



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HASTANE ATIKSULARINDA
ANTİBİYOTİKLER VE KENTSEL
ATIKSULARA ETKİSİ

Havva KILIÇ

YÜKSEK LİSANS

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Aralık-2015
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Havva KILIÇ tarafından hazırlanan “Hastane Atıksularında Antibiyotikler ve Kentsel Atıksulara Etkisi” adlı tez çalışması 21/12/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof. Dr. Mustafa PEHLİVAN

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN


Üye

Prof. Dr. Mustafa PEHLİVAN

Üye

Doç. Dr. Senar AYDIN

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ahmet COŞKUN
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 151319002 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Havva KILIÇ
Tarih: 25.12.2015

ÖZET
YÜKSEK LİSANS
HASTANE ATIKSULARINDA ANTİBİYOTİKLER VE KENTSEL
ATIKSULARA ETKİSİ

Havva KILIÇ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN

2015, 131 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN

Prof. Dr. Mustafa PEHLİVAN

Doç. Dr. Senar AYDIN

Farmasötikler medikal özelliklere sahip kimyasal maddeler grubudur. Günümüzde tıpta ve veteriner hekimlikte, tarımda ve su kültüründe olmak üzere geniş bir alanda kullanılmalarıyla modern hayatın önemli ve vazgeçilmez unsurları olmuşlardır. Farmasötiklerin çevredeki oluşumlarıyla ilgili sistematik çalışmalar hala birçok ülkede yapılmamaktadır. Atıksu arıtma tesisi çıkış suları, yeraltı suları ve yüzeysel sularda 160 çeşit ilaç türüne rastlanılabilmektedir. Antibiyotikler, kullanılan ilaçların en önemli grupları arasında yer almaktadırlar. Antibiyotikler güçlü bakteriyel toksisiteleri ve dayanıklılık arttırma özellikleri nedeniyle dikkat edilmesi gereken özel gruplardan biridir. Antibiyotikler, biyomembranlardan kolayca geçebilecek özellikte ve biyolojik parçalanmaya dayanıklı olarak üretilirler. Bir kez doğaya bırakıldıklarında, antibiyotikler ya çözülmüş fazda ya da kolloid veya toprak partiküllerine tutunarak yüzey ve yeraltı sularına taşınabilirler. Atıksular üzerine sınırlı sayıda çalışma gerçekleştirilmiş olup, genellikle hastane atıksuları ile ilgili miktar ve karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde genellikle hastane atıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda katı atıklar, tehlikeli ve zararlı atıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Konya ilimizde merkezde toplam 18 Hastane bulunmaktadır. Hastanelerden kaynaklanan atıksular, toplam atıksu debisinin %3,46'sını oluşturmaktadır. Fakat hastane atıksuları ile ilgili herhangi bir yasal düzenleme bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın ilk aşamasında antibiyotiklerin atıksularda tespiti için analitik metot optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamasında ise Konya'da faaliyet gösteren 16 hastanenin kanalizasyona deşarj noktasından ve bu suların arıtıldığı Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi giriş, çıkış ve ileri arıtım ünitesinden yaz döneminde alınan atıksu örneklerinde antibiyotik bileşikler tespit edilmiştir. Ayrıca Konya'da faaliyet gösteren hastanelerin atıksularında tespit edilen antibiyotiklerin Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi'ne katkısı değerlendirilmiştir. Toplam antibiyotik konsantrasyonları incelendiğinde en düşük 21,15 µg/L olarak Doğum Çocuk Hastanesi'nde ve en yüksek 4886,1 µg/L ile Başkent Hastanesi'nde tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda AZI 2284,73 µg/L, TMP 272,48 µg/L, CLAR 2070,38 µg/L bileşiklerinin konsantrasyonlarının Başkent Hastanesi'nde, diğer noktalara kıyasla açık bir farkla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. SMX ve CTC bileşikleri Eğitim Araştırma Hastanesi'nde diğer noktalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. CIPRO bileşiğinin en yüksek konsantrasyonu ise 416,74 µg/L ile Selçuk Üniv. Hastanesi'nden alınan atıksu örneklerinde tespit edilmiştir. Arıtma tesisi girişinde CIPRO bileşiği 101,39 µg/L ile diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilirken, arıtma tesisi çıkışında DOXY bileşiği 288,26 µg/L ile ve ileri arıtım çıkışında CIPRO 55,88 µg/L, SMX 50,1 µg/L, OXY 34,64 µg/L ile diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Hastane atıksularının kentsel atıksuya toplam katkısı %14,8 olarak belirlenmiştir. Yaklaşık %85'lik kısım evlerden kentsel atıksuya ulaşmaktadır. Bu yüzden arıtma tesisleri modifiye edilmeli ve bu bileşiklerin alıcı ortamlara ulaşması engellenmelidir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, arıtma tesisi, farmasötik, hastane atıksuyu, katı faz ekstraksiyonu, LC-MS.

ABSTRACT

MS THESIS

ANTIBIOTICS IN HOSPITAL WASTEWATER AND EFFECTS TO URBAN WASTEWATER

Havva KILIÇ

**The Graduate School of Natural and Applied Science of Necmettin Erbakan
University**

The Degree of Master of Science In Environment Engineering

Advisor: Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN

2015, 131 Pages

Jury

Advisor Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN

Prof. Dr. Mustafa PEHLİVAN

Assoc. Prof. Dr. Senar AYDIN

Pharmaceuticals are groups of chemical substance have medical features. Nowadays in medicine and veterinary medicine, agriculture and water in a large area, including their use in the culture of modern life have become essential and indispensable elements. Systematic studies on the formation of pharmaceuticals in the environment in many countries still are not done. Wastewater treatment plant effluents, groundwater and surface water may involve 160 types of drugs. Antibiotics are among the most important group of used drugs. Antibiotics are special groups due to powerful bacterial toxicity and stability enhancing features. Antibiotics are produced that capable of easily pass biomembranes and resistant to biological degradation. Antibiotics are transported to surface and groundwater either in dissolved phase or clinging to colloidal or soil particles. The limited number of studies have been performed on the wastewater are often associated with hospital wastewater quantity and characterization studies were carried out. In our country generally studies, which on hospital waste, were focused on solid waste and hazardous waste. There are totally 18 hospitals in Konya City Center. Wastewater from hospital constitutes 3.46 % of total wastewater flow. But there are no regal regulations regarding hospital wastewater.

The analytical method optimization was performed in the first stage of this study for the detection of antibiotics in wastewater. In the second stage, antibiotic compounds were determined in wastewater samples which is taken from sewage discharge point of 16 hospitals, Urban Waste Water Treatment Plant influent, effluent and advanced treatment unit in summer period. Also antibiotics contribution of hospitals to wastewater treatment plant was assessed in Konya. The lowest antibiotic concentration was determined as 21,15 µg/L in Born Children Hospital's and the highest antibiotic concentration was determined as 4886,1 µg/L in Capital Hospital. As a result, AZI 2284,73 µg/L, TMP 272,48 µg/L, CLAR 2070,38 µg/L compounds were determined higher concentrations in Baskent Hospital, compared to other point. SMX and CTC compounds were detected at higher concentrations in Konya Egitim Arastirma Hospital compared to the other hospitals. The highest CIPRO concentration was determined as 416, 74 µg/L in wastewater sample of Selcuk University Hospital. CIPRO compound was determined the highest concentration in wastewater influent as 101,39 µg/L, DOXY 288,26 µg/L was determined the highest concentration in wastewater effluent, CIPRO 55,88 µg/L, SMX 50,1 µg/L and OXY 34,64 µg/L compounds were detected the highest concentrations in advanced treatment unit. The total contribution of hospital wastewater to urban wastewater was determined as 14.8%. About 85% of parts reach to urban wastewater from the house. So treatment plants should be modified and these compounds must be prevented to reach to receiving environment.

Keywords: Antibiotic, hospital wastewater, pharmaceutic, solid phase extraction, LC-MS, wastewater treatment plant.

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında öneri ve desteğini esirgemeyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Öğretim Üyesi Danışmanım Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Görüş ve bilgisinden yararlandığım Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Öğretim Üyesi Sayın hocam ikinci danışmanım Doç. Dr. Senar AYDIN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Öğretim Üyesi Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Fatma BEDÜK'e ve arkadaşım Uzm. Arzu TEKİNAY'a bilgi ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana destek olan, beni yetiştirip bugünlere getiren babam Ercan USLU ve annem Emine USLU'ya ayrıca her aşamada desteğini esirgemeyen eşim İbrahim KILIÇ'a ve biricik kızım Mübine Zehra'ma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Havva KILIÇ
KONYA-2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Farmasötikler Hakkında Genel Bilgi	2
2.1.1. Ana Bileşikler, Metabolitler ve Taşınım Ürünleri	3
2.1.1.1. Ana Bileşikler	3
2.1.1.2. Metabolitler ve Taşınım Ürünleri	3
2.1.1.3. Tüketim ve Kullanım Modelleri	4
2.1.1.4. Üreticiler	5
2.1.1.5. Hastaneler	5
2.1.1.6. Müstakil evler	5
2.1.1.7. Katı Atık Sahaları	5
2.1.1.8. Hayvan Besiciliği ve Veteriner İlacı.....	6
2.1.2. Oluşumu ve Çevredeki Akıbeti.....	6
2.1.2.1. Absorbsiyon	7
2.1.2.2. Dağılım	8
2.1.2.3. Metabolizma (Biyotransformasyon)	8
2.1.2.4. Atılma, Eliminasyon	9
2.1.3. Çevresel Akıbetleriyle İlişkili Olarak Farmasötiklerin Karakteristik Özellikleri	9
2.1.3.1. Katı Fazdaki Farmasötiklerin Kimyası	9
2.1.3.2. İyonlaşma.....	9
2.1.3.2.1. Ayrışma Katsayısı.....	10
2.1.3.2.2. Oktanol/Su Dağılım Katsayısı	10
2.1.3.2.3. Çamur Sorpsiyon/Desorpsiyon (Kbiomass, Kp)	11
2.2. Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgiler.....	12
2.2.1. Antibiyotiklerin Tanımı	12
2.2.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması.....	14
2.2.3. Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Tüketimi	14
2.3. Antibiyotiklerin Tespiti İçin Analitiksel Metotlar	17
2.4. Antibiyotiklerin Çevreyle İlişkisi	28
2.4.1. Antibiyotiklerin Çevre Ortamlarındaki Etkileri.....	28
2.4.2. Antibiyotiklerin Çevre Ortamlarındaki Varlığı	28
2.4.2.1. Atıksuda Antibiyotikler	28
2.4.2.2. Yüzey Sularında Antibiyotikler	35
2.4.2.3. Yeraltı Sularında Antibiyotikler	36

2.4.2.4. Sediment ve Toprakta Antibiyotikler	37
2.4.2.5. Bitkilerde Antibiyotikler	37
2.5. Antibiyotiklerin Atıksulardan Giderilme Yöntemleri.....	37
2.5.1. Biyolojik Parçalanma.....	38
2.5.2. Abiyotik Prosesler.....	39
2.5.3. İleri Arıtım Yöntemleri	41
2.6. Konuyla İlgili Yasal Mevzuat.....	47
3. MATERYAL VE METOD	49
3.1. Materyal	49
3.1.1. Kimyasal ve Cihazlar	49
3.1.2. Atıksu Örnekleri	53
3.2. Metod	59
3.2.1. Standart ve Kimyasallar	59
3.2.2. Ekstraksiyon Çalışması	59
3.2.3. Atıksu Örneklerinin Ön İşlemi ve Ekstraksiyonu.....	60
3.2.4. Validasyon Çalışması	61
3.2.5. Yüksel Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi (HPLC-MS) ve LC-MS/MS Analizi.....	62
3.2.6. Fizikokimyasal Analizler	64
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	66
4.1. Farmasötik Bileşiklerin İçin Tespit Edilen m/z Değerleri	66
4.2. Tespit Edilen Optimum Kromatografi Şartları	66
4.3. Farmasötik Bileşikler İçin HPLC-MS ve LC-MS/MS Sistemine Ait Tespit Edilen Analitik Parametreler	68
4.4. Sularda Antibiyotik Bileşikleri İçin Elde Edilen Ekstraksiyon Çalışması Sonuçları	70
4.4.1. Numune Hacminin Etkisi.....	71
4.4.2. Numune pH'sının Etkisi	73
4.4.3. Numune Ön İşleminin (Filtrasyon) Etkisi	78
4.4.4. Farklı Antibiyotik Konsantrasyonlarının Etkisi.....	79
4.4.5. Matriks Etkisi.....	80
4.5. Atıksuların Fizikokimyasal Analiz Sonuçları.....	86
4.6. Atıksularda Tespit Edilen Antibiyotikler.....	90
4.7. Hastanelerin Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisine Katkısı	118
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	119
KAYNAKLAR	122
ÖZGEÇMİŞ	130

ÇİZELGELER LİSTESİ

- Çizelge 2.1.** Türkiye’de en fazla kullanılan ilaç türleri
- Çizelge 2.2.** Antibiyotikler için dedeksiyon limitleri
- Çizelge 2.3.** Atıksu akımı aşağısındaki ve yukarısındaki, nehirden alınan örneklerdeki antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 2.4.** Atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda % geri kazanım oranları
- Çizelge 2.5.** Yüzeysel suda % geri kazanım oranları
- Çizelge 2.6.** Hedef farmasötik konsantrasyonları
- Çizelge 2.7.** Antibiyotiklerin dedeksiyon limitleri, hastane atıksuyu, AAT giriş ve çıkış suyundaki konsantrasyonları
- Çizelge 2.8.** Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyonu ve dedeksiyon limitleri
- Çizelge 2.9.** Antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 2.10.** Antibiyotiklerin alıkonma süreleri ve m/z değerleri
- Çizelge 2.11.** Hastane atıksuyu, AAT giriş suyu, AAT çıkış suyunda bakılan antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 2.12.** Atıksu arıtma tesisi girişi-çıkışı ve biyokatıdaki antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 2.13.** Çalışmada araştırılan antibiyotiklerin % geri kazanım oranları ve dedeksiyon limitleri
- Çizelge 2.14.** Çalışmada araştırılan antibiyotiklerin 2 farklı hastane atıksuyu ve AAT giriş-çıkış konsantrasyonları
- Çizelge 2.15.** Nehirden alınan numunelerdeki antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 2.16.** İleri oksidasyon prosesleri
- Çizelge 2.17.** AAT’de farmasötik konsantrasyonları
- Çizelge 2.18.** Biyolojik arıtım prosesi boyunca atıksudan antibiyotik giderimi
- Çizelge 2.19.** SKKY Tablo 14.6: Sektör: Kimya Sanayii (İlaç üretimi ve benzerleri)
- Çizelge 2.20.** SKKY Tablo 21.4:Sektör: Evsel Nitelikli Atıksular (Sınıf 4: Kirlilik yükü ham BOİ olarak 6000 kg/gün’den büyük, nüfus>100000)
- Çizelge 2.21.** Konya Su Ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği Limit Değerler
- Çizelge 3.1.** Çalışmada araştırılan antibiyotiklerin fizikokimyasal özellikleri
- Çizelge 3.2.** Konya merkezdeki hastaneler ve yatak kapasiteleri
- Çizelge 3.3.** Antibiyotiklerin tespitinde kullanılan LC-MS/MS parametreleri
- Çizelge 4.1.** Çalışmada araştırılan antibiyotiklerin m/z değerleri
- Çizelge 4.2.** Antibiyotikler için optimum HPLC-MS şartlarında kolondan çıkış süreleri
- Çizelge 4.3.** Antibiyotik bileşikleri için HPLC-MS sistemleri ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri
- Çizelge 4.4.** Antibiyotik bileşikleri için LC-MS/MS sistemleri ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik değerleri
- Çizelge 4.5.** Antibiyotik bileşikleri için literatürde elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri
- Çizelge 4.6.** Farklı numune hacimleri için TMP, CIPRO ve SMZ bileşiklerinin geri kazanım değerleri
- Çizelge 4.7.** Farklı pH değerleri için TMP, CIPRO ve SMZ bileşiklerinin geri kazanım değerleri
- Çizelge 4.8.** Atıksu arıtma tesisi çıkış suyu ve nehir suyu numunelerinin asitlendirilmesinin geri kazanıma etkisi

- Çizelge 4.9.** Ekstraksiyonda kullanılan Oasis HLB ve Strata X kartuşlarının %geri kazanımları
- Çizelge 4.10.** Antibiyotiklerin matriks etkisinde % geri kazanımları (Gulkowska ve ark., 2008)
- Çizelge 4.11.** Antibiyotik bileşiklerinin geri kazanım verimini etkileyen faktörlerin etkisinin istatistiksel değerlendirmesi (Anlamlılık düzeyi: %5)
- Çizelge 4.12.** Antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri (%)
- Çizelge 4.13.** Hastane atıksuyu ve kentsel atıksuda tespit edilen fizikokimyasal özellikler
- Çizelge 4.14.** Literatürde yapılmış çalışmalarda hastane atıksuyu ve kentsel atıksularda tespit edilen fizikokimyasal özellikler
- Çizelge 4.15.** Atıksularda tespit edilen antibiyotikler ($\mu\text{g/L}$)
- Çizelge 4.16.**
- Çizelge 4.17.**
- Çizelge 4.18.** Literatürde hastane atıksularında tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 4.19.** Literatürde Atıksu Arıtma Tesisi girişinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 4.20.** Literatürde Atıksu Arıtma Tesisi çıkışında tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları
- Çizelge 4.21.** Konya’da faaliyet gösteren hastanelerin, Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi’ne katkısı

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1. Çevrede yaygın olarak tespit edilen farmasötik grupları
- Şekil 2.2. Metabolitler ve dönüşüm ürünleri
- Şekil 2.3. Farmasötiklerin çevreye giriş ve dağılım yolları
- Şekil 2.4. Farmasötiklerin çevredeki akıbeti
- Şekil 2.5. İlaçların membranlardan geçişi
- Şekil 2.6. İlaçların dağılımı
- Şekil 2.7. İlaçların metabolizması
- Şekil 2.8. Su ortamında antibiyotik kaynakları
- Şekil 2.9. Dünyada ilaç gruplarına göre tüketim verileri
- Şekil 2.10. Türkiye’de ilaç gruplarına göre tüketim verileri
- Şekil 2.11. Türkiye’de antibiyotik gruplarına göre tüketim verileri
- Şekil 2.12. Tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi
- Şekil 2.13. Farmasötiklerin yüzeysel sularda ve atıksularda tespiti için analitiksel metotlar
- Şekil 2.14. Farmasötiklerin analizi (Kasprzyk-Horden ve ark., 2007)
- Şekil 2.15. Farmasötiklerin analizi (Stolker ve ark., 2004)
- Şekil 2.16. Farmasötiklerin analizi (Ye, Z. ve ark., 2007)
- Şekil 2.17. Farmasötiklerin analizi (Göbel A. ve ark., 2004)
- Şekil 2.18. Farmasötiklerin analizi (Schlüsener ve ark., 2005)
- Şekil 2.19. Farmasötiklerin analizi (Linberg ve ark., 2004)
- Şekil 2.20. Farmasötiklerin analizi (Babić ve ark., 2006)
- Şekil 2.21. Farmasötiklerin analizi (Vanderford ve ark., 2003)
- Şekil 2.22. Sulakalan tipleri
- Şekil 2.23. Farmasötik arıtımında kullanılan ileri arıtım prosesleri dağılımı
- Şekil 3.1. Çalışmada araştırılan antibiyotikler
- Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan antibiyotik standartlar
- Şekil 3.3. Atıksu örneklerinin ön işleme için kullanılan filtreler
- Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan Oasis HLB kartuşu
- Şekil 3.5. SPE düzeneği (J.T. Baker)
- Şekil 3.6. Sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektörü (Agilent)
- Şekil 3.7. Hastaneler ve Atıksu Arıtma Tesisinin harita üzerinde gösterimi
- Şekil 3.8. Konya atıksu arıtma tesisi akım şeması (KOSKİ, 2014)
- Şekil 3.9. Hastanelerden atıksu örneklerinin alınması
- Şekil 3.10. Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisinin giriş (a) ve çıkışından (b) atıksu örneklerinin alınması
- Şekil 3.11. Konya kentsel atıksu arıtma tesisi ileri arıtım ünitesi ve mor şebeke suyu örnekleme noktası
- Şekil 3.12. Atıksu örneklerinin pH ve EC ölçümleri
- Şekil 3.13. TOK cihazı
- Şekil 3.14. Spektrofotometre
- Şekil 4.1. Optimum HPLC-MS şartlarında antibiyotik bileşikleri standart kromatogramı (10 ng/µL)
- Şekil 4.2. Antibiyotik bileşiklerinin farklı numune hacimleri için elde edilen geri kazanım değerleri
- Şekil 4.3. Antibiyotik bileşiklerinin farklı pH değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri
- Şekil 4.4. Farklı kartuşlar için SPE sisteminde elde edilen geri kazanım değerleri

- Şekil 4.5.** Farklı elusyon solventleri için elde edilen geri kazanım değerleri
- Şekil 4.6.** Farmasötiklerin farklı pH değerlerinde geri kazanım değerleri
- Şekil 4.7.** Farklı pH değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri
- Şekil 4.8.** Antibiyotik bileşiklerinin filtreleme işlemi sonucunda elde edilen geri kazanım değerleri
- Şekil 4.9.** Antibiyotik bileşiklerinin farklı konsantrasyon değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri
- Şekil 4.10.** Antibiyotik bileşiklerine matriks etkisi
- Şekil 4.11.** Atıksuda tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.12.** Atıksu örneklerinde tespit edilen AZI bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.13.** Atıksu örneklerinde tespit edilen TMP bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.14.** Atıksu örneklerinde tespit edilen CLAR bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.15.** Atıksu örneklerinde tespit edilen CIPRO bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.16.** Atıksu örneklerinde tespit edilen CTC bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.17.** Atıksu örneklerinde tespit edilen SMX bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.18.** Atıksu örneklerinde tespit edilen OXY bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.19.** Atıksu örneklerinde tespit edilen DOXY bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.20.** Atıksu örneklerinde tespit edilen ERY bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.21.** Atıksu örneklerinde tespit edilen SMZ bileşiği konsantrasyonları
- Şekil 4.22.** NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.23.** Konya Eğitim Araştırma Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.24.** Medline Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.25.** Başkent Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.26.** Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.27.** Özel Büyükşehir Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.28.** Özel Selçuklu Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.29.** Konya Hospital Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.30.** Medicana Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.31.** Akademi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.32.** Kızılay Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.33.** Farabi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.34.** Numune Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.35.** Beyhekim Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.36.** Mevlana Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.37.** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.38.** AAT girişte tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.39.** AAT çıkışta tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.40.** Mor şebekede tespit edilen antibiyotik bileşikleri
- Şekil 4.41.** Atıksu örneklerinin toplam antibiyotik konsantrasyonları
- Şekil 4.42.** Atıksu örneklerinde tespit edilen antibiyotiklerin dağılım oranı

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μ g: Mikrogram
 μ L: Mikrolitre
cc: Santimetreküp
 D_{ow} : Oktanol/su dağılım katsayısı
 f_{oc} : Organik madde fraksiyonu
g: Gram
 K_a : Ayrışma sabiti
Kd: Denge sabiti
kg: Kilogram
 K_{ow} : Oktanol/su partiyon katsayısı
 K_p : Biyokatılar/su dağılım katsayısı
L: Litre
 m^3 : Metreküp
mg: Miligram
mL: Mililitre
ng: Nanogram

Kısaltmalar

AAT: Atıksu Arıtma Tesisi
AcAc: Asetik asit
ACN: Asetonitril
AKM: Askıda Katı Madde
AmAc: Amonyum asetat
AZI: Azitromycin
BOİ: Biyokimyasal Oksijen İhtiyacı
Ca: Kalsiyum
Cl: Klor
CIPRO: Ciprofloxacın
CLAR: Clarithromycin
 CO_3^- : Karbonat
Cr: Krom
CTC: Chlortetracycline
Cu: Bakır
DOXY: Doxycycline
ERY: Erythromycin
EtAc: Etil asetat
Fac: Formik asit
GC-MS: Gas Chromatography-Mass Spectrometer
HCl: Hidroklorik asit
 HCO_3^- : Bikarbonat
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
IEIS: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
IMS: Intercontinental Marketing Services
K: Potasyum

KOI: Kimyasal Oksijen İhtiyacı
LC-MS: Liquid Chromatography-Mass Spectrometer
LOD: Limit of Detection
LOQ: Limit of Quantification
Mg: Magnezyum
Na: Sodyum
NO₃⁻: Nitrat
OXY: Oxytetracycline
Pb: Kurşun
QqLIT-MS: Quadrupole-Linear Ion Trap Mass Spectrometer
SKKY: Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği
SMX: Sulfamethoxazole
SMZ: Sulfamethazine
SO₄⁻: Sülfat
SPE: Solid Phase Extraction
TKN: Toplam Kjeldahl Azotu
TMP: Trimethoprim
TP: Toplam Fosfor
Zn: Çinko

1. GİRİŞ

Farmasötikler medikal özelliklere sahip kimyasal maddeler grubudur. Günümüzde geniş bir kullanım amacıyla tıpta, veterinerlikte, tarımda kullanılmaktadır. 1970'li yıllarda farmasötik bileşiklerin doğadaki varlığıyla ilgili bilgilere ulaşılsa da, davranışları ve etkileri ile ilgili çalışmalara doksanlı yıllarda başlanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda farmasötik bileşiklerin varlığı ekosistemde tespit edilmiştir (Karaalp, 2010).

Hastane ve diğer kaynaklardan atıksu arıtma tesisine ulaşan farmasötik bileşiklerle ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu maddelerin çevredeki konsantrasyonu, birikime neden olabileceği ve sucul ve karasal ekosistemi etkileyeceği için son derece önemlidir (Henschel ve ark. 1997).

Farmasötiklerin çevredeki oluşumlarıyla ilgili sistematik çalışmalar hala birçok ülkede yapılmamaktadır. Atıksu arıtma tesisi çıkış suları, yeraltı suları ve yüzeysel sularda 160 çeşit ilaç türüne rastlanılabilmektedir. Hatta içme sularında bile farmasötiklere rastlanılmaktadır. Hastane atıksularından kaynaklanan farmasötik bileşiklerle ilgili izleme ve kontrol çalışmaları halen ülkemizde yapılmamaktadır. Hastane atıksuları genellikle ön arıtım yapılmaksızın doğrudan kanalizasyon sistemine deşarj edilmektedir. Antibiyotikler güçlü bakteriyel toksisiteleri ve dayanıklılık artırma özellikleri nedeniyle dikkat edilmesi gereken özel gruplardan biridir. Bu yüzden atıksudaki konsantrasyonunun bilinmesi, çevresel etkisinin belirlenmesinde önem arz etmektedir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Farmasötikler Hakkında Genel Bilgi

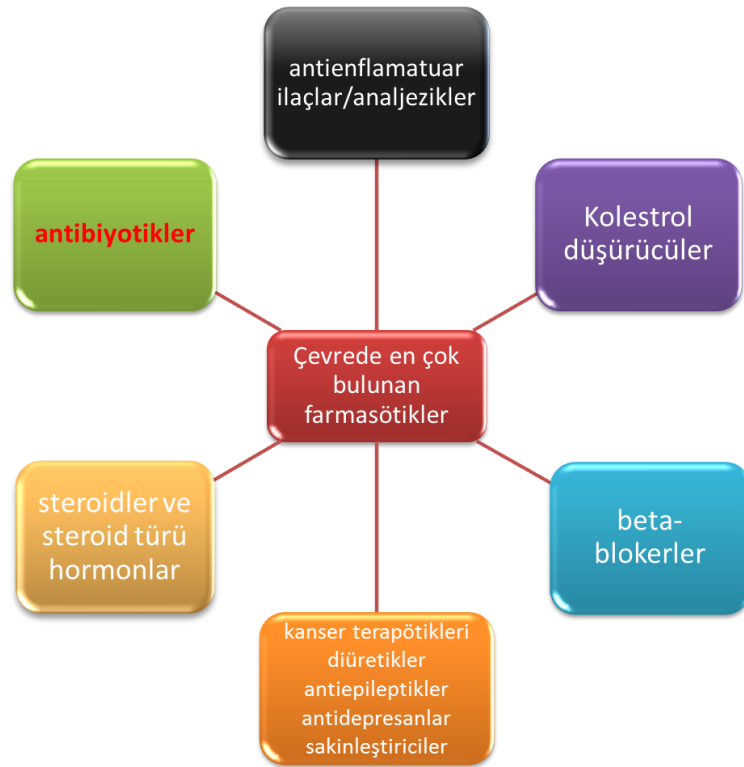
Farmasötik aktif bileşikler farklı fonksiyonları, fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri ile kompleks moleküllerdir. Modern farmasötiklerden birçoğu molekül ağırlığı 500 daltonun altında küçük organik bileşikler olmalarına rağmen, bu kimyasal maddeler hem inorganik hem de organik yapılar içerirler. Farmasötik bileşikler lipofilik ve kısmen suda çözünür özelliktedirler.

