occurrence in a river through pristine: urban and agricultural landscapes", *Water Res.*, 37: 4645–4656.
- [78] Martinez, J.L., (2009). "Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants", *Environ. Pollut.*, 157: 2893–2902.
- [79] Brandt, K.K., Amézquita, A., Backhaus, T., Boxall, A., Coors, A., Heberer, T., Lawrence, J.R., Lazorchak, J., Schönfeld, J., Snape, J.R., Zhu, Y.G. ve Topp, E., (2015). "Ecotoxicological assessment of antibiotics: a call for improved consideration of microorganisms", *Environ. Int.*, 85: 189–205.
- [80] Ternes, T.A., (1998). "Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers", *Water Res.*, 32 (11): 3245–3260.
- [81] Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R., Melis, M. ve Fanelli, R., (2010). "Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment", *J. Hazard. Mater.*, 179 (1): 1042–1048.

- [82] Santos, L.H., Araújo, A.N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C. ve Montenegro, M.C.B.S.M., (2010). "Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment", *J. Hazard. Mater.*, 175 (1): 45–95.
- [83] Brown, K.D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T.H. ve Mawhinney, D.B., (2006). "Occurrence of antibiotics in hospital residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico", *Sci. Total Environ.*, 366 (2): 772–783.
- [84] González-Pleiter, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., Marco, E. ve Fernández-Piñas., F., (2013). "Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment", *Water Res.*, 47 (6): 2050–2064.
- [85] Marx, C., Mühlbauer, V., Krebs, P. ve Kuehn, V., (2015). "Environmental risk assessment of antibiotics including synergistic and antagonistic combination effects", *Sci. Total Environ.*, 524: 269–279.
- [86] Martínez, J.L., (2009). "Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants", *Environ. Pollut.*, 157: 2893–2902.
- [87] Wollenberger, L., Halling-Sørensen, B. ve Kuska K.O., (2000). "Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*", *Chemosphere*, 40: 723-730.
- [88] Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Pascarella, L. ve Parrella, A., (2005). "Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms", *Sci. Total Environ.*, 346 (1): 87–98.
- [89] Robinson, A.A., Belden, J.B. ve Lydy, M.J., (2005). "Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms?", *Environ. Toxicol. Chem.*, 24 (2): 423–430.
- [90] Kim, S., Jensen, J.N., Aga, D.S. ve Weber, A.S., (2007). "Tetracycline as Na selector for resistant bacteria in activated sludge", *Chemosphere*, 66 (9): 1643-1651.
- [91] G.P, M., Gonzalo, S., Rodea-Palomares, I., Leganés, F., Rosal, R., Boltes, K., Marco, E. ve Fernández-Piñas., F., (2013). "Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment", *Water Research.*, 47 : 2050–2064.
- [92] Yasser, E.N. ve Adli, A., (2015). "Toxicity of single and mixtures of antibiotics to cyanobacteria", *J. Environ. Anal. Toxicol.*, 5 (3): 1.
- [93] Mitsui, A., Kumazawa, S., Takahashi, A., Ikemoto, H., Cao, S. ve Arai, T., (1986). "Strategy by which nitrogen-fixing unicellular cyanobacteria grow photoautotrophically", *Nature*, 323: 720–722.
- [94] Berman-Frank, I., Lundgren, P. ve Falkowski, P., (2003). "Nitrogen fixation and photosynthetic oxygen evolution in cyanobacteria", *Res. Microbiol.*, 154 (3):157–164.
- [95] Baquero, F., Martínez, J.L. ve Cantón, R., (2008). "Antibiotics and antibiotic resistance in water environments", *Curr. Opin. Biotechnol.*, 19 (3): 260–265.



- [96] Guo, J., Selby, K. ve Boxall, A.B., (2016). "Effects of antibiotics on the growth and physiology of chlorophytes cyanobacteria, and a diatom", *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 71 (4): 589–602.
- [97] Ando, T., Nagase, H., Eguchi, K., Hirooka, T., Nakamura, T., Miyamoto, K. ve Hirata, K., (2007). "A novel method using cyanobacteria for ecotoxicity test of veterinary antimicrobial agents?", *Environ. Toxicol. Chem.*, 26 (4): 601–606.
- [98] De Liguoro, M., Leva, V.D., Bona, M.D., Merlanti, R., Caporale, G., Radaelli, G., ve Radaelli G., (2012). "Sublethal effects of trimethoprim on four freshwater organisms", *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 114-121.
- [99] Kolar, B., Arnuš, L., Jeretin, B., Gutmaher, A., Drobne, D. ve Durjava, M.K., (2014). "The toxic effect of oxytetracycline and trimethoprim in the aquatic environment", *Chemosphere*, 115: 75–80.
- [100] Baumann, M., Weiss, K., Maletzki, D., Schüssler, W., Schudoma, D., Kopf, W. ve Kühnen, U., (2015). "Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites", *Chemosphere*, 120: 192–198.
- [101] Manzetti, S. ve Ghisi, R., (2014). "The environmental release and fate of antibiotics- a review", *Marine Pollution Bulletin*, 79:7–15
- [102] Kersters, K., Vos, P., Gillis, M., Swings, J., Vandamme, P. ve Stackebrandt, E., (2006). "Introduction to the Proteobacteria", In: Balows, A., Dworkin, M., Hards, W., Schleifer, K.H., Trüper, H.G. (Eds.), *The Prokaryotes. An Electronic Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, and Applications*. Springer-Verlag KG, Berlin, Germany.
- [103] Kolpin, D., Furlong, E., Meyer, M., Thurman, E., Zaugg, S., Barber, L. ve Buxton, H., (2002). "Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999– 2000: a national reconnaissance", *Environ. Sci. Technol.*, 36: 1202–1211.
- [104] Glassmeyer, S.T. ve Shoemaker, J.A., (2005). "Effects of chlorination on the persistence of pharmaceuticals in the environment", *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 74 (19): 24-31.
- [105] Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L.D., Hai, F.I., Zhang, J., Liang S, ve Wang, X. C., (2014). "A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment", *Sci. Total Environ.*, 473: 619–641.
- [106] Li, D., Yang, M., Hu, J., Zhang, Y., Chang, H. ve Jin, F., (2008). "Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river", *Water Research*, 42 (1-2): 307-317.
- [107] Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K. ve Kratz, K.L., (1999). "Occurrence of antibiotics in the aquatic environment", *The Science of the Total Environment*, 225 (1-2): 109-118.

- [108] Cahill, J.D., Furlong, E.T., Burkhardt, M.R., Kolpin, D. ve Anderson, L.G., (2004). "Determination of pharmaceutical compounds in surface-and ground-water samples by solidphase extraction and high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1041: 171-180.
- [109] Zuccato, E., Castiglioni, S. ve Fanelli, R., (2005). "Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment", *Journal of Hazardous Materials*, 122 (3): 205-209.
- [110] Watkinson, A.J., Murby, E.J. ve Costanzo, S.D., (2007). "Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling", *Water Research*, 41 (18): 4164-4176.
- [111] Costanzo, S.D., Murby, J. ve Bates, J., (2005). "Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment", *Marine Pollution Bulletin.*, 5 (1-4): 218-223.
- [112] Morse, A. ve Jackson, A., (2004). "Fate of amoxicillin in two water reclamation systems", *Water Air and Soil Pollution*, 157: 117-132.
- [113] Gobel, A., Athomsen, A., McArdell, C.S., Joss, A. ve Giger, W., (2005a). "Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment", *Environmental Science Technology*, 39 (11): 3981-3989.
- [114] Gobel, A., McArdell, C.S., Joss, A., Siegrist, H.ve Giger, W., (2007). "Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies", *Science of the Total Environment*, 372 (2-3): 361-371.
- [115] Levine, A.D., Meyer, M.T. ve Kish, G., (2006). "Evaluation of the persistence of micropollutants through pure-oxygen activated sludge nitrification and denitrification", *Water Environment Research*, 78 (11): 2276-2285.
- [116] Choi, K.J., Kim, S.G., Kim, C.W. ve Kim, S.H., (2007a). "Determination of antibiotic compounds in water by on-line SPE-LC/MSD", *Chemosphere*, 66 (6): 977-984.
- [117] Peng, X., Wang, Z., Kuang, W., Tan, J. ve Li, K., (2006). "A preliminary study on the occurrence and behavior of sulfonamides, ofloxacin and chloramphenicol antimicrobials in wastewaters of two sewage treatment plants in Guangzhou, China", *Science of the Total Environment*, 371 (1-3): 314-322.
- [118] Gobel, A., McArdell, C.S., Suter, M.J.F. ve Giger, W., (2004). "Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry", *Analytical Chemistry*, 76 (16): 4756-4764.
- [119] Choi, K.-J., Son, H.-J. ve Kim, S.-H., (2007b). "Ionic treatment for removal of sulphonamide and tetracycline classes of antibiotic", *Sci. Total Environ.*, 387: 247-256.

- [120] Khan, S.J. ve Ongerth, J.E., (2005). "Occurrence and removal of pharmaceuticals at an Australian sewage treatment plant". *Water* 32 (4): 80-85.
- [121] Roberts, P.H. ve Thomas, K.V., (2006). "The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment", *Science of the Total Environment*, 356 (1-3): 143-153.
- [122] Tadkaew, N., Sivakumar, M., Khan, S.J., McDonald, J.A. ve Nghiem, L.D., (2010). "Effect of mixed liquor pH on the removal of trace organic contaminants in a membrane bioreactor", *Bioresource Technology*, 101 (5): 1494-1500.
- [123] Quiang, Z. ve Adams, C., (2004). "Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK(a)) for human and veterinary antibiotics", *Water Research*, 38 (12): 2874-2890.
- [124] Cabello, C. F., (2006). "Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment", *Environmental Microbiology*, 1137-1144.
- [125] Sponza, D.T. ve Demirden, P., (2007). "Treatability of sulfamerazine in sequential upflow anaerobic sludge blanket reactor (UASB)/ completely stirred tank reactor (CSTR) processes", *Separation and Purification Technology*, 56 (1): 108-117.
- [126] Gobel, A., Thomsen, A., McArdell, C.S., Alder, A.C., Giger, W., Thei, N., Löffler, D. ve Ternes, T.A., (2005b). "Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge", *Journal of Chromatography A*, 1085 (2): 179-189.
- [127] Kirst, H.A., (2002). "Introduction to macrolide antibiotics". Birkhauser Verlag Basel/Switzerland.
- [128] Miao, X.S., Bishay, F., Chen, M. ve Metcalfe, C.D., (2004). "Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada", *Environmental Science Technology*, 38 (13) : 3533-3541.
- [129] McArdell, C.S., Molnar, E., Suter, M.J.F. ve Giger, W., (2003). "Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed Switzerland", *Environmental Science Technology*, 37 (24): 5479-5486.
- [130] Kobayashi, Y., Yasojima, M., Komori, K., Suzuki, Y. ve Tanaka, H., (2006). "Removal characteristics of human antibiotics during wastewater treatment in Japan", *Water Practice and Technology*, 1 (3): 1-9.
- [131] Clara, M., Strenn, B., Gans, O., Martinez, E., Kreuzinger, N. ve Kroiss, H., (2005). "Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants", *Water Research*, 39 (19): 4797-4807.
- [132] Carberry, J. ve Englande, A., (1983). "Sludge Characteristics and Behavior", Martinus Nijhoff Publishers, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster.

- [133] Kim, S., Eichhorn, P., Jensen, J.N., Webber, A.S. ve Aga, D., (2005). "Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process", *Environmental Science Technology*, 39 (15): 5816-5823.
- [134] Boussu, K., Kindts, C., Vandecasteele, C. ve Van der Bruggen, B., (2007). "Surfactant fouling of nanofiltration membranes: measurements and mechanisms", *Chemphyschem*, 8 (12) :836-1845.
- [135] Tolls, J., (2001). "Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review", *Environmental Science and Technology*, 35 (17): 3397-3406.
- [136] Loftin, K.A., Adams, C.D., Meyer, M.T. ve Surampalli, R., (2008). "Effects of ionic strength, temperature, and pH on degradation of selected antibiotics", *Journal of Environmental Quality*, 37 (2): 378-386.
- [137] Lindberg, R., Olofsson, U., Rendahl, O., Tysklind, M. ve Andersson, B.A.V., (2006). "Behavior of fluoroquinolones and trimethoprim during mechanical, chemical, and active sludge treatment of sewage water and digestion of sludge", *Environmental Science Technology*, 40 (3): 1042-1048.
- [138] Zorita, S., Martensson, L. ve Mathiasson, L., (2009). "Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden", *Science of the Total Environment*, 407 (8): 2760-2770.
- [139] Lindberg, R.H., Wennberg, P., Johansson, M.I., Tysklind, M. ve Andersson, B.A.V., (2005). "Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden", *Environmental Science and Technology*, 39 (10): 3421-3429.
- [140] Golet, E., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A.C. ve Giger, W., (2003). "Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil", *Environmental Science Technology*, 37 (15): 3243-3249.
- [141] Batt, A.L., Kim, S. ve Aga, D.S., (2007). "Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations", *Chemosphere*, 68 (3): 428-435.
- [142] Cardoza, L.A., Knapp, C.W., Larive, C.K., Belden, J.B., Lydy, M.J. ve Graham, D.W., (2005). "Factors affecting the fate of ciprofloxacin in aquatic field systems", *Water, Air and Soil Pollution*, 161 (1-4): 383-398.
- [143] Belden, J.B., Maul, J.D. ve Lydy, M.J., (2007). "Partitioning and photodegradation of ciprofloxacin in aqueous systems in the presence of organic matter", *Chemosphere*, 66 (8): 1390-1395.
- [144] Wang, L., Qiang, Z., Li, Y. ve Ben, W., (2016). "An insight into the removal of fluoroquinolones in activated sludge process: sorption and biodegradation characteristics", *J. Environ. Sci.*, inpress.
- [145] Perez, S., Eichhorn, P. ve Aga, D.S., (2005). "Evaluating the biodegradability of sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole and trimethoprim at different stages of sewage treatment", *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24 (6): 1361-1367.

- [146] Halling-Sorensen, B., Lutzhoft, H.C.H., Andersen, H.R. ve Ingerslev, F., (2000). "Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46: 53-58.
- [147] Paxeus, N., (2004). "Removal of selected non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment", *Water Science and Technology*, 50 (5): 253-260.
- [148] Gros, M., Petrovic, M., ve Barcelo, 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 (4): 678-690.
- [149] Cha, J.M., Yang, S. ve Carlson, K.H., (2005). "Rapid analysis of trace levels of antibiotic polyether ionophores in surface water by solid-phase extraction and liquid chromatography with ion trap tandem mass spectrometric detection", *Journal of Chromatography A*, 1065: 187-198.
- [150] Kim, S.C. ve Carlson, K., (2006). "Occurrence of ionophore antibiotics in water and sediments of a mixed-landscape watershed", *Water Research*, 40 (13): 2549-2560.
- [151] Watkinson, A.J., Murby, E.J., Kolpin, D.W. ve Costanzo, S.D., (2009). "The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water", *Science of the Total Environment*. 407 (8): 2711-2723.
- [152] Donoho, A.L., (1984). "Biochemical studies of the fate of monensin in animals and in the environment", *Journal of Animal Science*, 58 (6): 1530-1539.
- [153] Akbal F. ve Balkaya N.,( 2002). "Toksik Organik Kirleticilerin Gideriminde İleri Oksidasyon Teknolojileri ", *Yıldız Teknik Üniversitesi Dergisi*, 4: 47-55.
- [154] Klavarioti, M.,Mantzavinos, D. ve Kassinos, D., (2009). "Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes", *Environ. Int*, 35: 402-417.
- [155] Von Gunten, U., Janex-Habibi, M.L., Ternes, A.T. ve Weber, L., (2006). "Human Pharmaceutical, Hormones and Fragrances: The Challenge of Micropollutants in Urban Water Management", In: Ternes, T.A., Joss, A. (Eds.), IWA Publishing, London, pp. 293-322.
- [156] Adams, C., Asce, M., Wang, Y., Loftin, K. ve Meyer, M., (2002). "Removal of antibiotics from surface and distilled water in conventional water treatment processes", *J. Environ. Eng.*, 128: 253-260.
- [157] Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S.A. ve Wert, E.C., (2005). "Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes", *Environmental Science and Technology*, 39 (17): 6649-6663.

- [158] Chamberlain, E. ve Adams, C., (2006). "Oxidation of sulfonamides, macrolides, and carbadox with free chlorine and monochloramine", *Water Research*, 40 (13): 2517-2526.
- [159] Gibs, J., Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M., Zaugg, S.D. ve Lee Lippincott, R., (2007). "Persistence of pharmaceuticals and other organic compounds in chlorinated drinking water as a function of time", *Science of the Total Environment*, 373 (1): 240-249.
- [160] Huber, M., Korhonen, S., Ternes, T. ve Von Gunten, U., (2005a). "Oxidation of pharmaceuticals during water treatment with chlorine dioxide", *Water Res.*, 39: 3607-3617.
- [161] Dodd, M.C. ve Huang, C.H., (2007). "Aqueous chlorination of the antibacterial agent trimethoprim: reaction kinetics and pathways", *Water Research*, 41 (3): 647-655.
- [162] Navalon, S., Alvaro, M. ve Garcia, H., (2008). "Reaction of chlorine dioxide with emergent water pollutants: Product study of the reaction of three  $\beta$ -lactam antibiotics with  $\text{ClO}_2$ ", *Water Research*, 42: 1935-1942.
- [163] Stackelberg, P.E., Gibs, J., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D. ve Lippincott, R.L., (2007). "Efficiency of conventional drinking-water-treatment processes in removal of pharmaceuticals and other organic compounds", *Sci. Total Environ.*, 377: 255-272.
- [164] Homem, V. ve Santos, L., (2011). "Degradation and removal methods of antibiotics from aqueous matrices e a review", *Journal of Environmental Management*, 92: 2304-2347.
- [165] Dodd, M.C., Kohler, H.E. ve Gunten, U.V., (2009). "Oxidation of antibiotic compounds by ozone and hydroxyl radical: elimination of biological activity during aqueous ozonation processes", *Environmental Science and Technology*, 43: 2498-2504.
- [166] Radjenovic, J., Godehardt, M., Petrovic, M., Hein, A., Farre, M., Jekel, M. ve Barcelo, D., (2009). "Evidencing generation of persistent ozonation products of antibiotics roxithromycin and trimethoprim", *Environmental Science and Technology*, 43(17): 6808-6815.
- [167] De Witte, B., Dewulf, J., Demeestere, K. ve Van Langenhove, H., (2009). "Ozonation and advanced oxidation by the peroxone process of ciprofloxacin in water", *J. Hazard. Mater.*, 161: 701-708.
- [168] Balcioglu, I.A. ve Ötker, M., (2003). "Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by  $\text{O}_3$  and  $\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}_2$  processes", *Chemosphere*, 50: 85-95.
- [169] Arslan-Alaton, I. ve Gurses, F., (2004). "Photo-Fenton-like and Fenton-like oxidation of Procaine Penicillin G formulation effluent", *J. Photochem. Photobiol. A*, 165: 165-175.
- [170] Ubay-Cokgor, E., Arslan-Alaton, I., Karahan, O., Dogruel, S. ve Orhon D., (2004). "Biological treatability of raw and ozonated penicillin formulation effluent", *Journal of Hazardous Materials*, 15: 159-166.

- [171] Andreozzi, R., Canterino, M., Marotta, R. ve Paxeus, N., (2005). "Antibiotic removal from wastewaters: the ozonation of amoxicillin", *J. Hazard. Mater.*, 122: 243-250.
- [172] Arslan-Alaton, I. ve Caglayan, A.E., (2005). "Ozonation of procaine penicillin G formulation effluent. Part I: Process optimization and kinetics", *Chemosphere*, 59: 31-39.
- [173] Arslan-Alaton, I. ve Caglayan, A.E., (2006). "Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent", *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 63: 131-140.
- [174] Qiang, Z., Adams, C. ve Surampalli, R., (2004). "Determination of ozonation rate constants for Lincomycin and Spectinomycin," *Ozone Sci. Eng.*, 26: 525-537.
- [175] Ternes, T.A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M. ve Teiser, B., (2003). "Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater", *Water Res.*, 37: 1976-1982.
- [176] Huber, M.M., Canonica, S., Park, G.Y., ve von Gunten, U., (2003). "Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes", *Environ. Sci. Technol.* 37: 1016-1024.
- [177] Lange, F., Cornelissen, S., Kubac, D., Sein, M.M., von Sonntag, J., Hannich, C.B., Golloch, A., Heipieper, H.J., Möder, M. ve von Sonntag, C., (2006). "Degradation of macrolide antibiotics by ozone: a mechanistic case study with clarithromycin", *Chemosphere*, 65: 17-23.
- [178] Lin, A.Y.C., Lin, C.F., Chiou, J.M.P. ve Hong, K.A., (2009). "O<sub>3</sub> and O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment of sulphonamide and macrolide antibiotics in wastewater", *J. Hazard. Mater.*, 171: 452-458.
- [179] Dantas, R.F., Contreras, S., Sans, C. ve Esplugas, S., (2008). "Sulfamethoxazole abatement by means of ozonation", *J. Hazard. Mater.*, 150: 790-794.
- [180] Li, K., Yediler, A., Yang, M., Schulte-Hostede, S. ve Wong, M.H., (2008). "Ozonation of oxytetracycline and toxicological assessment of its oxidation by-products," *Chemosphere*, 72: 473-478.
- [181] Kim, I., Yamashita, N. ve Tanaka, H., (2009). "Performance of UV and UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> processes for the removal of pharmaceuticals detected in secondary effluent of a sewage treatment plant in Japan", *Journal of Hazardous Materials*, 166 (2-3): 1134-1140.
- [182] Drewes, J.E., Bellona, C., Oedekoven, M., Xu, P., Kim, T.U. ve Amy, G., (2006). "Rejection of wastewater-derived micropollutants in high-pressure membrane applications leading to indirect potable reuse", *Environmental Progress*, 24 (4):400-409.
- [183] Choi, K.J., Son, H.J. ve Kim, S.H., (2007). "Ionic treatment for removal of sulphonamide and tetracycline classes of antibiotic", *Sci. Total Environ.*, 387: 247-256.
- [184] Arslan-Alaton, I. ve Dogruel, S., (2004). "Pre-treatment of penicillin formulation effluent by advanced oxidation processes", *J. Hazard. Mater. B*, 112: 105-113.