Farmasötik bileşikler, vücuda alındıktan sonra bir kısmı metabolizma tarafından kullanılırken, kullanılmayan kısım idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Bu yolla kanalizasyon sistemine ulaşırlar. Arıtma tesisindeki konvansiyonel metotlarla giderilmedikleri takdirde, alıcı ortamlara hatta içme sularına bile karışabilirler.

Farmasötik bileşiklere yalnızca su ortamlarında rastlanmaz. Yapılan çalışmalar sonucu sedimentlerde de biriktiği tespit edilmiştir. Arıtma tesisi çıkış sularının ve çamurlarının tarım alanlarında kullanılmasıyla farmasötik bileşikler önce toprağa oradan da yeraltı suyuna ulaşabilmekte hatta bitkilerde bile bu bileşiklere rastlanabilmektedir. Farmasötik bileşikler ayrıca, atıksu içerisindeki mikrobiyal denge üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu bileşikler kompleks olduklarından dolayı biyolojik olarak ayrışabilirlikleri zordur ve kimyasal olarak kararlıdır. Bu yüzden uzun yıllar doğada bulunabilirler (Şahan, 2007).

Farmasötikler kullanım amacına göre; Analjezikler, anti-enflamatuarlar, **antibiyotikler**, beta-bloker (tansiyon düşürücü), kolesterol düşürücü, psikiyatri ilaçları, kanser ilacı vb. olarak sınıflandırılırlar. Çevre ortamlarında moleküller; nötral, katyonik, anyonik veya zwitterionik olabilirler. Bu durum, farmasötiklerin çevresel davranışlarını daha da karmaşık hale getirir. Bu bileşikler biyoyumlu ve biyoaktif olmak için lipofilik oldukları kadar kısmen suda çözünür özelliktedirler.

Çevrede yaygın olarak tespit edilen farmasötik grupları Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Çevrede yaygın olarak tespit edilen farmasötik grupları (Karaalp, 2010)

2.1.1. Ana Bileşikler, Metabolitler ve Taşınım Ürünleri

2.1.1.1. Ana Bileşikler

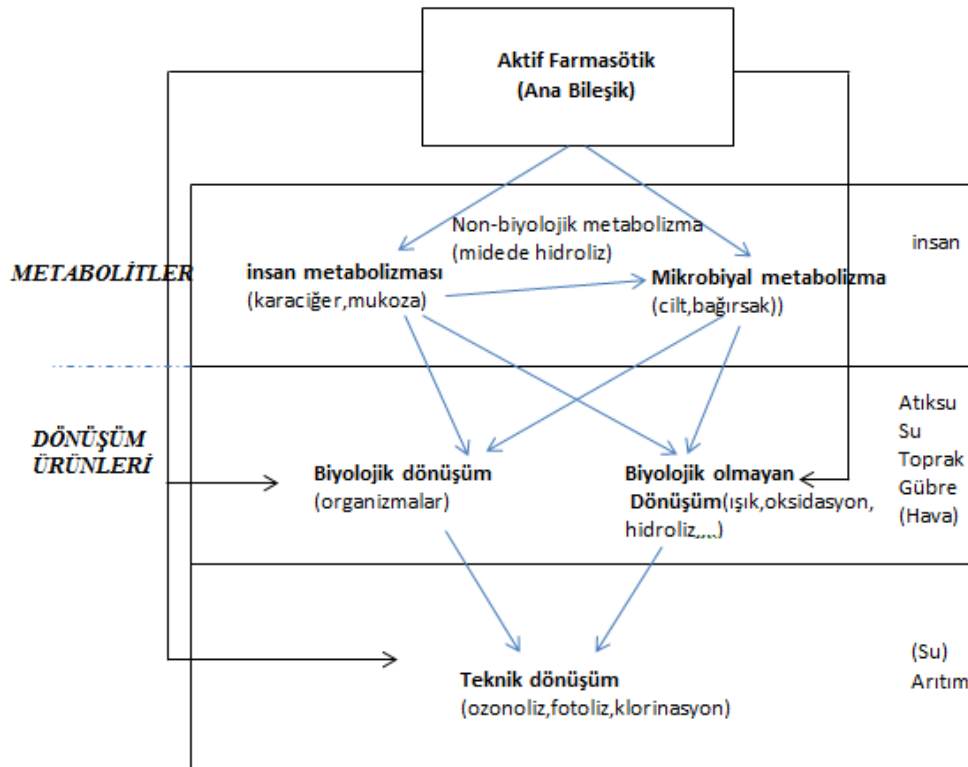
Küçük moleküllü APIs(Active Pharmaceutical Ingredients-Aktif Farmasötik İçerikleri)'nin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması, ilaçların alt gruplarındaki aktif maddelere göre yapılır (antibiyotik vb. gibi). Diğer bir sınıflandırma, etki şekline göre (anti-metabolit vb. olarak) yapılır. APIs'lar genellikle asidik ya da bazik fonksiyonelliğe sahiptirler. Çevre ortamlarında moleküller; nötral, katyonik, anyonik veya zwitterionik olabilirler. Bu durum, farmasötiklerin çevresel davranışlarını daha da karmaşık hale getirir.

2.1.1.2. Metabolitler ve Taşınım Ürünleri

Son zamanlarda yalnızca API'ler değil, aynı zamanda insan vücudu içinde ve tedavi edilen hayvanların organları içinde yapısal değişimden kaynaklanan moleküller de öneme sahiptir. Çalışmalarda metabolitin tanımı ve anlamı karmaşıktır. Bazı araştırmacılar, metabolitin, ana bileşiğin biyokimyasal dönüşüm sonucu oluştuğunu

vurgularken bazıları; atıksu arıtımı veya çevredeki biyotik ve non-biyotik dönüşümün ürünleri olarak metaboliti tanımlamaktadır. Metabolit, insan vücudu içindeki kimyasal yapıdaki değişikliklerden kaynaklanan moleküldür.

Boşaltım sonrası, moleküler yapısının değişiminden kaynaklanan ürünler, çevrede atıksu ve içmesuyu arıtımında biyotik ve non-biyotik prosesleri içeren “taşınım ürünleri” olarak isimlendirilmelidir. Bu tür prosesler, hidroliz veya oksidasyondan kaynaklanan foto-dönüşüm ürünü ya da dönüşüm ürünü olarak belirtilebilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Metabolitler ve dönüşüm ürünleri (Kümmerer, 2008)

2.1.1.3. Tüketim ve Kullanım Modelleri

Farmasötiklerin toplam kullanımıyla ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır. Farmasötiklerin tüketimi ve uygulaması ülkeden ülkeye büyük ölçüde değişmektedir. Farmasötikler, bazı ülkelerde reçetesiz olarak satılırken bazılarında reçeteli olarak satılmaktadır. Streptomycins gibi bazı antibiyotikler meyve tarımında kullanılırken, diğer antibiyotiklerden bazıları arıcılıkta kullanılmaktadır.

Antimikrobiyaller hayvanlar için en yaygın olarak kullanılan farmasötik bileşikler arasında yer almaktadır. Bu tür ilaçlar veterinerlikte büyümeyi hızlandırıcı olarak kullanılmaktadır (Kümmerer, 2008).

2.1.1.4. Üreticiler

İyi üretim uygulamaları, farmasötiklerin üretiminde bazı düzenlemeleri beraberinde getirmektedir. İmalat sırasında aktif madde emisyonlarının yüksek değerinin ihmal edilebileceği düşünülmüştür. Gerçekten de bu gibi emisyonlar Avrupa ve Kuzey Amerika'da düşüktür. Ancak son zamanlarda Asya ülkelerinde atıksuda birkaç mg / L'ye kadar konsantrasyonlar bulunmuştur (Kümmerer, 2008).

2.1.1.5. Hastaneler

Hastaneler gibi noktasal kaynakların düşük öneme sahip olması muhtemeldir. Bu yüzden hastane atıklarının ayrı arıtılmasının gerekli olup olmadığı sorgulanabilir (Kümmerer, 2008).

2.1.1.6. Müstakil evler

Tarihi geçmiş ilaçlar veya kalıntıları bazen kanalizasyona verilmektedir. AB mevzuatı uyarınca, ev yoluyla kullanılmayan ilaçların atılmasına, 1994 yılından beri izin verilmiştir. Almanya'da satılan farmasötiklerin üçte biri (1/3), Avusturya'da ise satılan farmasötiklerin %25'i kanalizasyona verilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir ankete göre, anket yapılan kişilerin %20'si sıvı farmasötikleri, %17,7'si de artık kalan ve günü geçmiş olan hapları tuvalete atmaktadır. Kullanılmayan ve süresi dolmuş farmasötiklerin, ev halkı tarafından bertarafını araştıran bir araştırmada, 400 hane ile görüşülmüştür. Farmasötiklerin insanlar tarafından lavabo ya da tuvalet yoluyla kanalizasyona bırakılması, daha fazla dikkat gerektiren önemli bir yol haritası çıkarmayı gerektirmiştir.

2.1.1.7. Katı Atık Sahaları

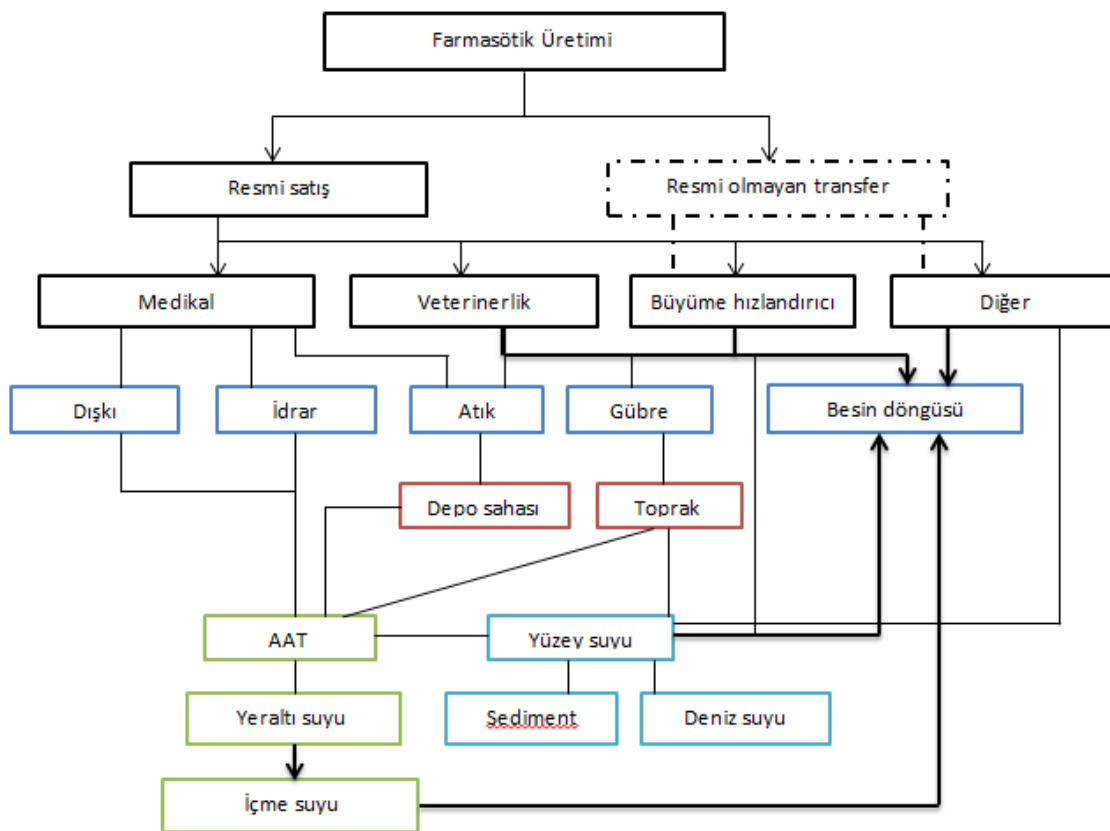
Farmasötiklerin evsel atıklara karıştırılması sonucu, katı atık depo sahalarında bu bileşiklerle karşılaşmaktadır.

2.1.1.8. Hayvan Besiciliği ve Veteriner İlacı

Veteriner ilaçlar ve metabolitleri gübre ile atılır. Çiftçilerin bu gübreleri ve arıtma çamurlarını toprak iyileştirici olarak kullanması sonucu, farmasötikler toprak ortamına taşınmış olur. Kuvvetli yağışla oluşan yüzeysel akış sonrası, farmasötikler yüzeysel sulara bulaşır. Buradan da farklı su ortamlarına ve sedimente taşınır.

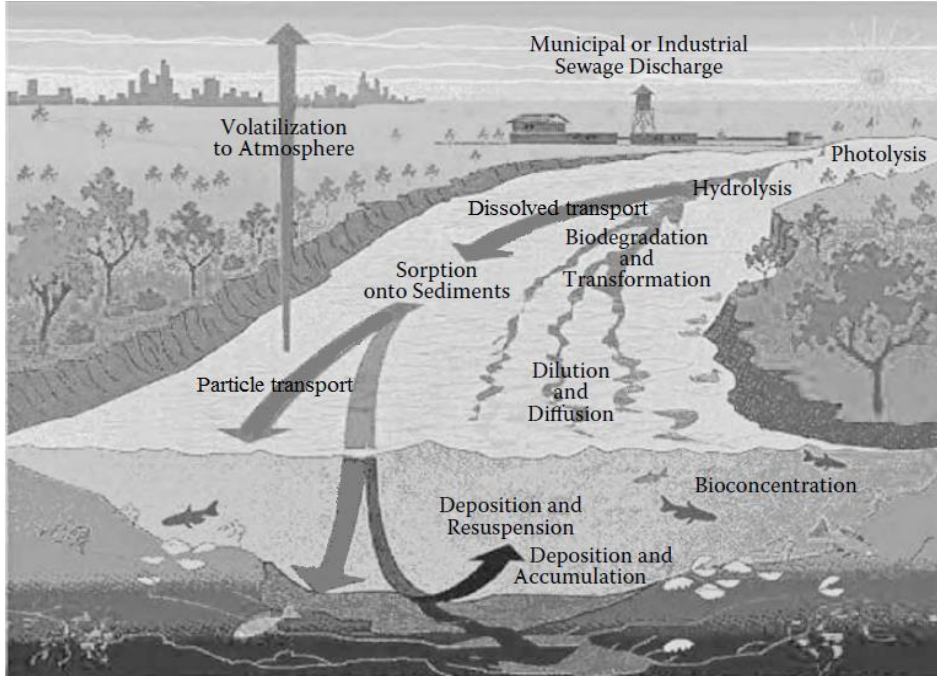
2.1.2. Oluşumu ve Çevredeki Akıbeti

Farmasötiklerin kullanımından sonra çevresel ortamlara giriş yapması beklenen bir durumdur. Farmasötikler, çevrede çok düşük konsantrasyonda bulunan, kimyasalların önemli bir sınıfını oluşturan bileşiklerdir (Schwarzenbach ve ark., 2007). Eğer ilaçlar, metabolitleri ve taşıyım ürünleri atıksu arıtımı sırasında giderilemezse, en sonunda su ortamına giriş yapabilirler ve böylece içme suyuna karışabilirler (Şekil 2.3). Aktif bileşikler atıksu arıtma tesisleri, katı atık depo sahaları, hayvan tedavileri gibi noktasal kaynaklı olmayan farklı yollarla çevre ortamına girerler.



Şekil 2.3. Farmasötiklerin çevreye giriş ve dağılım yolları (Kümmerer, 2008)

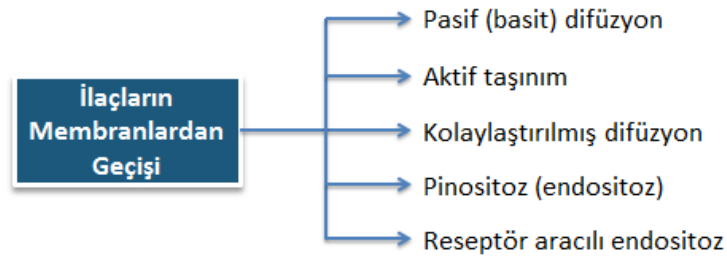
Farmasötik bileşiklerin çevredeki akıbeti Şekil 2.4'te verilmiştir. Farmasötik bileşiklerin su ortamındaki çevresel akıbetleri; buharlaşma, fotoliz, hidroliz, biyolojik parçalanma ve dönüşüm, seyrelme ve difüzyon, sediment üzerine adsorplanma, tortulaşma, yeniden çözünür forma geçme ve biyokonsantrasyondur.



Şekil 2.4. Farmasötiklerin çevredeki akıbeti

2.1.2.1. Absorbsiyon

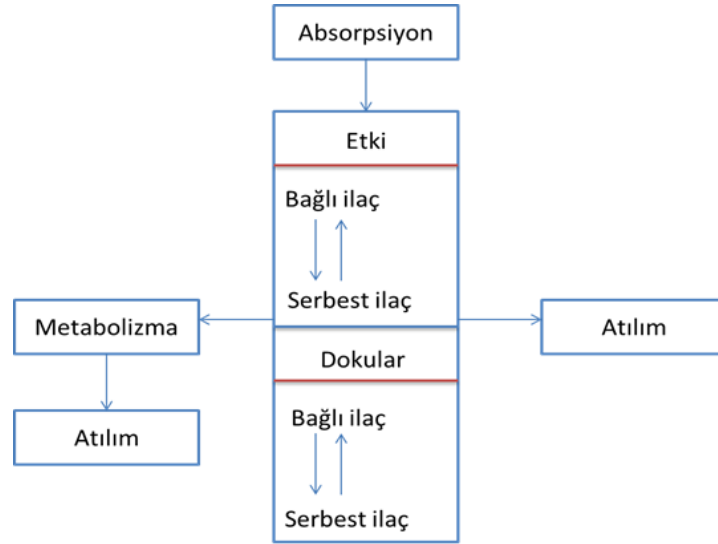
İlaçların absorpsiyonu (emilmesi) uygulandıkları yerden kan veya lenf dolaşımına geçmeleri demektir. İlaçların uygulandıkları yerden, etki gösterecekleri yere ulaşabilmeleri için bazı biyolojik membranları aşmaları gerekir. İlaçların membranlardan geçişi Şekil 2.5'te verilmiştir. İlaçların absorpsiyonu ve diğer farmokokinetik olaylar sırasında membranları aşmaları beş şekilde olur. Bu olaylar ilaçların vücuttan atılmasında da rol oynamaktadırlar.



Şekil 2.5. İlaçların membranlardan geçişi

2.1.2.2. Dağılım

İlaçlar absorbe olduktan sonra kapilerlerden damar dışına geçerek interstisyel sıvıya (hücrelerarası boşlukları dolduran sıvı) dağılırlar. Bazı ilaçlar hücrelerin içine de geçerler. İlaçların vücutta dağılımı Şekil 2.6'da verilmiştir.

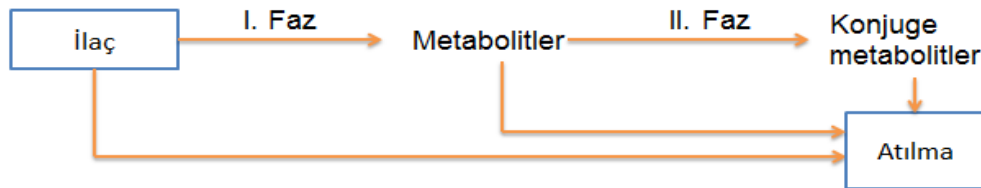


Şekil 2.6. İlaçların dağılımı

2.1.2.3. Metabolizma (Biyotransformasyon)

İlaçların vücutta enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliğe uğramasına metabolizma (biyotransformasyon) adı verilir.

İlaçlar çeşitli mekanizmalar tarafından metabolize edilir. Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz gibi reaksiyonlar I.faz reaksiyonu ifade etmektedir. II. faz reaksiyonları ise, ilaç metabolizması mekanizmalarının bir alt kümesidir. İlaçlar; vücuttan daha kolay atılan, suda çözünebilir polar metabolitleri oluşturmak için vücut tarafından nötral bileşiklerle kombine olan OH, COOH, NH₂ veya SH gibi grupları içerdiği zaman II.faz oluşmaktadır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. İlaçların metabolizması (Kümmerer, 2008)

2.1.2.4. Atılma, Eliminasyon

İlaçların vücuttan atılmalarında en büyük payı olan organlar böbreklerdir. Bir kısım ilaçlar karaciğer hücreleri tarafından safra yollarına salgılanır. Gaz ve uçucu sıvılar akciğerlerden atılır.

2.1.3. Çevresel Akıbetleriyle İlişkili Olarak Farmasötiklerin Karakteristik Özellikleri

2.1.3.1. Katı Fazdaki Farmasötiklerin Kimyası

Aktif farmasötiklerin birçoğu katı formda bulunur ve polimorflar oluşturmaya eğilimlidir. Kimyasal bileşimleri aynı olmalarına rağmen, polimorflar çok farklı özelliklere sahip olabilirler. Polimorflar, özellikle X-ray powder diffraction gibi çok farklı analitik tekniklerle ayırt edilebilirler. Buna ek olarak, katılar, pseudopolimorf olarak adlandırılan solvatları ve hidratları oluşturabilirler. Pseudopolimorfları da içeren polimorflar genellikle, biyoelverişlilik, çözünürlük, çözünme hızı, kimyasal ve fiziksel stabilite, erime noktası, renk, filtre edilebilirlik, yoğunluk, akış özellikleri vb. bakımından farklılık göstermektedir.

Ayrıca dönüşüm oranının gerekli aktivasyon enerjisine bağlı olarak, daha az stabil formları daha kararlı stabil formlara dönüştürmek eğilimindedir. Farklı fiziksel, kimyasal özellikler deneysel zorlukların yaşanmasına sebep olabilir. Benzer bir şekilde farmasötik içerikleri, çeşitli tuz formları gibi hazırlanabilir. Bu tuz formları ayrıca, sudaki çözünürlük, fiziksel, kimyasal özelliklerde değişiklik gösterebilirler.

2.1.3.2. İyonlaşma

Farmasötiklerin büyük, kimyasal olarak kompleks yapıları, hetero atom içeriği ve multifonksiyonel kompozisyonu, farmasötiklerin iyonize olabilen, polar içeriğinin bir fonksiyonudur ve bu özellikler pH'a bağlıdır. Küçük, nötral ve hidrofobik modeller üzerindeki matematiksel hesaplamalar ve modellemeler, farmasötiklerin çevresel dinamik etkilerini ve kimyasal eşitliklerini belirlemek için yeterli değildir.

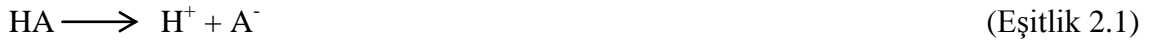
Kısmi olarak oktanol/su dağılım katsayısı (D_{OW}) ve oktanol/su partitasyon katsayısı (K_{OW}) değerlendirmesi çoklu iyonlaşma alanlarına göre yapılır. $\log K_{OW}$ üzerine yapılan modellemeler, kimyasal eşitlikler ve dinamik etkileri belirlemede yeterli

değildir. Hatta $\text{Log}D_{\text{OW}}$ katsayısının kullanılması bile toprak, sediment, biyokütle gibi katıların partitasyon tahminlerinde ve hesaplamalarda hataya sebep olabilir.

Konvansiyonel olarak modellenen mekanizma, katı fazdaki organik maddelerin sorpsiyonu ve aktif farmasötik içeriğini ihmal eder. Bu durum daha kompleks iyonik, iyon çifti veya kompleks oluşturma mekanizmasına sebep olur.

2.1.3.2.1. Ayrışma Katsayısı

Ayrışma katsayısı, bilinen bir pH'daki çözeltinin iyonlaşma derecesinin tanımlanmasını ifade eden bir eşitlik katsayısıdır. Kimyasal olarak şu şekilde ifade edilir:



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (\text{Eşitlik 2.2})$$

$\text{p}K_a$ (K_a sabitinin negatif logaritması), asit ayrışma sabiti olarak ifade edilir;

$$\text{p}K_a = -\log[K_a] \quad (\text{Eşitlik 2.3})$$

olarak tanımlanır.

Benzer bir sabit olan baz ayrışma sabiti ise, bazın konjuge asidinin ayrışmasını ifade eder.

$$\text{p}K_b = 14 - \text{p}K_a \quad (\text{Eşitlik 2.4})$$

Ayrışma katsayısının önemi, çevredeki ilaç maddelerinin ayrışmasıyla sonuçlanır, $\text{p}K_a$ ve pH arasındaki ilişkiden kaynaklanır.

İlaç maddelerinin kısmi pH'da iyonlaşma derecesi, kimyasal ve fiziksel reaktivitesini ve çevresel akıbetini etkileyecektir.

2.1.3.2.2. Oktanol/Su Dağılım Katsayısı

Oktanol/su dağılım katsayısı (D_{OW}); su çözünürlüğü, toprak/sediment adsorpsiyon etkinliği ve su ortamı için biyokonsantrasyon faktörü gibi birçok parametrenin çevresel değerlendirilmesinde ve tahmininde kullanılmaktadır.

Oktanol/su dağılım katsayısı (D_{OW}), bir kimyasalın iki fazdaki konsantrasyon oranı olarak tanımlanır. Oktanol/su dağılım katsayısı, bir organik kimyasalın;

- Lipid ya da yağ içerisine dağılım,
- Toprak veya sediment gibi partiküle tutunma,
- Biyokütle ya da çamura tutunma,

- Çeşitli çevre ortamlarına dağılım eğilimini gösterir.

n -oktanol/su dağılım katsayısı;

$$D_{OW} = n\text{-oktanol içerisindeki konsantrasyon/su içerisindeki konsantrasyon} \quad (\text{Eşitlik 2.5})$$

$$\text{Log}D_{OW} = \text{log}_{10}(D_{OW}) \quad (\text{Eşitlik 2.6})$$

Oktanol/su dağılım katsayısı (D_{OW}), aynı zamanda sudaki biyokonsantrasyon potansiyelinin ve mikroorganizmaların tahmininde, toprak, sediment, biyokütle ve çamurun sorpsiyon oranının belirlenmesinde kullanılır.

Oktanol/su partitasyon katsayısı (K_{OW}) (Hansch 1995);

$$K_{OW} = D_{OW}(1 + 10(\text{abs}(\text{pH} - \text{p}K_a))) \quad (\text{Eşitlik 2.7})$$

$$\text{Log}K_{OW} = \text{Log}_{10}(K_{OW}) \quad (\text{Eşitlik 2.8})$$

Log K_{OW} değeri, birçok ekotoksikoloji modelinin değerlendirilmesinde kullanılır.

2.1.3.2.3. Çamur Sorpsiyon/Desorpsiyon ($K_{biomass}$, K_p)

Bir çok organik kimyasal atıksu arıtma tesislerinde artıldığı için, kimyasalların biyokatılar üzerine tutunma eğilimi değerlendirilmesi gereken önemli bir faktördür. Biyokatılar/su dağılım katsayısı, $K_{biomass}$ veya K_p , kimyasalın, biyokati ve su fazındaki konsantrasyon oranıdır.

Farmasötiklerin çevresel akıbetlerini belirlemede, farklı ortamlardaki biyokatılar üzerine tutunumu incelenmesi gereken önemli bir noktadır.

Katıların organik karbon içeriğine dağılım katsayısı örneğin toprak için şöyle tanımlanmıştır (Environmental Assessment Technical Assistance Document, 1987):

$$K_d = \frac{\text{tutunan kimyasal}}{\text{denge anında çözeltideki kimyasal}} \quad (\text{Eşitlik 2.9})$$

$$\text{Diğer bir katsayı } K_{OC} = \frac{K_d}{\% \text{ organik karbon}} \quad (\text{Eşitlik 2.10})$$

Bir varsayım da şudur ki, kimyasalın dağılımı aslında sadece toprak fraksiyonuna olacaktır.

Biyokütle dağılım katsayısı,

$$K_p = f_{oc}K_{OC} \quad (\text{Eşitlik 2.11})$$

f_{OC} , katıdaki organik madde fraksiyonudur (g/g). f_{OC} için 0,531 değeri genellikle kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu ilişki, polar ve iyonize farmasötikler için kabul edilmemektedir.

2.2. Antibiyotikler Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Antibiyotiklerin Tanımı

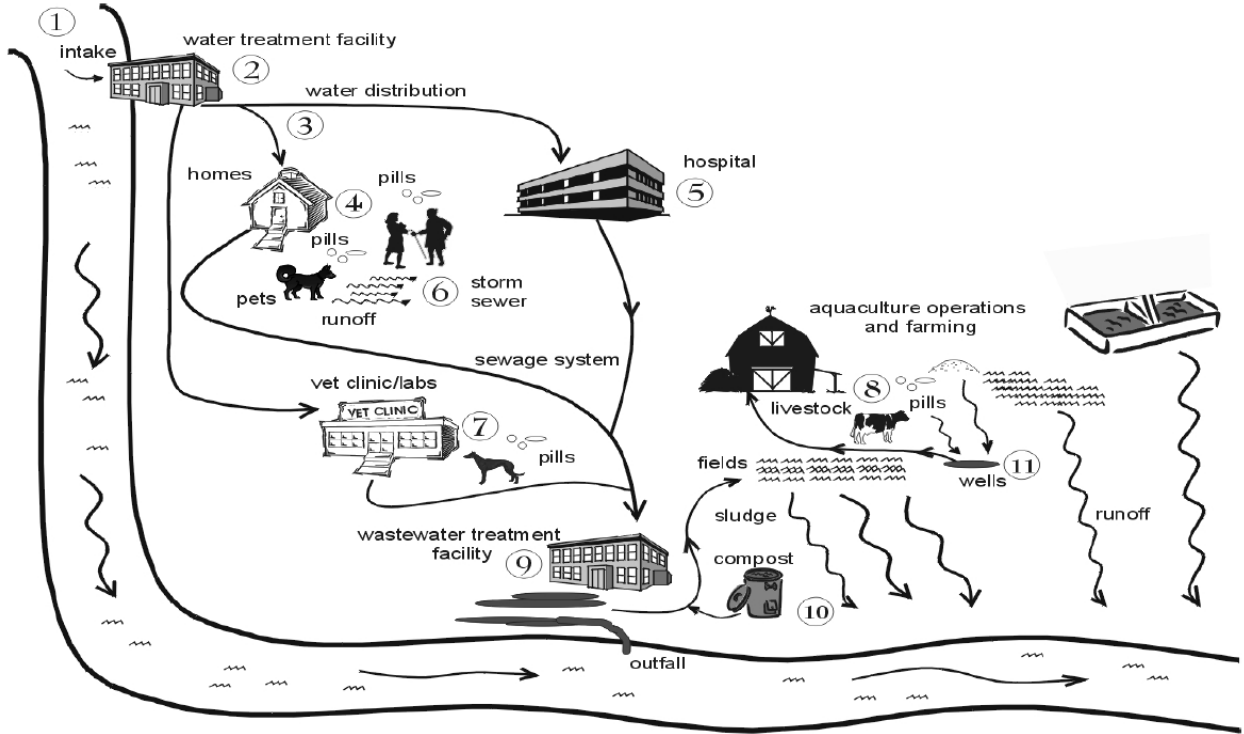
Antibiyotikler, enfeksiyonları önlemek ve tedavi amacıyla tıpta ve veteriner hekimlikte kullanılmalarının yanı sıra balık çiftliklerinde ve hayvancılıkta büyüme faktörü olarak da yaygın kullanılan, farmasötik bileşiklerin en önemli gruplarından biridir. Bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez yoluyla oluşturulan antibiyotikler düşük konsantrasyonlarda kendilerine has mikroorganizma popülasyonlarının üzerinde üremelerini engelleyici ya da öldürücü etkide bulunan, moleküler ağırlıkları genelde düşük, mikrobiyel kökenli metabolitler olarak tanımlanabilirler. Son yıllarda bu tanım, antibiyotiklerin sentetik olarak da elde edilmelerinden dolayı sentetik ve yarı sentetik bileşikleri de içine alacak şekilde genişletilmiştir.

Eski Çinlilerin M.Ö.2500 yıllarında çiban, fronkül ve apse gibi lokal hastalıkları çeşitli bitki ve mantarlardan elde ettikleri küflerle tedavi ettiklerine ilişkin tarihi belgeler vardır. Ancak bilimsel anlamda küflerle, bakteriler arasındaki antigonizma 1877 yılında Pasteur ve Joubert tarafından ortaya konulmuştur. Bunların tedavide kullanılmaları fikrini ise ilk defa 1897'de Duchesne önermiştir. Weigert, 1875 yıllarında anilin ile bakterileri boyamış ve daha sonra 1885'de Ehrlich, lökositlerin çeşitli türlerinin boyaları değişik şekillerde aldıklarını göstererek, kimyasal ajanların bakterilere selektif etkilerini kanıtlamıştır. 1889 yılında Vuillemin, antibios (bir canlının başka canlıyı yok etmesi) deyimini tanımlamış ve böylece antibiyotik kavramı ortaya çıkmıştır. 1928 yılında, Fleming tarafından *Penicillium notatum* kültürlerinden penisilinin keşfedilmesinden sonra, 1941 yılında Flory ve Chain tarafından bu ilk antibiyotik izole edilerek, tedaviye sokulmuştur.

İnsani amaçlı veya veterinerlikte kullanılan antibiyotikler, çevresel maruziyete sebep olabilir (Çelebi, 2012). Bu çerçevede su ortamında tespit edilen antibiyotik kaynakları 11 sınıfa ayrılabilir.

1. Su kaynağı (Yüzeysel),
2. Su arıtma tesislerinde arıtılmamaları,

3. Kentsel su dağıtım sistemleri,
 4. Evsel atıklar-farmasötik metabolitlerin atıksu sistemine girmesi,
 5. Hastanelerden kaynaklanan, hasta atıklarının, laboratuvar atıklarının ve antibiyotiklerin atıksu sistemine girmesi,
 6. Evcil hayvanların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kanalizasyon sistemine girmesi,
 7. Veteriner klinikleri, hastaneleri, eczanelerinden antibiyotiklerin kanalizasyona deşarjı,
 8. Çiftlikte tedavi edilen hayvanların atıklarının su kaynaklarına ulaşması,
 9. Atıksu arıtma tesislerinden yüzeysel sulara antibiyotiklerin karışması,
 10. Yağış ile katı atık depolarından yüzeysel sulara akış ile antibiyotiklerin bulaşması,
 11. Çiftlikte kullanılan antibiyotiklerin yeraltı suyu kaynaklarına karışması.
- Antibiyotiklerin su ortamlarına giriş yolları, Şekil 2.8’de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Su ortamında antibiyotik kaynakları (Çelebi, 2012).

2.2.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

A. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılmaları

- i. Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive edenler: *Beta-Laktamlar*.
- ii. Sitoplazma membran permeabilitesini bozanlar: *Polimiksinler, Gramisidin, Nistatin, Amfoterisin B, Kandisein, Ketokonazol ve diğer antifungal imidazoller, Flukonazol ve diğer antifungal trizoller, Hekzaklorofen, Katyonik deterjanlar*.
- iii. Ribozomlarda protein sentezini bozanlar: *Tetrasiklinler, aminoglikozitler, makrolidler, amfenikoller, linkozamidler, füsidik asit*.
- iv. Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar (DNA ve RNA sentezini bozanlar) : *Florokinolonlar, Rifamisinler, Nalidiksik asit, Metronidazol, Aktinomisinler, Mitomisinler, Bleomisin, Asiklovir, Doksorubisin, Daunorubisin, Metotreksat*.
- v. Bakteriyel antimetabolitler: *Sülfonamidler, Sülfonlar, izoniazid (INH), Etambutol, Trimetoprim* (Karaalp, 2010).

B. Antibiyotiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

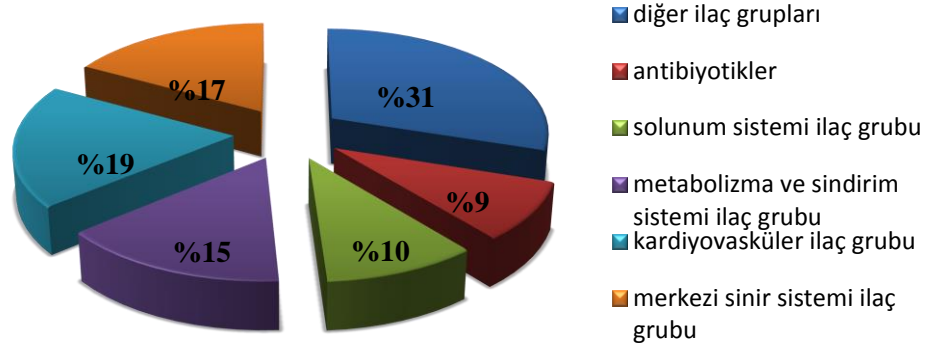
Antibiyotikler kimyasal yapılarına göre sekiz grupta incelenebilirler.

- i. B-Laktam antibiyotikleri
- ii. Aminoglikozit antibiyotikleri
- iii. Tetrasiklinler
- iv. Makrolit antibiyotikler
- v. Polipeptit antibiyotikler
- vi. Linkomisin grubu antibiyotikler
- vii. Kloramfenikol grubu antibiyotikler
- viii. Çeşitli yapıdaki antibiyotikler (Kümmerer, 2008)

2.2.3. Dünyada ve Türkiye’de Antibiyotik Tüketimi

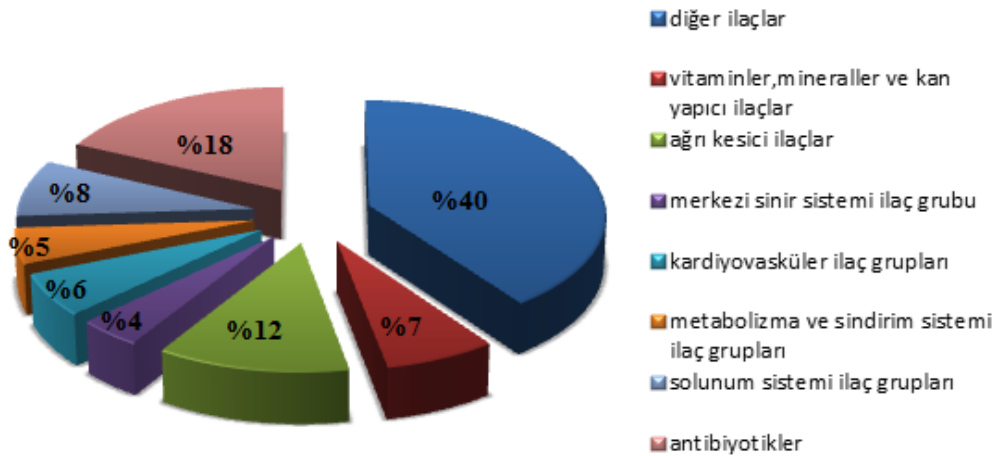
Antibiyotik tüketimi ile ilgili, tüketim verileri ise ülkeden ülkeye çeşitlilik göstermekle birlikte, antibiyotik tüketiminde uluslar arası karşılaştırılabilir data nadirdir (Kümmerer, 2008). Dünya antibiyotik pazarının yaklaşık 100 ile 200 bin ton arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Şekil 2.9'da gösterildiği üzere, 2001 yılı verilerine göre dünya ilaç tüketiminin % 19,3'ünü kardiyovasküler ilaç grubu, % 16,9'unu merkezi sinir sistemi ilaç grubu, % 15,3'ünü metabolizma ve sindirim sistemi ilaç grubu, % 9,5'ünü solunum sistemi ilaç grubu ve % 8,9'unu antibiyotikler (anti enfeksiyon ilaçları) oluşturmaktadır (IEIS, 2002).



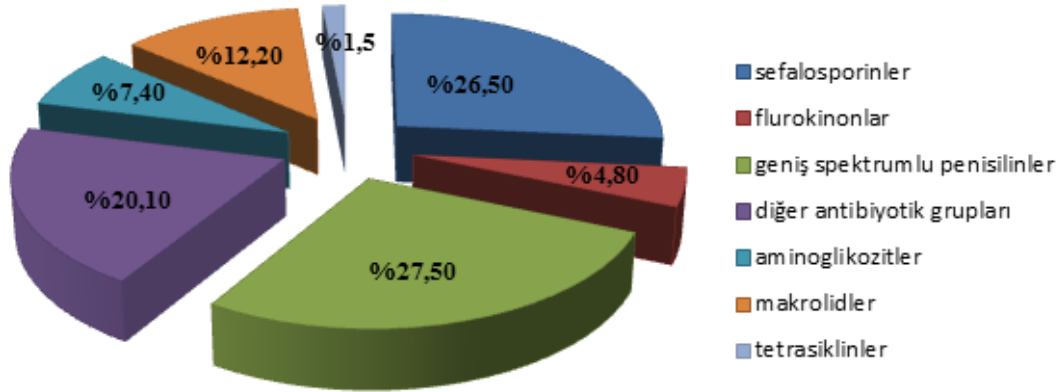
Şekil 2.9. Dünya'da ilaç gruplarına göre tüketim verileri (Karaalp, 2010)

Oysa aynı tarihte ülkemizde antibiyotikler (% 18,1) ilk sırada tüketilmiş, antibiyotikleri solunum sistemi ilaçları (% 8,4), kalp-damar sistemi ilaçları (% 6,3), metabolizma ve sindirim ilaçları (% 5,2) ve son olarak merkezi sinir sistemi ilaçları (% 3,7) izlemiştir. Ülkemizde 2003-2006 yılları ilaç tüketimine ait veriler incelendiğinde, antibiyotikler yine ilk sırada tüketilmiştir (Karabay, 2008). Şekil 2.10'da 2001 verilerine göre Türkiye'de ilaç gruplarına göre % tüketim verilerinin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Türkiye'de ilaç gruplarına göre tüketim verileri (Karaalp, 2010)

Şekil 2.11’de grafiği verildiği üzere, 2002 IMS verilerine göre Türkiye’de % 45 oranında penisilin grubu antibiyotikler, % 26,5 oranında sefalosporinler % 12,2 oranında makrolid grubu antibiyotikler, % 4,8 oranında kinonların tüketildiği belirtilmekte olup, tetrasiklin grubu antibiyotikler ise % 1,5 tüketim oranlarına sahip oldukları ifade edilmektedir.



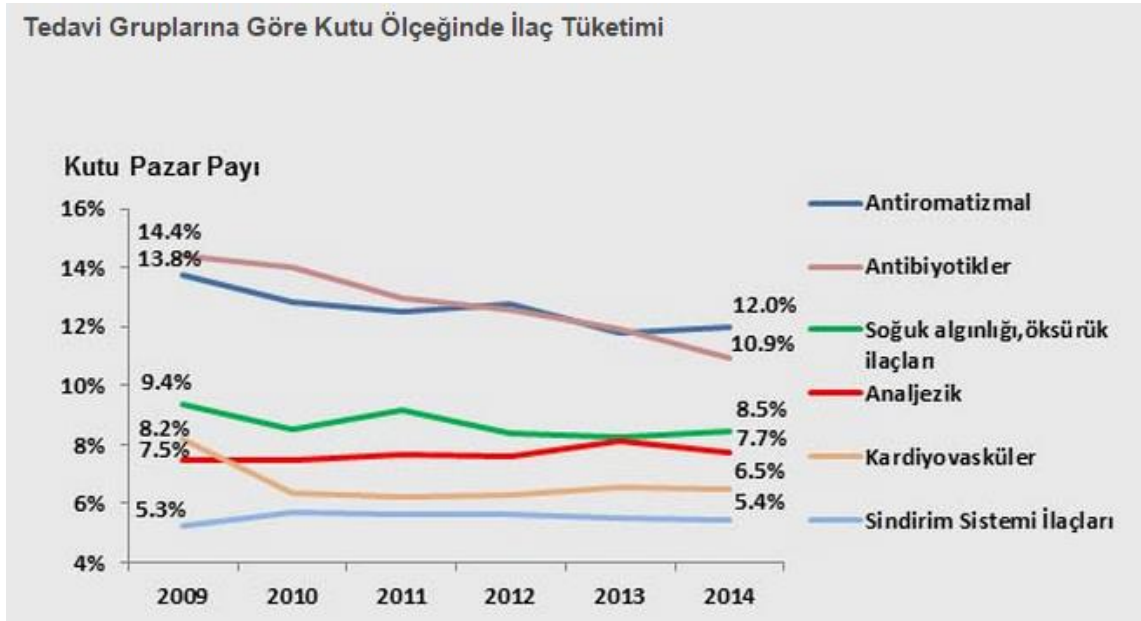
Şekil 2.11. Türkiye’de antibiyotik gruplarına göre tüketim verileri (Karaalp, 2010)

Çizelge 2.1’de 2009 yılı IMS verilerine göre Türkiye’de en fazla kullanılan ilaç türleri gösterilmektedir. 12 aylık satış rakamına bakıldığında en fazla oranı antibiyotiklerin aldığı görülmektedir.

Çizelge 2.1. Türkiye’de en fazla kullanılan ilaç türleri (2009) (Kaynak: IMS Health)

Tedavi sınıfı	12 aylık satış rakamı (milyon dolar)	Büyüme (%)
Antibiyotikler	544	9
Antiülserözler	384	-5
Steroidal olmayan antiromatizmalar	350	-10
Geniş spektrumlu penisilinler	298	-15
Anjiotensin-II Antagonistler, Kombinasyonları	291	15
Antidepresanlar ve duygu durumu dengeleyiciler	290	-2
Kolesterol düzenleyiciler	287	-3
Diğer antineoplastikler	269	1
Antipsikotikler	224	-5
B ₂ uyarıcılar ve kortikoid kombinasyonları	221	1
Florokinolonlar	203	-10
İnsülinler ve analoglar	182	5
Anti-epileptikler	166	2
Antiviraller	149	-12
ACE inhibitörleri	136	-16
Diğer toplam	6.022	-5
Türkiye toplamı	10.015	-4

2009-2014 yılları arasında kutu ölçeğinde ilaç tüketiminde ise antibiyotikler 2. sırada yer almaktadır (Şekil 2.12).

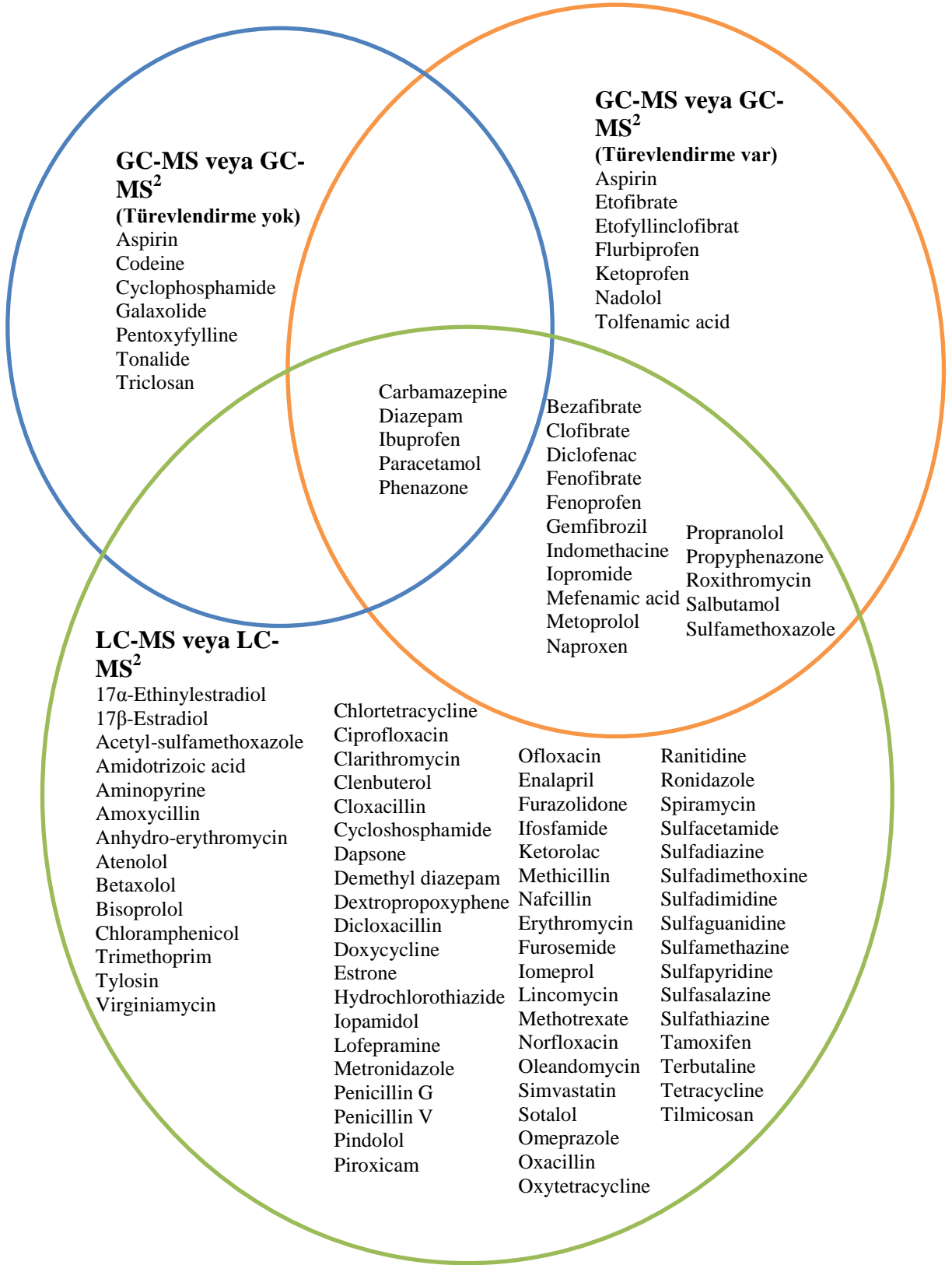


Şekil 2.12. Tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi, IMS, İEİS (2009-2014).

2.3. Antibiyotiklerin Tespiti İçin Analitiksel Metotlar

Farmasötik bileşikler, GC-MS, GC-MS/MS, LC-MS veya LC-MS/MS ile analiz edilebilmektedir (Şekil 2.13). Aspirin, codeine, cyclophosphamide, galaxolide, pentoxyfylline, tonalide, triclosan bileşikleri yalnızca GC-MS veya GC-MS/MS ile analiz edilebilirken, carbamazepine, diazepam, ibuprofen, paracetamol, phenazone gibi bileşikler hem GC-MS, GC-MS/MS hem de LC-MS, LC-MS/MS ile analiz edilebilmektedir.

Farmasötiklerden, antibiyotik grubu içerisinde yer alan ve tez çalışmasında da kullanılacak olan erythromycin, azythromycin, sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim, chlortetracycline, oxycycline, doxycycline, clarithromycin, ciprofloxacin gibi bileşikler de LC-MS veya LC-MS/MS ile analiz edilen gruba girmektedir. Farmasötiklerin yüzeysel sularda ve atıksularda tespiti için analitiksel metotlar Şekil 2.13'te gösterilmektedir.



Şekil 2.13. Farmasötiklerin yüzeysel sularda ve atıksularda tespiti için analitiksel metotlar (Kümmerer, 2008)

Antibiyotiklerin analiziyle ilgili olan literatür çalışmalarına bakıldığında, daha çok LC-MS (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi) cihazı ile yapıldığı görülmektedir. Hareketli faz olarak sıvı kullanılan kromatografi türüne sıvı kromatografisi (LC) denir. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi kısaca HPLC olarak adlandırılır. Cihazın temel modülleri, çözücü (hareketli faz) rezervuarı, pompa, enjeksiyon valfi, kolon, dedektör, kaydedici ve atık rezervuarıdır. Antibiyotiklerin analizinde dedektör olarak genellikle MS (Kütle Spektrometresi) kullanılmaktadır.

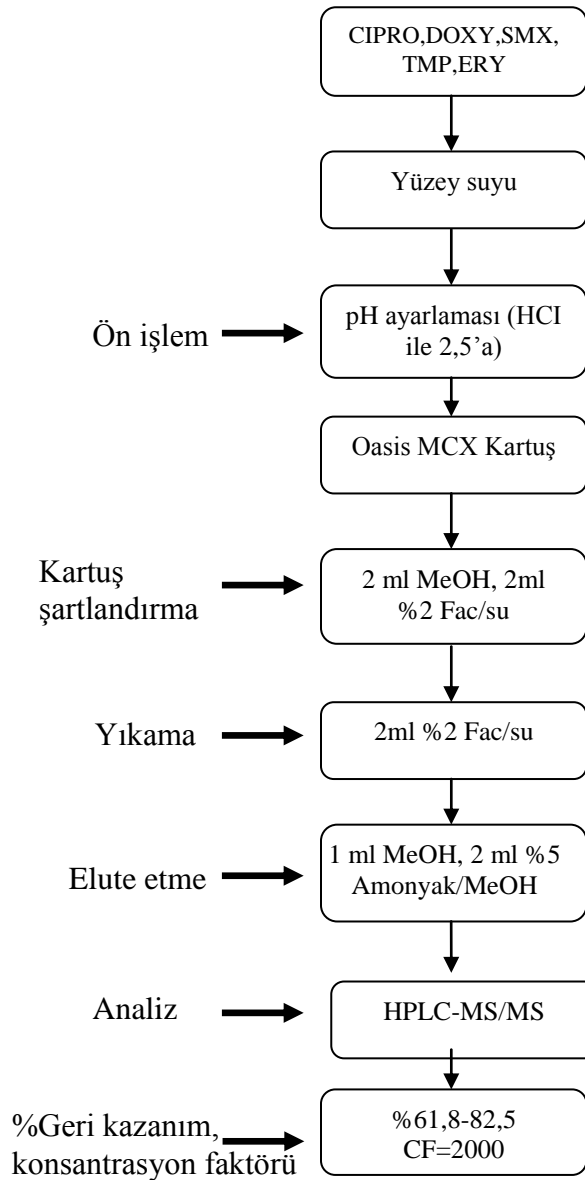
Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi bir örnekte bulunan bileşiklerin kalitatif ve kantitatif tayinine, izolasyonuna imkan veren hızlı, hassas, güvenilir bir tekniktir.

Örnek hazırlama; çeşitli cihazlar yardımıyla yapılan analizler öncesinde yapılması gereken önemli bir basamaktır. Yıllardan beri sıvı-sıvı ekstraksiyon ve bunu takiben çözücülerin çeşitli şekillerde uzaklaştırılması, örnek hazırlamada en çok kullanılan yöntem olmuştur. Fakat geleneksel sıvı-sıvı ekstraksiyon uygulamalarının fazla miktarda çözücü harcanması, çok zaman alması ve yüksek maliyetli olması gibi dezavantajları vardır.

Ayrıca bu yöntemler, ekstraksiyon sırasında emülsiyon faz oluşması, gerekli saflığa sahip olmayan ekstraktlar elde edilmesi, çözücülerin yeterince uzaklaştırılmaması ve duyarlı kantitatif sonuçlar elde edilememesi gibi istenmeyen durumlara da neden olabilmektedir. Sıvı-sıvı ekstraksiyonu dışında santrifüj etme, süzme, distilasyon, liyofilizasyon gibi diğer önemli ekstraksiyon metotları da benzer sakıncalara sahiptir.