- [185] Trovó, A.G., Nogueira, R.F.P., Agüera, A., Sirtori, C. ve Fernández-Alba, A.R., (2009). "Photodegradation of sulfamethoxazole in various aqueous media: persistence, toxicity and photoproducts assessment", *Chemosphere*, 77: 1292-1298.
- [186] Elmolla, E. ve Chaudhuri, M., (2009a). "Improvement of biodegradability of synthetic amoxicillin wastewater by photo-Fenton process", *World Appl. Sci. J.*, 5: 53-58.
- [187] Elmolla, E. ve Chaudhuri, M., (2009b). "Optimization of Fenton process for treatment of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution", *J. Hazard. Mater.*, 170: 666-672.
- [188] Rozas, O., Contreras, D., Mondaca, M.A., Pérez-Moya, M. ve Mansilla, H.D., (2010). "Experimental design of Fenton and photo-Fenton reactions for the treatment of ampicillin solutions", *J. Hazard. Mater.*, 177: 1025-1030.
- [189] Shemer, H., Kunukcu, Y.K. ve Linden, K.G., (2006). "Degradation of the pharmaceutical metronidazole via UV, Fenton and photo-Fenton processes", *Chemosphere*, 63: 269-276.
- [190] Bautitz, I.R. ve Nogueira, R.F.P., (2007). "Degradation of tetracycline by photo-Fenton processesolar irradiation and matrix effects", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 187: 33-39.
- [191] Bobu, M., Yediler, A., Siminiceanu, I. ve Schulte-Hostede, S., (2008). "Degradation studies of ciprofloxacin on a pillared iron catalyst", *Appl. Catal. B*, 83: 15-23.
- [192] Guinea, E., Brillas, E., Centellas, F., Cañizares, P., Rodrigo, M.A. ve Sáez, C., (2009). "Oxidation of enrofloxacin with conductive-diamond electrochemical oxidation, ozonation and Fenton oxidation: a comparison", *Water Res.*, 43: 2131-2138.
- [193] Perez-Moya, M., Graells, M., Castells, G., Amigó, J., Ortega, E., Buhigas, G., Pérez, L.M. ve Mansilla, H.D., (2010). "Characterization of the degradation performance of the sulfamethazine antibiotic by photo-Fenton process", *Water Res.*, 44: 2533-2540.
- [194] Boreen, A.L., Arnold, W.A.ve McNeill, K., (2004). "Photochemical fate of sulfa drugs in the aquatic environment: sulfa drugs containing five-membered heterocyclic groups", *Environmental Science and Technology*, 38 (14): 3933-3940.
- [195] Giokas, D.L. ve Vlessidis, A.G., (2007). "Application of a novel chemometric approach to the determination of aqueous photolysis rates of organic compounds in natural waters", *Talanta*, 71: 288-295.
- [196] Shaojun, J., Shourong, Z., Daqiang, Y., Lianhong, W. ve Liangyan, C., (2008). "Aqueous oxytetracycline degradation and the toxicity change of degradation compounds in photoirradiation process", *J. Environ. Sci.*, 20: 806-813.



- [197] Jiao, S., Zheng, S., Yin, D., Wang, L. ve Chen, L., (2008). "Aqueous photolysis of tetracycline and toxicity of photocatalytic products to luminescent bacteria", *Chemosphere*, 73: 377-382.
- [198] Fujishima, A., Zhang, X. ve Tryk, D.A., (2007). "Heterogeneous photocatalysis: from water photolysis to applications in environmental clean up", *Int. J. Hydrogen Energy*, 32: 2664-2672.
- [199] Calza, P., Medana, C., Pazzi, M., Baiocchi, C. ve Pelizzetti, E., (2004). Photocatalytic transformations of sulphonamides on titanium dioxide, *Appl. Catal. B*, 53: 63-69.
- [200] Addamo, M., Augugliaro, V., Di Paola, A., Gracia-López, E., Loddo, V., Marci, G. ve Palmisano, L., (2005). "Removal of drugs in aqueous systems by photoassisted degradation", *J. Appl. Electrochem.*, 35: 765-774.
- [201] Baran, W., Sochacka, J. ve Wardas, W., (2006). "Toxicity and biodegradability of sulfonamides and products of their photocatalytic degradation in aqueous solutions", *Chemosphere*, 65: 1295-1299.
- [202] Hu, L., Flanders, P.M., Miller, P.L. ve Strathmann, T.J., (2007). "Oxidation of sulfamethoxazole and related antimicrobial agents by TiO<sub>2</sub> photocatalysis", *Water Res.*, 41: 2612-2626.
- [203] Abellán, M.N., Bayarri, B., Giménez, J. ve Costa, J., (2007). "Photocatalytic degradation of sulfamethoxazole in aqueous suspension of TiO<sub>2</sub>", *Appl. Catal. B*, 74: 233-241.
- [204] Palominos, R., Freer, J., Mondaca, M.A. ve Mansilla, H.D., (2008). "Evidence for hole participation during photocatalytic oxidation of the antibiotic flumequine", *J. Photochem. Photobiol. A*, 193: 139-145.
- [205] Klauson, D., Babkina, J., Stepanova, K., Krichevskaya, M. ve Preis, S., (2010). "Aqueous photocatalytic oxidation of amoxicillin", *Catal. Today*, 151: 39-45.
- [206] Elmolla, E. ve Chaudhuri, M., (2010b). "Degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution by photo-Fenton process", *J. Hazard. Mater.*, 172: 1476-1481.
- [207] Elmolla, E. ve Chaudhuri, M., (2010c). "Photocatalytic degradation of amoxicillin, ampicillin and cloxacillin antibiotics in aqueous solution using UV/TiO<sub>2</sub> and UV/ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> photocatalysis", *Desalination*, 252: 46-52.
- [208] Andreozzi, R., Caprio, V., Insola, A. ve Marotta, R., (1999). "Advanced oxidation processes for water purification and recovery", *Catalysis Today*, 53: 51-59.
- [209] Kaniou, S., Pitarakis, K., Barlagianni, I. ve Poullos, I., (2005). "Photocatalytic oxidation of sulfamethazine", *Chemosphere*, 60: 372-380.
- [210] Chatzitakis, A., Berberidou, C., Paspaltsis, I., Kyriakou, G., Slaviadis, T. ve Poullos, I., 2008. "Photocatalytic degradation and drug activity reduction of Chloramphenicol", *Water Res.*, 42: 386-394.
- [211] Parsons, S., (2004). "Advanced Oxidation Processes for Water and Wastewater Treatment", TWA Publishing.

- [212] Emery, R.J., Papadaki, M., Freitas dos Santos, L.M. ve Mantzavinos, D., (2005). "Extent of sonochemical degradation and change of toxicity of a pharmaceutical precursor (triphenylphosphineoxide) in water as a function of treatment conditions", *Environment International*, 31: 207-211.
- [213] Hernández-Sancho F., Molinos-Senante, M. ve Sala-Garrido R., (2010). "Economic valuation of environmental benefits from wastewater treatment processes: An empirical approach for Spain", *Science of the Total Environment*, 408: 953–957.
- [214] Mahamuni, N.N. ve Adewuyi, Y.G., (2010). "Advanced oxidation processes (AOPs) involving ultrasound for wastewater treatment: a review with emphasis on cost estimation", *Ultrasonics Sonochemistry*, 17: 990-1003.
- [215] Jorda', L.S.J., Marti'n, M.M.B., Go'mez, E.O., Reina, A.C., Sa'nchez, I.M.R., Lo'pez, J.L.C. ve Pe' rez, J.A.S., (2011). "Economic evaluation of the photo-Fenton process. Mineralization level and reaction time: the keys for increasing plant efficiency", *Journal of Hazardous Materials*, 186: 1924-1929.
- [216] Hollender, J., Zimmermann, S.G., Koepke, S., Krauss, M.,McArdell, C.S., Ort, C., Singer, H., von Gunten, U. ve Siegrist, H., (2009). "Elimination of organic micropollutants in a municipal wastewater treatment plant upgraded with a full-scale post- ozonation followed by sand filtration" ,*Environmental Science and Technology*, 43: 7862-7869.
- [217] Michael, I., Hapeshi, E., Michael, C., Varela, A.R., Kyriakou, S., Manaia, C.M. ve Fatta-Kassinou, D., (2012). "Solar Fenton process on the abatement of antibiotics at a pilot plant scale: degradation kinetics, ecotoxicity and phytotoxicity assessment and removal of antibiotic resistant enterococci", *Water Research*, 46: 5621-5634.
- [218] Elmolla, E. ve Chaudhuri, M., (2011). "The feasibility of using combined TiO<sub>2</sub> photocatalysis-SER process for antibiotic wastewater treatment", *Desalination*, 272: 218-224.
- [219] Rizzo, L., Meric, S., Guida, M., Kassinos, D. ve Belgiorno, V., (2009). "Heterogenous photocatalytic degradation kinetics and detoxification of an urban wastewater treatment plant effluent contaminated with pharmaceuticals", *Water Research*, 43: 4070-4078.
- [220] Michael, I., Hapeshi, E., Michael, C. ve Fatta-Kassinou, D., (2010). "Solar Fenton and solar TiO<sub>2</sub> catalytic treatment of ofloxacin in secondary treated effluents: evaluation of operational and kinetic parameters", *Water Research*, 44: 5450-5462.
- [221] Hapeshi, E., Achilleos, A., Vasquez, M.I., Michael, C., Xekoukoulotakis, N.P., Mantzavinos, D. ve Kassinos, D., (2010). "Drugs degrading photocatalytically: kinetics and mechanisms of ofloxacin and atenolol removal on titania suspensions", *Water Research*, 44: 1737-1746.
- [222] Malato, S., Fernandez-Ibanez, P., Maldonado, M.I., Blanco, J. ve Gernjak, W., (2009). "Decontamination and disinfection of water by solar photocatalysis: recent overview and trends", *Catalysis Today*, 147: 1-59.

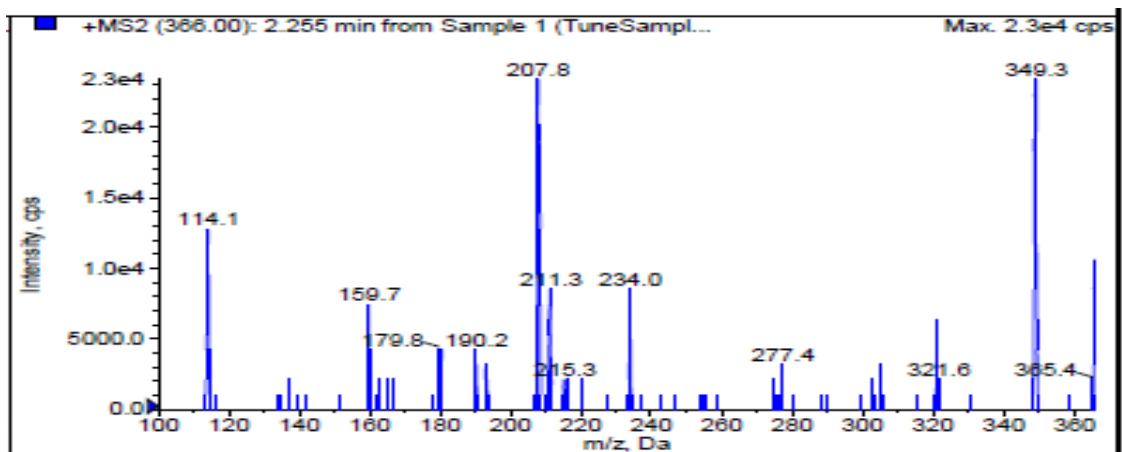
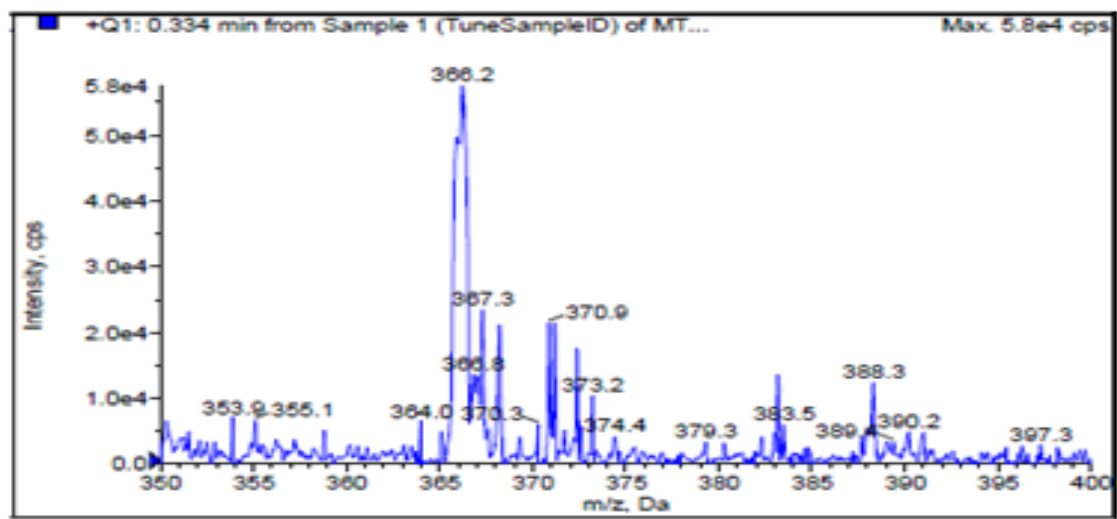
- [223] Hirose, J., Kondo, F., Nakano, T., Kobayashi, T., Hiro, N., Ando, Y., Takenaka, H. ve Sano, K., (2005). "Inactivation of antineoplastics in clinical wastewater by electrolysis", *Chemosphere*, 60: 1018-1024.
- [224] Jara, C.C., Fino, D., Specchia, V., Saracco, G. ve Spinelli, P., (2007). "Electrochemical removal of antibiotics from wastewater", *Appl. Catal. B*, 70: 479-487.
- [225] Panizza, M. ve Cerisola, G., (2009). "Direct and mediated anodic oxidation of organic pollutants", *Chem. Rev.*, 109: 6541-6569.
- [226] Snyder, S.A., Westerhoff, P., Yoon, Y. ve Sedlak, D.L., (2003). "Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: implications for the water industry", *Environmental Engineering Science*, 20 (5): 449-469.
- [227] Rivera-Utrilla, J., Prados-Joya, G., Sanchez-Polo, M., Ferro- García, M.A. ve Bautista-Toledo, I., (2009). "Removal of nitroimidazole antibiotics from aqueous solution by adsorption/bioadsorption on activated carbon", *Journal of Hazardous Materials*, 170 (1): 298-305.
- [228] Mendez-Díaz, J.D., Prados-Joya, G., Rivera-Utrilla, J., Leyva-Ramos, R., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M.A. ve Medellín-Castillo, N.A., (2010). "Kinetic study of the adsorption of nitroimidazole antibiotics on activated carbons in aqueous phase", *J. Colloid Interf. Sci.*, 345: 481-490.
- [229] Kim, S.H., Shon, H.K. ve Ngo, H.H., (2010). "Adsorption characteristics of antibiotics trimethoprim on powered and granular activated carbon", *J. Ind. Eng. Chem.*, 16: 344-349.
- [230] Putra, E.K., Pranowo, R., Sunarso, J., Indraswati, N. ve Ismadji, S., (2009). "Performance of activated carbon and bentonite for adsorption of amoxicillin from wastewater: mechanisms, isotherms and kinetics", *Water Research*, 43 (9): 2419-2430.
- [231] Chen, W.R. ve Huang, C.H., (2010). "Adsorption and transformation of tetracycline antibiotics with aluminium oxide", *Chemosphere*, 79: 779-785.
- [232] Kitiş, M., Yiğit, N.Ö., Köseoğlu, H. ve Bekaroğlu, Ş.Ş., (2009). "Su ve Atıksu Arıtımında İleri Arıtma Teknolojileri Arıtılmış Atıksuların Geri Kullanımı" T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı Çevre Görevlisi Eğitimi Ders Notları, 1-63.
- [233] Wei, X., Wang, Z., Fan, F., Wang, J. ve Wang, S., (2010). "Advanced treatment of a complex pharmaceutical wastewater by nanofiltration: Membrane foulant identification and cleaning", *Desalination*, 251: 167-175.
- [234] Geaniyu, S.O., Hullebusch, E.D.V., Cretin, M., Esposito, G. ve Oturan, M.A., (2015). "Coupling of membrane filtration and advanced oxidation processes for removal of pharmaceutical residues: a critical review", *Sep. Purif. Technol.*, 156 (3): 891-914.
- [235] Suarez, S., Carballa, M., Omil, F. ve Lema, J.M., (2008). "How are pharmaceutical and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters", *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.*, 7: 125-138.

- [236] Nghiem, L.D., Coleman, P. J. ve Espendiller, C., (2010). "Mechanisms underlying the effects of membrane fouling on the nanofiltration of trace organic contaminants", *Desalination*, 2: 682-687.
- [237] Nghiem, L.D., Schäfer, A.I., ve Elimelech, M., (2005). "Pharmaceutical Retention Mechanisms by Nanofiltration Membranes", *Environ. Sci. Technol.*, 39 (19): 7698-7705.
- [238] Simon, A., Price, W.E. ve Nghiem, L.D., (2012). "Effects of chemical cleaning on the nanofiltration of pharmaceutically active compounds (PhACs)", *Separation and Purification Technology*, 88: 208-215.
- [239] Verliefde, A.R.D., Cornelissen, E.R., Heijman, S.G.J., Verberk, J.Q.J.C., Amy, G.L., Van der Bruggen, B., ve Van Dijk, J.C., (2008). "The role of electrostatic interactions on the rejection of organic solutes in aqueous solutions with nanofiltration", *Journal of Membrane Science* 322 (1): 52-66.
- [240] Yüksel, S., Kabay, N. ve Yüksel M., (2013). "Removal of bisphenol A (BPA) from water by various nanofiltration (NF) and reverse osmosis (RO) membranes", *Journal of Hazardous Materials*, 263: 307-310.
- [241] Zhang, G., Ji, S. ve Xi, B., (2006). "Feasibility study of treatment of amoxicillin wastewater with a combination of extraction, Fenton oxidation and reverse osmosis", *Desalination*, 196: 32-42.
- [242] Kosutic, K., Dolar, D., Asperger, D. ve Kunst, B., (2007). "Removal of antibiotic from model wastewater by RO/NF membrane", *Sep. Purif. Technol.*, 53: 244-249.
- [243] Radjenovic, J., Petrović, M., Venturac, F. ve Barcelo' D., (2008). "Rejection of pharmaceuticals in nanofiltration and reverse osmosis membrane drinking water treatment", *Water Research*, 42: 3601-3610.
- [244] Tekin, H., Bilkay, O., Ataberk, S.S., Balta, T.H., Ceribasi, I.H., Sanin, F.D., Dilek, F.B. ve Yetis, U., (2006). "Use of Fenton oxidation to improve the biodegradability of a pharmaceutical wastewater," *J. Hazard. Mater.*, 136: 258-265.
- [245] Sánchez-Polo, M., Rivera-Utrilla, J., Prados-Joya, G., Ferro-García, M.A. ve Bautista-Toledo, I., (2008). "Removal of pharmaceutical compounds, nitroimidazoles, from waters by using the ozone/carbon systems", *Water Res.*, 42: 4163-4171.
- [246] Ötker, H.M. ve Akmeahmet-Balcioglu, I., (2005). "Adsorption and degradation of enrofloxacin, a veterinary antibiotic on natural zeolite", *J. Hazard. Mater.*, 122: 251-258.
- [247] Molinari, R., Pirillo, F., Loddo, V. ve Palmisano, L., (2006). "Heterogeneous photocatalytic degradation of pharmaceuticals in water by using polycrystalline TiO<sub>2</sub> and a nanofiltration membrane reactor", *Catal. Today*, 118: 205-213.
- [248] Sirtori, C., Zapata, A., Oller, I., Gernjak, W., Agüera, A. ve Malato, S., (2009). "Decontamination industrial pharmaceutical wastewater by combining solar photo-Fenton and biological treatment", *Water Res.*, 43: 661-668.