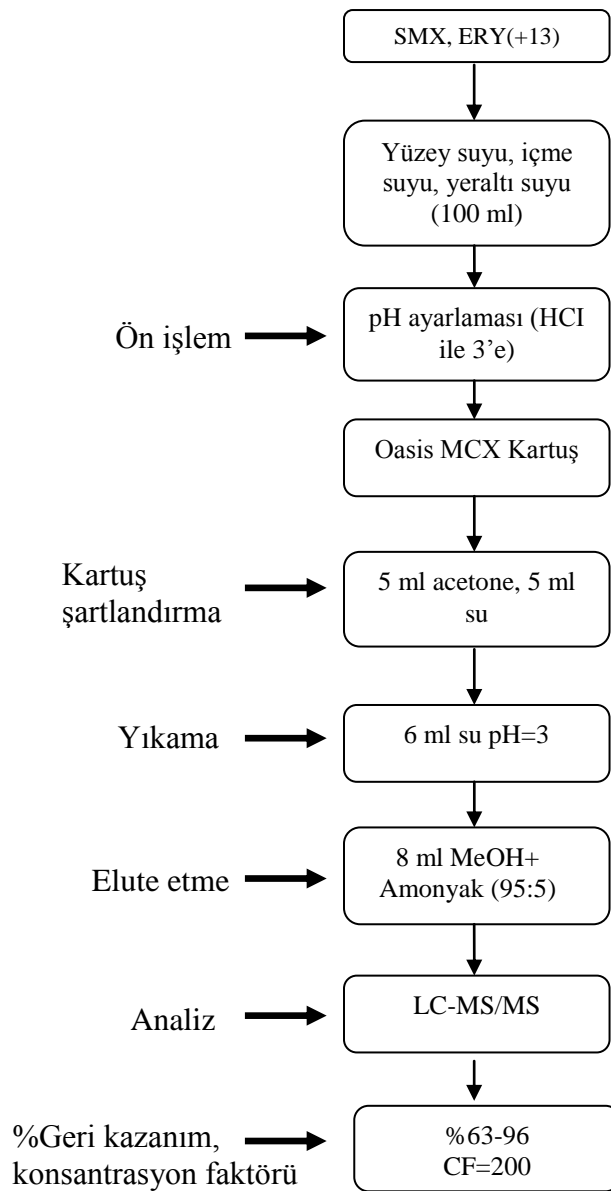
Bu metotlara alternatif olarak, 1970'li yılların ortalarında yeni bir teknik olan katı faz ekstraksiyonu (solid phase extraction, SPE) metodu kullanılmaya başlanmıştır. Bu yaklaşım, çeşitli tutucu maddelerin (adsorban) küçük, tek kullanımlık ekstraksiyon kolonlarına doldurularak pratik bir örnek hazırlama düzeneği tasarlanması esasına dayanmaktadır. Katı faz ekstraksiyonu, günümüzde etkili bir örnek hazırlama yöntemi olarak birçok laboratuvarında kullanılmaktadır. Katı faz ekstraksiyon metodu, klasik sıvı-sıvı ekstraksiyon ile karşılaştırıldığında daha hızlı, az çözücüye ihtiyaç duyan, emülsiyon oluşumunun şekillenmediği, çok daha ucuz bir tekniktir. Bunun yanında katı faz ekstraksiyonu ile daha temiz ekstrakt ve yüksek geri kazanım (recovery) oranları elde edilebilmektedir.

Antibiyotiklerin analizi için literatürde farklı metodlara rastlanılabilmektedir. Kasprzyk ve ark., (2007) yaptıkları çalışmada, yüzeysel sudan aldıkları örnekte antibiyotiklerden ciprofloxacin, doxycycline, sulfamethoxazole, trimethoprim ve erythromycin araştırmışlardır (Şekil 2.14). Analizleri HPLC-MS/MS'de gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini pH'ı 2,5'a ayarlayarak gerçekleştirmişler ve SPE metodu için Oasis MCX kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol ve formik asit, kartuş yıkama için formik asit/su, elute etmek için ise metanol ve metanol/amonyak kullanılmıştır. %61,6-82,5 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



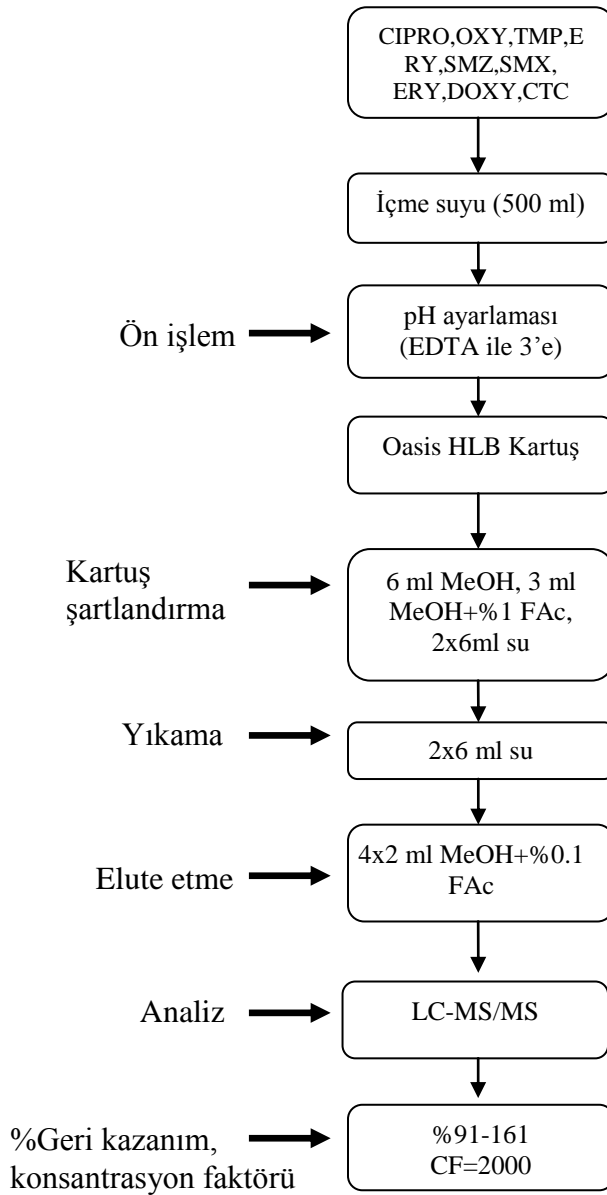
Şekil 2.14. Farmasötiklerin analizi (Kasprzyk-Horden ve ark., 2007)

Stolker ve ark., (2004) yüzey suyu, içmesuyu ve yeraltı suyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden sulfamethoxazole ve erythromycin araştırmışlardır (Şekil 2.15). Analizleri LC-MS/MS’de gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini pH’ı 3’e ayarlayarak gerçekleştirmişler ve SPE metodu için Oasis MCX kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için aseton ve su, kartuş yıkama için su, elute etmek için ise metanol ve amonyak kullanılmıştır. %63-96 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



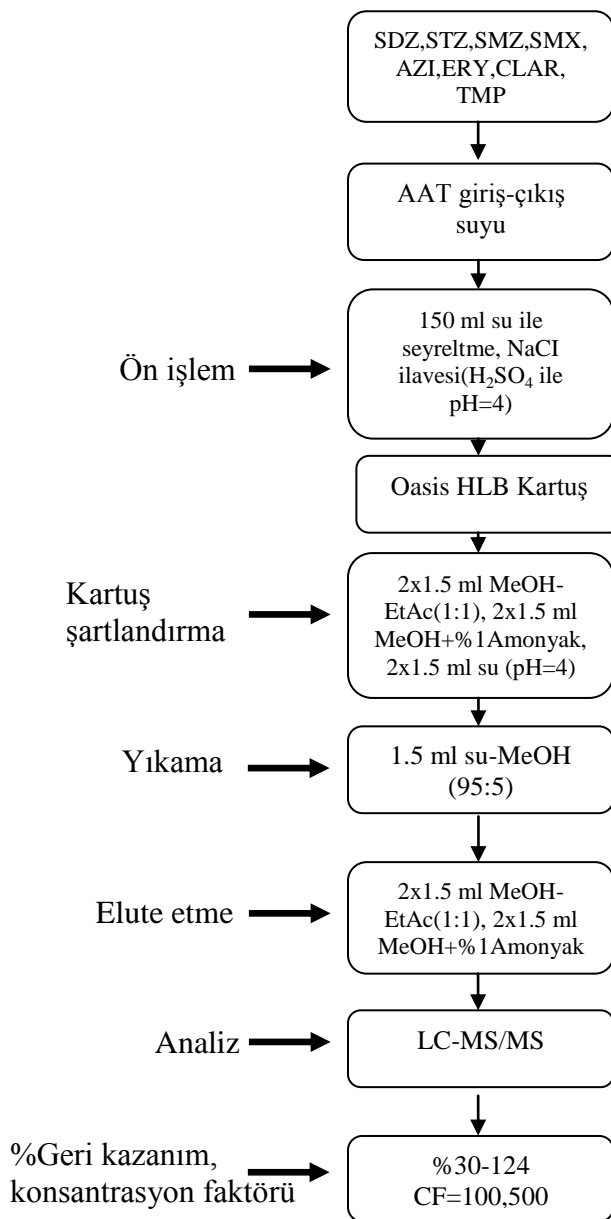
Şekil 2.15. Farmasötiklerin analizi (Stolker ve ark., 2004)

Ye ve ark., (2007) içme suyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden ciprofloxacin, doxycycline, oxycycline, sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim, chlortetracycline ve erythromycin araştırmışlardır (Şekil 2.16). Analizleri LC-MS/MS’de gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini pH’ı 3’e ayarlarak gerçekleştirmişler ve SPE metodu için Oasis HLB kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol, formik asit ve su, kartuş yıkama için su, elute etmek için ise metanol ve formik asit kullanılmıştır. %91-161 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



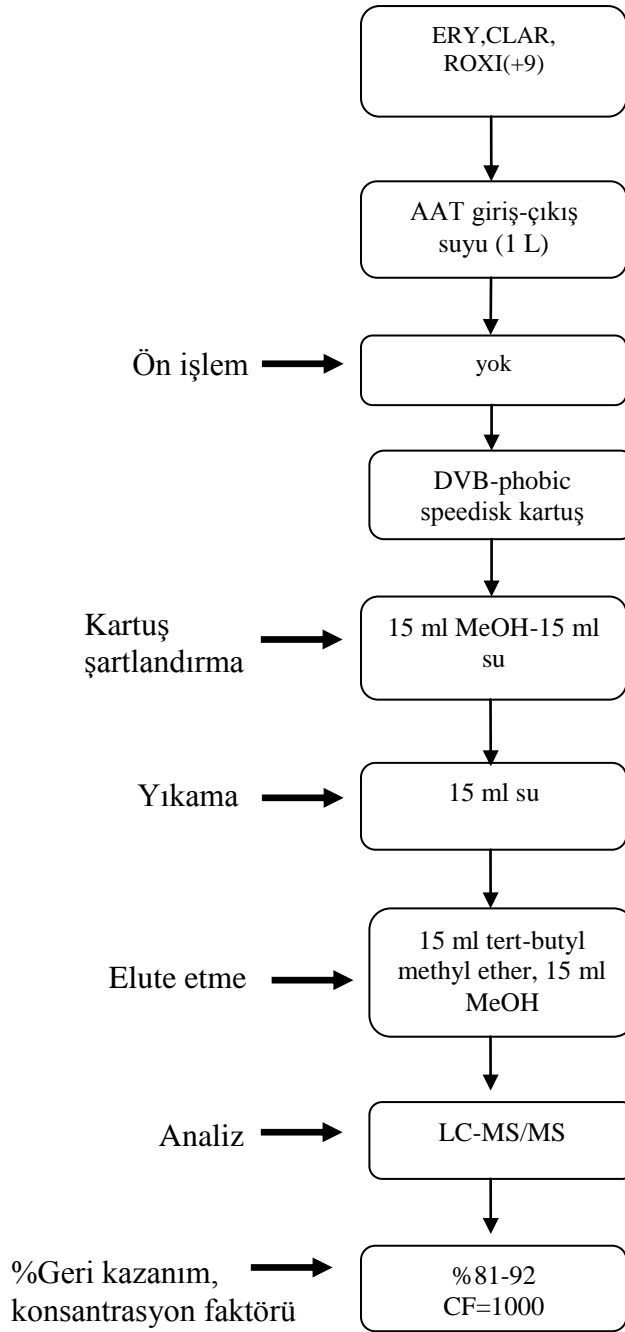
Şekil 2.16. Farmasötiklerin analizi (Ye ve ark., 2007)

Göbel ve ark., (2004) atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim, azythromycin ve erythromycin araştırmışlardır (Şekil 2.17). Analizleri LC-MS/MS’de gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini seyreltme ve kimyasal ilavesi (NaCl) ile gerçekleştirmişler ve SPE metodu için Oasis HLB kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol, etilasetat, amonyak ve su, kartuş yıkama için metanol ve su, elute etmek için ise metanol, etil asetat ve amonyak kullanılmıştır. %30-124 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



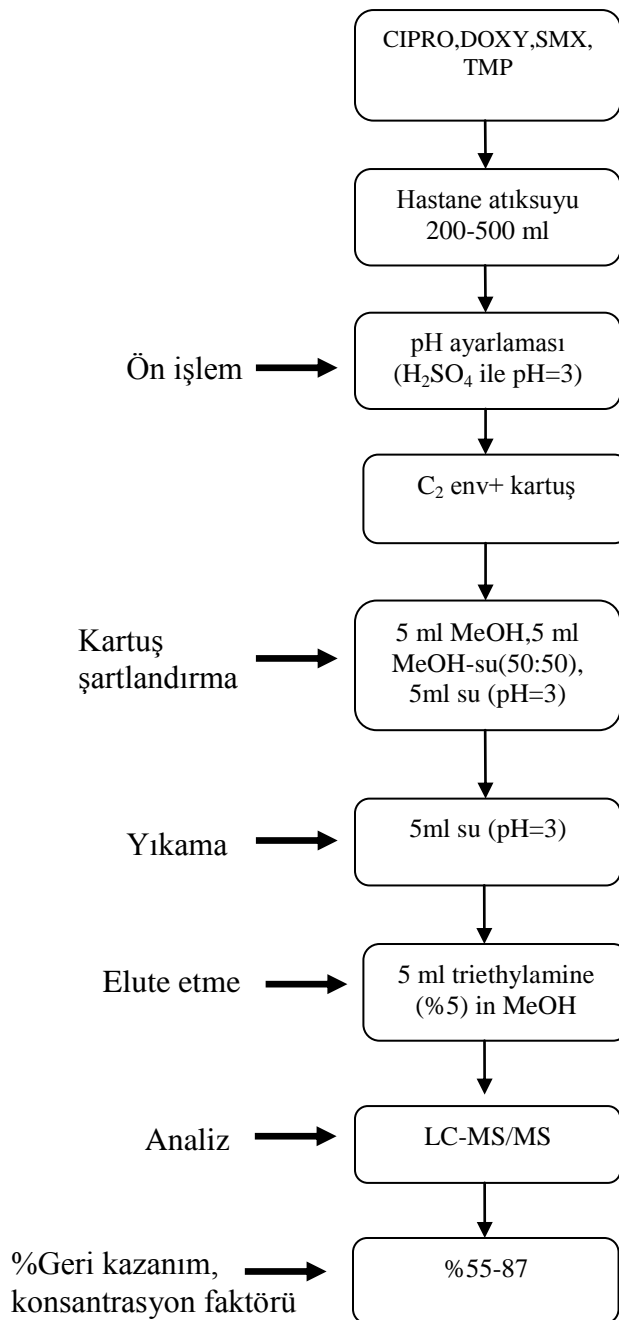
Şekil 2.17. Farmasötiklerin analizi (Göbel ve ark., 2004)

Schlüsener ve ark., (2005) atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden clarithromycin ve erythromycin araştırmışlardır (Şekil 2.18). Analizleri LC-MS/MS’de gerçekleştirmişlerdir. Numunelere ön işlem uygulanmamış, SPE metodu için DVB-phobic speedisk kartuş kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol ve su, kartuş yıkama için su, elute etmek için ise tert-butyl methyl ether ve metanol kullanılmıştır. %81-92 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



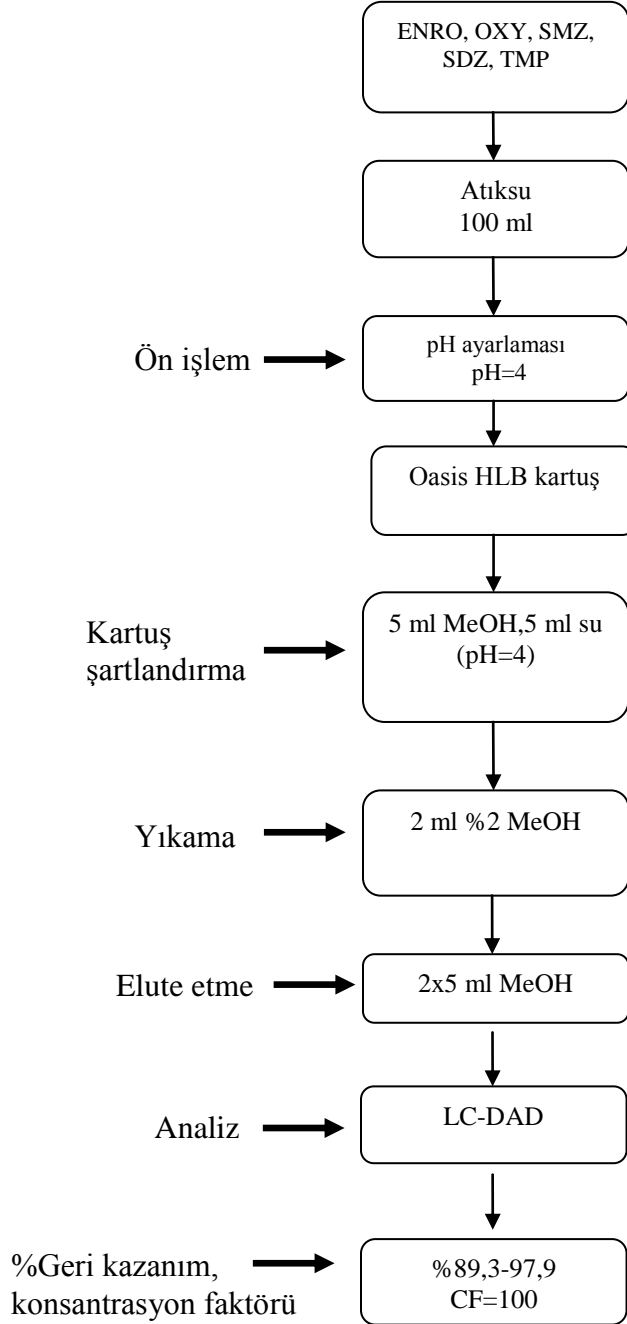
Şekil 2.18. Farmasötiklerin analizi (Schlüsener ve ark., 2005)

Linberg ve ark., (2004) hastane atıksuyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden ciprofloxacin, doxycycline, sulfamethoxazole ve trimethoprim araştırmışlardır (Şekil 2.19). Analizleri LC-MS/MS’de gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini pH’ı 3’e ayarlayarak gerçekleştirmişler ve SPE metodu için C2/ENV kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol ve su, kartuş yıkama için su, elute etmek için ise triethylamine ve metanol kullanılmıştır. %55-87 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



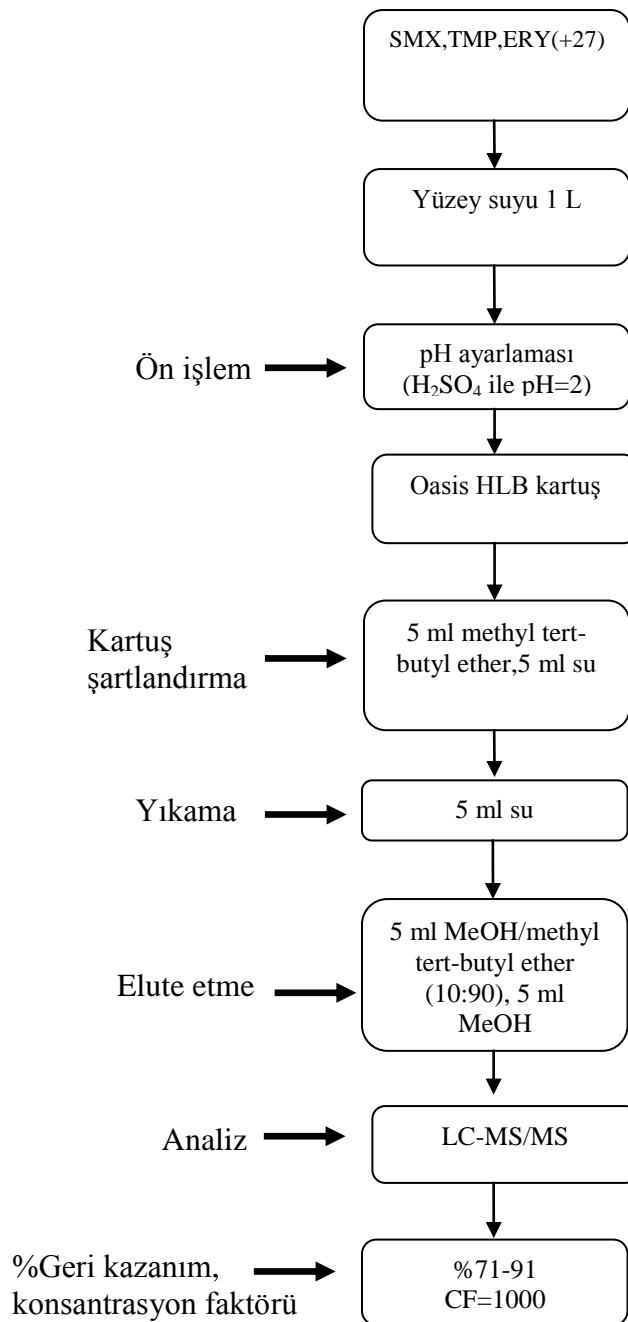
Şekil 2.19. Farmasötiklerin analizi (Linberg ve ark., 2004)

Babić ve ark., (2006) atıksudan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden oxycycline, sulfamethazine ve trimethoprim araştırmışlardır (Şekil 2.20). Analizleri LC-DAD ile gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini pH'ı 4'e ayarlayarak gerçekleştirmişler ve SPE metodu için Oasis HLB kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol ve su, kartuş yıkama ve elute etme için metanol kullanılmışlardır. %91-161 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



Şekil 2.20. Farmasötiklerin analizi (Babic ve ark., 2006)

Vanderford ve ark., (2003) yüzey suyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerden sulfamethoxazole, erythromycin ve trimethoprim araştırmışlardır (Şekil 2.21). Analizleri LC-MS'de gerçekleştirmişlerdir. Numunenin ön işlemini pH'ı 2'ye ayarlayarak gerçekleştirmişler ve SPE metodu için Oasis HLB kartuş kullanmışlardır. Kartuş şartlandırma işlemi için methyl tert-butyl ether ve su, kartuş yıkama için su, elute etme için ise methyl tert-butyl ether ve metanol kullanmışlardır. %71-91 arasında geri kazanım elde etmişlerdir.



Şekil 2.21. Farmasötiklerin analizi (Vanderford ve ark., 2003)

2.4. Antibiyotiklerin Çevreyle İlişkisi

2.4.1. Antibiyotiklerin Çevre Ortamlarındaki Etkileri

Antibiyotikler güçlü bakteriyel toksisiteleri ve dayanıklılık artırma özellikleri nedeniyle dikkat edilmesi gereken özel gruplardan biridir. Antibiyotikler, biyomembranlardan kolayca geçebilecek özellikte ve biyolojik parçalanmaya dayanıklı olarak üretilirler. Bu şekilde lipofilik özellik kazandırılan ilaçlar zamanla besin zincirinde ve tatlısu/deniz sedimentlerinde birikerek ekosistemi olumsuz yönde etkileyebilirler.

2.4.2. Antibiyotiklerin Çevre Ortamlarındaki Varlığı

Bir kez doğaya bırakıldıklarında, antibiyotikler ya çözünmüş fazda ya da kolloid veya toprak partiküllerine tutunarak yüzey ve yeraltı sularına taşınabilirler.

2.4.2.1. Atıksuda Antibiyotikler

Garcia ve ark. (2013), atıksuda katı faz ekstraksiyon metodu (SPE), HPLC-MS/MS ile çeşitli antibiyotikleri tespit etmişlerdir. Katı faz ekstraksiyon metodu için OASİS HLB kartuş (6 mL, 500 mg) kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda spike yapılarak recovery oranları belirlenmiştir. Bu antibiyotiklerden Ciprofloxacın (CIPRO) için 0,25-1-3 ng/mL spike konsantrasyonları için geri kazanım oranı % 99,8-100,2-99,5 olarak, LOD=0,03 ng/L olarak bulunmuştur. Ciprofloxacın için AAT'deki konsantrasyonu 0,3-2 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Ding ve ark.(2009), atıksuda antibiyotiklerin varlığını tespit etmişlerdir. Bu amaçla, numunelerin ekstraksiyonu için katı faz ekstraksiyon metodu (SPE) kullanmışlardır. Analizler HPLC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım çalışmaları için farklı konsantrasyonlarda spike yapılarak (20-200-2000 ng/L) geri kazanım oranları %93.2±6.8, %95.2±8.2, %97.1±6.4 olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklerden Erythromycin konsantrasyonunu, arıtma tesisi çıkışında 62-152 ng/L olarak tespit etmişlerdir.

Dinh ve ark. (2011), nehir suyundan aldıkları numunelerde antibiyotiklerin dedeksiyon limitlerini ve nehir sularındaki konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. Numunelerin ekstraksiyonu için katı faz ekstraksiyon metodu (SPE) kullanmıştır ve

analizler LC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Antibiyotikler için dedeksiyon limitleri Çizelge 2.2’de verilmiştir. Dedeksiyon limitleri 0,6-2,3 ng/L arasında değişim göstermektedir. Çizelge 2.3’te ise atıksu akımı aşağısındaki ve yukarısındaki, nehirden alınan örneklerdeki antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Alınan örneklerde sulfamethazine ve chlortetracycline tespit edilemezken, erythromycin, trimethoprim, sulfamethoxazole ve ciprofloxacin değişen konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Çizelge 2.2. Antibiyotikler için dedeksiyon limitleri (Dinh ve ark., 2011)

Antibiyotik	LOD (ng/L)
Erythromycin	0.8
Chlortetracycline	2.3
Trimethoprim	1.5
Sulfamethazine	1.4
Sulfamethoxazole	0.6
Ciprofloxacin	1.0

Çizelge 2.3. Atıksu akımı aşağısındaki ve yukarısındaki, nehirden alınan örneklerdeki antibiyotik konsantrasyonları (Dinh ve ark., 2011)

Antibiyotik	Konsantrasyon (ng/L)
Erythromycin	4-131
Chlortetracycline	-
Trimethoprim	8-254
Sulfamethazine	-
Sulfamethoxazole	3.6-1435
Ciprofloxacin	3.5-135

Gracia-Lor ve ark., (2011) HPLC-MS/MS ile SPE metodunu kullanarak yüzeysel su ve arıtılmış atıksu için metod validasyonu yapmışlar ve bu numunelerde antibiyotik konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. AAT çıkış suyunda antibiyotikler için kantifikasyon limitlerini ve geri kazanım oranlarını (100-500 ng/L için) belirlemişlerdir (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. Atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda % geri kazanım oranları (ILIS (isotope-labelled internal standard) were used the correct matrix effect and SPE potential errors) (Gracia-Lor ve ark., 2011)

Bileşik	100 ng/L		500 ng/L		LOQ (ng/L)
	Düzeltilme öncesi	Düzeltilme sonrası	Düzeltilme öncesi	Düzeltilme sonrası	
Erythromycin	60	108	51	104	8
Trimethoprim	55	86	63	85	9
Ciprofloxacin	67	147	42	92	46
Sulfamethazine	91	-	92	-	0.8
Sulfamethoxazole	59	106	46	90	13
Clarithromycin	62	125	42	85	3

Yüzeysel suda 25-100-500 ng/L için geri kazanım oranlarını ve kantifikasyon limitlerini belirlemişlerdir (Çizelge 2.5).