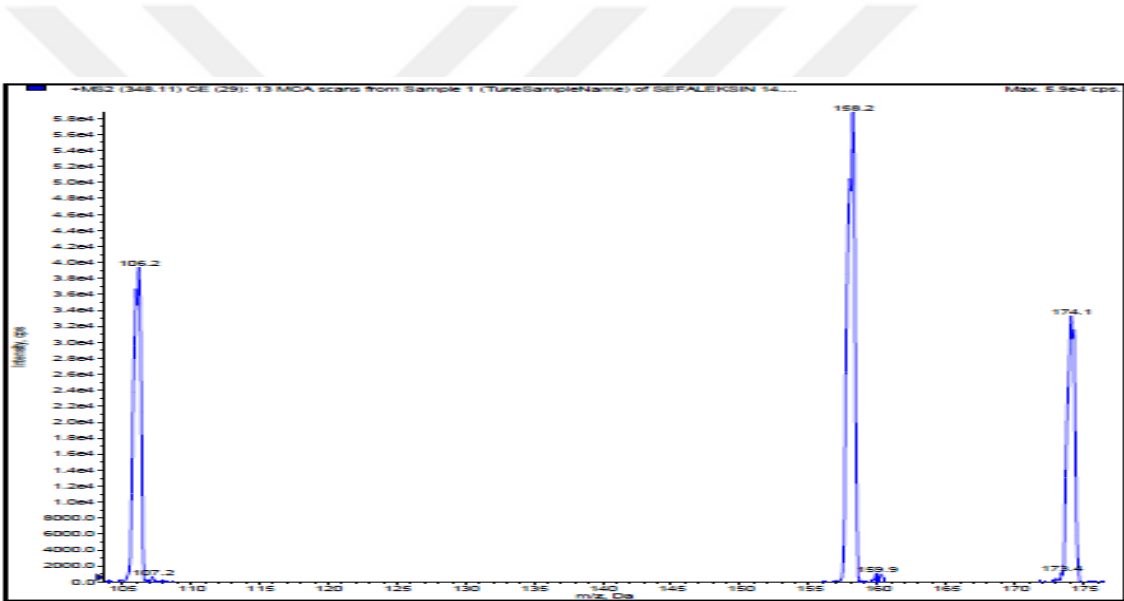
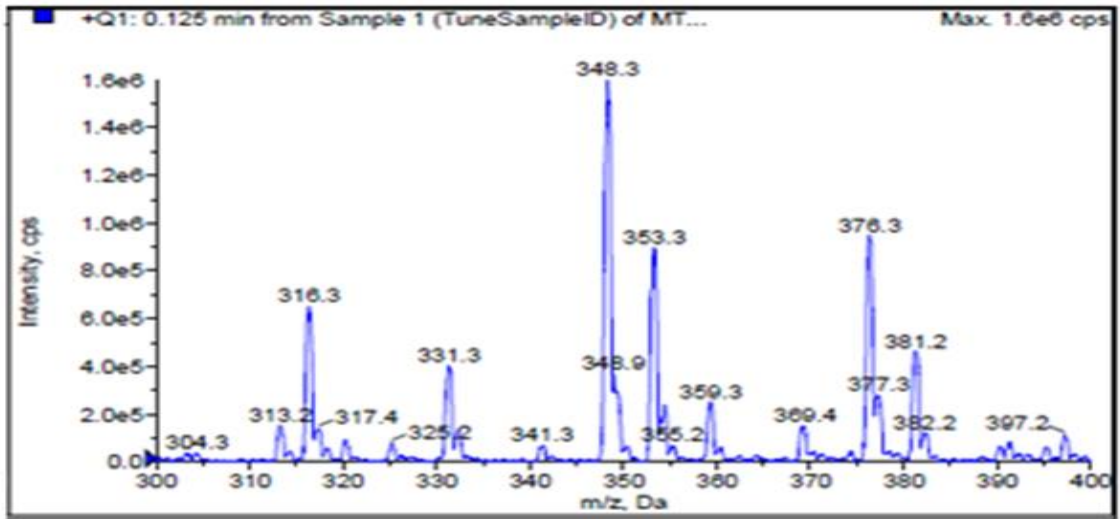
- [249] Özger, O.T., (2009). "Antibiyotik Çağının Sonu", Atlas Dergisi, Sayı 192, <http://www.kesfetmekicinbak.com>.
- [250] Türkdoğan, F.İ. ve Yetilmezsoy, K., (2009). "Appraisal of potential environmental risks associated with human antibiotic consumption in Turkey", *Journal of Hazardous Materials*, 166 (1): 297-308.
- [251] Yoon, Y., Westerhoff, P., Snyder, S.A., Wert, E.C. ve Yoon, J., (2007). "Removal of endocrine disrupting compounds and pharmaceuticals by nanofiltration and ultrafiltration membranes", *Desalination*, 202:16–23.
- [252] Koyuncu, I., Arıkan, O.A., Wiesner, M.R. ve Rice, C., (2008). "Removal of hormones and antibiotics by nanofiltration membranes", *J. Membr. Sci.*, 309: 94-101.
- [253] Liu, P., Zhang, H., Feng, Y., Yang, F. ve Zhang, J., (2014). "Removal of trace antibiotics from wastewater: A systematic study of nanofiltration combined with ozone-based advanced oxidation processes", *Chemical Engineering Journal*, 240: 211-220.
- [254] Cheng, X.Q., Liu, Y., Guo, Z. ve Shao, L., (2015). "Nanofiltration membrane achieving dual resistance to fouling and chlorine for "green" separation of antibiotics", *Journal of Membrane Science*, 493:156-166.
- [255] Cheng, X.Q., Zhang, C., Wang, Z.X. ve Shao, L., (2016). "Tailoring nanofiltration membrane performance for highly-efficient antibiotics removal by mussel-inspired modification", *Journal of Membrane Science*, 499:326-334.
- [256] Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Sanchez, R.C., Ventura, F., Petrovic, M. ve Barcello, D., (2011). "Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment", *Water Research*, 45(3): 1165-1176.
- [257] Gros, M., Petrovic, M., Ginebreda, A. ve Barcelo, D., (2010). "Removal of pharmaceuticals during wastewater treatment and environmental risk assessment using hazard indexes", *Environment International*, 36:15-26.
- [258] Joss, A., Keller, E., Alder, A.C., Göbel, A., McArdell, C.S., Ternes, T. ve Siegrist, H., (2005). "Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment", *Water Research*, 39 (14): 3139-3152.
- [259] Hordern, B.K., Dinsdale, R.M. ve Guwy A.J., (2009). "The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters", *Water Res.*, 43: 363–380.
- [260] Clara, M., Strenn, N. ve Kreuzinger, N., (2004). "Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of Carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration", *Water Research*, 38(4): 947-954.

- [261] Köck-Schulmeyer, M., Villagrasa, M., Alda, M.L., Sánchez, R.C., Ventura, F. ve Barceló, D., (2013). "Occurrence and behavior of pesticides in wastewater treatment plants and their environmental impact", *Science of The Total Environment*, (458-460): 466-476.
- [262] Grushka, E. ve Grinberg, N., (2016). "Advances in Chromatography", Volume 53, Taylor & Francis Group, 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300, Boca Raton, FL 33487-2742 CRC Press.
- [263] Graham - Cardoza, L.A., Knapp, C.W., Larive, C.K., Belden, J.B. ve Lydy, M.J., (2005) "Factors affecting the fate of ciprofloxacin in aquatic field systems", *Water, Air and Soil Pollution*, 161 (1-4): 383-398.
- [264] Zoritaa, S., Mårtensson, L. ve Mathiassona, L., (2009). "Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden", *Science of the Total Environment*, 407: 2760–2770.
- [265] Brown, K.D., Kulis, J., Bruce Thomson, B., Chapman, T.H. ve Mawhinney, D.B., (2006). "Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico", *Science of the Total Environment* 366:772–783.
- [266] Müller, K., Faeh, C. ve Diederich, F., (2007). "Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition", *Science*, 317 (5846): 1881-1886.
- [267] Bellonaa, C., Drewesa, J. E., Xua, P. ve Amyb G., (2004). "Review Factors affecting the rejection of organic solutes during NF/RO treatment—a literature review", *Water Research*, 38: 2795–2809.
- [268] Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S. ve Barceló, D., (2013). "Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1292:173-188.
- [269] Mozaz, S., Chamorro, S., Marti, E., Huerta, B., Gros, M., Sánchez-Melsió, A., M., Borrego, C.M., Barceló, D. ve Balcázar, J.L., (2015). "Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river", *Water Research*, 69: 234-242.
- [270] Zaviska, F., Drogui, P., Grasmick, A., Azais, A. ve Héran, M., (2015). "Nanofiltration membrane bioreactor for removing pharmaceutical compounds", *Journal of Membrane Science*, 429:121-129.
- [271] Garcia-Ivars, J., Martella, L., Massella, M., Carbonell-Alcaina, C., Alcaina-Miranda, I.M. ve Clar, M.I., (2017). "Nanofiltration as tertiary treatment method for removing trace pharmaceutically active compounds in wastewater from wastewater treatment plants, *Water Reserch*, 125: 360-373.
- [272] Andrade, L.H., Mendes, F.D.S., Espindola, J.C. ve Amaral, M.C.S, (2014). "Nanofiltration as tertiary treatment for the reuse of dairy wastewater treated by membrane bioreactor", *Separation and Purification Technology*, 126: 21-29.

## ANTİBİYOTİKLERİN ÖNCÜ İYONU VE YAVRU İYONLARIN BELİRLENMESİ

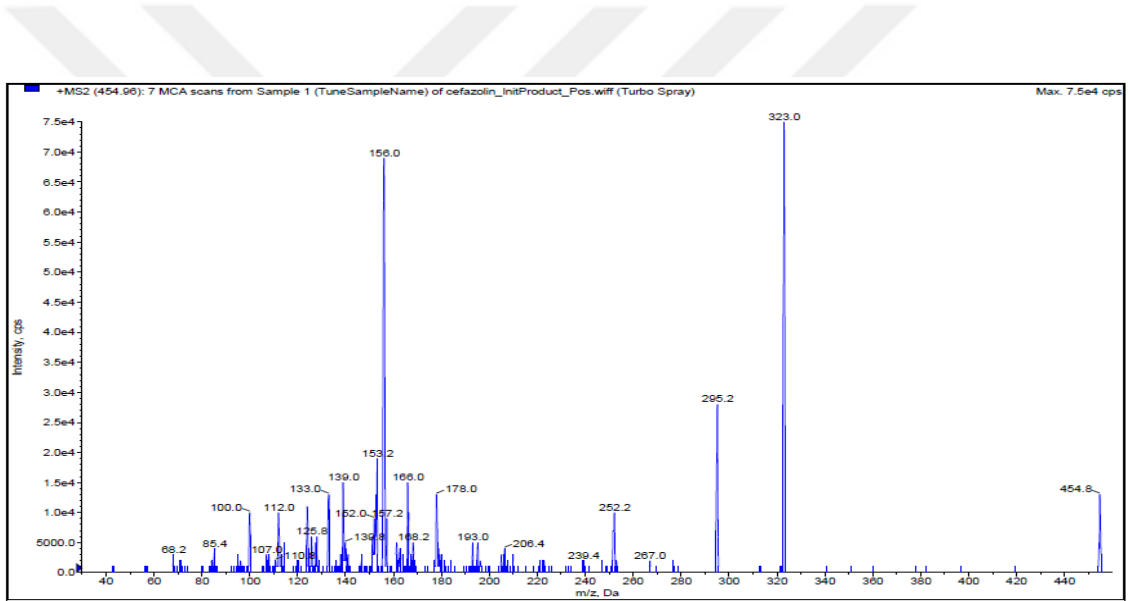
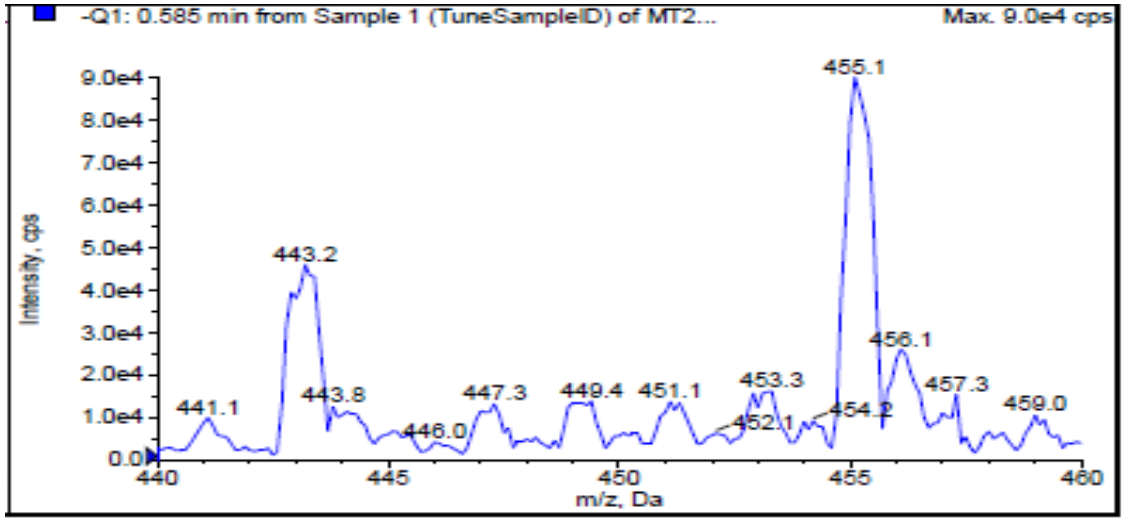


Şekil Ek-A.1 Amoksisilinin öncü iyonu ve yavru iyonları

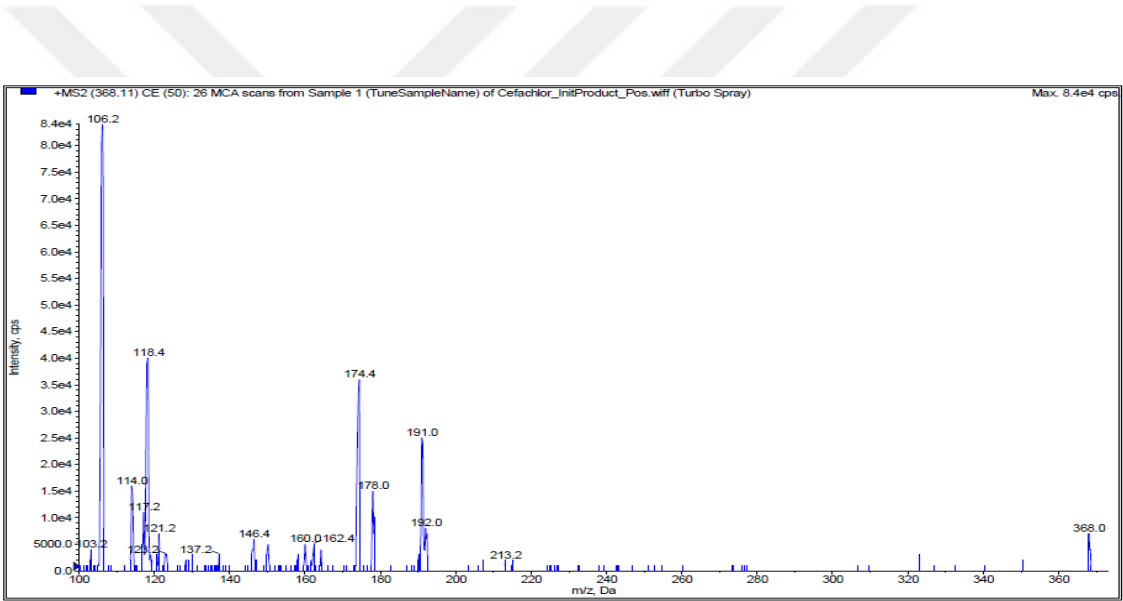
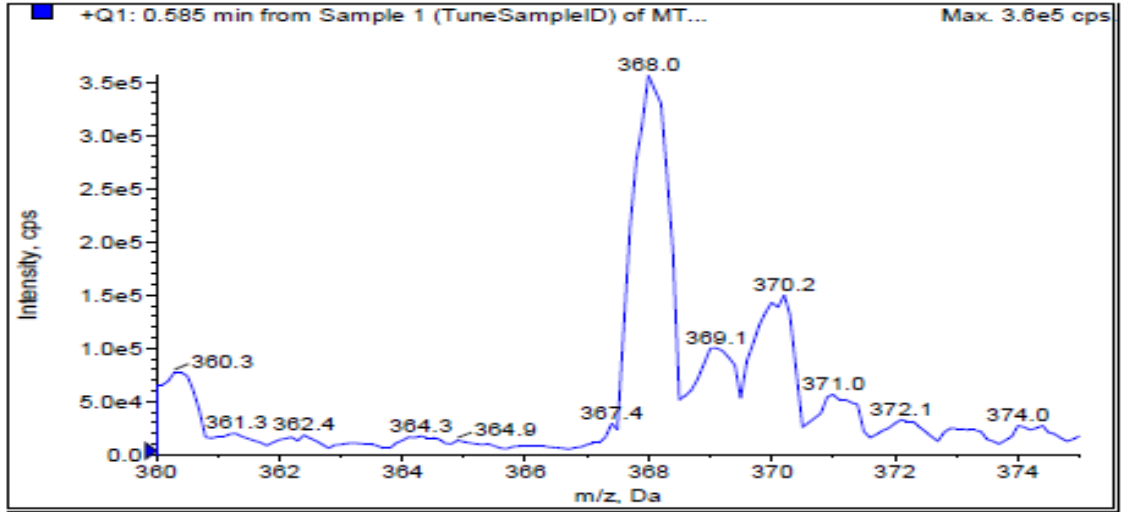


Şekil Ek-A.2 Sefaleksinin öncü iyonu ve yavru iyonları

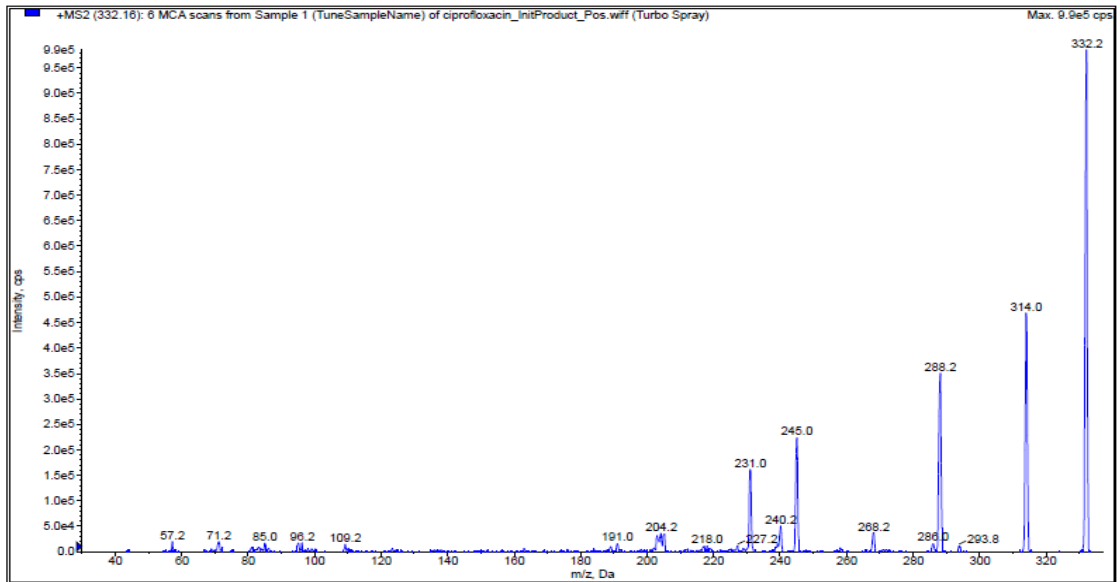
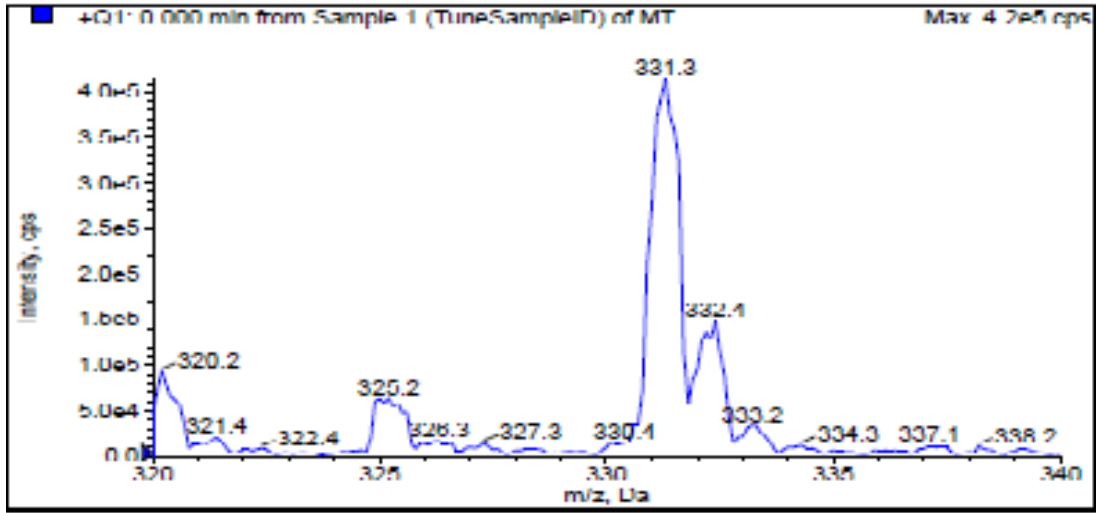




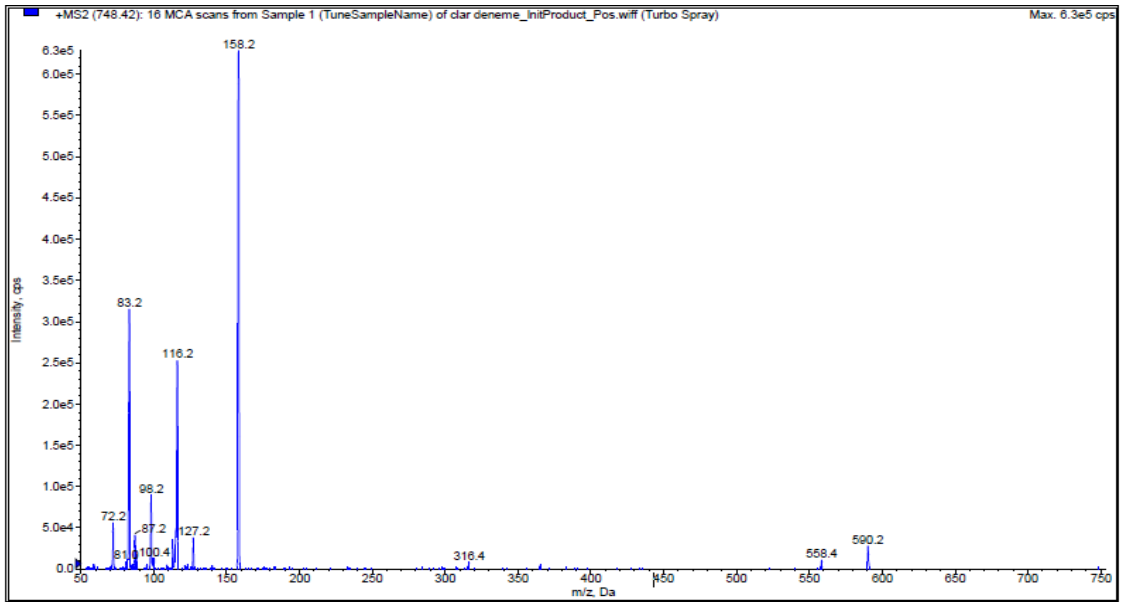
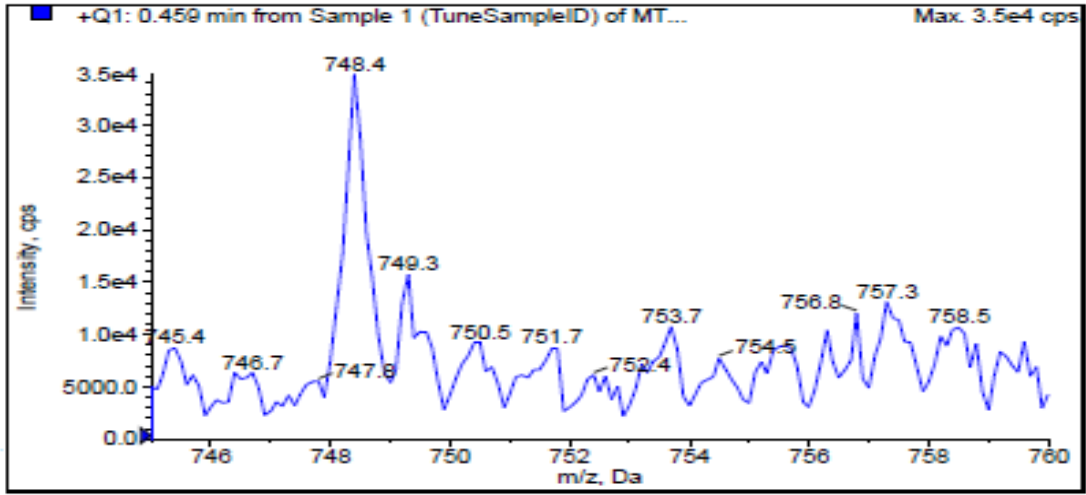
Şekil Ek-A.3 Sefazolinin öncü iyonu ve yavru iyonları



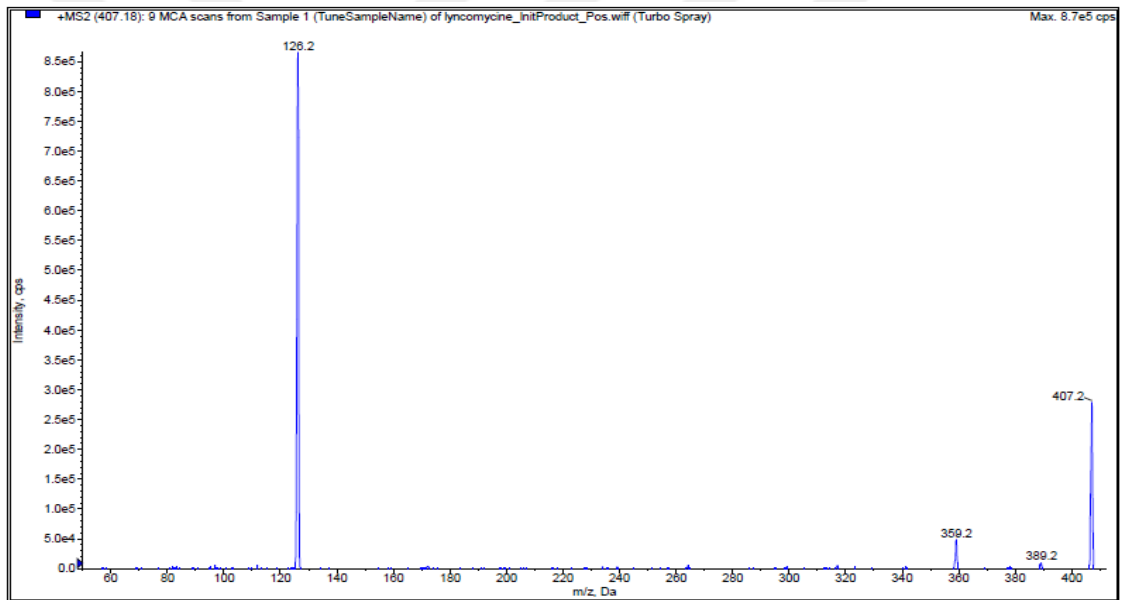
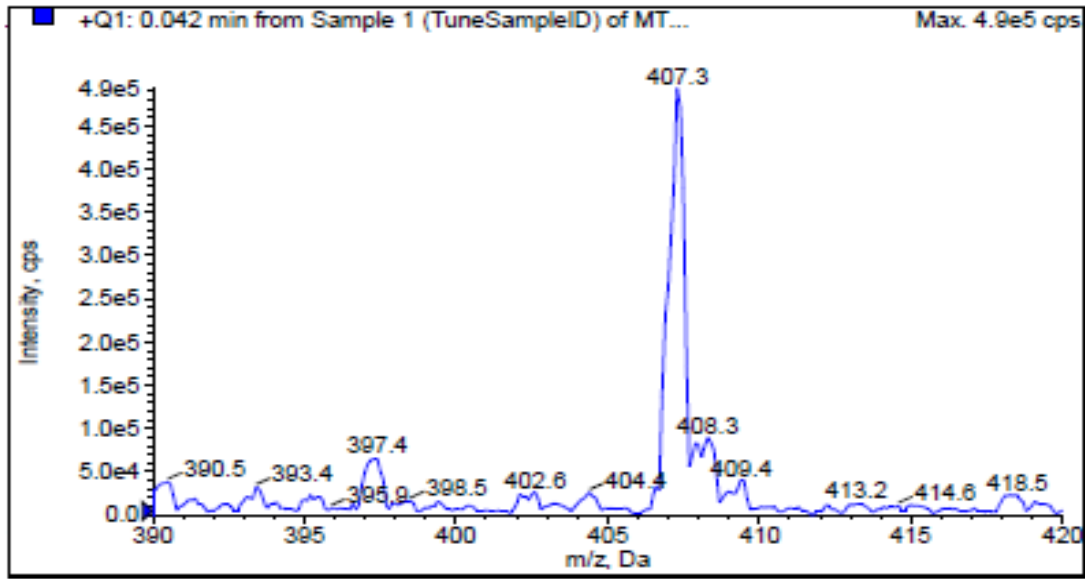
Şekil Ek-A.4 Sefaklorun öncü iyonu ve yavru iyonları



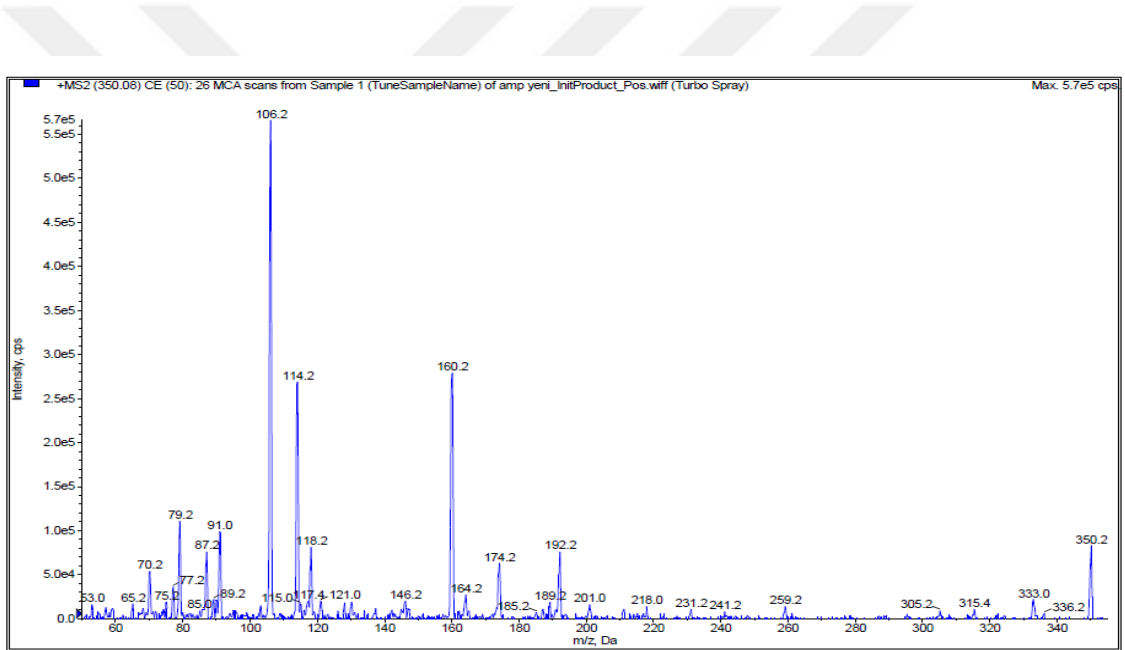
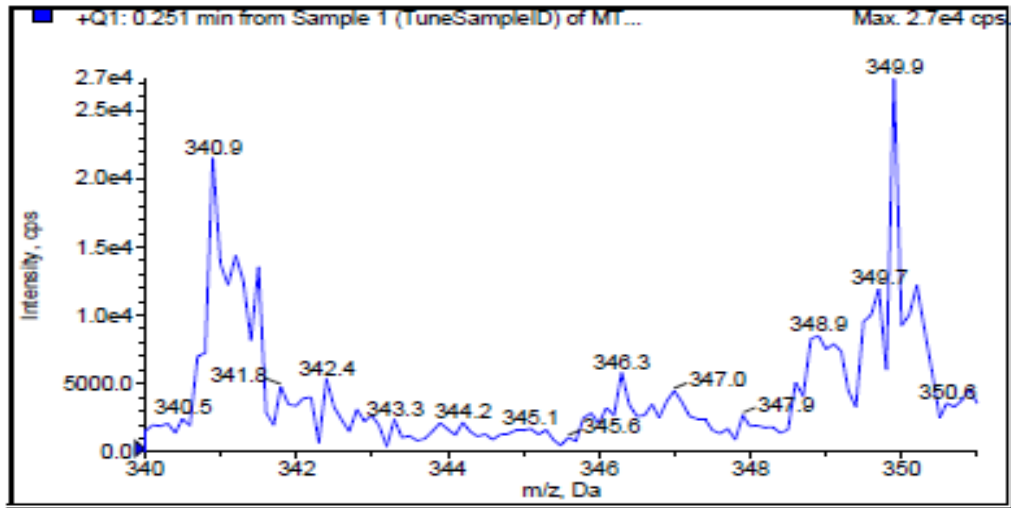
Şekil Ek-A.5 Siprofloksasinin öncü iyonu ve yavru iyonları



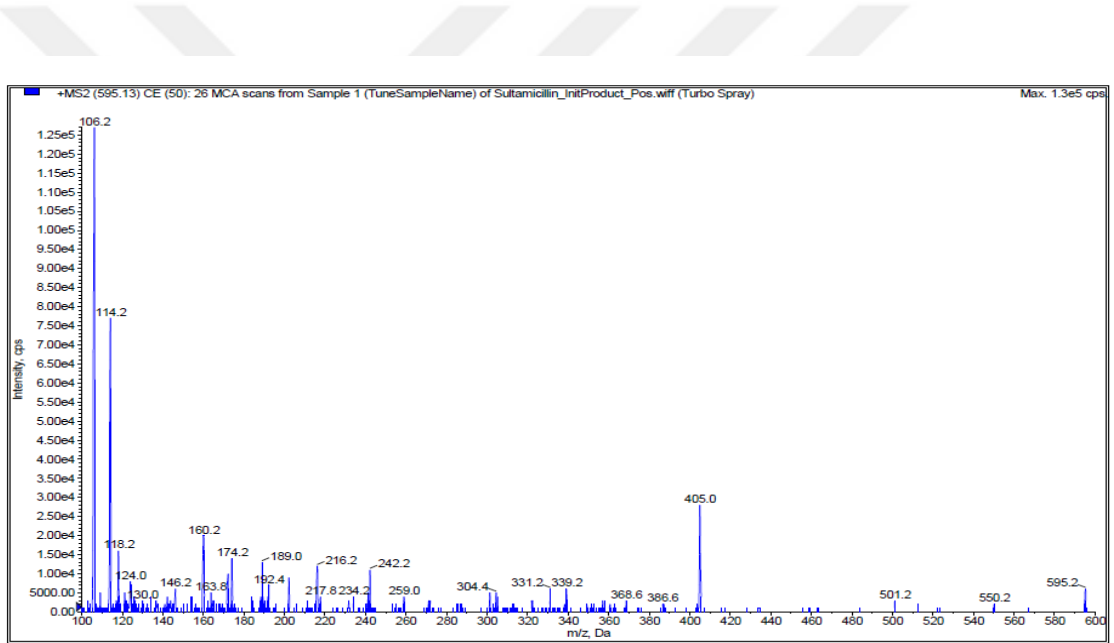
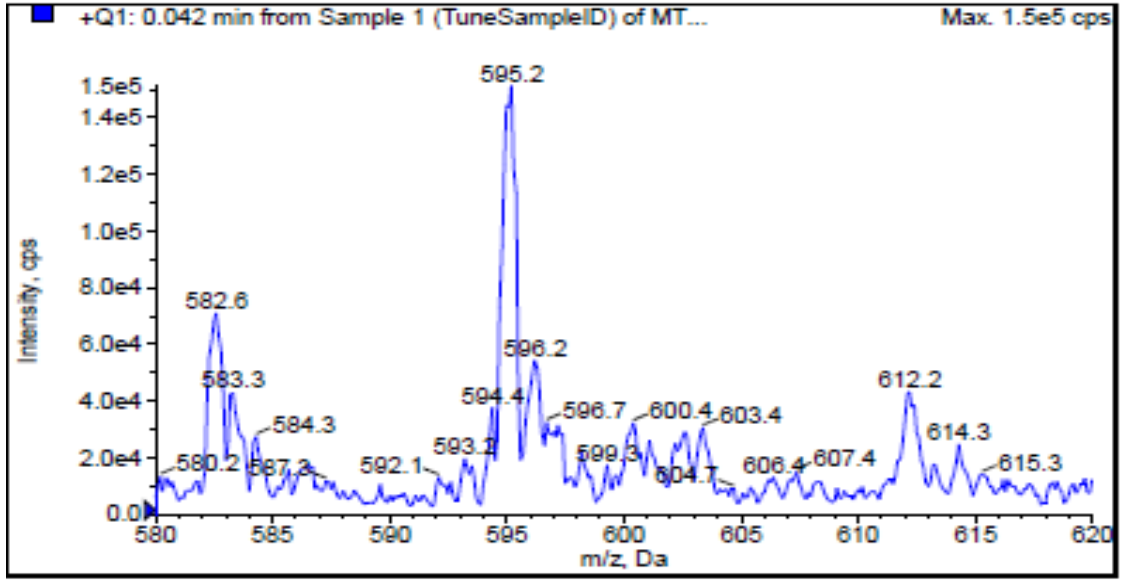
Şekil Ek-A.6 Klaritromisinin öncü iyonu ve yavru iyonları



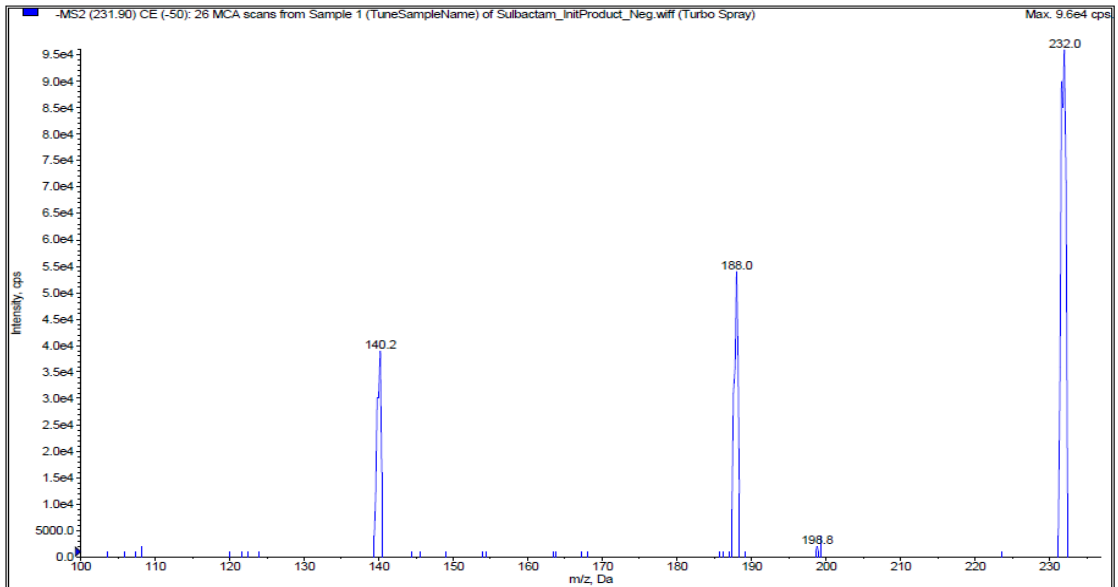
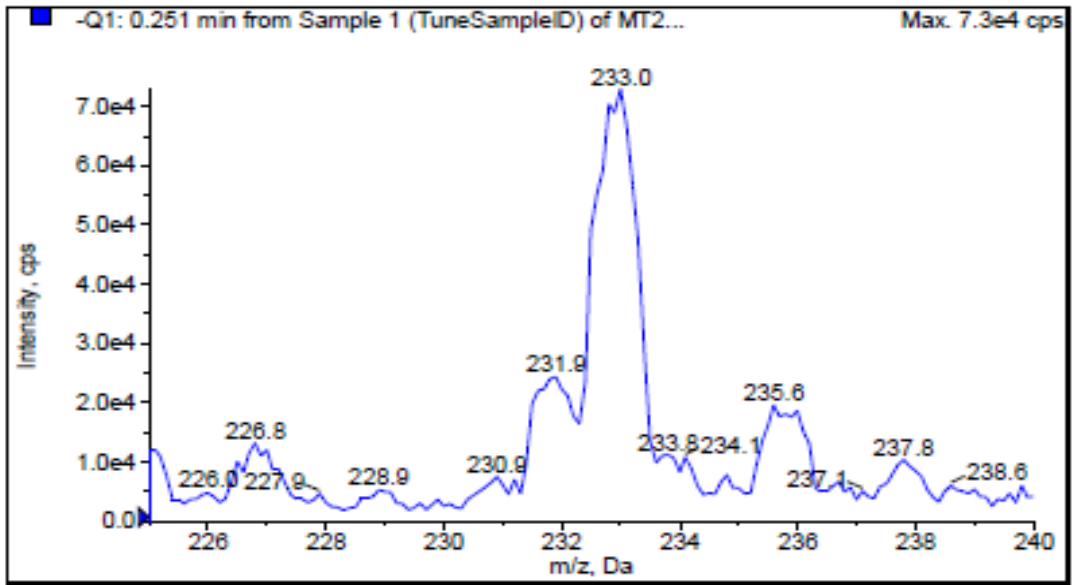
Şekil Ek-A.7 Linkomisinin öncü iyonu ve yavru iyonları



Şekil Ek-A.8 Ampisilinin öncü iyonu ve yavru iyonları

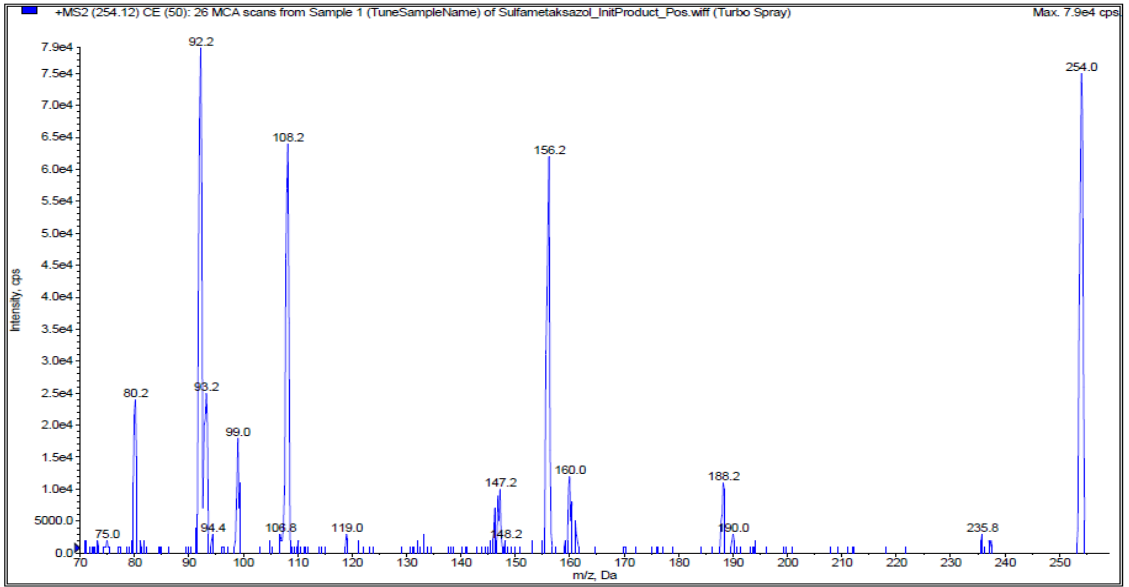
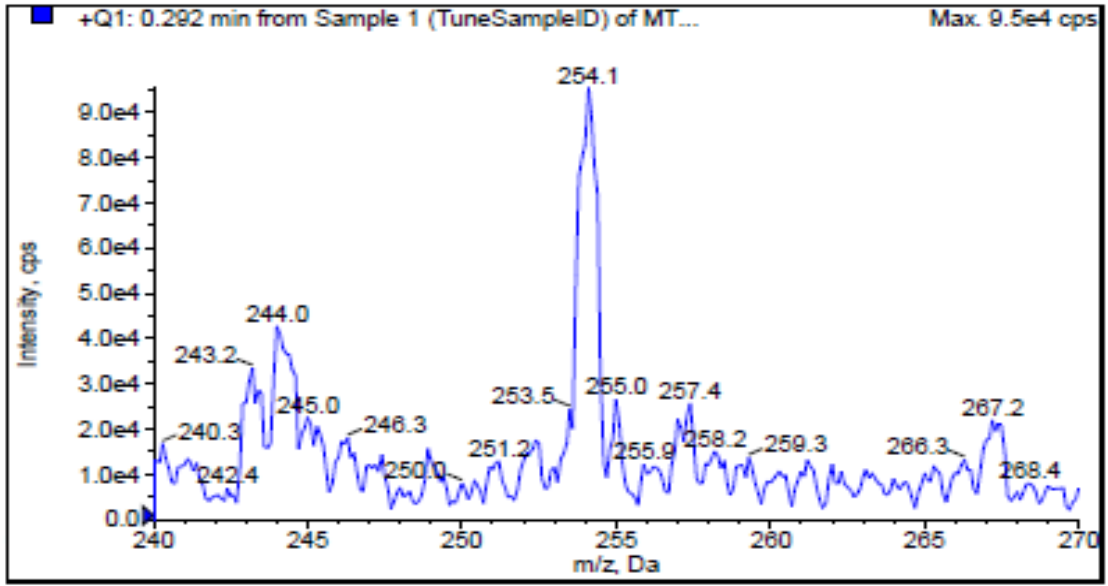