Çizelge 2.5. Yüzeysel suda % geri kazanım oranları (Gracia-Lor ve ark., 2011)

Bileşik	25 ng/L		100 ng/L		500 ng/L		LOQ (ng/L)
	Düzeltilme öncesi	Düzeltilme sonrası	Düzeltilme öncesi	Düzeltilme sonrası	Düzeltilme öncesi	Düzeltilme sonrası	
Erythromycin	63	-	67	-	73	-	0.4
Trimethoprim	125	100	120	95	115	93	2
Ciprofloxacin	70	-	82	-	101	-	18
Sulfamethazine	109	-	123	-	109	-	0.5
Sulfamethoxazole	106	108	104	94	99	99	3
Clarithromycin	72	-	72	-	82	-	2

Yüzeysel su ve arıtılmış atıksu numunelerinde erythromycin, trimethoprim, ciprofloxacin, sulfamethazine, sulfamethoxazole ve clarithromycin bileşiklerini araştırmışlardır. Çizelge 2.6'da araştırılan antibiyotiklerin konsantrasyonları verilmektedir. Antibiyotiklerden yalnızca sulfamethazine yüzeysel suda tespit edilememiş, diğer bileşikler hem yüzeysel suda hem de arıtılmış atıksuda değişen konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Çizelge 2.6. Hedef farmasötik konsantrasyonları (Gracia-Lor ve ark., 2011)

Bileşik	Yüzeysel su (ng/L)	Arıtılmış Atıksu (ng/L)
Erythromycin	78	82
Trimethoprim	151	232
Ciprofloxacin	740	2292
Sulfamethazine	<LOD	11
Sulfamethoxazole	33	432
Clarithromycin	91	247

Stackelberg ve ark. (2004) konvansiyonel içme suyu arıtma tesisinde antibiyotikleri araştırmışlardır. Analizlerde katı faz ekstraksiyon metodu (SPE) kullanmışlar ve ölçümleri HPLC-MS'te gerçekleştirmişlerdir. İçme suyu arıtma tesisi çıkış suyunda; chlortetracycline, ciprofloxacin, doxycycline, erythromycin, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim bileşiklerine bakmışlardır ve bileşiklerden hiçbirini tespit edememişlerdir.

Brown ve ark. (2006), hastane atıksularında, arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda antibiyotik konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. Katı faz ekstraksiyon metodu (kartuş: Oasis HLB 200 mg, 6 cc) kullanarak HPLC-MS/MS'te analizleri gerçekleştirmişlerdir. Çizelge 2.7'de araştırılan antibiyotiklerden ciprofloxacin, sulfamethoxazole, sulfamethazine, oxytetracycline, trimethoprim için dedeksiyon limitleri ve hastane

atıksuyu, AAT giriş suyu, AAT çıkış suyu konsantrasyonları verilmiştir. Dedeksiyon limitleri, ciprofloxacin 20 ng/L, sulfamethoxazole 12 ng/L, sulfamethazine 10 ng/L, oxytetracycline 10 ng/L, trimethoprim 10 ng/L olarak belirlenmiştir. Antibiyotiklerden sulfamethazine ve oxytetracycline hastane atıksuyunda, AAT giriş ve çıkışında tespit edilememiştir. Ciprofloxacin, hastane atıksuyunda 850-2000 ng/L, AAT girişinde 200-1000 ng/L arasında tespit edilmiş, AAT çıkışında tespit edilememiştir. Sulfamethoxazole, hastane atıksuyunda 400-2100 ng/L, AAT girişinde 390-1000 ng/L, AAT çıkışında 310 ng/L olarak tespit edilmiştir. Trimethoprim ise hastane atıksuyunda 2900-5000 ng/L, AAT girişinde 590-1400 ng/L ve AAT çıkışında 180 ng/L olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 2.7. Antibiyotiklerin dedeksiyon limitleri, hastane atıksuyu, AAT giriş ve çıkış suyundaki konsantrasyonları (Brown ve ark., 2006)

Antibiyotik	Dedeksiyon limiti (ng/L)	Hastane atıksuyu (ng/L)	AAT giriş (ng/L)	AAT çıkış (ng/L)
Ciprofloxacin	20	850-2000	200-1000	<LOD
Sulfamethoxazole	12	400-2100	390-1000	310
Sulfamethazine	10	<LOD	<LOD	<LOD
Oxytetracycline	10	<LOD	<LOD	<LOD
Trimethoprim	10	2900-5000	590-1400	180

Petrovic ve ark. (2006) atıksularda HPLC-MS ile kalıntı farmasötikleri belirlemişlerdir. Analizleri, katı faz ekstraksiyon metodu (SPE) (kartuş: Oasis HLB 60 mg, 3 ml) kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Çizelge 2.8'de çalışmada araştırılan antibiyotiklerden erythromycin, azithromycin, sulfamethoxazole, trimethoprim için dedeksiyon limitleri ile AAT giriş ve çıkış konsantrasyonları verilmiştir. Dedeksiyon limitleri 10-150 ng/L arasında değişim göstermektedir. Antibiyotikler AAT giriş ve çıkışında erythromycin <0.10-0.25 µg/L-<0.10-0.28 µg/L, azithromycin <0.07-0.45 µg/L-<0.07-0.30 µg/L, sulfamethoxazole <0.15-0.96 µg/L-<0.15-0.80 µg/L, trimethoprim 0.040-0.65 µg/L -<0.005-0.23 µg/L olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 2.8. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyonu ve dedeksiyon limitleri (Petrovic ve ark., 2006)

Bileşik	Metot dedeksiyon limiti (ng/L)	AAT giriş (µg/L)	AAT çıkış (µg/L)
Erythromycin	100	<0.10-0.25	<0.10-0.28
Azithromycin	70	<0.07-0.45	<0.07-0.30
Sulfamethoxazole	150	<0.15-0.96	<0.15-0.80
Trimethoprim	10	0.040-0.65	<0.005-0.23

Chang ve ark. (2010), hastane atıksuyu, atıksu arıtma tesisi girişi ve mezbaha atıksuyunda antibiyotikleri belirlemiştir. Analizler LC-MS/MS’de, SPE metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Antibiyotiklerden erythromycin, trimethoprim, ciprofloxacin, sulfamethazine, sulfamethoxazole, oxytetracycline bileşiklerini araştırmışlar ve kantifikasyon limitlerini belirlemiştir (Çizelge 2.9). Hastane atıksuyunda erythromycin 0.013-0.261 µg/L, trimethoprim 0.092-0.174 µg/L, ciprofloxacin 0.136-0.217 µg/L, sulfamethoxazole 0.195-0.613 µg/L olarak tespit edilmiş, oxytetracycline ve sulfamethazine tespit edilememiştir. AAT girişinde erythromycin 0.206±0.047 µg/L, trimethoprim 0.018±0.004 µg/L, ciprofloxacin 0.458±0.078 µg/L, sulfamethoxazole 2.020±0.368 µg/L, oxytetracycline 0.041±0.015 µg/L ve sulfamethazine 0.018±0.005 µg/L olarak tespit edilmiştir. AAT çıkışında ise erythromycin ve oxytetracycline tespit edilememiş, trimethoprim 0.028±0.004 µg/L, ciprofloxacin 0.011±0.001 µg/L, sulfamethoxazole 0.216±0.043 µg/L, ve sulfamethazine 0.825±0.177 µg/L olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 2.9. Antibiyotik konsantrasyonları (Chang ve ark., 2010)

Bileşik	LOQ (µg/L)	Hastane atıksuyu (µg/L)	AAT giriş (µg/L)	Mezbaha atıksuyu (µg/L)
Erythromycin	0.010	0.013-0.261	0.206±0.047	<LOD
Trimethoprim	0.005	0.092-0.174	0.018±0.004	0.028±0.004
Ciprofloxacin	0.005	0.136-0.217	0.458±0.078	0.011±0.001
Sulfamethazine	0.005	<LOD	0.018±0.005	0.825±0.177
Sulfamethoxazole	0.005	0.195-0.613	2.020±0.368	0.216±0.043
Oxytetracycline	0.010	<LOD	0.041±0.015	<LOD

Gros ve ark. (2013), AAT giriş-çıkış suyunda ve hastane atıksuyunda HPLC-MS/MS ile antibiyotik konsantrasyonlarını araştırmışlardır. Çalışmalarında katı faz ekstraksiyon metodu (SPE) (kartuş: Oasis HLB 60 mg, 3 ml) kullanmışlardır. Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin alıkonma süresi ve m/z değerleri Çizelge 2.10’da, alınan numunelerdeki antibiyotik konsantrasyonları ise Çizelge 2.11’de verilmiştir. Ciprofloxacin hastane atıksuyunda 5329 ng/L ve 7494 ng/L, 1.AAT’de girişte 613 ng/L, çıkışta <dl, 2.AAT’de girişte 445 ng/L, biyolojik arıtım sonrası 133 ng/L ve üçüncül arıtım sonrası 147 ng/L, azythromycin hastane atıksuyunda 113 ng/L ve 85 ng/L, 1.AAT’de girişte 437 ng/L, çıkışta 403 ng/L, 2.AAT’de girişte <dl, biyolojik arıtım sonrası 225 ng/L ve üçüncül arıtım sonrası 184 ng/L, clarithromycin hastane atıksuyunda 113 ng/L ve 973 ng/L, 1.AAT’de girişte 632 ng/L, çıkışta 172 ng/L, 2.AAT’de girişte 185 ng/L, biyolojik arıtım sonrası 201 ng/L ve üçüncül arıtım sonrası

194 ng/L, sulfamethoxazole hastane atıksuyunda 65 ng/L ve 200 ng/L, 1.AAT’de girişte 528 ng/L, çıkışta 198 ng/L, 2.AAT’de girişte 43 ng/L, biyolojik arıtım sonrası 32 ng/L ve üçüncül arıtım sonrası 27 ng/L, trimethoprim hastane atıksuyunda 216 ng/L ve 50 ng/L, 1.AAT’de girişte 178 ng/L, çıkışta 108 ng/L, 2.AAT’de girişte <dl, biyolojik arıtım sonrası <dl ve üçüncül arıtım sonrası <dl olarak tespit edilmiştir. Chlortetracycline, doxycycline, oxytetracycline alınan tüm numunelerde dedeksiyon limitinin altında kalmıştır.

Çizelge 2.10. Antibiyotiklerin alıkonma süreleri ve m/z değerleri (Gros ve ark., 2013)

Bileşik	Alıkonma süresi (dk)	m/z değerleri
Trimethoprim	1.10	291 [M+H] ⁺
Oxytetracycline	1.16	461 [M+H] ⁺
Ciprofloxacin	1.18	332 [M+H] ⁺
Azythromycin	1.43	749 [M+H] ⁺
Chlortetracycline	1.52	479 [M+H] ⁺
Doxycycline	1.59	445 [M+H] ⁺
Sulfamethoxazole	1.65	254 [M+H] ⁺
Clarithromycin	2.16	748 [M+H] ⁺

Çizelge 2.11. Hastane atıksuyu, AAT giriş suyu, AAT çıkış suyunda bakılan antibiyotik konsantrasyonları (Gros ve ark., 2013)

Bileşik	Hastane atıksuyu (ng/L)		AAT-1 (ng/L)		AAT-2 (ng/L)		
	Kasım 2011	Aralık 2011	Giriş suyu	Çıkış suyu	Giriş suyu	Biyolojik arıtma çıkışı	Üçüncül arıtım çıkışı
Ciprofloxacin	7494	5329	613	<LOD	445	133	147
Azythromycin	113	85	437	403	<LOD	225	184
Clarithromycin	113	973	632	172	185	201	194
Chlortetracycline	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Doxycycline	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Oxytetracycline	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
Sulfamethoxazole	65	200	528	198	43	32	27
Trimethoprim	216	50	178	108	<LOD	<LOD	<LOD

Guerra ve ark. (2014), atıksu arıtma tesisi girişi, çıkışı ve biyokatıdan aldıkları örneklerde, SPE metodunu kullanarak HPLC-MS/MS’de antibiyotikleri araştırmışlardır. 2010-2012 yıllarında yaz ve kış dönemlerinde alınan numunelerde azythromycin, chlortetracycline, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, erythromycin, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim bileşiklerini araştırmışlardır. Araştırılan antibiyotiklerin AAT giriş-çıkış ve çamurdaki minimum ve maksimum konsantrasyonları Çizelge 2.12’de verilmiştir.

Çizelge 2.12. Atıksu arıtma tesisi girişi-çıkışı ve biyokatıdaki antibiyotik konsantrasyonları (Guerra ve ark., 2014)

Bileşik	AAT giriş (ng/L)		AAT çıkış (ng/L)		Biyokatı (ng/g.kuru madde)	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Azythromycin	61	2500	57	1300	81	850
Chlortetracycline	<26		<12		11	12
Ciprofloxacin	17	2500	22	620	1780	16000
Clarithromycin	48	8000	130	7000	4,6	580
Doxycycline	24	78	19	53	40	1300
Erythromycin	14	600	27	270	1,4	92
Oxytetracycline	<26		<12		8,3	21
Sulfamethazine	17	45	<7,3		<10	
Sulfamethoxazole	59	3100	33	1800	1,5	51
Trimethoprim	79	810	18	580	1,4	140

Azythromycin için ortalama değerler, AAT giriş suyunda 290 ng/L, AAT çıkış suyunda 210 ng/L, biyokatıda 360 ng/g.kuru madde, chlortetracycline için ortalama değerler AAT giriş suyunda <26 ng/L, AAT çıkış suyunda <12 ng/L, biyokatıda 12 ng/g.kuru madde, ciprofloxacin için ortalama değerler AAT giriş suyunda 600 ng/L, AAT çıkış suyunda 200 ng/L, biyokatıda 6500 ng/g.kuru madde, clarithromycin için ortalama değerler AAT giriş suyunda 1200 ng/L, AAT çıkış suyunda 1100 ng/L, biyokatıda 87 ng/g.kuru madde, doxycycline için ortalama değerler AAT giriş suyunda 41 ng/L, AAT çıkış suyunda 35 ng/L, biyokatıda 120 ng/g.kuru madde, erythromycin için ortalama değerler AAT giriş suyunda 92 ng/L, AAT çıkış suyunda 96 ng/L, biyokatıda 8 ng/g.kuru madde, oxytetracycline için ortalama değerler AAT giriş suyunda <26 ng/L, AAT çıkış suyunda <12 ng/L, biyokatıda 14 ng/g.kuru madde, sulfamethazine için ortalama değerler AAT giriş suyunda 33 ng/L, AAT çıkış suyunda <7,3 ng/L, biyokatıda <10 ng/g.kuru madde, sulfamethoxazole için ortalama değerler AAT giriş suyunda 570 ng/L, AAT çıkış suyunda 160 ng/L, biyokatıda 10 ng/g.kuru madde, trimethoprim için ortalama değerler AAT giriş suyunda 240 ng/L, AAT çıkış suyunda 170 ng/L, biyokatıda 18 ng/g.kuru madde olarak bulunmuştur.

Verlicchi ve ark. (2012), 2 farklı hastane atıksuyunda ve atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış sularında antibiyotikleri araştırmışlardır. Analizleri HPLC-QqLIT-MS'de gerçekleştirmişler ve ön işlem olarak katı faz ekstraksiyonu (Kartuş: Oasis HLB, 60 mg, 3 mL) kullanmışlardır. Antibiyotiklerin % geri kazanım oranlarını, dedeksiyon limitlerini, hastane atıksuyundaki ve atıksu arıtma tesisindeki konsantrasyonlarını tespit etmişlerdir. Çizelge 2.13'te antibiyotiklerin % geri kazanım oranları ve dedeksiyon limitleri, Çizelge 2.14'te antibiyotiklerin hastane atıksuyu ve AAT giriş-çıkış suyundaki konsantrasyonları verilmiştir.

Çizelge 2.13. Çalışmada araştırılan antibiyotiklerin % geri kazanım oranları ve dedeksiyon limitleri (Verlicchi ve ark., 2012)

Bileşik	% Geri Kazanım				Dedeksiyon limiti (ng/L)			
	1.Hastane atıksuyu	2.Hastane atıksuyu	AAT giriş	AAT çıkış	1.Hastane atıksuyu	2.Hastane atıksuyu	AAT giriş	AAT çıkış
Azythromycin	45	58-85	78	76	3	2-4	2	4
Chlortetracycline	56	90-100	56	74	12	8-11	14	9
Ciprofloxacin	103	62-105	107	123	3	3-4	3	2
Clarithromycin	89	91-95	78	121	4	3-6	6	2
Doxycycline	94	56-67	41	103	11	8-15	16	18
Erythromycin	99	96-112	103	95	7	5-8	7	8
Oxytetracycline	100	95-105	78	45	6	7-8	12	15
Sulfamethazine	56	96-97	124	65	2	4-5	2	6
Sulfamethoxazole	73	56-98	87	120	1	2-3	3	1
Trimethoprim	57	51-86	119	88	1	1-2	1	1

Çizelge 2.14. Çalışmada araştırılan antibiyotiklerin 2 farklı hastane atıksuyu ve AAT giriş-çıkış konsantrasyonları(Verlicchi ve ark., 2012)

Bileşik	Antibiyotik konsantrasyonları, µg/L			
	1.Hastane atıksuyu	2.Hastane atıksuyu	AAT giriş	AAT çıkış
Azythromycin	<LOD-0,11	0,045-1,04	0,01-0,33	0,07-0,18
Chlortetracycline	0,02-0,06	<LOD-0,094	<LOD	<LOD
Ciprofloxacin	10-15	1,4-26	1,1-3,7	0,29-1,1
Clarithromycin	0,02-0,14	0,050-14	0,11-0,78	0,26-0,31
Doxycycline	0,10-0,27	<LOD-0,97	<LOD	<LOD
Erythromycin	0,06-0,32	0,080-0,23	0,010-0,072	0,010-0,033
Oxytetracycline	0,30-1,3	<LOD-0,10	<LOD	<LOD
Sulfamethazine	<LOD-0,014	<LOD-0,03	0,010-0,033	0,010-0,015
Sulfamethoxazole	3,0-6,5	0,90-3,4	0,28-0,74	0,17-0,24
Trimethoprim	0,80-1,8	0,068-0,86	0,039-0,072	0,036-0,051

2.4.2.2. Yüzeysel Sularda Antibiyotikler

Yüzeysel sularda ilk antibiyotik kontaminasyonu 1982 yılında İngiltere’de Watts ve arkadaşları tarafından rapor edilmiş olup, Watts ve arkadaşları nehir sularda yaptıkları bu çalışma sonucunda 25 ng/L değerinde antibiyotik kalıntısı tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Hirsch ve ark. (1999), yüzeysel sularda clarithromycin, erythromycin, sulfamethazine, sulfamethoxazole (SMZ) ve trimethoprim 0,06–1,70 µg/L düzeyinde tespit etmiş, aynı antibiyotiklerin evsel atık su arıtma birimlerinin deşarjlarındaki düzeylerini 0,24–6,00 µg/L olarak belirlemiştir.

Kolpin ve ark. (2002) , 340 ng/L oxytetracycline, 690 ng/L chlortetracycline tespit etmişler, tetracycline grubu antibiyotiklerin yüzeysel sularda düşük konsantrasyonlarda bulunduğunu belirtmişlerdir.

Kolpin ve ark. (2004), yüksek, orta ve düşük akışlı nehir suyundan aldıkları örneklerde antibiyotikleri araştırmışlardır. Çizelge 2.15'te çalışmada sonucu tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Çalışmada araştırılan antibiyotikler yüksek akışlı nehir suyunda tespit edilememiştir. Orta akışlı nehir suyunda yalnızca chlortetracycline 0,03 µg/L tespit edilmiş, diğerleri tespit edilememiştir. Düşük akışlı nehir suyunda chlortetracycline 0,1 µg/L, ciprofloxacin 0,03 µg/L, erythromycin 0,22 µg/L, sulfamethoxazole 0,07 µg/L, trimethoprim 0,08 µg/L olarak tespit edilmiş, doxycycline ve sulfamethazine tespit edilememiştir.

Çizelge 2.15. Nehirden alınan numunelerdeki antibiyotik konsantrasyonları (Kolpin ve ark., 2004)

Bileşik	Yüksek akışlı nehir suyu (µg/L)	Orta akışlı nehir suyu (µg/L)	Düşük akışlı nehir suyu (µg/L)
Chlortetracycline	<LOD	0,03	0,1
Ciprofloxacin	<LOD	<LOD	0,03
Doxycycline	<LOD	<LOD	<LOD
Erythromycin	<LOD	<LOD	0,22
Sulfamethazine	<LOD	<LOD	<LOD
Sulfamethoxazole	<LOD	<LOD	0,07
Trimethoprim	<LOD	<LOD	0,08

2.4.2.3. Yeraltı Sularında Antibiyotikler

Yapılan çeşitli araştırmalar antibiyotik kalıntılarının yeraltı sularında da bulunduğunu göstermiştir. Yer altı sularında antibiyotik kontaminasyonu genellikle antibiyotiklerin zirai kullanımlarının ve tarım arazilerine hayvan gübresi uygulamalarının bir sonucu olarak tespit edilmektedir.

Sulfamethazine ile tedavi edilen (6-10 mg/kg dozda) hayvanların gübresinde önemli miktarda (1mg/kg) ilaç saptanmıştır. Antibiyotik içeren hayvan gübresinin kullanıldığı tarım arazilerinin yeraltı sularında düşük düzeyde sulfamethazine ve sulfamethoxazole (0,16–0,47ng/L) tespit edilmiş ve gübre önemli bir kirlilik kaynağı olarak gösterilmiştir (Cengiz, 2007). Yaptıkları çalışmalarda Hamscher ve ark., (2005) 240 ng/L Sulfamethazine, Boxall ve ark. (2005) 200 ng/L trimethoprim, Sacher ve ark. (2002) 49 ng/L erythromycin, 410 ng/L sulfamethoxazole, 17 ng/L sulfamethazine, Hirsch ve ark. (1999) 470 ng/L sulfamethoxazole, 20 ng/L trimethoprim tespit ettiklerini belirtmişlerdir.

2.4.2.4. Sediment ve Toprakta Antibiyotikler

Hamscher ve ark. (2005) sıvı gübrede 4,0 ve 0,1 mg /kg of TC (tetracycline) ve CTC (chlortetracycline) bulunduğunu rapor etmişlerdir. Aynı zamanda sıvı gübrelerle gübrelenmiş toprakla yaptıkları çalışmada bu bileşenlerin konsantrasyonları ortalama; yüzey toprağında (0–10 cm) 86,2 µg/kg, en yüksek miktarda da toprağın 20-30 cm derinlikteki katmanında ise 171,7 µg/kg olarak bulunmuştur. Ek olarak Hamscher ve ark. (2002) Almanya'daki tarım arazilerinden toplanmış toprak ve su örneklerinde, chlortetracycline, tetracycline ve oxytetracycline konsantrasyonlarını 0,1–0,3 µg/L olarak tespit etmişlerdir.

2.4.2.5. Bitkilerde Antibiyotikler

Gübre uygulamaları doğrultusunda çevreye salınan antibiyotikler tarıma elverişli arazilerde birikebilir ve bitkiler tarafından alınabilirler. Buna bağlı olarak bitkiler üzerinde olumsuzlukların meydana gelmesi beklenen bir etkidir.

Batchelder (1981) oxytetracycline in havalandırılmış nütrient ortamındaki benekli fasulye bitkilerine olan etkilerini test etmiş ve bu testin sonucunda rölativ olarak düşük antibiyotik konsantrasyonlarının bitkinin büyümesi ve gelişmesine olumsuz etki edebildiğini ortaya çıkarmıştır.

Boxall ve ark. (2004) sulfamethazine antibiyotiklerinin biyoakümülyasyonunun bitki türlerinin kök ve gövdelerinde daha yüksek dozlarda (13-2000 mg/kg) olduğunu tespit etmişlerdir.

2.5. Antibiyotiklerin Atıksulardan Giderilme Yöntemleri

Sucul ortamlarda bulunan antibiyotik etken maddelerinin ve benzeri ilaçların biyolojik parçalanabilirliği çok düşük olduğundan genellikle ileri oksidasyon yöntemleriyle (ozonlama, H₂O₂, UV, Fenton, Foto-Fenton) giderimi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Ancak bazı çalışmalarda özellikle evsel atıksu arıtma tesislerinin biyolojik arıtma yapacak şekilde tasarlanmalarından dolayı, antibiyotik ve benzeri bileşiklerin etkin bir şekilde giderilebilmeleri için kimyasal ve biyolojik oksidasyon işlemlerinin ardışık olarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Bir atıksu arıtma tesisinde farmasötik bileşik ve bu bileşiğin metabolitleri aşağıdaki yolları takip etmektedir;

- Hidrofilik ve inatçı (parçalanması zor olan) bileşikler polardır ve katıya bağlanmazlar böylece su fazında kalır ve atıksu arıtma tesisi yoluyla sucül çevreye ulaşabilir.
- Parçalanmış maddeler karbondioksit ve suya dönüşür. Atıksu arıtma tesisindeki arıtım boyunca yaygın olarak kimyasal ve biyolojik parçalanma meydana gelmektedir. Mikroorganizmalar yoluyla aerobik parçalanma farmasötiklerin ve bunların metabolitlerinin biotransformasyonuna neden olmaktadır.
- Hidroliz ve fotoliz ilaçların kimyasal dönüşümüne sebep olan iki önemli proseslerdir. Bazı farmasötik maddeler bu kimyasal ve biyolojik parçalanma proseslerine yatkındır.

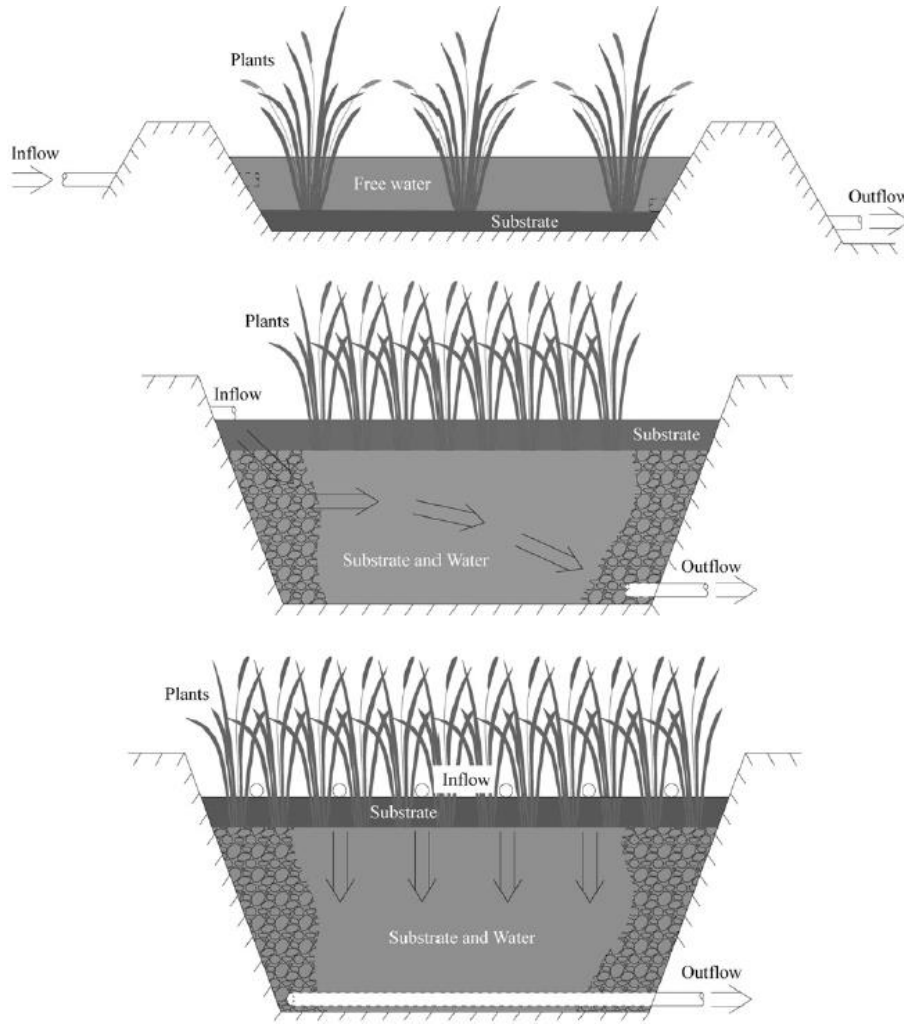
Sonuç olarak, atıksu arıtma tesisindeki atıksular, tam veya kısmen parçalanmış farmasötik bileşikler içerebilir (Savcı, 2010).