Şekil Ek-A.9 Sultamisilinin öncü iyonu ve yavru iyonları

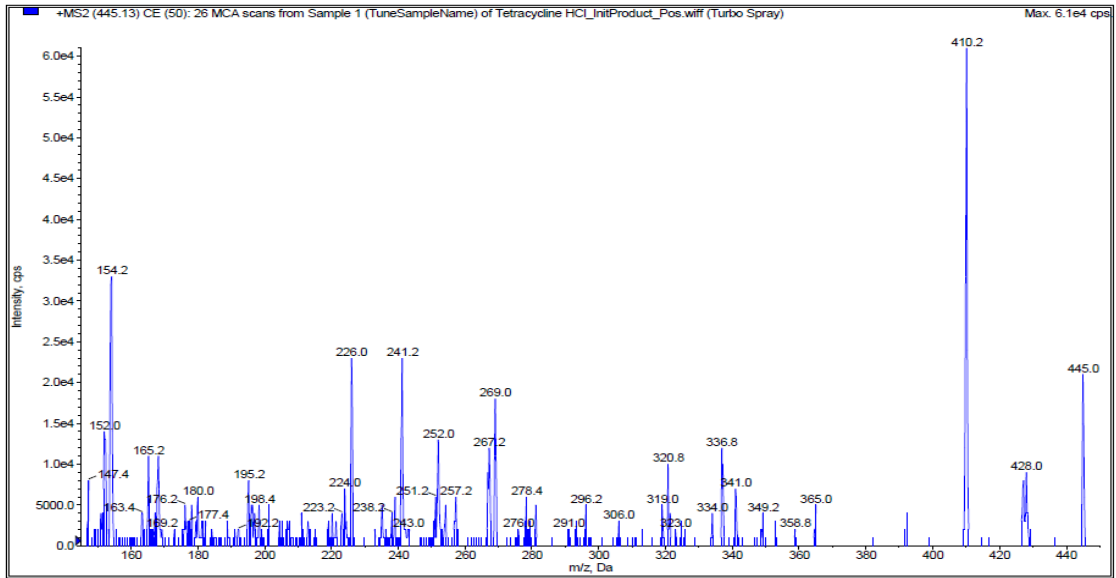
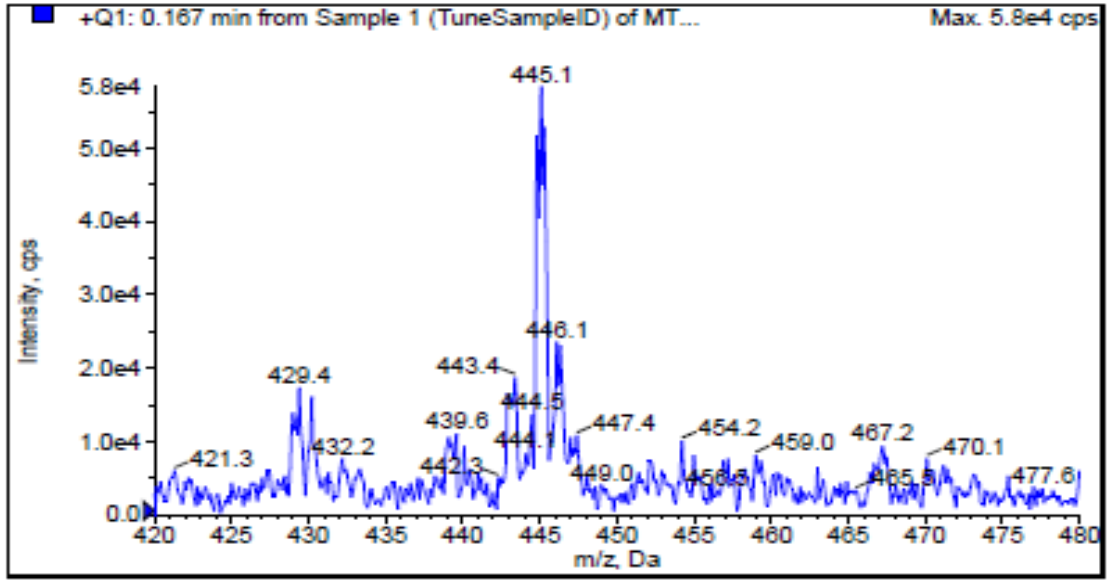


Şekil Ek-A.10 Sulbaktamın öncü iyonu ve yavru iyonları

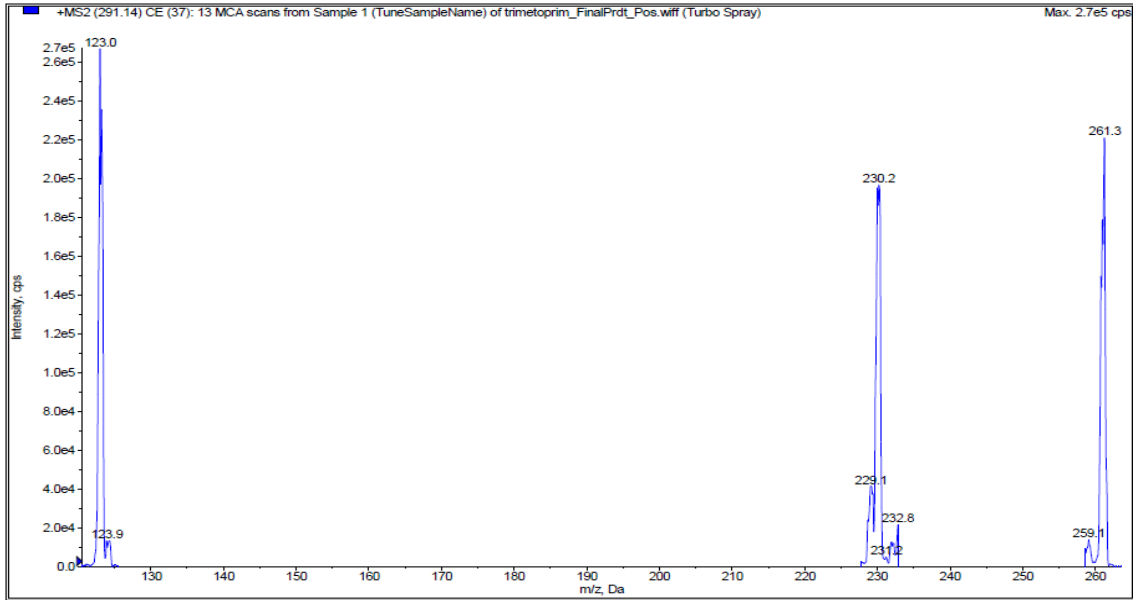
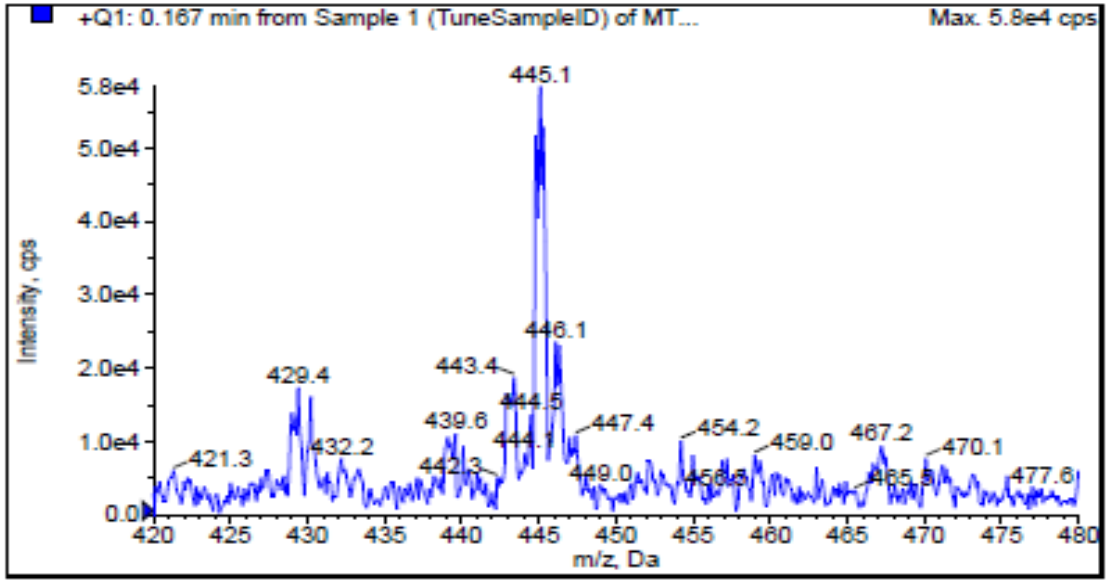




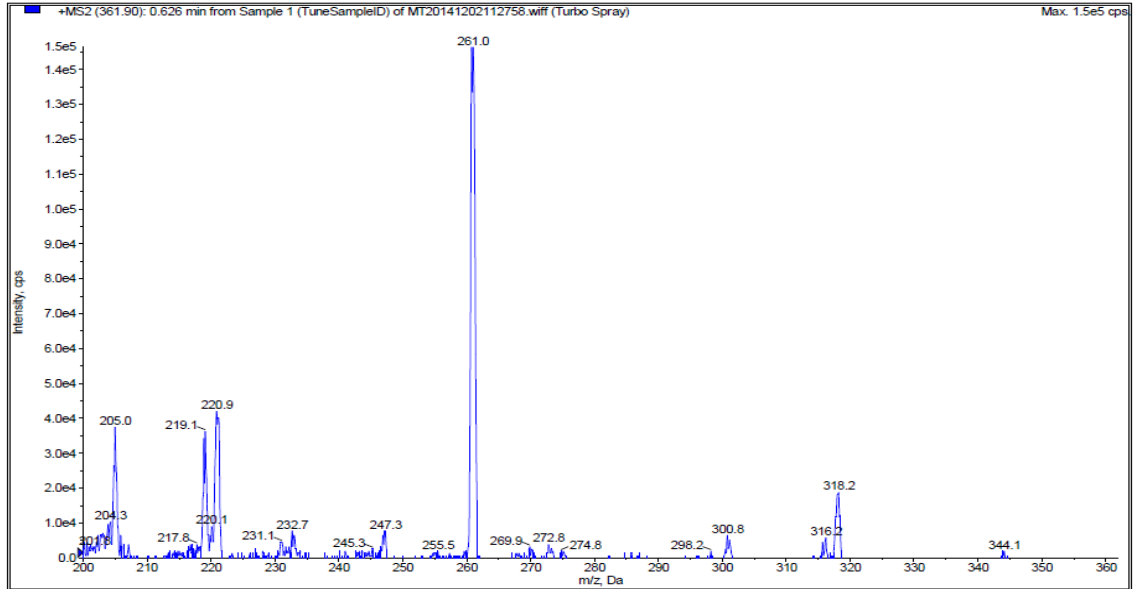
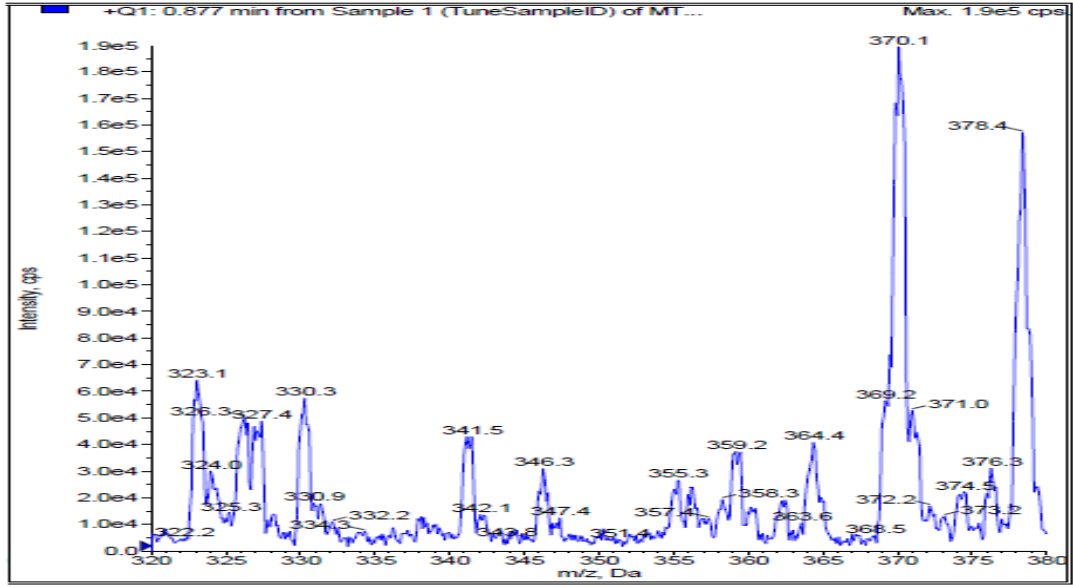
Şekil Ek-A.11 Sulfametaksazolun öncü iyonu ve yavru iyonları



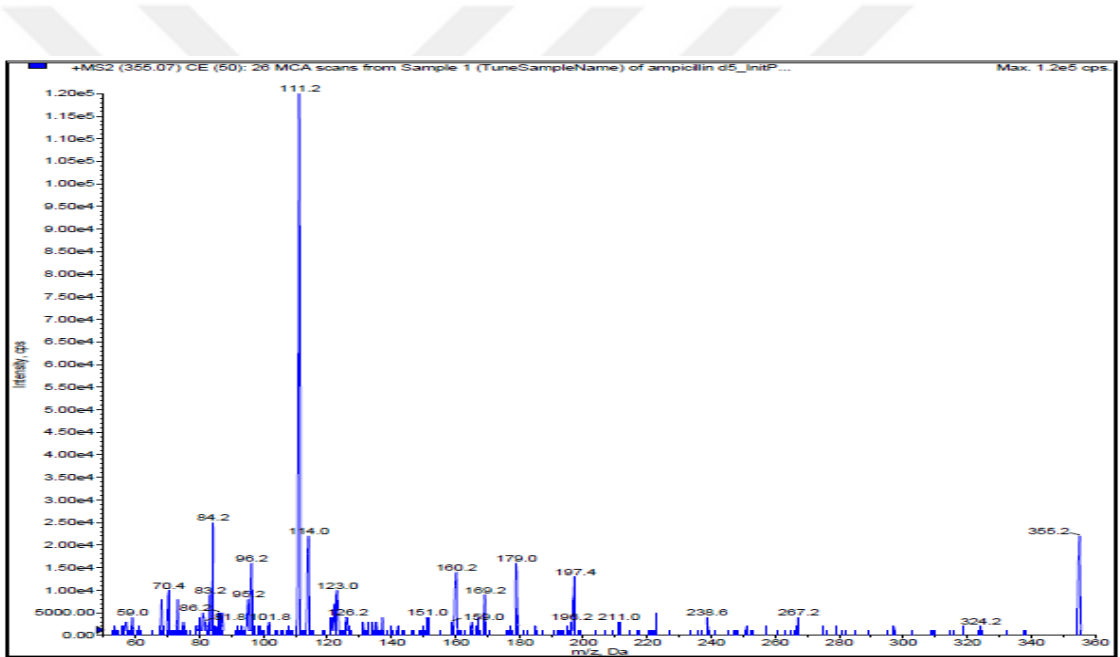
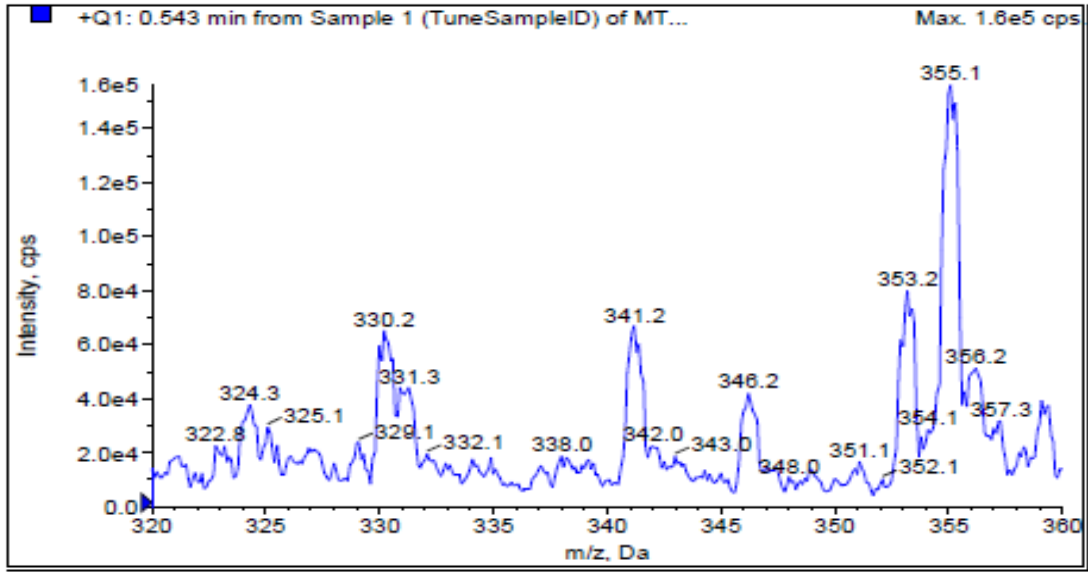
Şekil Ek-A.12 Tetrasiklinin öncü iyonu ve yavru iyonları



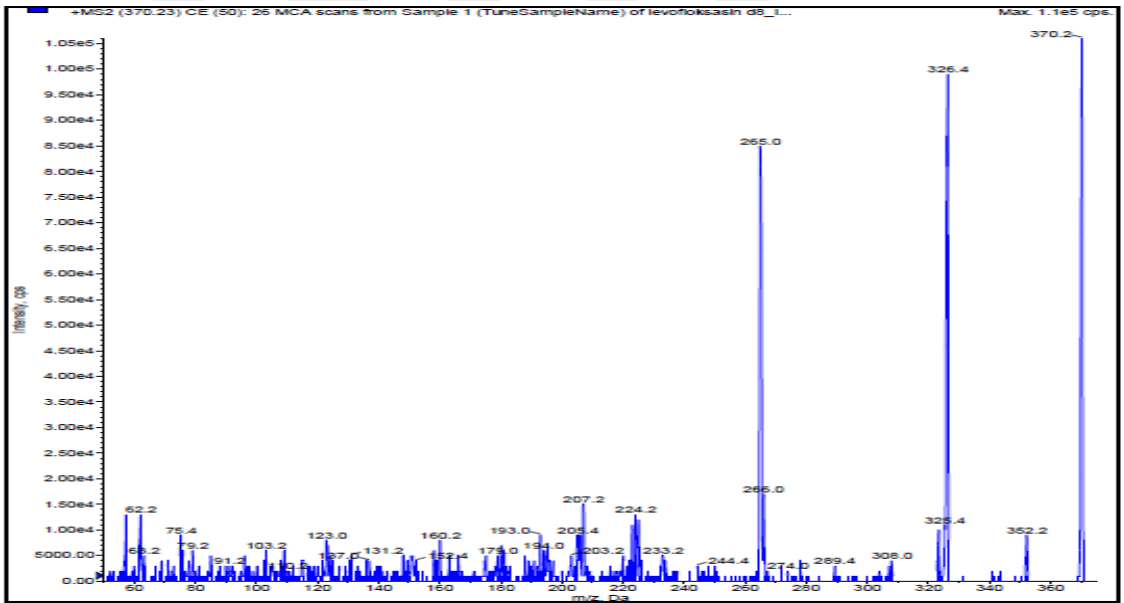
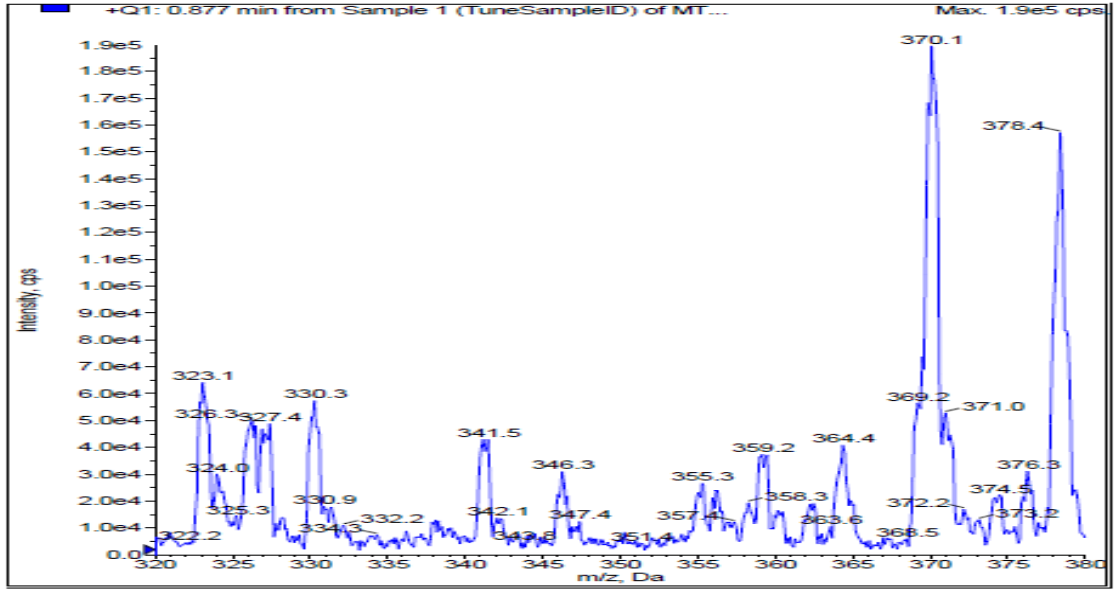
Şekil Ek-A.13 Trimetoprimin öncü iyonu ve yavru iyonları



Şekil Ek-A.14 Levofloksasinin öncü iyonu ve yavru iyonları



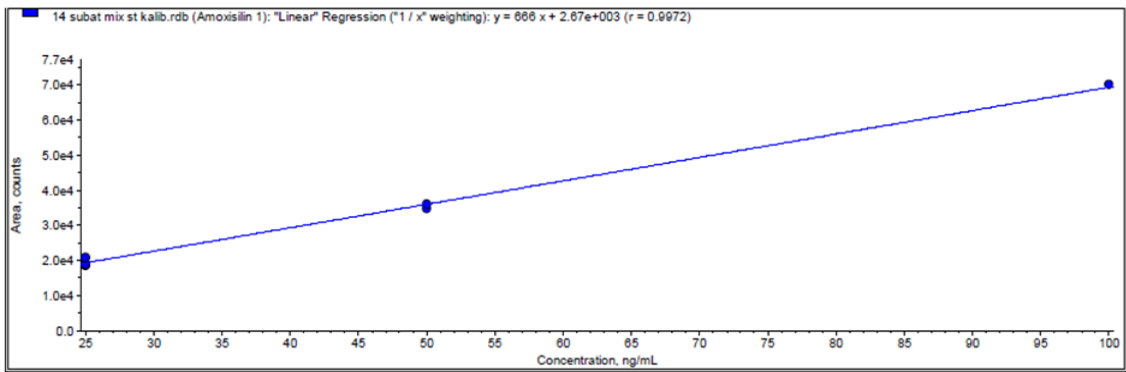
Şekil Ek-A.15 Ampicilin d5 öncü iyonu ve yavru iyonları



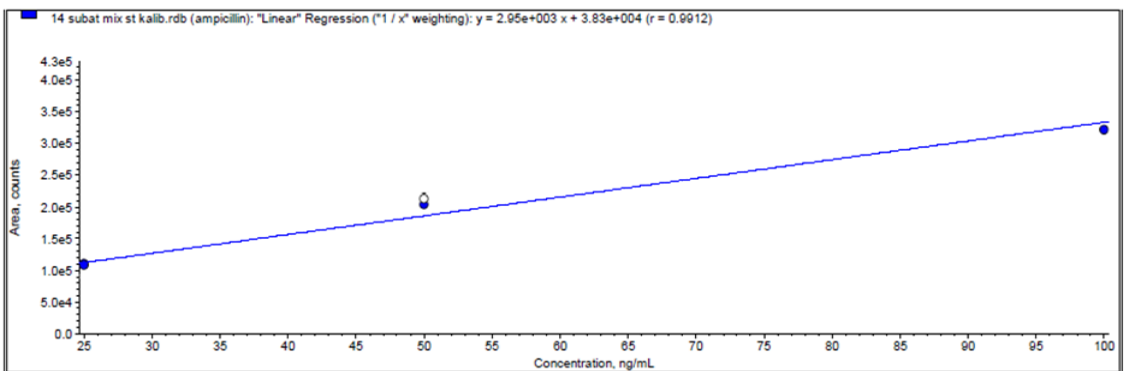
Şekil Ek-A.16 Levofloksasin d8 öncü iyonu ve yavru iyonları