2.5.1. Biyolojik Parçalanma

Farmasötik maddeler, biyolojik olarak parçalandığı zaman mineralizasyonla CO₂, H₂O ve inorganik moleküllere veya organik metabolitlere de dönüşebilmektedir. Biyolojik parçalanmanın gerçekleşebilmesi için, atıksu konsantrasyonunun farmasötik maddelerin biyolojik parçalanması için gerekli eşik değerinden büyük olması, karbon kaynağının bulunması ve bakterinin enzimlerinin aktif olması gerekmektedir. Biyolojik parçalanma çoğunlukla, parçalanmaya karşı dayanıklı maddeler içeren biyolojik arıtma tesislerinde aerobik (nitrifikasyon), anoksik (denitrifikasyon) ve anaerobik şartlar altında gerçekleşmektedir. Antibiyotiklerin aerobik ortamda biyolojik olarak parçalanabilirliğine ilişkin birçok çalışma yapılmış fakat biyolojik olarak ayrışabilir olmadıkları tespit edilmiştir (Thiele ve Bruhn, 2003; Li ve ark., 2008).

Son yıllarda antibiyotiklerin biyolojik olarak arıtımına ilişkin yapay sulak alan çalışmalarına rastlanmaktadır. Bu çalışmalarda, sulak alanlar alternatif ikincil arıtım prosesi olarak uygulamaya konulmuştur.

Şekil 2.22’de farklı tiplerde sulak alanların şematik görünümü verilmektedir.



Şekil 2.22. Sulakalan tipleri

Antibiyotiklerin sulak alanlarda giderimi ile ilgili yapılan çalışmalarda, antibiyotik türlerinde değişen oranlarda giderim verimleri elde edilmiştir (Li ve ark., 2014).

2.5.2. Abiyotik Prosesler

Abiyotik proseslerin, bazı durumlarda parçalanmaya karşı dayanıklı organik bileşiklerin gideriminde biyolojik giderimden daha önemli olduğu belirtilmiştir. Log K_{ow} , antibiyotiklerin dağılımı ve sorpsiyonu için önemli bir faktördür fakat sorpsiyonun değerlendirilmesinde yeterli değildir. Sudaki serbest ve katı partiküllerin miktarı ve doğası, toprak organik maddesi (SOM) ve dağılım katsayısı (K_d), antibiyotiklerin sorpsiyonunu etkileyen faktörlerdendir. Genel olarak, antibiyotik sorpsiyonu, bileşiklerin kimyasal yapısına büyük ölçüde bağlıdır. Redoks potansiyeli, stereo

kimyasal yapı, sorpsiyon ve sorplanan molekülün kimyasal doğası gibi faktörler de giderime etki etmektedir.

Abiyotik prosesler: Sorpsiyon, fotoliz, hidroliz ve termolizdir.

-Sorpsiyon

Antibiyotiklerin sorpsiyon karakterlerini belirlemeden önce, fiziksel ve kimyasal parametrelerinin dikkate alınması gerekmektedir. Partiküllerin bağlanması veya komplekslerin oluşumu, antibiyotiklerin tespitini güçleştirmektedir. Örneğin tetrasiklinler magnezyum veya kalsiyum gibi çift değerlikli katyonlarla kompleks oluşturabilmektedirler (Çetecioğlu, 2011).

Hüyük maddeler ise sorpsiyon ve reaksiyonlar için yüzey özelliklerinin ve uygun alanların değişmesine sebep olur. Gu ve Karthikeyan (2008), hüyük asitler ile sulu Al oksitler ve tetrasiklinler arasında güçlü bir etkileşim olduğunu belirtmişlerdir.

Bazı çalışmalar antibiyotiklerin arıtma çamuru ile karasal ortamlara geçtiğini göstermektedir (Trivedi and Vasuden, 2007; Gu and Karthikeyan, 2008).

-Fotoliz

Fotokimyasal prosesler, yüzeysel sular ve arıtma tesisi çıkış sularında diğer giderim prosesleri gibi önemli olabilirler (Lorenzo ve ark., 2008). Fotoliz prosesleri, gölgede kalan bulanık sular, nehirler ve göllerde etkili değildir. Bu yüzden laboratuvar ölçekli çalışmalar, doğada gerçekleşen fotokimyasal prosesleri yansıtamaz. Prosesin etkinliği farklı çevresel koşullar altında (pH, sıcaklık, su sertliği, mevsim, enlem derecesi vb.) farklı özellik gösterir (Werner ve ark., 2006). Bunun yanı sıra, tamamlanmamış foto-dönüşüm, foto-ayrışım prosesleri, daha toksik ve daha az stabil bileşiklerin oluşmasına sebep olabilir (Alaton and Caglayan, 2006). Antibiyotik gruplarının tamamı foto-ayrışabilir değildirler, tetrasiklin grubu antibiyotikler (chlortetracycline, doxycycline, oxytetracycline) foto-ayrışmaya duyarlıdır.

Antibiyotiklerin sedimentlerde, deniz suyuna göre daha kararlı oldukları kanıtlanmıştır (Çetecioğlu, 2011).

-Hidroliz ve Termoliz

Organik maddelerin çevrede abiyotik ayrışımı için bir diğer yol da hidrolizdir. Genel olarak oxytetracycline için hidroliz oranı pH 7'de artar. Sıcaklık ve ışık şiddetindeki değişimlerle oxytetracycline yarılanma süresi de farklılaşır. Antibiyotik

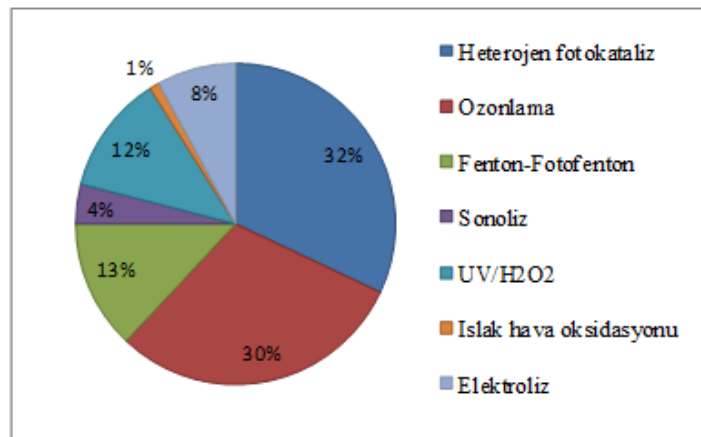
gruplarından sulphonamides (sulfamethoxazole, sulfamethazine) ve quinolones grupları hidroliz için dirençlidirler.

2.5.3. İleri Arıtım Yöntemleri

İleri arıtım yöntemlerinden önemli giderim mekanizmaları, aktif karbon, membran filtrasyonu, UV ve ozonlamayı içermektedir. Bu mekanizmalar çok sayıda parçalanmaya karşı dayanıklı bileşik için etkili giderim prosesleridir. Çizelge 2.16'da ileri oksidasyon prosesleri görülmektedir. Şekil 2.23'te ise farmasötik arıtımında kullanılan ileri arıtım proseslerinin dağılımı gösterilmiştir.

Çizelge 2.16. İleri oksidasyon prosesleri (Andreozzi ve ark, 1999)

Oksidasyon prosesleri	Açıklamalar
H_2O_2/Fe^{2+}	Fenton
H_2O_2/Fe^{3+}	Fenton benzeri
$UV/H_2O_2/Fe^{2+}$	Foto yardımcı fenton
H_2O_2/Fe^{3+} -oksalat	
$Mn^{2+}/Oksalik asit/Ozon$	
$TiO_2/h\nu/O_2$	
O_3/H_2O_2	
O_3/UV	
H_2O_2/UV	



Şekil 2.23. Farmasötik arıtımında kullanılan ileri arıtım prosesleri dağılımı (Dursun D., 2011)

Li ve ark.(2008), antibiyotik gruplarından oxytetracycline için 3 farklı pH değerinde (pH 3,7 ve 11) ozonlama ile ayrışabilirliğini araştırmışlardır. Biyolojik olarak ayrışabilirliği artırabilmek için ozonlama tekniği arıtımın bir kademesi olarak

kullanılmıştır. KOİ giderim oranının, yükselen pH'da ozonun ayrışma hızının artması sebebiyle arttığını tespit etmişlerdir. Oxytetracycline'in kısmi ozonlanmasından (5-30 dk.) sonra oluşan yan ürünlerin, ana bileşiğe göre daha toksik olduğunu, toksisite testleri ile belirlemişlerdir. Dantas ve ark. (2008), sulfamethoxazole bileşiğinin ozonlamayla verimli bir şekilde parçalandığını ifade etmişlerdir. Ara ürünlerin akut toksisitesinin kontrol etmişler ve ozonlamanın ilk aşamasına göre akut toksisitede hafif bir artış olduğunu belirlemişlerdir.

Antibiyotiklerin arıtma tesislerinde giderimi üzerine yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çizelge 2.17 ve Çizelge 2.18'de atıksu arıtma tesislerinde antibiyotiklerin giderim oranları verilmektedir.

Çizelge 2.17. AAT'de farmasötik konsantrasyonları (LE-Minh ve ark, 2010)

Analit	AAT giriş (ng/L)	AAT çıkış (ng/L)	Arıtma prosesi	% Giderim	Ref.
Sulfamethoxazole					
ABD	1090	210	A.Ç./Klorlama	81	Yang ve ark,2005
Kore	450	<30	A.Ç.	>93	Choi ve ark,2007
Çin	5450-7910	<100	A.Ç./Filtrasyon/Kl orlama	>98	Peng ve ark,2006
Hırvatistan	590	390	A.Ç.	33	Gros ve ark,2006
İsviçre	230-570	210-860	A.Ç./kum filtresi	-	Göbel ve ark,2005
Meksika	390	310	A.Ç.	20	Brown ve ark,2006
ABD	<50-1250	<50-210	A.Ç.	18-100	Karthikeyan ve Meyer,2006
İsveç	20	70	A.Ç./Kimyasal P giderimi	-	Benz ve ark,2005
İspanya	580	250	A.Ç.	67	Carballa ve ark,2004
İsveç	<80-674	<80-304	Kimyasal P giderimi/A.Ç.	42	Lindberg ve ark,2005
Sulfamethazine					
ABD	150	<30	A.Ç./Klorlama	80	Yang ve ark,2005
Kore	4010	<30	A.Ç.	>99	Choi ve ark,2007
Trimethoprim					
Hırvatistan	1172	290	A.Ç.	75	Gros ve ark,2006
İsviçre	210-440	20-310	A.Ç.	64	Göbel ve ark,2005
Meksika	590	180	A.Ç.	70	Brown ve ark,2006
ABD	140	<50	A.Ç.	50	Karthikeyan ve Meyer,2006
İsveç	80	40	A.Ç./Kimyasal P giderimi	50	Benz ve ark,2005
İngiltere	213-300	218-322	D.F/A.Ç/UV	-	Roberts ve Thomas,2006
İsveç	99-1300	66-1340	Kimyasal P giderimi/A.Ç	3	Lindberg ve ark,2005
Doxycycline					
ABD	210	70	A.Ç/Klorlama	67	Yang ve ark,2005
Kore	220	30	A.Ç.	86	Choi ve ark,2007
İsveç	<64-2480	<64-915	Kimyasal P giderimi/A.Ç.	70	Lindberg ve ark,2005

Çizelge 2.17 (devamı). AAT'de farmasötik konsantrasyonları (LE-Minh ve ark, 2010)

Chlortetracycline					
ABD	270	60	A.Ç./Klorlama	78	Yang ve ark,2005
Kore	970	40	A.Ç.	96	Choi ve ark,2007
Oxytetracycline					
Kore	240	<30	A.Ç.	>88	Choi ve ark,2007
Ciprofloxacin					
ABD	<50-310	<50-60	A.Ç.	22-100	Karthikeyan ve Meyer,2006
İsveç	90-300	<6-60	Kimyasal P giderimi/A.Ç.	87	Lindberg ve ark,2005
Avustralya	90	130	A.Ç.	-44	Costanzo,2005
Erythromycin					
Hırvatistan	<20	<20	A.Ç.	-	Gros ve ark,2006
İsviçre	60-190	60-110	A.Ç.	-	Göbel ve ark,2005
ABD	<30-1200	<50-300	A.Ç. veya havalandırmalı lagün	44-100	Karthikeyan ve Meyer,2006
İngiltere	71-141	145-290	D.F/A.Ç./UV	-79	Roberts ve Thomas,2006
Çin	470-810	520-850	Kimyasal arıtım/ikincil arıtım	-12-19	Gulkowska ve ark,2008
Clarithromycin					
İsviçre	330-600	110-350	A.Ç./kum filtresi	21	Göbel ve ark,2005
Japonya	492-883	266-444	A.Ç.	43	Yasojima ve ark,2006
Azythromycin					
Japonya	199-371	88-219	A.Ç.	49	Yasojima ve ark,2006

Çizelge 2.18. Biyolojik arıtım prosesi boyunca atıksudan antibiyotik giderimi (Michael I., ve ark., 2013)

Analit	AAT giriş konsantrasyonu (ng/L)	AAT çıkış konsantrasyonu (ng/L)/% Giderim	Ref.
Azithromycin	152	96 (%37)	Gros ve ark., 2006
	90-380	Birincil arıtım/80-320 (%10-33)	Göbel ve ark., 2005
		K.A.Ç./40-380 (%-26-55) MBR (<%0,5,25) (SRT=16,33,60-80 gün)	Göbel ve ark., 2007
	4.5-53	4-23 (11-57)	Loganathan ve ark., 2009
Clarithromycin	59-1433	12-32 (% 99)	Lin ve ark., 2009
	330-660	Birincil arıtım/160-440 (%11-14)	Göbel ve ark., 2005
		K.A.Ç./150-460 (%-45-20) MBR (%54,40,90)(SRT 16,33,60-80 gün)	Göbel ve ark., 2007
	319	K.A.Ç./117 (%13)	Zuccato ve ark., 2010
	105.7-724.2	(<LOQ)-610.6 (%16)	Spongberg ve Witter, 2008
	460±100	210±40 (%54)	Ternes ve ark., 2007
1500	MBR/RO MBR (%91.4±5.4)(SRT>40 gün) RO (%99.2±0.8) K.A.Ç.-UF/RO UF (%93.2±5.0) RO (%99.2±0.8)	Sahar ve ark., 2010	

Sulfamethoxazole için, Yang ve ark. (2005), klasik aktif çamur prosesi ve klorlama yapan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 1090 ng/L olarak belirlemişler ve %81 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Choi ve ark. (2007) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 450 ng/L olarak belirlemişler ve >%93 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Peng ve ark. (2006) klasik aktif çamur prosesi, filtrasyon ve klorlama prosesleri uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 5450-7910 ng/L olarak belirlemişler ve >%98 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Gros ve ark. (2006), klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 590 ng/L olarak belirlemişler ve %33 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Göbel ve ark.(2005), klasik aktif çamur prosesi ve kum filtresi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 230-570 ng/L olarak belirlemişler ve giderim tespit edememişlerdir. Brown ve ark., (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 390 ng/L olarak belirlemişler ve %20 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Karthikeyan ve Meyer (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 50-1250 ng/L olarak belirlemişler ve %18-100 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Bendz ve ark., (2005) klasik aktif çamur prosesi ve kimyasal fosfor giderimi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 20 ng/L olarak belirlemişler ve giderim tespit edememişlerdir. Carballa ve ark., (2004) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 580 ng/L olarak belirlemişler ve %67 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Lindberg ve ark., (2005) klasik aktif çamur prosesi ve kimyasal fosfor giderimi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 80-674 ng/L olarak belirlemişler ve %42 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Sulfamethazine için, Yang ve ark.(2005) klasik aktif çamur prosesi ve klorlama yapan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 150 ng/L olarak belirlemişler ve %80 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Choi ve ark. (2007) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 4010 ng/L olarak belirlemişler ve %99 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Trimethoprim için Gros ve ark. (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 1172 ng/L olarak belirlemişler ve %75 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Göbel ve ark.(2005) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 210-440 ng/L olarak belirlemişler ve %64 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Brown ve ark.(2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 590 ng/L olarak belirlemişler ve %70

oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Karthikeyan ve Meyer (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 140 ng/L olarak belirlemişler ve %50 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Bendz ve ark. (2005) klasik aktif çamur prosesi ve kimyasal fosfor giderimi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 80 ng/L olarak belirlemişler ve %50 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Roberts ve Thomas (2006) damlatmalı filtre, klasik aktif çamur ve UV prosesleri uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 213-300 ng/L olarak belirlemişler ve giderim tespit edememişlerdir. Lindberg ve ark. (2005) klasik aktif çamur prosesi ve kimyasal fosfor giderimi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 990-1300 ng/L olarak belirlemişler ve %3 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Doxycycline için Yang ve ark.(2005) klasik aktif çamur prosesi ve klorlama yapan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 210 ng/L olarak belirlemişler ve %67 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Choi ve ark. (2007) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 220 ng/L olarak belirlemişler ve %86 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Lindberg ve ark. (2005) klasik aktif çamur prosesi ve kimyasal fosfor giderimi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 64-2480 ng/L olarak belirlemişler ve %70 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Chlortetracycline için Yang ve ark.(2005) klasik aktif çamur prosesi ve klorlama yapan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 270 ng/L olarak belirlemişler ve %78 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Choi ve ark. (2007) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 970 ng/L olarak belirlemişler ve %96 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Oxytetracycline için Choi ve ark. (2007) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 240 ng/L olarak belirlemişler ve >%88 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Ciprofloxacin için Karthikeyan ve Meyer (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 50-310 ng/L olarak belirlemişler ve %22-100 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Lindberg ve ark. (2005) klasik aktif çamur prosesi ve kimyasal fosfor giderimi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 90-300 ng/L olarak belirlemişler ve %87 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Costanzo (2005) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 90 ng/L olarak belirlemiş ve giderim tespit edememiştir.

Erythromycin için Gros ve ark. (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu <20 ng/L olarak belirlemişler ve giderim tespit

edememişlerdir. Göbel ve ark.(2005), klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 210-440 ng/L olarak belirlemişler ve %64 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Karthikeyan ve Meyer (2006) klasik aktif çamur veya havalandırılmalı lagün prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 30-1200 ng/L olarak belirlemişler ve %44-100 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Roberts ve Thomas (2006) damlatmalı filtre, klasik aktif çamur ve UV prosesleri uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 71-141 ng/L olarak belirlemişler ve giderim tespit edememişlerdir. Gulkowska ve ark. (2008) kimyasal arıtım ve ikincil arıtım prosesleri uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 470-810 ng/L olarak belirlemişler ve giderim tespit edememişlerdir.

Clarithromycin için Göbel ve ark. (2005), klasik aktif çamur prosesi ve kum filtresi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 330-600 ng/L olarak belirlemişler ve %21 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir. Yasojima ve ark., (2006) klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 492-883 ng/L olarak belirlemişler ve %43 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Azythromycin için Yasojima ve ark. (2006), klasik aktif çamur prosesi uygulayan bir tesiste giriş konsantrasyonunu 199-371 ng/L olarak belirlemişler ve %49 oranında giderim olduğunu tespit etmişlerdir.

Savcı (2010) çalışmasında, veteriner ve beşeri amaçlı kullanılan, antibiyotiklerden erythromycin ve bazı farmasötiklerin canlı aktif çamur tarafından adsorpsiyonunu incelemiştir. Canlı aktif çamurun, erythromycin dışında diğer farmasötik maddeleri belirli oranlarda adsorpladığı görülmüştür.

Karaalp (2010), çalışmasında laboratuvar koşullarında hazırlanan oxytetracycline içeren sentetik atık su ileri oksidasyon proseslerinden UV, US, O₃, H₂O₂, US/UV, US/O₃, US/H₂O₂ işlemlerine tabi tutulmuştur, yapılan çalışmalarla oxytetracycline bileşiğinin sulu ortamda giderim verimi incelenmiştir. Ek olarak bu proseslerin verimliliğini etkilemesi beklenen sıcaklık, pH, H₂O₂ konsantrasyonu, hacim, antibiyotik konsantrasyonu ve proses uygulama süresi gibi parametrelerin etkisi ve her proses için optimum koşullar belirlenmiştir. 7 ayrı ileri oksidasyon prosesinin (US, UV, O₃, H₂O₂, US/UV, US/H₂O₂, US/O₃) optimum şartlarda çalıştırılması ile % 55-97 arasında giderim verimi elde edilmiştir.

2.6. Konuyla İlgili Yasal Mevzuat

- İlaç Endüstrisi Atıksu Deşarj Standartları

İlaç üretimi ve benzerlerinin yer aldığı kimya endüstrileri atıksularının deşarj edilebilmeleri için Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliği'nce olması gereken değerler Çizelge 2.19'da verilmiştir.

Çizelge 2.19. SKKY Tablo 14.6: Sektör: Kimya Sanayii (İlaç üretimi ve benzerleri)

Parametre	Birim	Kompozit numune 2 sa.	Kompozit numune 24 sa.
Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ)	mg/L	150	-
Balık Biyodeneyi (ZSF)	-	6	-
pH	-	6-9	6-9

Farmasötik bileşik içeriği kesin olarak bilinen İlaç üretimi vb. kimya endüstrilerinin atıksularının alıcı ortama deşarjında farmasötik maddelerle ilgili yönetmelikte herhangi bir düzenleme bulunmamaktadır.

- Evsel Nitelikli Atıksuların Alıcı Ortama Deşarj Standartları

Atıksu arıtma tesisinin alıcı ortama deşarjında, Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliği'nce olması gereken değerler Çizelge 2.20'de verilmiştir.

Çizelge 2.20. SKKY Tablo 21.4:Sektör: Evsel Nitelikli Atıksular (Sınıf 4: Kirlilik yükü ham BOİ olarak 6000 kg/gün'den büyük, nüfus>100000)

Parametre	Birim	Kompozit numune 2 sa.	Kompozit numune 24 sa.
Biyokimyasal Oksijen İhtiyacı (BOİ ₅)	mg/L	40	35
Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ)	mg/L	120	90
Askıda Katı Madde (AKM)	mg/L	40	25
pH	-	6-9	6-9

Hastane atıksularının kanalizasyon şebekesine deşarjında uyulması gereken, Konya Su ve Kanalizasyon İdaresi (KOSKİ) Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği limit değerler Çizelge 2.21'de verilmiştir. Atıksuların, atıksu altyapı tesislerine deşarjında öngörülen atıksu deşarj standartlarına göre, farmasötiklerle ilgili herhangi bir düzenleme bulunmamaktadır.

Çizelge 2.21. KOSKİ Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği Limit Değerler

Parametreler	Atıksu Örneğinde İzin Verilebilir Maksimum Değer
Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ)	1000 mg/L
Askıda Katı Madde (AKM)	400 mg/L
Toplam Azot (N)	60 mg/L
Toplam Fosfor (P)	20 mg/L
Yağ ve gres	200 mg/L
Anyonik Yüzey Aktif Madde (Deterjan)	Biyolojik olarak parçalanması mümkün olmayan yüzey aktif maddelerin deşarjı yasaktır.
Arsenik (As)	3 mg/L
Amtimon (Sb)	3 mg/L
Kalay (Sn)	5 mg/L
Bor(B)	3 mg/L
Kadmiyum (Cd)	2 mg/L
Toplam - Krom (Cr)	5 mg/L
Bakır (Cu)	2 mg/L
Kurşun (Pb)	3 mg/L
Nikel (Ni)	5 mg/L
Çinko (Zn)	10 mg/L
Civa (Hg)	0.2 mg/L
Gümüş (Ag)	5 mg/L
Toplam Siyanür (CN)	10 mg/L
Fenoller	10 mg/L
Toplam Sülfür (S)	2 mg/L
Sülfat (SO ₄)	1700 mg/L
Sıcaklık #	40°C
pH **#	6-10
Serbest klor	5 mg/L
Balık Biyodeneyi (ZSF)***	8

(*) KOSKİ; sülfat parametresi 1700 mg/L' nin üzerinde olan endüstrilerden seyrelmenin olduğu kanal noktasına kadar özel kanal yapılmasını isteyebilir veya KOSKİ söz konusu kanalı bedeli mukabili yapabilir.

(**) Sınır değeri, aralık olarak tarif edilmiştir. (#) Sıcaklık ve pH için verilen değerler kesin olarak uyulması gereken sınır değerler olup, KÖP uygulamasına girmemektedir.

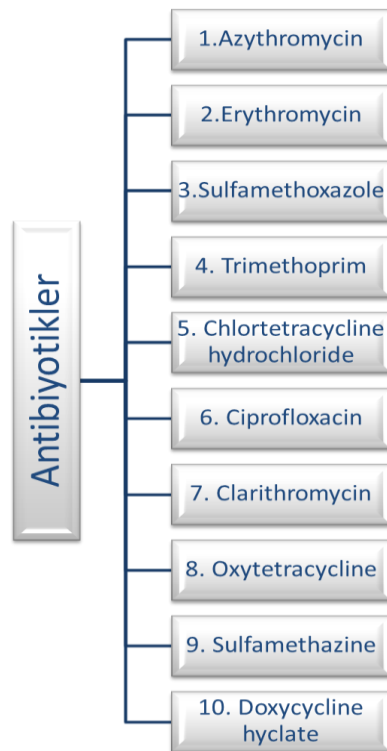
(***) Denetlemelerde Balık Biyodeneyi (ZSF) parametresine İdare tarafından gerekli görölmesi durumunda bakılır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal ve Cihazlar

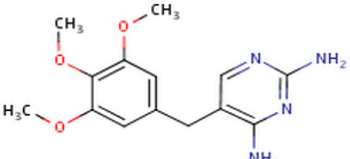
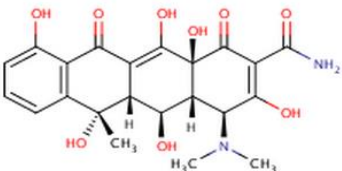
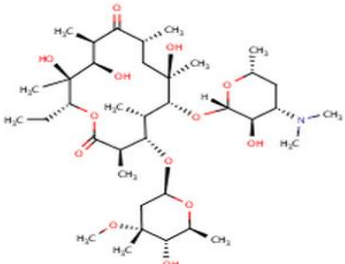
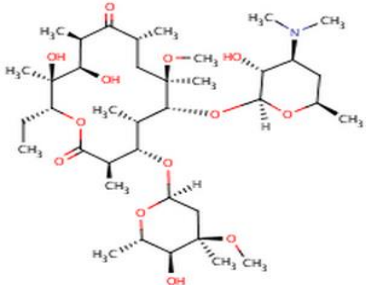
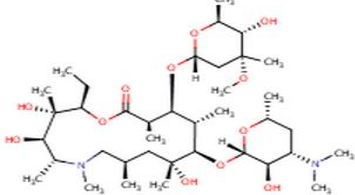
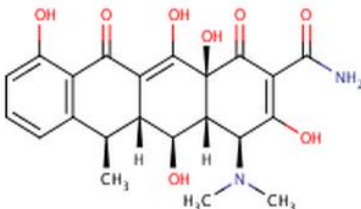
Tez çalışmasında antibiyotiklerden azythromycin, erythromycin, sulfamethoxazole, trimethoprim, chlortetracycline, ciprofloxacin, clarithromycin, oxytetracycline, sulfamethazine, doxycycline araştırılmıştır (Şekil 3.1).