## MEVSİMSEL KALİBRASYON EĞRİLERİ

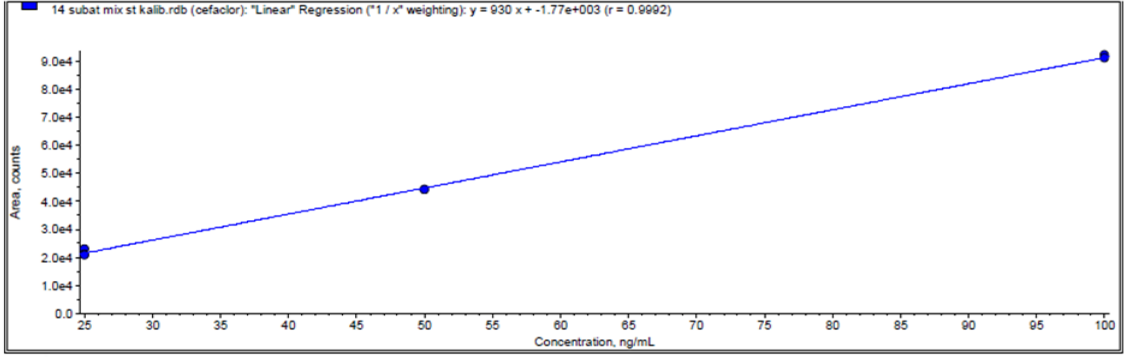
## Kış Mevsimi Kalibrasyon Eğrileri



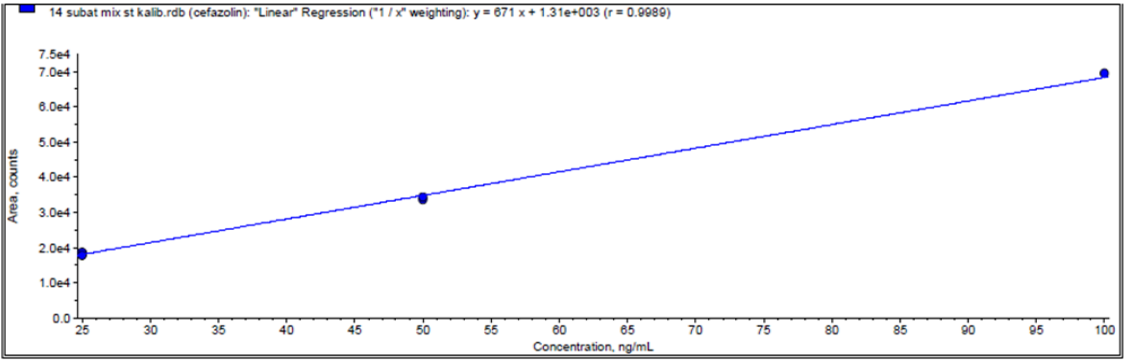
Şekil Ek-B.1 Amoksisilin kalibrasyon eğrisi



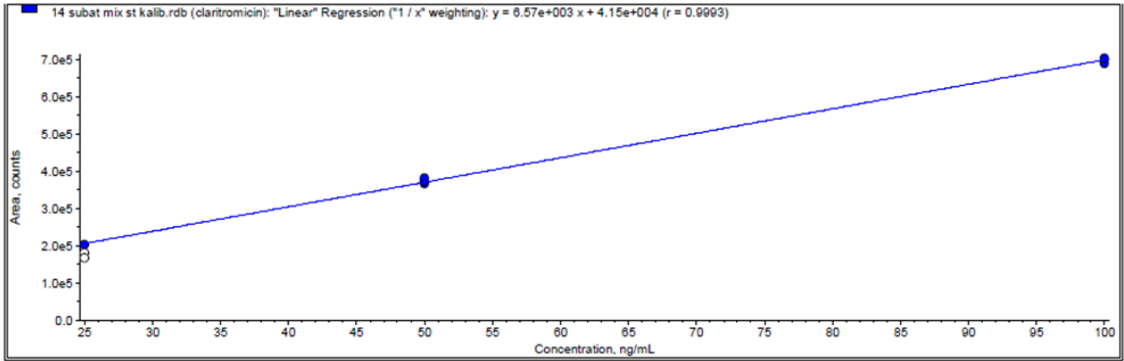
Şekil Ek-B.2 Amoksisilin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.3 Sefazolinin kalibrasyon eğrisi

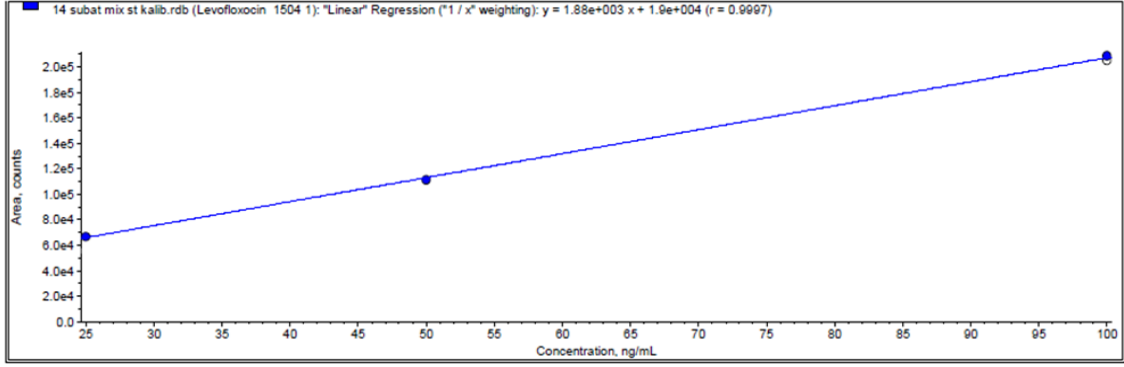


Şekil Ek-B.4 Sefaklorun öncü iyonu ve yavru iyonları

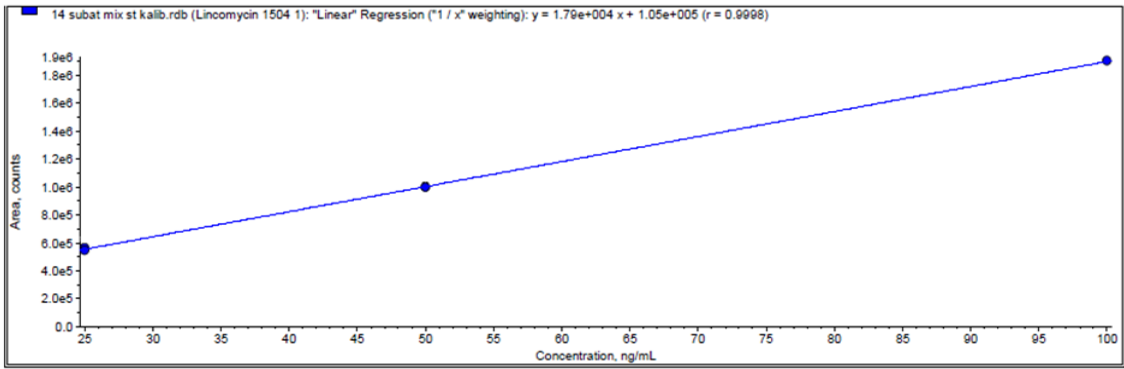


Şekil Ek-B.5 Klaritromisinin kalibrasyon eğrisi

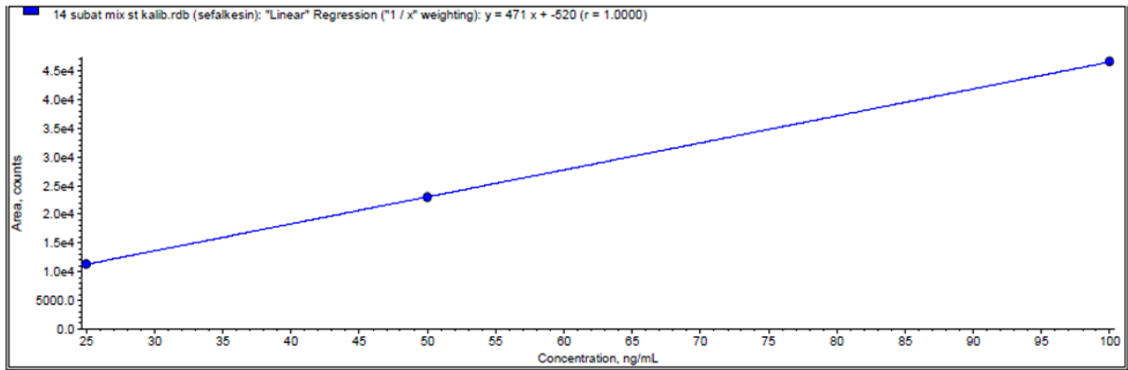




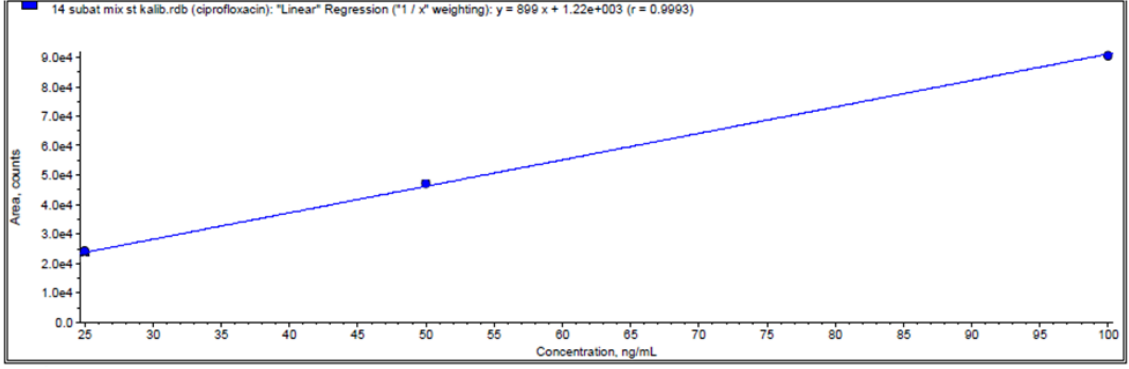
Şekil Ek-B.6 Levofloksasinin kalibrasyon eğrisi



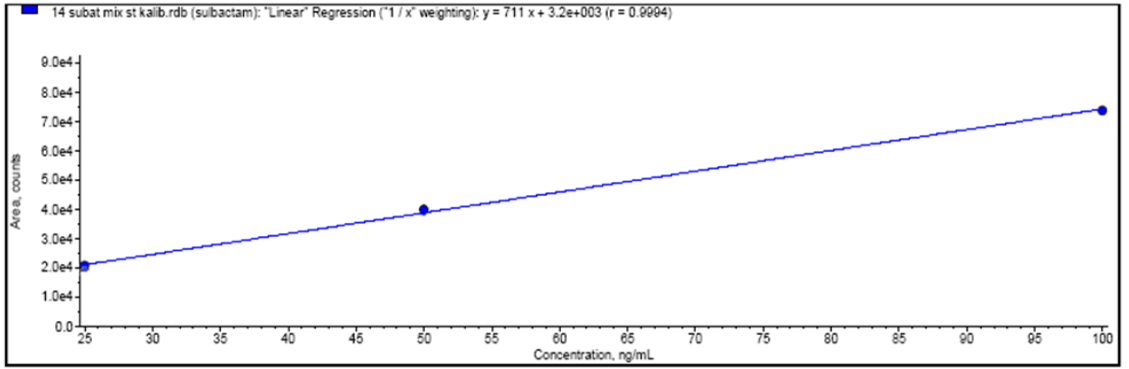
Şekil Ek-B.7 Linkomisinin kalibrasyon eğrisi



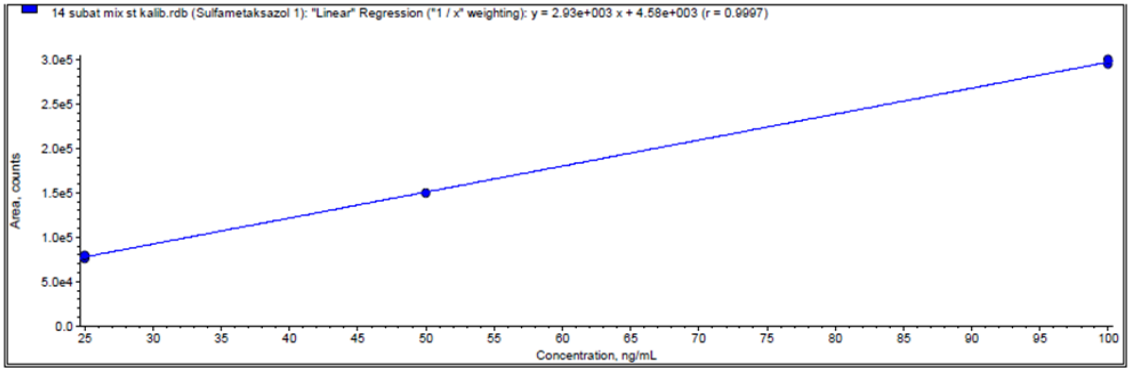
Şekil Ek-B.8 Sefaleksinin kalibrasyon eğrisi



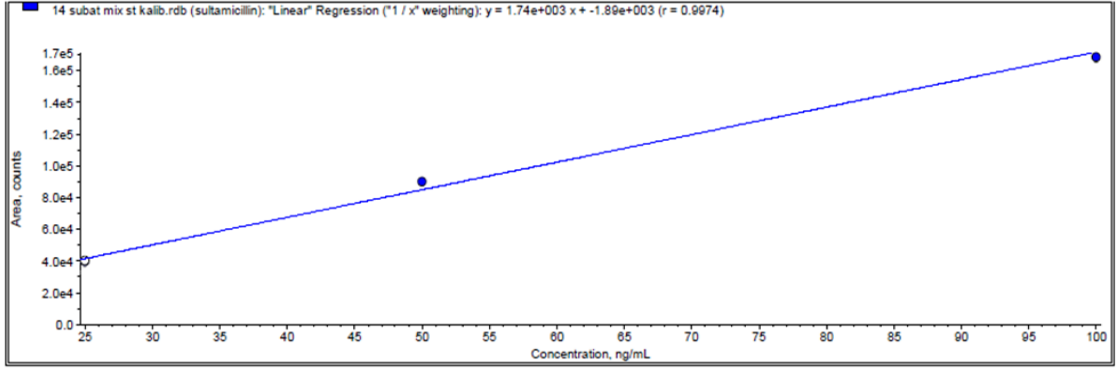
Şekil Ek-B.9 Siprofloksasinin kalibrasyon eğrisi



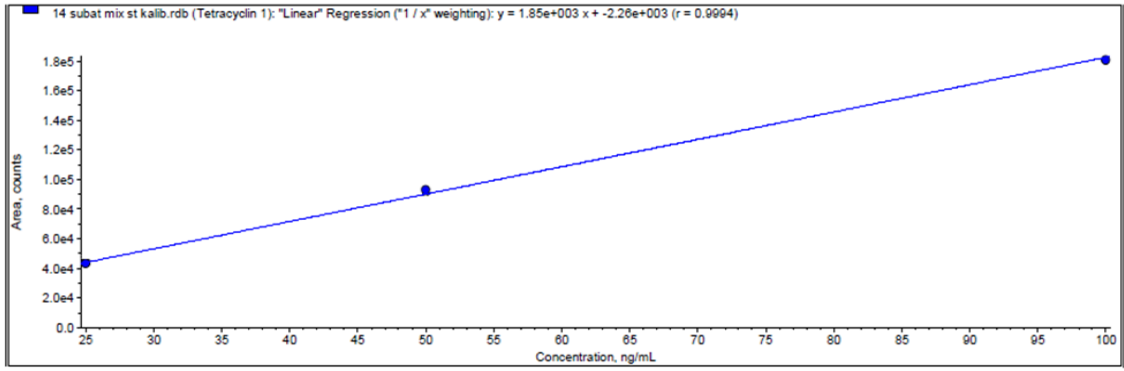
Şekil Ek-B.10 Sulbaktamın kalibrasyon eğrisi



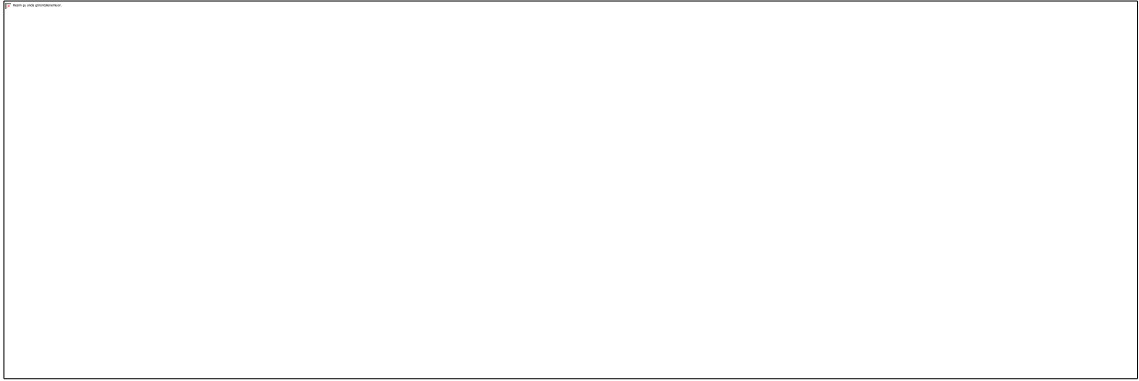
Şekil Ek-B.11 Sulfametaksazolün kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.12 Sultamisilin kalibrasyon eğrisi

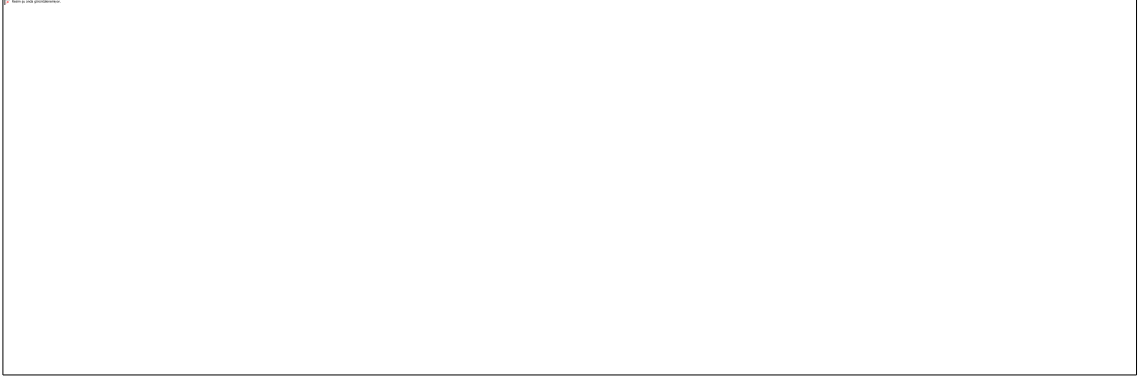


Şekil Ek-B.13 Tetrasiklin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.14 Trimetoprim kalibrasyon eğrisi

## İlkbahar Mevsimi Kalibrasyon Eğrileri



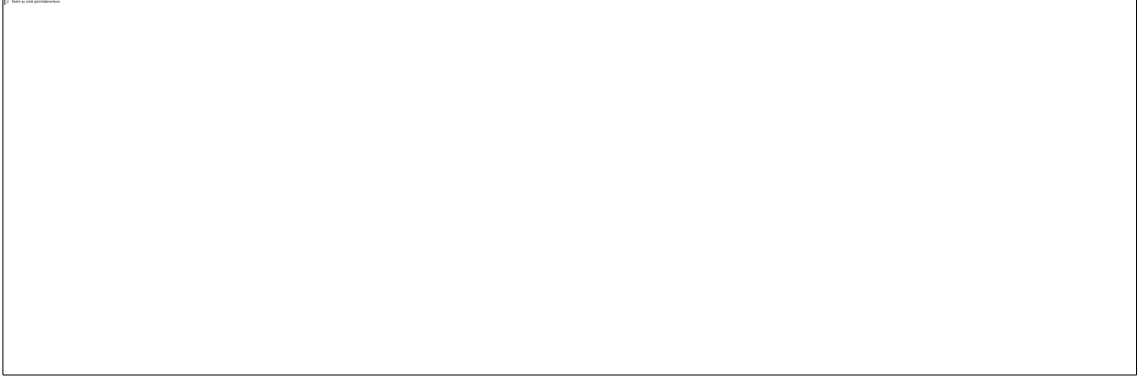
Şekil Ek-B.15 Amoksisilinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.16 Ampisilinin kalibrasyon eğrisi



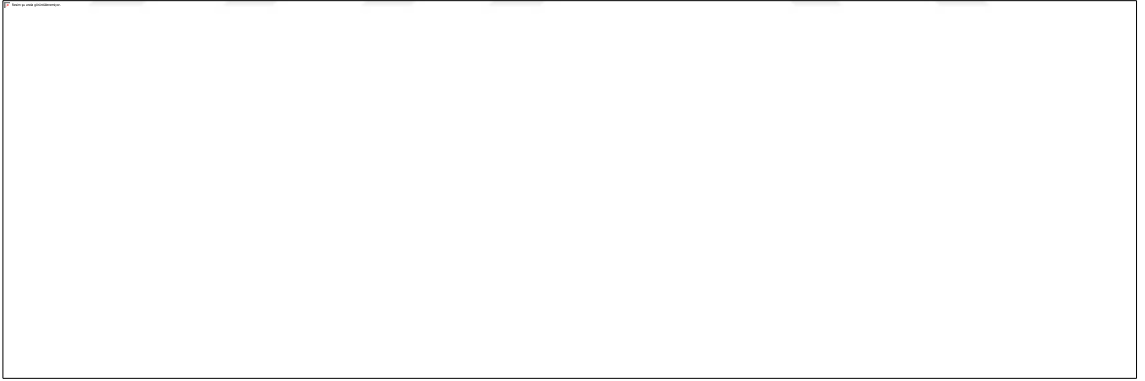
Şekil Ek-B.17 Sefaklorun kalibrasyon eğrisi



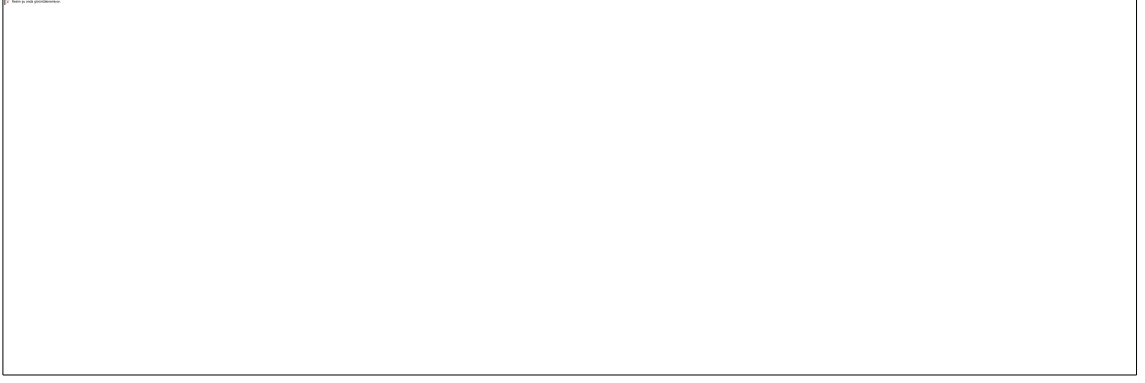
Şekil Ek-B.18 Sefazolinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.19 Klaritromisinin kalibrasyon eğrisi