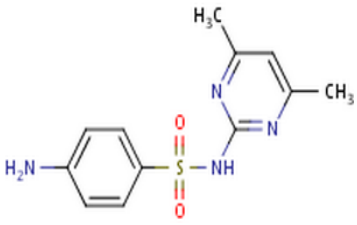
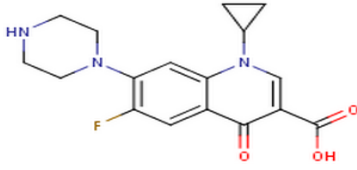
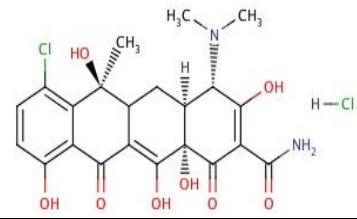
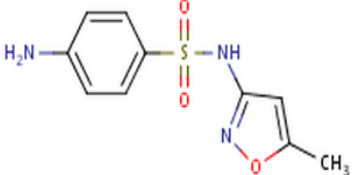
Şekil 3.1. Çalışmada araştırılan antibiyotikler

Çalışmada kullanılacak antibiyotiklerin molekül ağırlıkları, Log Kow değerleri, pKa değerleri ve endikasyonları Çizelge 3.1’de verilmiştir. Molekül ağırlıkları 253,279-748,984 g/mol, Log Kow değerleri -2,87-3,24 arasında değişim göstermektedir. Ayırma sabiti (pKa) değerleri de çizelgede görülmektedir. Numunenin pH değeri numune içerisindeki analitlerin kimyasal formunu, stabilitesini ve analit ile SPE kartuş materyali arasındaki etkileşimi etkilemektedir. Bu nedenle, su örneklerinin hazırlanması için hedef analitlerin pKa değerlerinin bilinmesi çok önemlidir. Genel olarak endikasyonları; üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, ürogenital enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır.

Çizelge 3.1. Çalışmada araştırılacak olan antibiyotiklerin fizikokimyasal özellikleri

Bileşik	Yapısı	Mw (g/ mol)	Log Kow	pKa	Endikasyonları
Trimethoprim (TMP)		290.32	0.73	6.8	Solunum yolu enfeksiyonları, Ürogenital enfeksiyonlar, Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
Oxytetracycline (OXY)		460.434	-2.87	pKa ₁ : 3.2 pKa ₂ : 7.5 pKa ₃ : 8.9	Göz enfeksiyonları
Erythromycin (ERY)		733.93	2.48	8.9	Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları
Clarithromycin (CLAR)		747.953	3.18	8.9	Solunum yolu enfeksiyonları ve hafif ve orta şiddetli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında
Azythromycin (AZI)		748.984	3.24	8.74	Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, genital enfeksiyonlar
Doxycycline hyclate (DOXY)		444.435	-1.36	pKa ₁ : 3.02 pKa ₂ : 7.97 pKa ₃ : 9.15	Ürogenital sistem, solunum sistemi, yumuşak doku, gastrointestinal, oftalmik ve diğer çeşitli enfeksiyonlar

Çizelge 3.1.(devamı) Çalışmada araştırılacak olan antibiyotiklerin fizikokimyasal özellikleri

Bileşik	Yapısı	Mw (g/ mol)	Log Kow	pKa	Endikasyonları
Sulfamethazine (SMZ)		253.279	0.48	pKa ₁ : 2.65 pKa ₂ : 7.65	Solunum yolu enfeksiyonları, Ürogenital enfeksiyonlar, Gastrointestinal sistem enfeksiyonları
Ciprofloxacin (CIPRO)		331.346	-0.0	8.9	Akut sinüzit,alt solunum yolu enfeksiyonları,üriner sistem enfeksiyonları,kemik ve eklem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem
Chlortetracycline hydrochloride (CTC)		515.3	-0.62	pKa ₁ : 3.3 pKa ₂ : 7.5 pKa ₃ : 9.3	Kanatlılarda sindirim sistemi ve sistemik enfeksiyonlar
Sulfamethoxazole (SMX)		253.3	-0.88	5.7	Solunum yolu enfeksiyonları, Ürogenital enfeksiyonlar, Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

Antibiyotiklerden ERY ve SMZ bileşikleri Sigma'dan temin edilirken, AZI, SMX, TMP, CTC, CIPRO, CLAR, OXY, DOXY bileşikleri Fluka'dan temin edilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan antibiyotik standartlar

HPLC saflığında metanol, asetonitril, hidroklorik asit (%37), formik asit (%98), Na₂EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt solution), Merck'den temin

edilmiştir. 1.2 µm gözenek çapına sahip glass fiber filtre Whatman'dan, 0.45 µm nylon membran filtre Sartorius'dan temin edilmiştir (Şekil 3.3). Katı faz ekstraksiyonu için kullanılan Oasis HLB (Hydrophilic Lypophilic) kartuşu (60 mg, 3 mL) Waters Corporation'dan temin edilmiştir (Şekil 3.4). Yüksek saflıkta azot gazı nitrojen jeneratöründen elde edilmiştir (Peak Scientific).



Şekil 3.3. Atıksu örneklerinin ön işleme için kullanılan filtreler



Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan Oasis HLB kartuşu

Farmasötik bileşiklerin konsantrasyonu ve matriks etkisini azaltmak için katı faz ekstraksiyon (solid phase extraction, SPE) sistemi kullanılmıştır. J.T. Baker marka 24 port vakum manifoldu içeren SPE düzeneği Şekil 3.5'te görülmektedir.



Şekil 3.5. SPE düzenegi (J.T. Baker)

Farmasötik bileşiklerinin kantitatif analizleri Agilent marka sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektör (liquid chromatography/mass spectrometry, LS/MS) sistemi (Şekil 3.6) ve LC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.6. Sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektörü (Agilent)

3.1.2. Atıksu Örnekleri

Konya'da faaliyet gösteren 25 devlet hastanesi, 10 özel hastane, 1 doğum evi hastanesi, 44 acil yardım istasyonu, 5 AÇSAP merkezi, 3 ağız ve diş sağlığı merkezi, 188 aile sağlığı merkezi, 12 özel ve 17 resmi diyaliz merkezi, 26 ecza deposu, 713 eczane, 1 gençlik danışma ve sağlık merkezi, 1 hemoglobinopati tanı merkezi, 8 ilkyardım eğitim merkezi, 5 bakteriyoloji laboratuvarı, 3 biyokimya laboratuvarı, 3 FTR laboratuvarı, 2 patoloji laboratuvarı, 9 radyoloji laboratuvarı, 1 radyoterapi laboratuvarı, 1

merkez laboratuvar, 127 diş hekimi muayenehanesi, 42 doktor muayenehanesi, 4 müşterek muayenehane, 4 özel akupunktur muayenehanesi, 162 optisyenlik müessesesi, 1 özel ambulans servisi, 9 özel dal merkezi, 5 özel diş polikliniği, 54 özel diş protez laboratuvarı, 3 özel poliklinik, 6 özel tıp merkezi, 250 sağlık evi, 31 sağlık grup başkanlığı, 9 sağlık kabini, 6 semt polikliniği, 1 üreme sağlığı eğitim merkezi, 6 verem savaş dispanseri olmak üzere toplam 1798 sağlık kuruluğu faaliyet göstermektedir. Bu sağlık kuruluşlarından 276 tanesi Karatay, 276 tanesi Meram ve 397 tanesi Selçuklu ilçesinde bulunmaktadır (Konya İl Sağlık Müdürlüğu, 2014).

Çizelge 3.2’de Konya merkezde bulunan hastanelerin türü, ismi, bulunduğu ilçe ve yatak kapasiteleri verilmiştir. Selçuklu ilçesinde 5 devlet hastanesi, 5 özel hastane, Meram ilçesinde 3 devlet hastanesi, 4 özel hastane, Karatay ilçesinde ise 1 özel hastane olmak üzere toplam 18 hastane bulunmaktadır. Konya’da faaliyet gösteren en büyük hastane 1298 yatak kapasitesi ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hastanesidir. Araştırmada incelenecek hastanelerin tamamında hedef bileşikleri kullanan hasta grupları bulunmaktadır.

Çizelge 3.2. Konya merkezdeki hastaneler ve yatak kapasiteleri (<http://www.mevka.org.tr>)

No	Hastane türü	Hastane adı	Bulunduğu ilçe	Yatak kapasitesi
1	Devlet hastanesi	Beyhekim Devlet Hastanesi	Selçuklu	420
2	Devlet hastanesi	Konya Numune Hastanesi	Selçuklu	600
3	Devlet hastanesi	Başkent Ün. Konya Uygulama Ve Araştırma Merkezi	Selçuklu	194
4	Devlet hastanesi	Selçuk Ün. Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesi	Selçuklu	903
5	Devlet hastanesi	Dr. Faruk Sükan Doğum Ve Çocuk Hastanesi	Selçuklu	376
6	Özel hastane	Özel Büyükşehir Hastanesi	Selçuklu	75
7	Özel hastane	Özel Konya Farabi Hastanesi	Selçuklu	103
8	Özel hastane	Özel Selçuklu Hastanesi	Selçuklu	27
9	Devlet hastanesi	Mevlana Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi	Meram	74
10	Devlet hastanesi	Necmettin Erbakan Ün. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi	Meram	1298
11	Devlet hastanesi	Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi	Meram	1040
12	Özel hastane	Özel Akademi Hastanesi	Meram	47
13	Özel hastane	Özel Konya Anıt Hastanesi	Meram	
14	Özel hastane	Özel Medline Konya Hastanesi	Meram	82
15	Özel hastane	Özel Türkiye Kızılay Derneği Ticaret Borsası Hastanesi	Meram	45
16	Özel hastane	Özel Konya Hospital Hastanesi	Karatay	38
17	Özel hastane	Özel Konyagöz Hastanesi	Selçuklu	
18	Özel hastane	Özel Medicana Hastanesi	Selçuklu	201
Toplam				5523

Çizelge 3.2’de verilen hastanelerden kaynaklanan atıksular belediye kanalizasyon sistemine deşarj edilmektedir. Konya Su Kanalizasyon İdaresi (KOSKİ) ile yapılan görüşmelerde kanalizasyon sistemine deşarj edilen hastane atıksularının evsel atıksu olarak değerlendirildiği, gerek debisi ve gerekse de niteliği açısından herhangi bir bilgilerinin bulunmadığı tespit edilmiştir.

Konya ilimizde merkezde, 8 Devlet (3’ü Üniversite Hastanesi) ve 10 Özel olmak üzere toplam 18 Hastane bulunmaktadır. Devlet Hastanelerinde 4905 ve özel hastanelerde 618 yatak bulunmakta olup toplam yatak sayısı 5384’tür.

Tüm yatakların dolu olduğu düşünülecek olursa, hastanelerden kaynaklanan atıksu debisi hesabı:

Yatak başına oluşan atıksu debisi: 660-1500 L/gün (Tipik 1000 L/gün) (Metcalf and Eddy, Fouth Edition)

$$1000 \text{ L/gün.yatak} \times 5523 \text{ yatak} \times (1 \text{ m}^3 / 1000 \text{ L}) = 5523 \text{ m}^3/\text{gün}$$

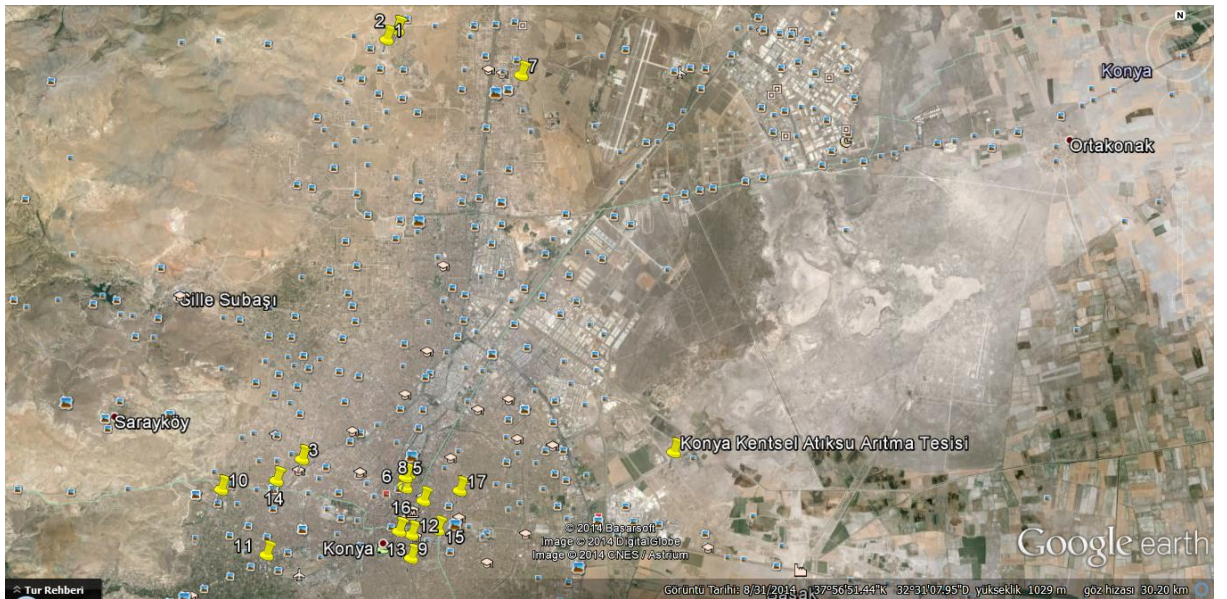
$$\text{KOSKİ Atıksu Arıtma Tesisi Debisi: } 170.000 \text{ m}^3/\text{gün}$$

$$\text{Endüstriyel Atıksu debisi: } 170.000 \times \%6 = 10200 \text{ m}^3/\text{gün}$$

$$170.000 - 10200 = 159800 \text{ m}^3/\text{gün}$$

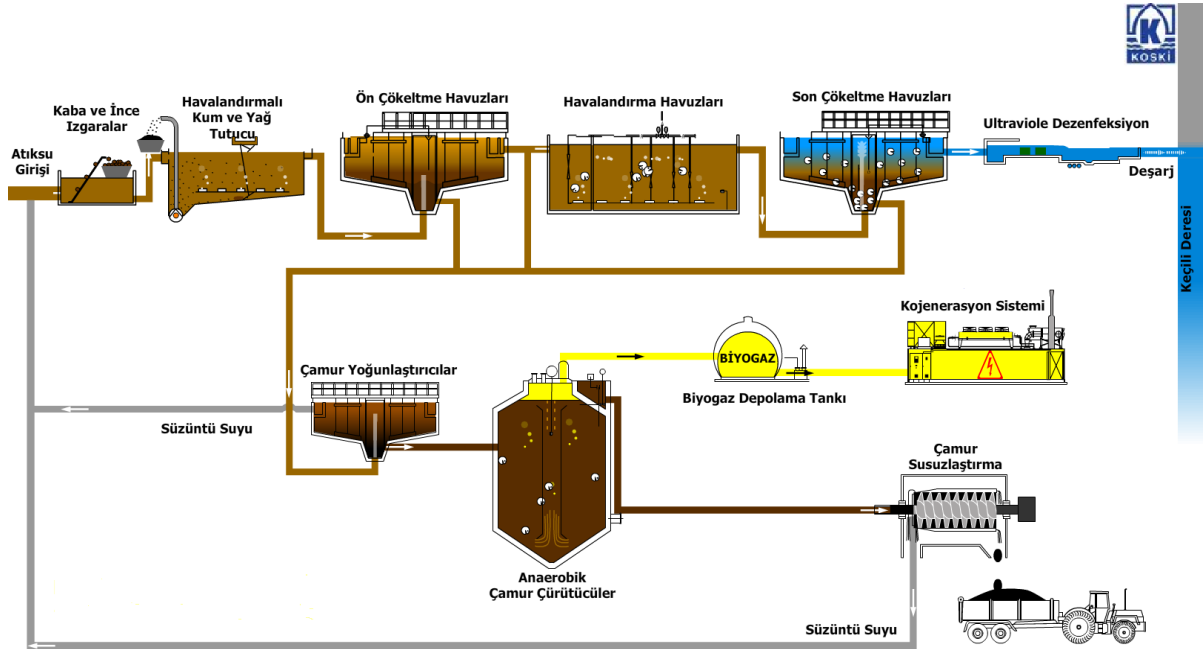
$$(5523 / 159800) \times 100 = 3,46$$

Hastanelerden kaynaklanan atıksular, toplam atıksu debisinin **%3,46**’sını oluşurmaktadır. Fakat hastane atıksuları ile ilgili herhangi bir düzenleme bulunmamaktadır.



Şekil 3.7. Hastaneler ve Atıksu Arıtma Tesisinin harita üzerinde gösterimi

2009 yılı içerisinde işletmeye alınan atıksu arıtma tesisi için yapılan fizibilite çalışması sonucuna göre en uygun sistem olan klasik aktif çamur sistemi seçilmiştir. Sistem, biyolojik bir arıtma olup atıksuların içerdikleri organik maddelerin aerobik bir ortamda biyokimyasal yollarla ayrışması ve kararlı son ürünlere dönüşümü esasına dayanmaktadır. Konya kentsel atıksu arıtma tesisi akım şeması Şekil 3.8’de verilmiştir.



Şekil 3.8. Konya atıksu arıtma tesisi akım şeması (KOSKİ, 2015)

Tesis giriş yapısı, pompa istasyonu, kaba ve ince ızgara, havalandırılmalı kum ve yağ tutucular, ön çökeltme tankları, havalandırma tankları, son çökeltme tankları, çamur ön yoğunlaştırıcılar, anaerobik çürütücüler, çamur son yoğunlaştırıcılar, stabilize çamurun mekanik susuzlaştırılması, ultraviyole ile dezenfeksiyon sistemi ünitelerinden oluşmaktadır.

Konya atıksu arıtma tesisi tasarım kriterleri BOİ₅ için 320 mg/L, AKM için 295 mg/L, Toplam Kjeldahl Azotu 50 mg/L, Toplam Fosfor 15 mg/L, yağ-gres 150 mg/L olarak alınmıştır. 2015 ve 2030 yılları için deşarj kriterleri AKM<20 mg/L, BOİ₅<20 mg/L, KOİ<90 mg/L, pH 6-9, TN<10 mg/l, TP<1 mg/L'dir. Dört adet çamur yoğunlaştırma ünitesi bulunan tesiste çamur yoğunlaştırıcı çıkışında çamur katı madde oranı %6'dır. Yoğunlaştırılmış ön çöktürme çamuru ve biyolojik çamurun çürütülmesi amacıyla dört adet anaerobik (mezofilik) çamur çürütücü dizayn edilmiştir. Betonarme tanklar mekanik karıştırma sistemine sahip olup, alt ve üst konik ile silindirik ana gövdeden oluşmaktadır. Çürütme prosesinde elde edilen biyogaz, gaz motorunda yakılarak çürütücünün ısıtılması için gerekli ısı ve elektrik enerjisini sağlamaktadır.

Çamur susuzlaştırma amacıyla, paralel çalışan dört adet santrifüj dekantör tesis edilmiştir. Polielektrolit ile şartlandırma sonrası, stabilize olmuş çamur %27 katı madde oranında susuzlaştırılmaktadır (Konya Büyükşehir Belediyesi, 2010). Arıtılmış atıksular Ana Tahliye Kanalı vasıtasıyla Tuz Gölü'ne deşarj edilmektedir.

Arıtma tesisi çıkış suyunun yeniden kullanımı amacı ile ileri arıtmadan sonra yeşil alan (parklar, mezarlık alanları, refüj gibi) sulaması için kullanılması planlanmıştır. Pilot tesis işletme verileri kullanılarak 3600 m³'gün'lük bir kapasite ile 2012 yılında birinci aşama ileri arıtım ünitesi inşa edilmiştir. İleri arıtım ünitesi koagülasyon-basınçlı kum filtresi, ön klorlama, son klorlama ve UV dezenfeksiyon ünitelerinden oluşmaktadır. İleri arıtım ünitesinden geçen su geri kazanılmış su depolama tankında depolanarak mor şebekeye verilmekte ve yeşil alan sulaması için kullanılmaktadır.

Çalışmada Çizelge 3.2'de verilen 16 hastanenin kanalizasyona deşarj noktalarından, bu atıksuların deşarj edildiği ve kentsel atıksular ile arıtıldığı Şekil 3.8'de verilen arıtma tesisi atıksu giriş ve atıksu deşarj noktasından ve ileri arıtım (mor şebeke) ünitesi çıkışından atıksu örnekleri alınmıştır. Hastane atıksuları 2 saatlik kompozit numune, arıtma tesisi giriş ve çıkış atıksuları ise 24 saatlik kompozit numune olarak alınmıştır. İleri arıtım ünitesi (mor şebeke) çıkışından anlık atıksu numunesi alınmıştır. Numuneler safsu ile yıkanmış 1 L'lik amber cam şişeler içerisine alınmıştır. Alınan atıksu örnekleri numune taşıma çantası içerisinde laboratuvar ortamına taşınmış ve analize kadar -18°C'de muhafaza edilmiştir. Hastane atıksularından atıksu örnekleri Ağustos ayında alınmıştır. Kentsel atıksu arıtma tesisi giriş, çıkış ve mor şebeke hattından Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında olmak üzere üç örnekleme gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.9. Hastanelerden atıksu örneklerinin alınması

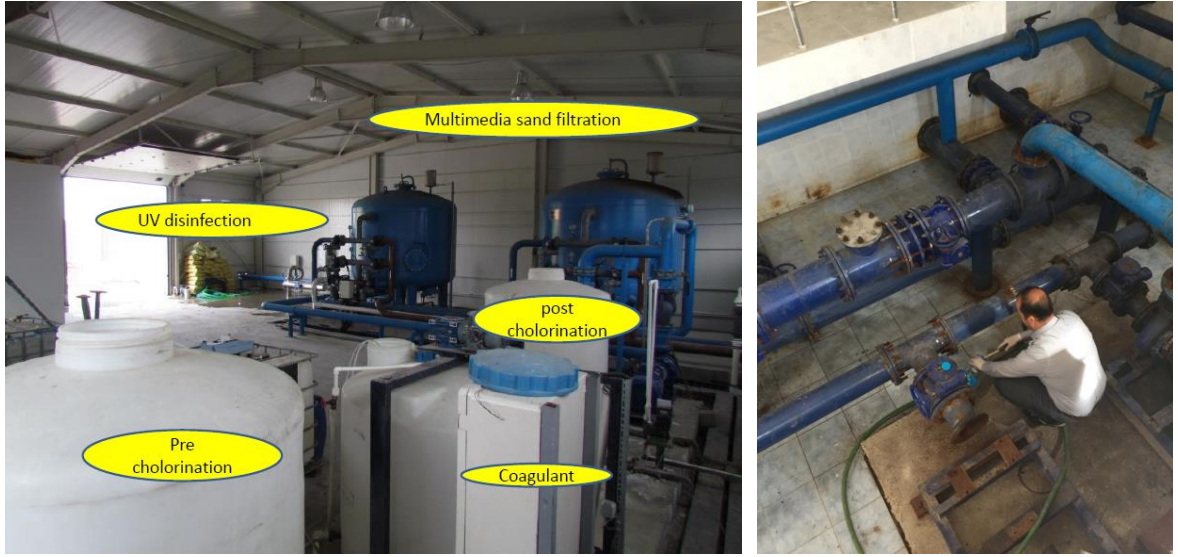


(a)

(b)

Şekil 3.10. Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesis giriş (a) ve çıkışından (b) atıksu örneklerinin alınması

Şekil 3.11’de Konya kentsel atıksu arıtma tesisi ileri arıtım ünitesi ve mor şebeke suyu örnekleme noktası görülmektedir.



Şekil 3.11. Konya kentsel atıksu arıtma tesisi ileri arıtım ünitesi ve mor şebeke suyu örnekleme noktası

3.2. Metod

3.2.1. Standart ve Kimyasallar

CIPRO % 0.2 HCl içeren metanol/asetonitril (17.5/7.5, v/v) karışımında çözülürken, TMP ve CTC bileşikleri metanol/asetonitril (1/1, v/v) karışımında, diğer kalan bileşikler ise metanol içerisinde çözülerek stok solüsyonlar elde edilmiştir. Her bir stok solüsyon ağırlık esas alınarak 1 mg/mL konsantrasyonunda çözücü solvent içerisinde hazırlanmıştır. Hazırlanan stok solüsyonlar kullanımlarına kadar -20°C’de amber vialler içerisinde, karanlık ortamda saklanmıştır. Antibiyotik bileşiklerinin stok solüsyonları her 3 ayda bir hazırlanarak kullanılmıştır. Antibiyotik bileşik gruplarını içeren mix standart solüsyonu metanol/su (50/50, v/v) içerisinde hazırlanmıştır.

3.2.2. Ekstraksiyon Çalışması

Atıksu örneklerinde antibiyotik bileşiklerin tespiti için kullanılacak analitik prosedür EPA Method 1694 (US EPA, 2007) esas alınarak bazı modifikasyonlar ile geliştirilmiştir.

Ekstraksiyon metodunun şartlarını optimize etmek için Oasis HLB (60 mg, 3 mL) kartuşu farklı şartlarda çalışılmıştır. Hedef antibiyotik bileşiklerin yüksek geri kazanım verimini belirlemek için saf su içerisine farklı konsantrasyonlarda spike edilmiştir. Numune pH'sının ekstraksiyon üzerine etkisini tespit etmek için numunelerin bir kısmının pH ayarı yapılmadan, bir kısmının ise pH değeri HCl ile 2,5'a ayarlanarak çalışılmıştır. pH ayarı yapılmamış numuneler için Oasis HLB SPE kartuşu 5 mL metanol ve 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılırken, pH'sı 2.5 olan numuneler için SPE kartuşu 5 mL metanol ve pH'sı 2,5 olan 5 mL saf su ile şartlandırılmıştır. Spike bileşikleri içeren numuneler yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızından kartuş içerisindeki kalıntı EDTA'nın giderilmesi için yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 2x4 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (10/90, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar içerisinde antibiyotik bileşikleri için yüksek geri kazanım veriminin elde edildiği yöntem atıksu numunelerinin analizi ve geri kazanım deneyleri için kullanılmıştır.

3.2.3. Atıksu Örneklerinin Ön İşlemi ve Ekstraksiyonu

Hastane atıksuları, arıtma tesisi giriş ve çıkış atıksuları için aynı yöntem kullanılmıştır. Oda sıcaklığına getirilen atıksu örnekleri 1,2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtreden süzildükten sonra 0,45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtreden geçirilmiştir.

Na₂EDTA su içerisinde bulunan katyonlara farmasötik bileşiklerin bağlanmasını azaltmakta ve böylece bazı farmasötik bileşiklerinin ekstraksiyon geri kazanımını iyileştirmektedir (López-Serna ve diğ., 2011). Bu nedenle ekstraksiyondan önce tüm atıksu numunelere 0,1 M konsantrasyonundaki Na₂EDTA solüsyonundan nihai konsantrasyonu %0,1 (g solute/g solution, m/v) olacak şekilde eklenmiştir.

Su örneklerinin ön ekstraksiyonu SPE sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Bulanık olan ekstraktlar kantitatif analiz esnasında kromatografik problemlerden kaçınmak için 0,22 µm gözenek çapına sahip PTFE şırınga filtreden geçirilmiştir. PTFE'nin polar

bileşiklere karşı inört olduğu bilinmektedir. Literatür çalışmalarında spike solusyondan gelen ekstraktın filtreden geçirilen ve geçirilmeyen denemelerinde bileşiklerin geri kazanım değerlerinde önemli bir değişim olmadığı görülmüştür.

3.2.4. Validasyon Çalışması

Atıksu örneklerinin ekstraksiyonu için kullanılan metodun doğruluğu ve tekrarlanabilirliği su içerisine farklı konsantrasyonlarda farmasötik bileşiklerin spike yapılması ile çalışılmıştır. Bunun için öncelikle saf su ile fortifikasyon deneyleri gerçekleştirilmiş ve sonrasında matris etkisi incelenmiştir. 100'er mL atıksu arıtma tesisi giriş suyu ve hastanelerin kanalizasyona deşarj noktalarından alınan atıksulardan ve 200 mL atıksu arıtma tesisi çıkış suyundan alınarak içerisine farklı konsantrasyonlarda antibiyotik bileşikleri spike yapılmıştır. Hazırlanan su örneklerinin ön temizleme işlemleri gerçekleştirildikten sonra ekstrasyon işlemleri gerçekleştirilmiş ve LC/MS sistemi ile hedef bileşiklerin kantifikasyonları gerçekleştirilmiştir. Ayrıca spike yapılmamış saf su örnekleri kullanılarak metot blank analizleri gerçekleştirilmiştir. Bütün deneyler 3 tekrar olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada incelenen farmasötik bileşiklerine ait dedeksiyon limiti (limit of detection, LOD) ve kantifikasyon limiti (limit of quantification, LOQ) değerleri hesaplanmıştır.