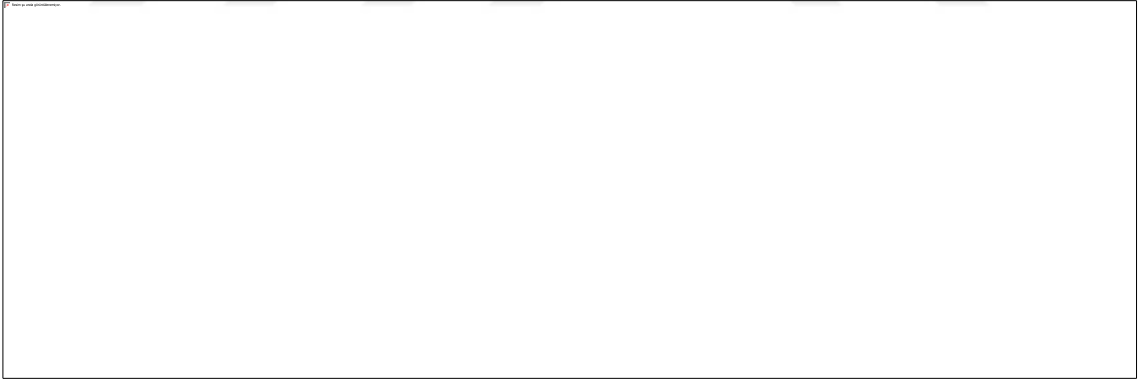
Şekil Ek-B.20 Levofloksasinin kalibrasyon eğrisi



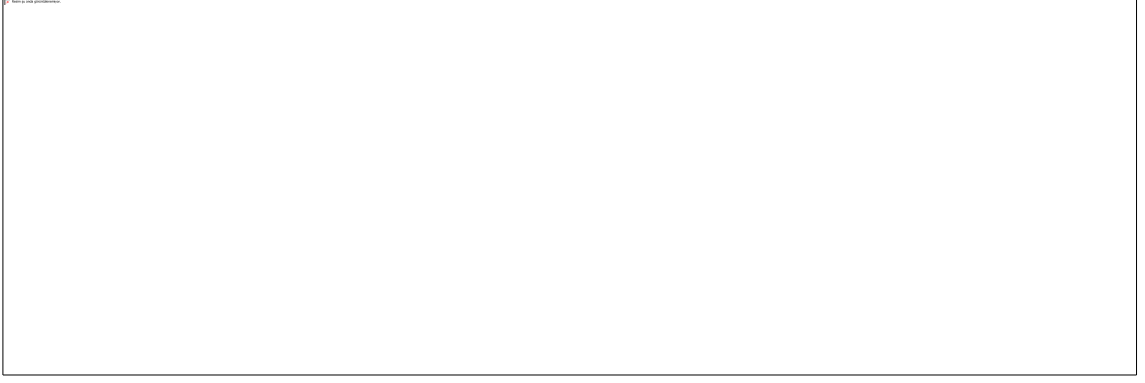
Şekil Ek-B.21 Linkomisinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.22 Sefaleksinin kalibrasyon eğrisi



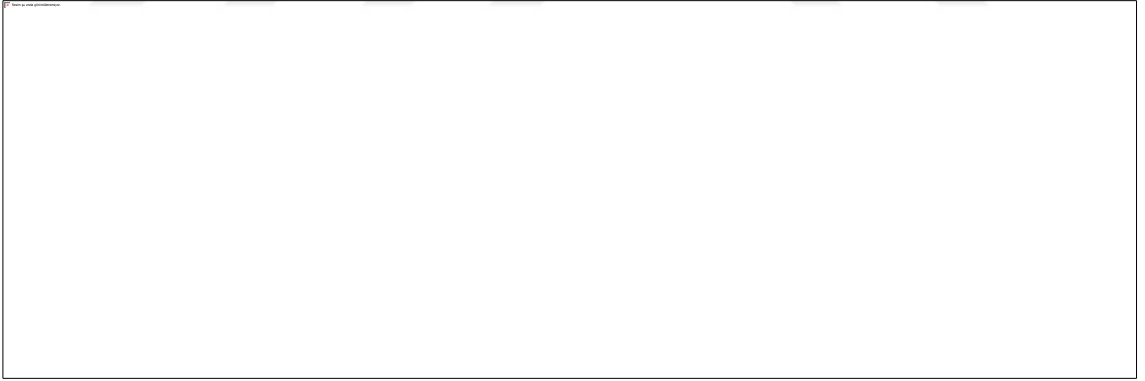
Şekil Ek-B.23 Sulbaktamın kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.24 Sulfametaksazolün kalibrasyon eğrisi

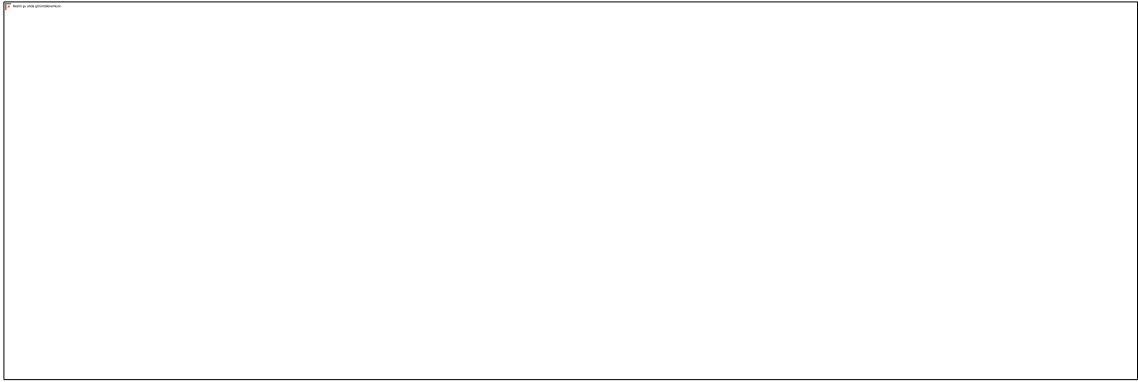


Şekil Ek-B.25 Tetrasiklinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.26 Trimetoprimin kalibrasyon eğrisi

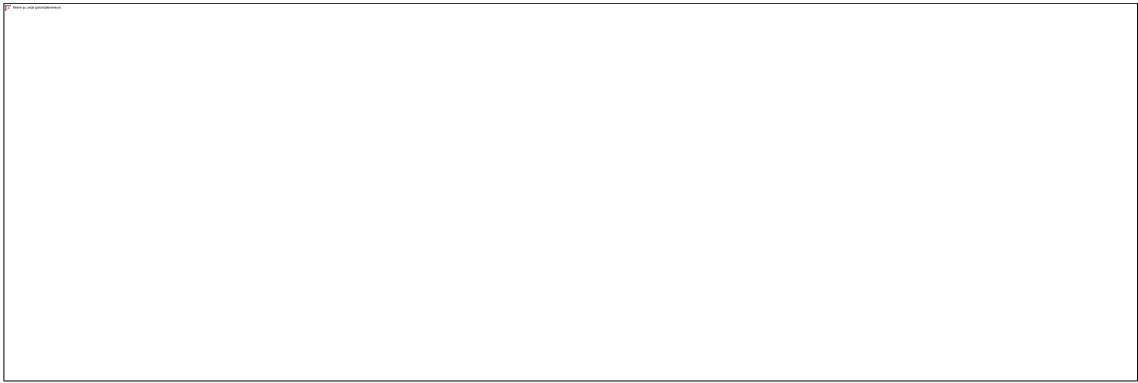
## Yaz Mevsimi Kalibrasyon Eğrileri



Şekil Ek-B.27 Amoksisilinin kalibrasyon eğrisi

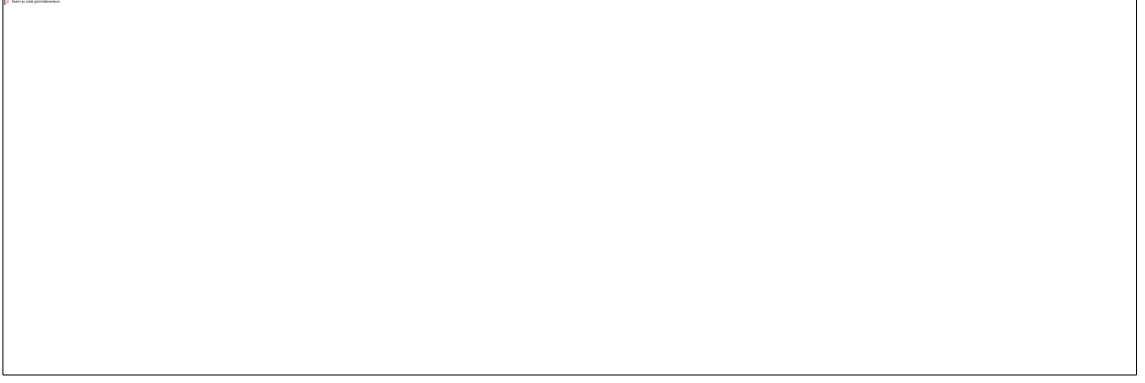


Şekil Ek-B.28 Ampisilinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.29 Sefaklorun kalibrasyon eğrisi

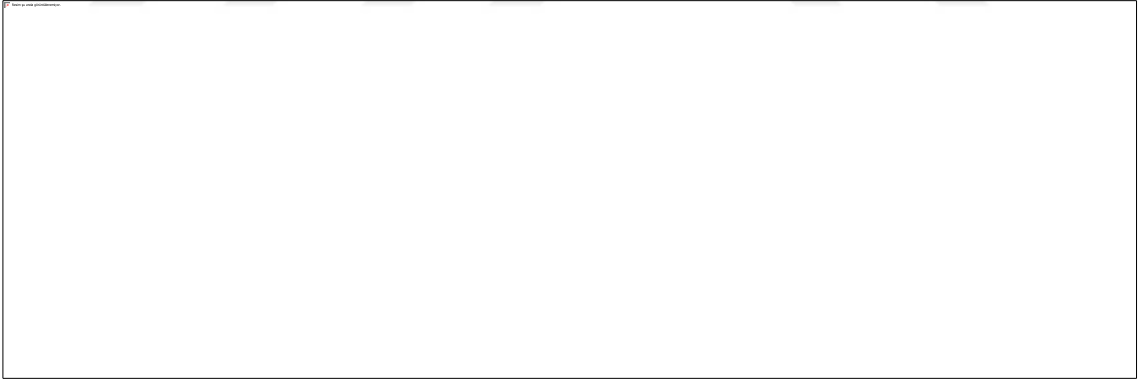




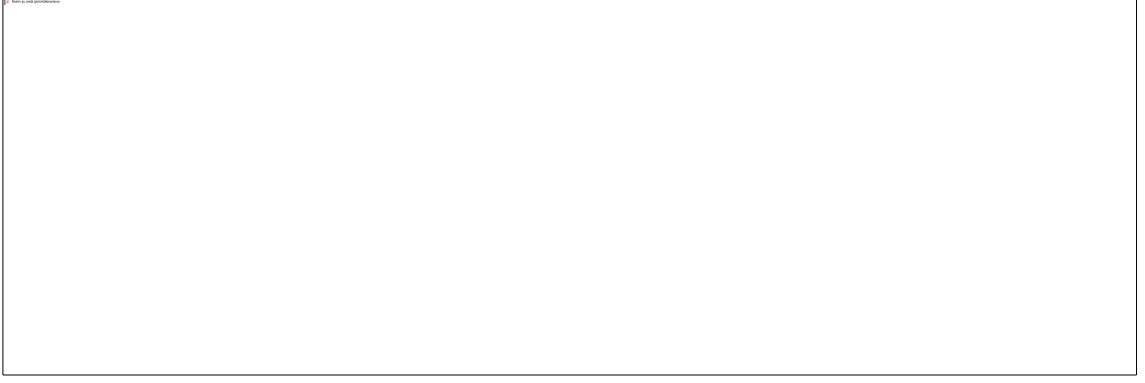
Şekil Ek-B.30 Sefazolinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.31 Klaritromisinin kalibrasyon eğrisi



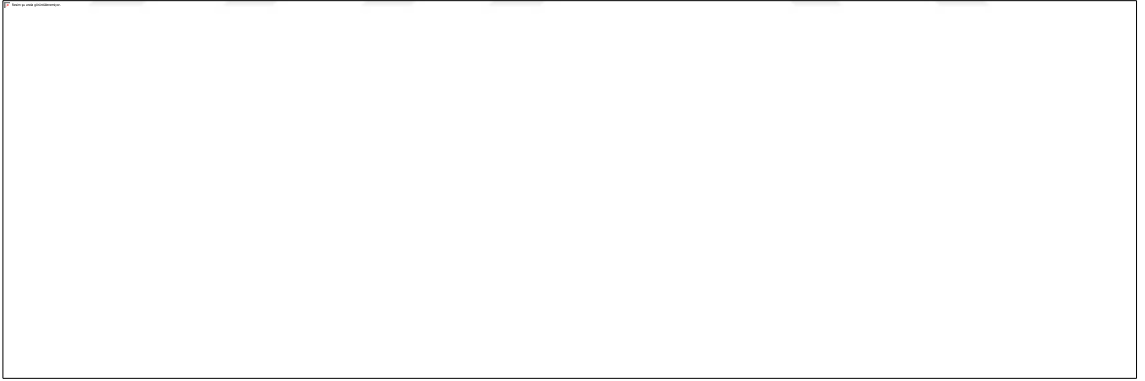
Şekil Ek-B.32 Levofloksasinin kalibrasyon eğrisi



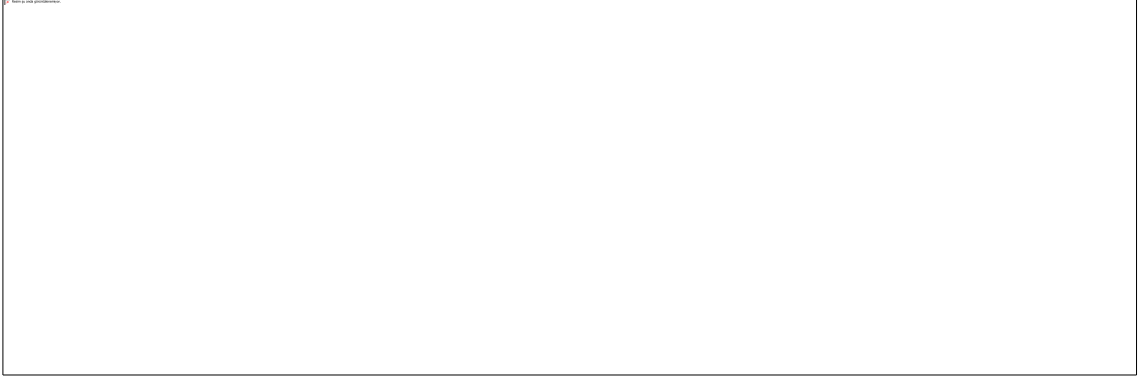
Şekil Ek-B.33 Linkomisinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.34 Sefaleksinin kalibrasyon eğrisi



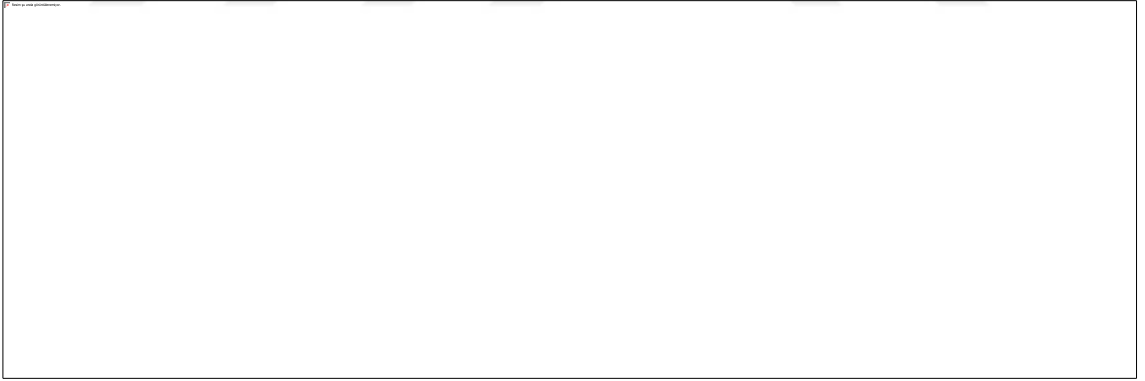
Şekil Ek-B.35 Siprofloksasinin kalibrasyon eğrisi



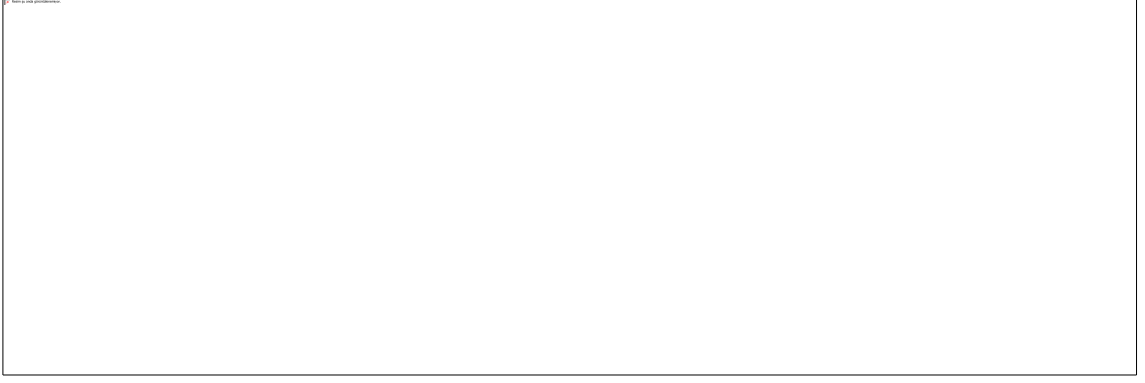
Şekil Ek-B.36 Sulbaktamın kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.37 Sulfametaksazolün kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.38 Sultamisillinin kalibrasyon eğrisi

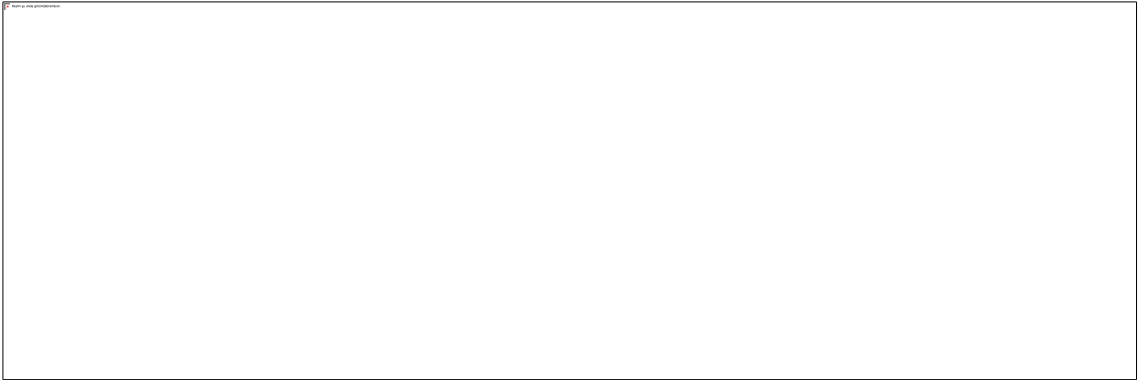


Şekil Ek-B.39 Tetrasiklinin kalibrasyon eğrisi

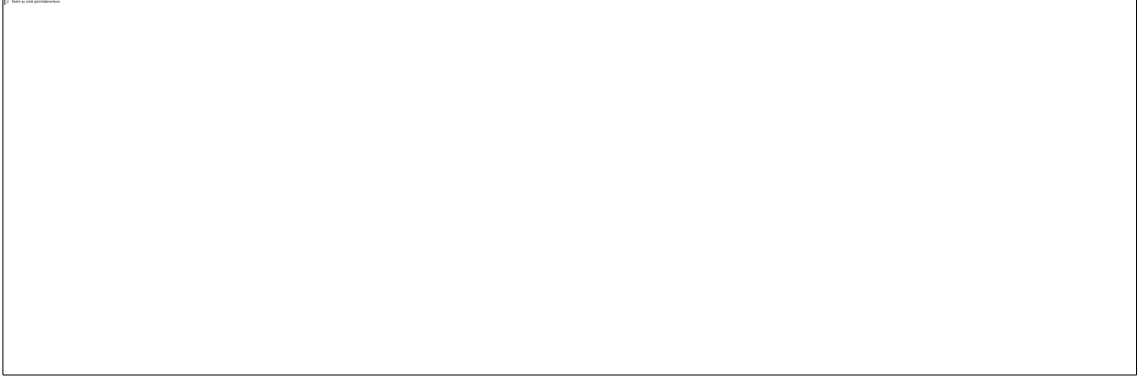


Şekil Ek-B.40 Trimetoprimin kalibrasyon eğrisi

### Sonbahar Mevsimi Kalibrasyon Eğrileri



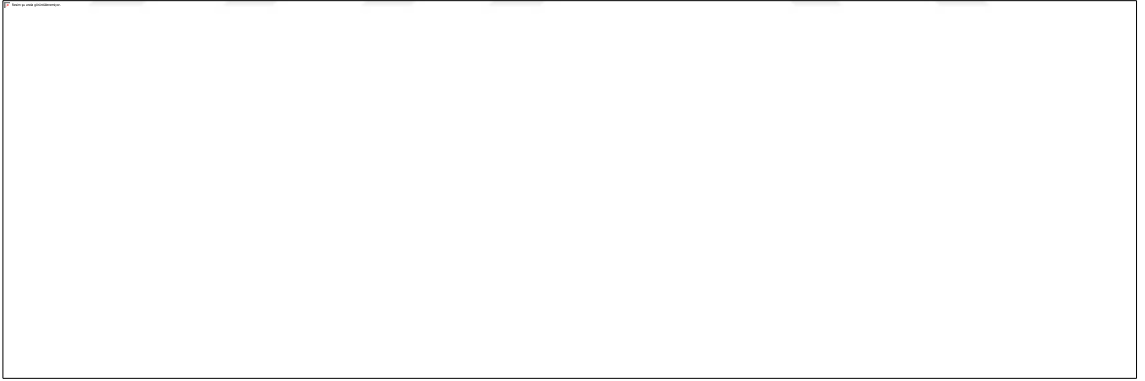
Şekil Ek-B.41 Amoksisilinin kalibrasyon eğrisi



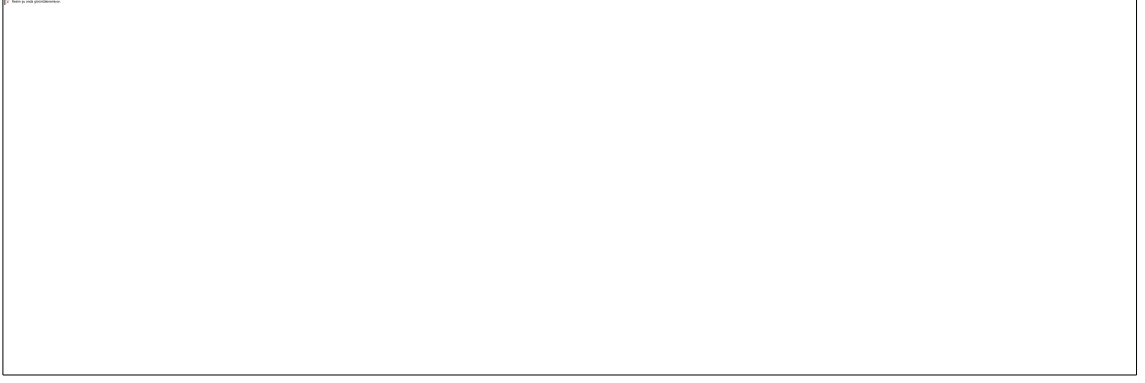
Şekil Ek-B.42 Ampisilinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.43 Sefaklorun kalibrasyon eğrisi



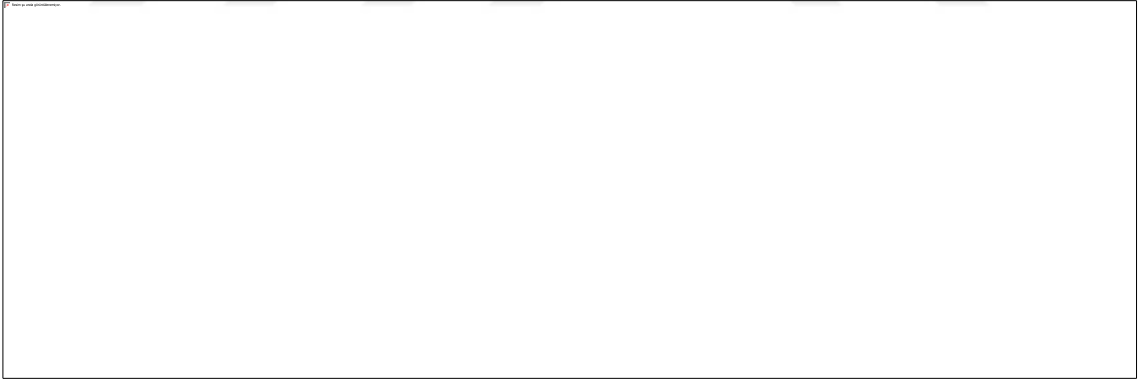
Şekil Ek-B.44 Sefazolinin kalibrasyon eğrisi



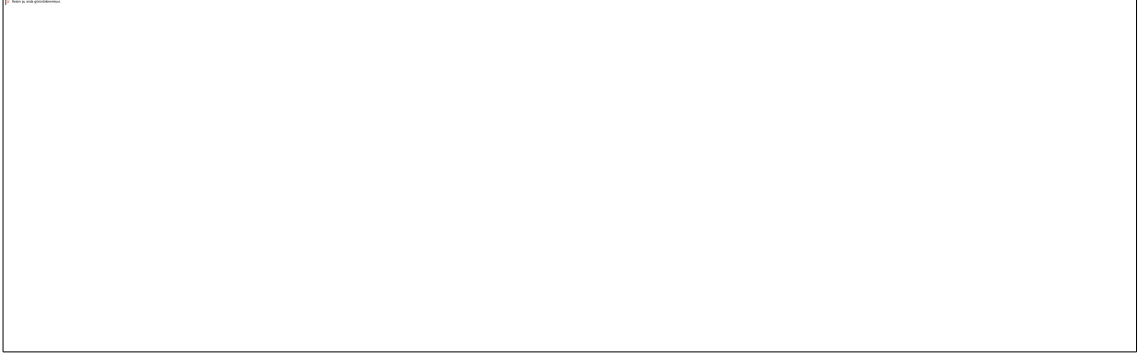
Şekil Ek-B.45 Klaritromisinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.46 Levofloksasinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.47 Linkomisinin kalibrasyon eğrisi



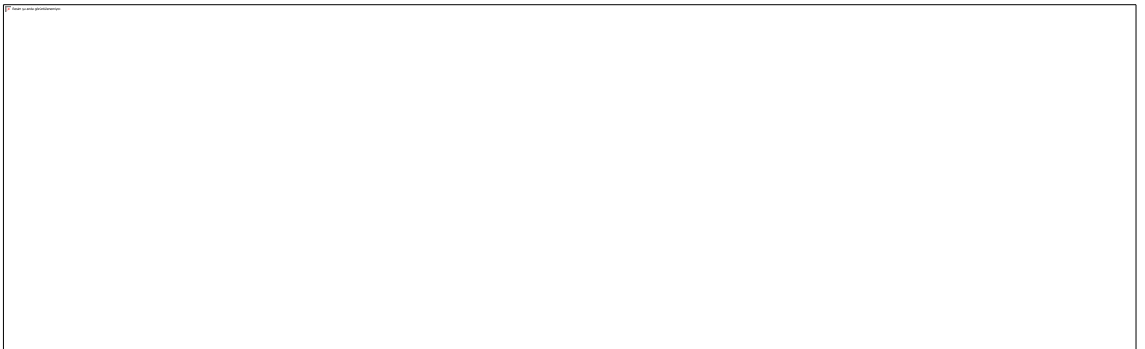
Şekil Ek-B.48 Sefaleksinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.49 Sulbaktamın kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.50 Siprofloksasinin kalibrasyon eğrisi



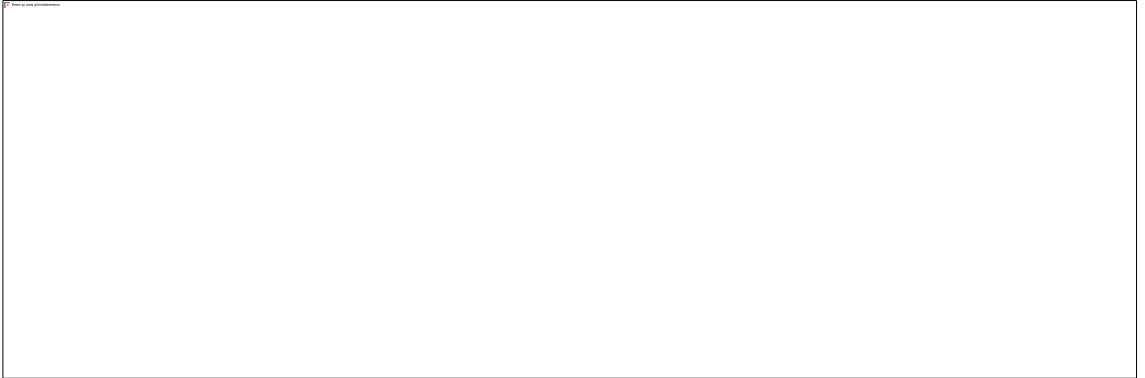
Şekil Ek-B.51 Sulfametaksazolün kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.52 Sultamisilinin kalibrasyon eğrisi



Şekil Ek-B.53 Tetrasiklinin kalibrasyon eğrisi



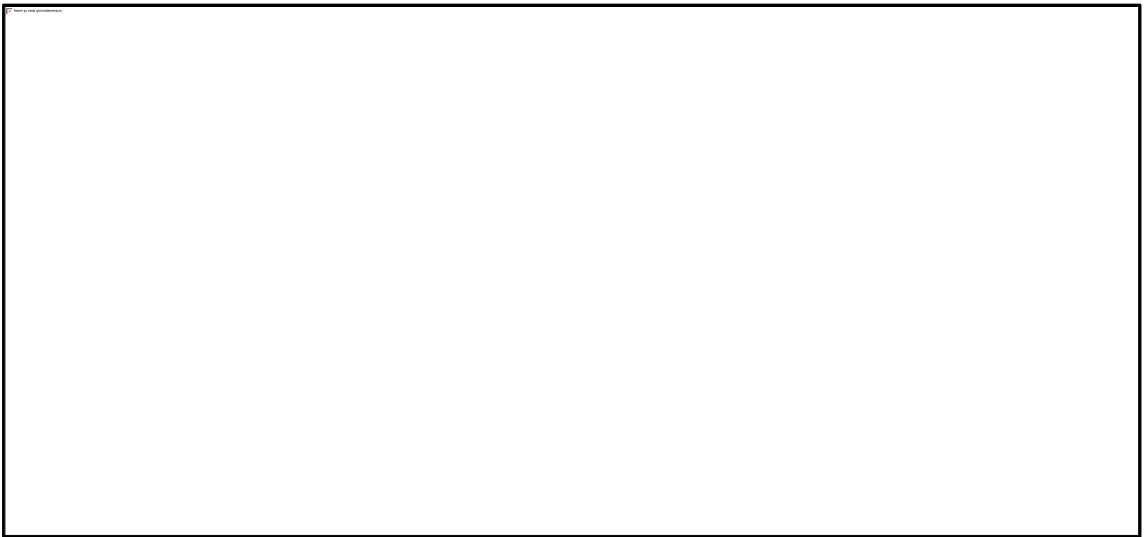
Şekil Ek-B.54 Trimetoprimin kalibrasyon eğrisi



**MEMBRANLARIN AKI-ZAMAN GRAFIĞİ**



Şekil Ek-C.1 Kirletici türüne göre ESNA membranının akı zaman grafiği



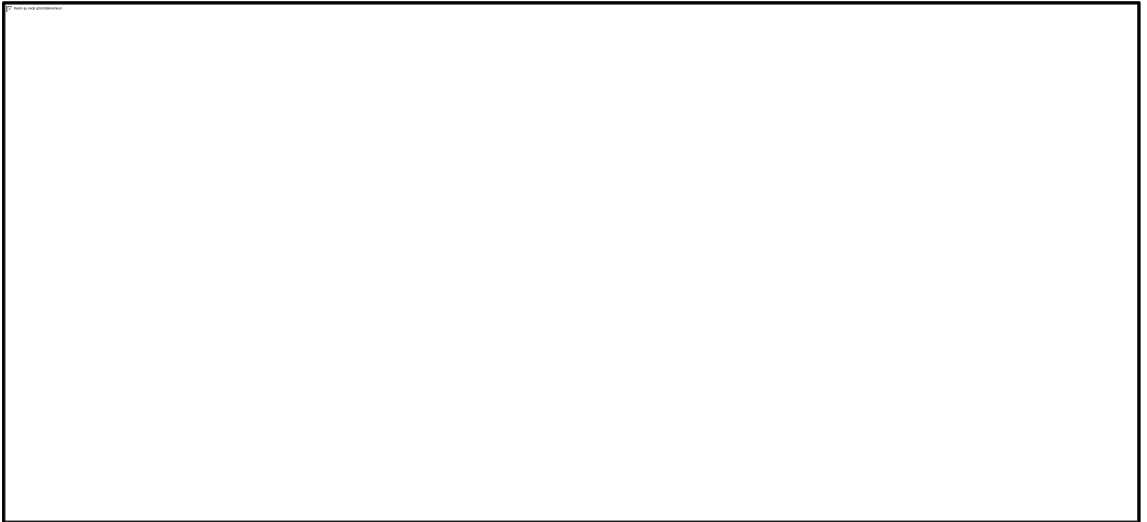
Şekil Ek-C.2 Kirletici türüne göre NFCK membranının akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.3 Kirletici türüne göre NFDK membranının akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.4 Kirletici türüne göre NF90 membranının akı zaman grafiği



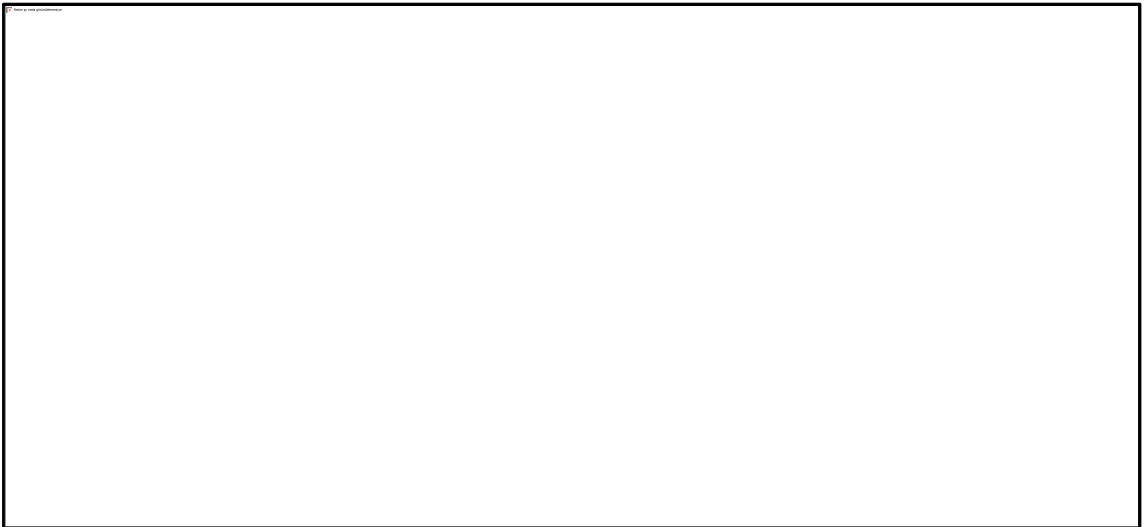
Şekil Ek-C.5 Kirletici türüne göre NF270 membranının akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.6 Kirletici türüne göre ESNA membranının 250 µg/l'de akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.7 Kirletici türüne göre NFCK membranının 250 µg/l'de akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.8 Kirletici türüne göre NFDK membranının 250 µg/l'de akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.9 Kirletici türüne göre NF90 membranının  $250 \mu\text{g/l}$ 'de akı zaman grafiği



Şekil Ek-C.10 Kirletici türüne göre NF270 membranının  $250 \mu\text{g/l}$ 'de akı zaman grafiği

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Bahar İKİZOĞLU

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 27.03.1986 / Kırklareli

**Yabancı Dili** : İngilizce, Almanca

**E-posta** : bahari@yildiz.edu.tr

### ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Çevre Mühendisliği	Süleyman Demirel Üniversitesi	2011
Lisans	Çevre Mühendisliği	Süleyman Demirel Üniversitesi	2009
Lisans –Yan Dal	Makine Mühendisliği	Süleyman Demirel Üniversitesi	2009
Lise	Fen / Matematik	Pınarhisar Anadolu Lisesi	2004

### İŞ TECRÜBESİ

Yıl	Firma/Kurum	Görevi
2011	Yıldız Teknik Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2011	Süleyman Demirel Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2010	Süleyman Demirel Üniversitesi	Öğretim Görevlisi

## YAYINLARI

### Makaleler

1. İkizoglu B., & Turkdogan I., (2017). Yaygın Kullanımlı Antibiyotiklerin Konvansiyonel Arıtma Tesislerinde Giderimi, Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, (Kabul edildi, Basım Aşamasında).
2. Mazlum N., & İkizoglu B. (2017). Nutrient Removal by Chemical Post Treatment with Lime Following the Biological Stage, Polish Journal of Environmental Studies, (Kabul edildi, Basım Aşamasında).
3. Erguven, G. O., Bayhan, H., İkizoglu, B., Kanat, G., & Nuhoglu, Y. (2016). The capacity of some newly bacteria and fungi for biodegradation of herbicide trifluralin under agitated culture media. Cellular and Molecular Biology, 62(6), 74-79.
4. Erguven, G. O., Bayhan, H., Demir, G., İkizoglu, B., & Kanat, G. (2016). Monitoring Aclonifen Remediation in Soil with a Laboratory-Scale Research. Journal of Chemistry.
5. Erguven, G. O., Bayhan, H., İkizoglu, B., Kanat, G., & Demir, G. (2016). Removal rate of Herbicide Aclonifen with Isolated Bacteria and Fungi. Applied Ecology and Environmental Research.
6. Erguven, G. O., Bayhan, H., İkizoglu, B., & Kanat, G. (2015). "Removal of Aclonifen with Some Soil Microorganism as Chemical Oxygen Demand and Investigation Population-Time Relationship. International Journal of Agriculture Innovations and Research, 4(2), 408-414.
7. Yazici, B., Civelekoğlu, G., İşgüder, Z. İ., Taflan, S., & İKİZOĞLU, B. (2013). Investigation the effectiveness of ultrasonic radiation in anaerobic waste activated sludge decomposition. AWER Procedia Advances in Applied Sciences (Online), 1(1), 912-918.

### Bildiriler

1. İkizoğlu, B., & Türkdoğan, F. İ. (2016, Ekim). Developing The Method For The Antibiotic Analyses Held in the Water Matrice. 10th Aegean Analytical Chemistry Days.
2. Türkdoğan, F. İ., & İkizoğlu, B. (2016, Mayıs). Environmental Effects of the Use of Veterinary Antibiotics. Eurasia Waste Management Symposium. İstanbul.

3. İkizoğlu, B., Turkdogan, F. I., & Erguven, G. O. (2015, Aralık). The Development of An Analysis Method for Determining the Most Commonly Used Antibiotics in Turkey, and the Dedection of Antibiotics in Hospital Sewage System. World Research Journals Conference. Hotel Sheraton, Deira, Dubai.
4. İkizoğlu, B., Turkdogan, F. I., & Erguven, G. O. (2015, Eylül). Determination of Clarithromycin Antibiotic Concentration in Wastewater. The International Conference on Environmental Science and Technology. Sarajevo.
5. Kanat, G., Erguven, G. O., & İkizoğlu, B. (2015, Eylül). Evaluation of Heavy Metal Fraction Values in Golden Horn Estuary. The International Conference on Environmental Science and Technology. Sarajevo.
6. Bayhan, H., Erguven, G. O., & İkizoğlu, B. (2015, Eylül). Investigation Of Golden Horne Deep Sludge By Biochemical Oxygen Demand and Microbiologically. The International Conference on Environmental Science and Technology Icoest 2015, Sarajevo.
7. Bayhan, H., Erguven, G. O., & İkizoğlu, B. (2015, Eylül). Decreasing of Trifluralin Herbicide in Soil with Isolated Bacteria and Fungi. The International Conference On Environmental Science And Technology Icoest 2015, Sarajevo.
8. Ergüven, G. Ö., Bayhan, H., İkizoğlu, B., Kanat, G., & Nuhoğlu, Y. (2015, Mayıs). Removal Efficiency of the Herbicide Aclonifen by Soil Fungi. International Conference on Engineering and Natural Sciences (Icens). Skopje.
9. Ergüven, G. Ö., Bayhan, H., İkizoğlu, B., & Kanat, G. (2015, Mayıs). Removal Rate of Herbicide Aclonifen in Agrucultural Sunflower Field in Natural Period. International Conference on Engineering and Natural Sciences (Icens). Skopje.
10. Ergüven, G. Ö., Bayhan, H., İkizoğlu, B., & Kanat, G. (2015, Mayıs). Removal Rate of Herbicide Trifluralin in Agrucultural Sunflower Field in Natural Period. International Conference on Engineering and Natural Sciences (Icens).
11. Ergüven, G. Ö., Bayhan, H., İkizoğlu, B., Koçak, E., Dalgıç, G., & Şakar, S. (2014, Aralık). Monitoring the Removal Efficiency of the Herbicide Aclonifen by Soil Bacteria. Interational Symposium of Molecular Chemistry. Molchem, 2014.
12. Bozyiğit, M., Koçak, E., Şakar, S., Dalgıç, G., Yetilmezsoy, K., Ergüvüven, G. Ö., & İkizoğlu, B. (2014, Aralık). Investigation of Potential Genotoxic Activity of Asin Gulf in the Aegean Region. Interational Symposium of Molecular Chemistry. Molchem 2014.
13. İkizoğlu, B., Manav, N., Arslankaya, E., Debik, E., Kurt, U., & İlhan, F. (2014, Nisan). Use of the Forward Osmosis Technology in Landfill Leachate Treatment. Eurasia Waste Management Symposium.

14. Türkdogan F.İ., İkizoğlu B., Dalgıç G., Yetilmezsoy K. & Diler D.(2014, Nisan). Investigation of Increase in Antibiotic Concentrations Introduced in Water Bodies and Effects on Environment. Eurasia Waste Management Symposium.
15. Yazici, B., Civelekoğlu, G., Isguder, Z. I., Taflan, S., & İkizoglu, B. (2013, Nisan). Investigation of the Ultrasonic Radiation Effects on Anaerobic Digestion of the Activated Sludge Decomposition. Cenvisu.
16. İkizoğlu B., Türkdogan F. İ. & Aydiner C. (2017, Eylül). Nanofiltrasyon Prosesiyle Antibiyotiklerin Sulu Ortamdan Giderimleri. 5. Ulusal Membran Teknolojileri ve Uygulamaları Sempozyumu.
17. İkizoğlu B., Kanat G., Bayhan H. & Beşler P., (2017, Eylül). Hava Mikrop Kalitesinin Partiküler Madde ile İlişkisi. 5. Ulusal membran teknolojileri ve Uygulamaları Sempozyumu.

## **Projeler**

1. Haliç Sediment Çamurunun Kirliliği ve Ağır Metal Fraksiyonlarının Belirlenmesi, Yıldız Teknik Üniversitesi, BAPK.
2. Atıksu Ve Yeraltı Sularına Karışan Antibiyotik Miktarlarının Tayini ve Arıtma Tesislerinde Giderim Seviyelerinin Belirlenmesi, Yıldız Teknik Üniversitesi, BAPK.
3. Sulara Karışan Antibiyotiklerin Konsantrasyon Tayini ve Giderimi, Yıldız Teknik Üniversitesi, BAPK.
4. Düşük Frekanslı Ultrasonik Radyasyonun Anaerobik Çamur Arıtma Prosesine Etkileri, Süleyman Demirel Üniversitesi, BAPK.
5. Atık Floresan Lambalardan Civanın Uzaklaştırılması ve Geri Kazanımı, TÜBİTAK, ÇAYDAG, Proje No: 110Y265.