LOD değerleri analizleri yapılan bileşiklerin seyreltilmiş standart solusyonlarının enjeksiyonları sonucunda tespit edilmiştir. LC/MS sisteminde cihazın optimum çalışma şartları belirlendikten sonra enjekte edilen doğrusal cevap aralığındaki standart çözeltide her bir bileşiğe ait S/N oranları software programı vasıtasıyla tespit edilmiştir. S/N oranı 3'e karşılık gelen standart çözelti konsantrasyonu dedeksiyon limiti, S/N oranı 10'a karşılık gelen standart çözelti konsantrasyonu kantifikasyon limitini tanımlamaktadır. LOD ve LOQ değerleri aşağıdaki Eşitlik (3.1) ve Eşitlik (3.2) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{LOD} = \frac{3 \times \text{standart çözelti konsantrasyonu}}{\text{S/N oranı}} \quad \text{Eşitlik (3.1)}$$

$$\text{LOQ} = \frac{10 \times \text{standart çözelti konsantrasyonu}}{\text{S/N oranı}} \quad \text{Eşitlik (3.2)}$$

Çalışmalar sonucunda hedef bileşiklere ait geri kazanım (%) değerleri ve tekrarlanan analiz sonuçlarından relatif standart sapma (% RSD) değerleri hesaplanmıştır. Bir analizde elde edilen sonuçların birbirine yakınlığı veya ortalama değerle herhangi bir değer arasındaki fark kesinlik, analitik yoldan bulunabilecek en güvenilir değerle doğru değer veya doğru kabul edilebilir değer arasındaki fark ise doğruluk olarak tanımlanmaktadır. Kesinlik bir metoda veya cihaza has bir özellik olup kesinliği yüksek olan sonuçların doğruluk değerleri de yüksektir. Yapılan bir analizin kesinliği verilmezse analiz kantitatif bir anlam taşımaz. Kesinlik standart sapma, bağıl standart sapma, varyans, varyasyon katsayısı, yayılma gibi değerlerle hesaplanabileceği gibi bunlardan yararlanılarak hesaplanan tekrarlanabilirlik ve uyarlık kesinlik ölçüleri ile de tespit edilebilir. Her bir bileşik için metodun ve analiz işlemlerinin kesinliği tekrarlanan ölçüm sonuçlarının %RSD (Relatif Standart Sapma) değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir. %RSD değerleri Eşitlik (3.3) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \quad \text{Eşitlik (3.3)}$$

Burada; %RSD Relatif Standart Sapma, SD Standart Sapma, \bar{X} Ortalama değer'dir.

Eklene standart geri kazanımı verimleri Eşitlik (3.4) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$EE (\%) = \frac{S}{S_0} \times 100 \quad \text{Eşitlik (3.4)}$$

Burada; EE: geri kazanım verimi (%), S_0 ekstraksiyon önce suya eklene standart konsantrasyonu (ng/L), S geri kazanılan standart konsantrasyonu (ng/L)'dur.

3.2.5. Yüksel Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi (HPLC-MS) ve LC-MS/MS Analizi

Antibiyotik hedef bileşiklerin kantitatif analizleri Yüksel Performanslı Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi (High Performance Liquid Chromatography–Mass

Spectrometry, HPLC-MS) sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Analitlerin ayrılması Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3,0x100 mm, 2,7 µm) kolon ile donatılmış Agilent 1260 HPLC sistemi ile gerçekleştirilmiştir. HPLC-MS sistemi pozitif ve negatif iyon modunda elektro sprey iyonizasyon (ESI) ile işletilmiştir.

Öncelikle 10 ng/µL konsantrasyonunda hazırlanan her bileşiğe ait standart scan modda çalışılarak protonlanmış ürün iyonu $[M+H]^+$ tespit ve kantifikasyon için belirlenmiştir. Bunun için kullanılan ikili taşıyıcı faz taşıyıcı faz A (%0,5 formik asit ve 2 mM amonyum format içeren su) ve taşıyıcı faz B (methanol)'den oluşmaktadır. Başlangıç taşıyıcı faz oranı %90 (A): %10 (B) olup 1 dak boyunca bu oranda tutulmuştur. Sonra taşıyıcı faz B lineer olarak 3 dak içinde %30'a, 8 dak içinde %70'e, 2 dak içinde %95'e çıkıyor ve 2 dak bu oranda tutulmuştur. Başlangıç taşıyıcı faz şartlarına tekrar dönülerek, gelecek injeksiyondan önce 4 dak bu şartlarda çalışma gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı faz akış hızı 0.5 mL/dak, kolon sıcaklığı 35°C ve injeksiyon hacmi 2 µL'dir. Daha sonra her bileşik grubu için 10 ng/µL konsantrasyonunda mix standartlar hazırlanarak taşıyıcı faz türü, oranı, akış hızı değiştirilerek en iyi ayrılma ve pik oluşumunu sağlayacak şekilde çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Antibiyotik grubunda incelenen hedef bileşikler için taşıyıcı faz olarak;

A: %0.5 formik asit ve 2 mM amonyum format içeren su, B: methanol,

A: %0.1 formik asit ve 5 mM amonyum format içeren su, B: methanol,

A: %0.1 formik asit ve 5 mM amonyum format içeren su, B: asetonitril/su (95/5, v/v),

A: %0.015 formik asit ve 2 mM amonyum format içeren su, B: asetonitril/su (95/5, v/v),

A: %0.5 formik asit ve 2 mM amonyum format içeren su, B: asetonitril/su (95/5, v/v),

A: %0.1 formik asit içeren su, B: %0.1 formik asit içeren asetonitril,

A: %0.1 formik asit içeren su, B: methanol,

A: 10 mM amonyum asetat içeren su, B: methanol, karışımları kullanılmıştır. Akış hızı olarak 0.3-0.6 mL/dak aralığında akış hızları denenmiştir. Ayrıca farklı gradient akış hızları ile çalışılmıştır. Enjeksiyon hacmi için 1-5 µL aralığı çalışılmıştır.

Atıksu örneklerinde antibiyotiklerin tespitinde kullanılan LC-MS/MS parametreleri Çizelge 3.3'te verilmiştir. Hastanelerden ve atıksu arıtma tesisinden alınan örneklerin analizleri Agilent LC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Kolon olarak Agilent Poroshell 120 ECE -C18 (3.0 X 100 mm, 2.7 µm) kullanılmıştır. Kolon sıcaklığı 35°C ve akış hızı 0,6 mL/dk'dır. Mobil faz olarak A: % 0,1 formik asit ve 5mM amonyum asetat (su içinde), B: Methanol kullanılmıştır.

Çizelge 3.3. Antibiyotiklerin tespitinde kullanılan LC-MS/MS parametreleri

Zaman, dk	A (mobil Faz), %	B (mobil Faz), %	MS parametreleri
0	90	10	
1	90	10	
4	70	30	
12	30	70	
14	5	95	
16	5	95	
16,1	90	10	
20	90	10	
			Ionization mode: ESI
			Polarity : Positive /Negative
			Gaz sıcaklığı: 250°C
			Gas akışı : 8 L/dk
			Nebulizer Pres: 35 psi
			Sheath Gas Flow:10 psi
			Sheath Gas Heater: 300 °C
			Capillary (Positive): 2000 V
			Capillary (Negative): 2500 V

3.2.6. Fizikokimyasal Analizler

Atıksu ve çamur örneklerinin pH, elektriksel iletkenlik, KOİ, TOK, AKM içeriği Standart Metotlara göre (APHA, 1992) gerçekleştirilmiştir.

Atıksu örneklerinin pH ve Eİ ölçümleri Hach marka portatif pH ve Eİ ölçüm cihazı ile atıksu örnekleri alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.12. Atıksu örneklerinin pH ve EC ölçümleri

AKM analizi: Whatman 1.2 μm çapındaki filtreden 100 mL saf su geçirilir. Filtre kağıdı etüvde 105°C' de 1 saat kurutulduktan sonra desikatörde sabit tartıma getirilir (M_1). 50 mL numune filtreden süzöldükten sonra filtre kağıdı etüvde 105°C' de 1 saat kurutulduktan sonra desikatörde sabit tartıma getirilir (M_2).

$$AKM \text{ (mg/L)} = \frac{(M_2 - M_1)}{50 \text{ mL numune}} \times 1000 \quad (\text{Eşitlik 3.5})$$

M_2 =Filtre kağıdı+kurutulmuş katı ağırlığı, mg

M_1 =Filtre kağıdı ağırlığı, mg



Şekil 3.13. TOK cihazı

AKM ve TOK ölçümleri Standart Metotlara göre (APHA, 1992) gerçekleştirilmiştir. TOK ölçümleri Analytic marka TOK ölçüm cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

KOİ analizi: Whatman 1.2 µm çapındaki filtreden süzülen 3 mL numune KOİ kitlerine konarak termostata konur ve 2 saat kaynatılır. Termostattan çıkarıldıktan sonra 10 dk beklenir, hafifçe çalkalanır ve 30 dk daha beklendikten sonra spektrofotometrede okumalar gerçekleştirilir. KOİ analizleri WTW marka spektrofotometre ile hazır kitler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.14. Spektrofotometre

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Farmasötik Bileşiklerin İçin Tespit Edilen m/z Değerleri

10 ng/μL konsantrasyonunda hazırlanan her bileşiğe ait standart HPLC-MS sistemine scan modda enjekte edilerek protonlanmış ürün iyonu $[M+H]^+$ tespit edilmiştir. Çizelge 4.1'de LC-MS ve LC-MS/MS'te tespit edilen m/z değerleri verilmiştir. Ek-2'de scan modda enjekte edilen farmasötik bileşiklere ait MS spekturumlar verilmiştir.

Çizelge 4.1. LC-MS'te tespit edilen antibiyotiklerin m/z değerleri

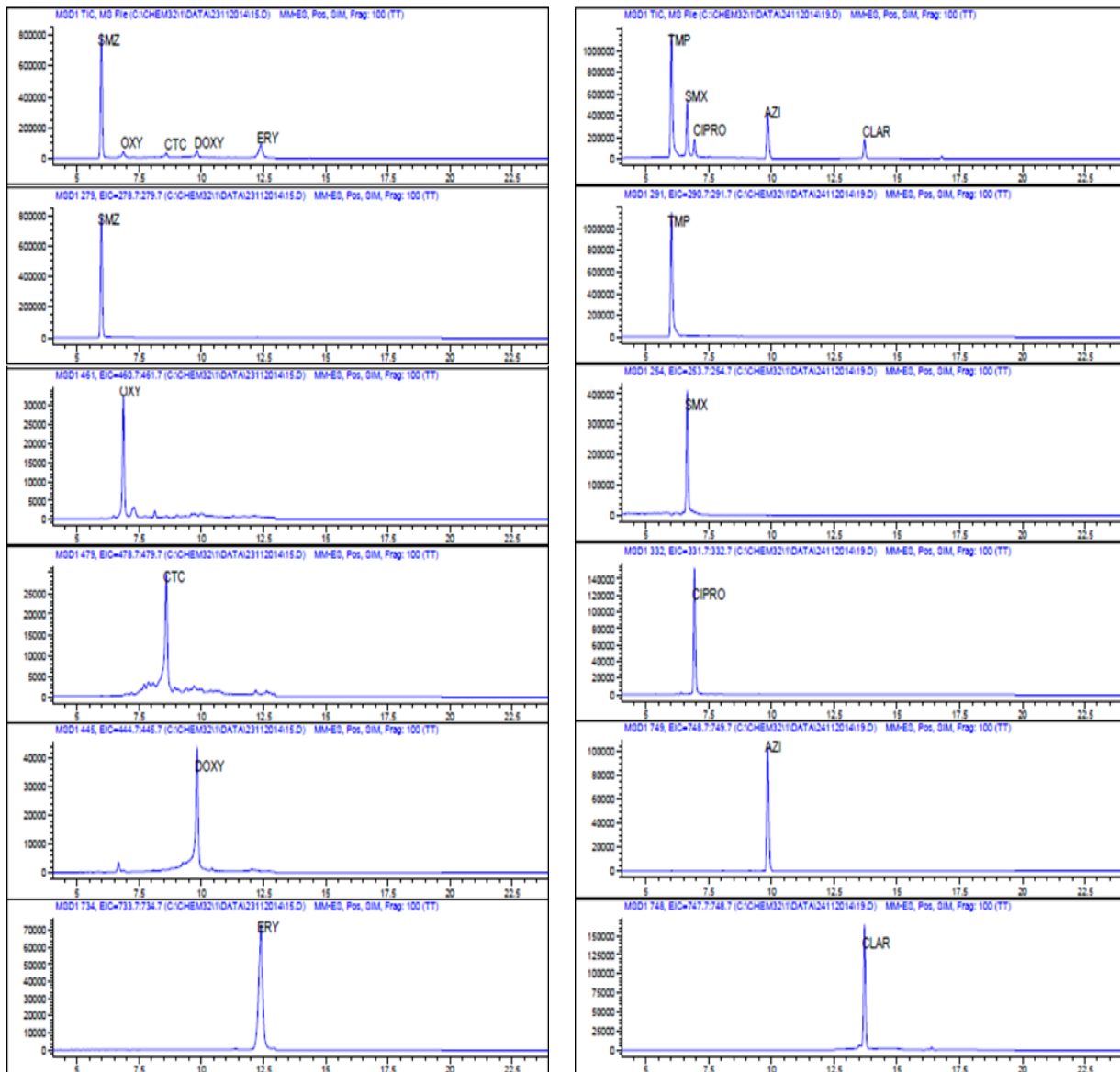
Bileşik	m/z değerleri (LC-MS)	m/z değerleri (LC-MS/MS)
AZI	749, 375 $[M+H]^+$	749.5, 158.1 $[M+H]^+$
ERY	734, 481 $[M+H]^+$	734.5, 576.4 $[M+H]^+$
SMX	254, 156 $[M+H]^+$	254.1, 156 $[M+H]^+$
TMP	291, 279 $[M+H]^+$	291.1, 261.1 $[M+H]^+$
CTC	479, 413 $[M+H]^+$	479.1, 444.1 $[M+H]^+$
CIPRO	332, 314 $[M+H]^+$	332.1, 314.1 $[M+H]^+$
CLAR	748, 590 $[M+H]^+$	748.5, 590.4 $[M+H]^+$
OXY	461, 388 $[M+H]^+$	461.2, 443.1 $[M+H]^+$
SMZ	279 $[M+H]^+$	279.1, 186 $[M+H]^+$
DOXY	445, 428 $[M+H]^+$	445.2, 428.1 $[M+H]^+$

4.2. Tespit Edilen Optimum Kromatografi Şartları

Antibiyotik bileşikler için en uygun taşıyıcı faz A: % 0.1 formik asit ve 5 mM amonyum format içeren su, B: metanol kullanımı ile elde edilmiştir. En uygun taşıyıcı faz akış hızı 0.6 mL/dak olarak tespit edilmiştir. Başlangıç taşıyıcı faz oranı %90 (A): %10 (B) olup 1 dak boyunca bu oranda tutulmuştur. Sonra taşıyıcı faz B lineer olarak 3 dak içinde %30'a, 8 dak içinde %70'e, 2 dak içinde %95'e çıkartılmış ve 2 dak bu oranda tutulmuştur. Başlangıç taşıyıcı faz şartlarına tekrar dönülerek, gelecek enjeksiyondan önce 4 dak bu şartlarda çalışma gerçekleştirilmiştir. Kolon sıcaklığı 35°C ve enjeksiyon hacmi 2 μL'dir. Çizelge 4.2'de antibiyotik bileşikleri için optimum HPLC-MS şartlarında kolondan çıkış süreleri görülmektedir. Şekil 4.1'de ise optimum HPLC-MS şartlarında antibiyotik bileşikleri standart kromatogramı yer almaktadır.

Çizelge 4.2. Antibiyotikler için optimum HPLC-MS şartlarında kolondan çıkış süreleri

Pik no	Bileşik adı	RT
1	SMZ	6.007
2	TMP	6.028
3	SMX	6.659
4	OXY	6.870
5	CIPRO	6.943
6	CTC	8.594
7	DOXY	9.821
8	AZI	9.862
9	ERY	12.393
10	CLAR	13.734



Şekil 4.1. Optimum HPLC-MS şartlarında antibiyotik bileşikleri standart kromatogramı (10 ng/μL)

4.3. Farmasötik Bileşikler İçin HPLC-MS ve LC-MS/MS Sistemine Ait Tespit Edilen Analitik Parametreler

Çizelge 4.3'te antibiyotik bileşikleri için HPLC-MS ve LC-MS/MS sistemi ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirliğine ait sonuçlar görülmektedir. Çalışılan bileşikler için LC-MS sisteminde LOD değerlerinin 0.001 ng/L ile 0.074 ng/L aralığında, LOQ değerlerinin 0.005 ng/L ile 0.247 ng/L aralığında tespit edildiği görülmektedir. Doğrusal cevap aralığı OXY ve SMZ bileşikleri için 0.005-10 ng/ μ L aralığında tespit edilirken, diğer bileşikler için 0.0001-10 ng/ μ L aralığında elde edilmiştir. R^2 değerlerinin 0.9922-0.9999 aralığında, tekrarlanabilirlik değerlerinin %1.52 ile %9.12 aralığında değiştiği görülmektedir.

Çizelge 4.3. Antibiyotik bileşikleri için HPLC-MS sistemleri ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri

Cihaz	Bileşik adı	LOD	LOQ	Doğrusal cevap aralığı	R^2	Tekrarlanabilirlik (RSD) n=6
		ng/L	ng/L	ng/ μ L		%
LC-MS	TMP	0.008	0.028	0.0001-10	0.9941	2.79
	SMX	0.017	0.059	0.0001-10	0.9966	9.12
	OXY	0.041	0.139	0.0005-10	0.9995	1.66
	CIPRO	0.004	0.013	0.0001-10	0.9999	2.27
	CTC	0.046	0.156	0.0001-10	0.9969	1.66
	DOXY	0.022	0.076	0.0001-10	0.9986	6.03
	AZI	0.015	0.051	0.0001-10	0.9999	4.65
	ERY	0.001	0.005	0.0001-10	0.9995	1.52
	SMZ	0.074	0.247	0.0005-10	0.9922	2.40
	CLAR	0.004	0.015	0.0001-10	0.9999	2.80

Çizelge 4.4' te antibiyotik bileşikleri için LC-MS/MS sistemi ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerliğe ait sonuçlar görülmektedir. LOD değerlerinin 0.0007-0.173 μ g/L, LOQ değerlerinin 0.002-0,578 μ g/L aralığında tespit edildiği görülmektedir. Doğrusal cevap aralığı TMP, SMX, CIPRO için 2-100 μ g/L, CTC ve CLAR için 2-200 μ g/L, AZI ve OXY için 2-300 μ g/L, ERY, DOXY, SMZ için 2-500 μ g/L olarak, R^2 değerleri ise 0.9928-0.9998 aralığında tespit edilmiştir.

Çizelge 4.4. Antibiyotik bileşikleri için LC-MS/MS sistemleri ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik değerleri

Cihaz	Bileşik adı	LOD	LOQ	Doğrusal cevap aralığı	R ²
		µg/L	µg/L	µg/L	
LC-MS/MS	TMP	0.004	0.003	2-100	0.9967
	SMX	0.060	0.201	2-100	0.9998
	OXY	0.173	0.578	2-300	0.9995
	CIPRO	0.003	0.009	2-100	0.9989
	CTC	0.019	0.064	2-200	0.9984
	DOXY	0.045	0.149	2-500	0.9989
	AZI	0.0009	0.003	2-300	0.9928
	ERY	0.001	0.003	2-500	0.9992
	SMZ	0.012	0.040	2-500	0.9974
	CLAR	0.0007	0.002	2-200	0.9939

Çizelge 4.5'te literatürde antibiyotik bileşikleri için elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri görülmektedir. LC-MS ve LC-MS/MS sistemleri ile elde edilen sonuçlar bizim elde ettiğimiz LOD ve LOQ değerleri ile mukayese edildiğinde daha düşük değerler elde ettiğimiz, tekrarlanabilirlik ve R² değerlerinin ise genelde bezer şekilde elde edildiği tablolardan da görülmektedir.

Çizelge 4.5. Antibiyotik bileşikleri için literatürde elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri

Bileşik adı	LOD ng/L	LOQ ng/L	Doğrusal cevap aralığı ng/L	R ²	Tekrarlanabilirlik (RSD) %	Bakılan Cihaz	Referans
AZI	2.58	8.59	100-500			LC-MS/MS	Grujić ve diğ., 2009
	0.2	0.8	20-20000	0.9998	4.1 (n=9)	LC-MS/MS	Rossmann ve diğ., 2014
CLAR	0.5	1.6	20-20000	0.9998	4.6 (n=9)	LC-MS/MS	Rossmann ve diğ., 2014
CTC	2.3	7.7	50-200		3.4-4.6 (n=5)	LC-MS	Dinh ve diğ., 2011
	3.5	9.5	020-4000	>0.9900		LC-MS/MS	Feng-Yang ve diğ., 2014
OXY	2.5	7.5	20-4000	>0.9900		LC-MS/MS	Feng-Yang ve diğ., 2014

Çizelge 4.5. (devamı). Antibiyotik bileşikleri için literatürde elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri

DOXY	8.06	26.88	100-500			LC-MS/MS	Grujić ve diğ., 2009
	8.8	29.2	20-20000	0.9994	15.3 (n=9)	LC-MS/MS	Rossmann ve diğ., 2014
	4	12	20-4000	>0.9900		LC-MS/MS	Feng-Yang ve diğ., 2014
SMX	1.24	4.13	100-500			LC-MS/MS	Grujić ve diğ., 2009
	0.6	2.0	50-200		1.0-1.7(n=5)	LC-MS	Dinh ve diğ., 2011
	5.1	17.1	20-20000	0.9994	5.2(n=9)	LC-MS/MS	Rossmann ve diğ., 2014
TMP	0.34	1.14	100-500			LC-MS/MS	Grujić ve diğ., 2009
	1.5	4.8	50-200		0.6-1.6 (n=5)	LC-MS	Dinh ve diğ., 2011
	3.1	10.2	20-20000	0.9984	4.0 (n=9)	LC-MS/MS	Rossmann ve diğ., 2014
CIPRO	1.0	3.3	50-200		2.2-3.7 (n=5)	LC-MS	Dinh ve diğ., 2011
	13.5	45.0	20-20000	0.9980	7.4 (n=9)	LC-MS/MS	Rossmann ve diğ., 2014
	30	90	250-3000	0.9990		LC-MS/MS	Dorival-García ve diğ., 2013a
	3.5	12	20-4000	>0.9900		LC-MS/MS	Feng-Yang ve diğ., 2014
ERY	4	13	20-5000	0.9980		LC-MS	Dinh ve diğ., 2009
	1.65	5.48	100-500			LC-MS/MS	Grujić ve diğ., 2009
	1.5	4.8	50-200		0.7-2.9 (n=5)	LC-MS	Dinh ve diğ., 2011
	3	9.5	20-4000	>0.9900		LC-MS/MS	Feng-Yang ve diğ., 2014
SMZ	1.4	4.7	50-200		2.4-3.69 (n=5)	LC-MS	Dinh ve diğ., 2011
	2.5	8	20-4000	>0.9900		LC-MS/MS	Feng-Yang ve diğ., 2014

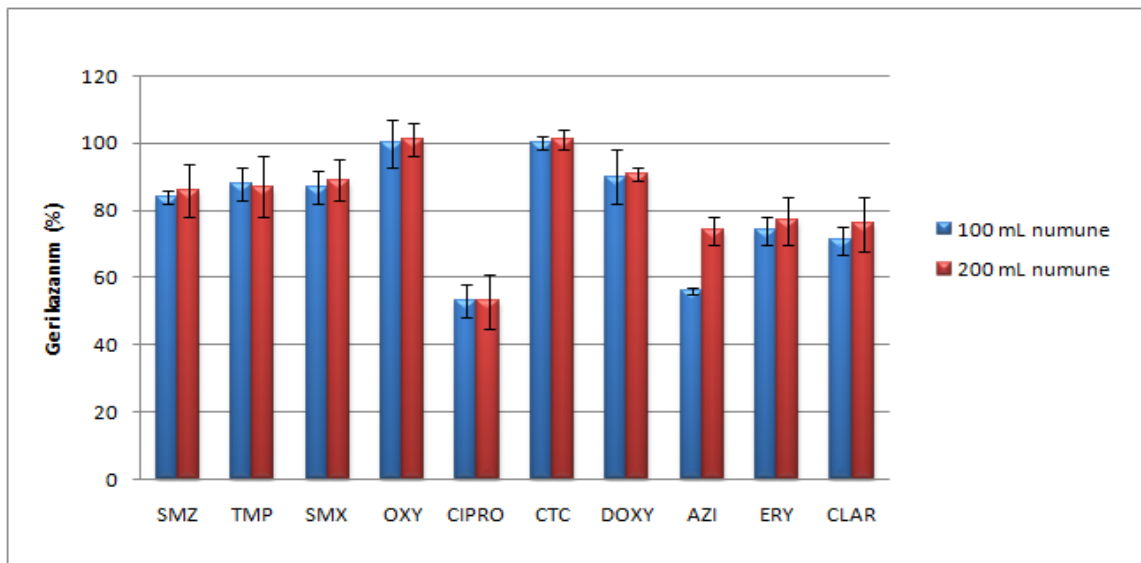
4.4. Sularda Antibiyotik Bileşikleri İçin Elde Edilen Ekstraksiyon Çalışması

Sonuçları

Antibiyotik bileşiklerinin geri kazanım verimini etkileyen faktörler çalışılmıştır. Bunun için öncelikle numune hacmi ve numune pH değerinin ekstraksiyon verimi üzerine etkisi incelenmiştir. Sonrasında farklı elüsyon solventlerinin etkisi, numune ön işleminin geri kazanım üzerine etkisi ve farklı konsantrasyonların geri kazanım üzerine etkisi incelenmiştir. Son olarak da matriks etkisi çalışılmıştır.

4.4.1. Numune Hacminin Etkisi

100 mL ve 200 mL safsu içerisinde antibiyotik bileşiklerinin konsantrasyonu 5000 ng/L olacak şekilde spike yapılmıştır. pH değeri değiştirilmeden (pH=6.2) numune hacminin ekstraksiyon üzerine etkisi incelenmiştir. Oasis HLB SPE kartuşu 5 mL metanol'u takiben 5 mL safsu ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılmıştır. Spike bileşikleri içeren numuneler yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (50/50, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri Şekil 4.2'de verilmiştir. Şekil incelendiğinde 100 mL numune için elde edilen geri kazanım değerlerinin %53 ile %100 (SD < 8) aralığında değiştiği, 200 mL numune için elde edilen geri kazanım değerlerinin ise %53 ile %100 (SD < 8) aralığında değiştiği görülmektedir. Hedef bileşikler için elde edilen geri kazanım değerleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise elde edilen sonuçlardan ($p>0.05$) anlamlı bir etkinin oluşmadığı görülmektedir (Çizelge 4.11). Ancak AZI bileşiği için geri kazanım değerinin 200 mL numune hacminde daha yüksek elde edilmesi sebebiyle çalışmalara 200 mL numune kullanılarak devam edilmiştir.



Şekil 4.2. Antibiyotik bileşiklerinin farklı numune hacimleri için elde edilen geri kazanım değerleri

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, Nageswara Rao ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada nehir suyu, göl suyu ve yeraltı suyundan aldıkları örneklerde antibiyotikleri araştırmışlardır. Numunelerin ekstraksiyonu için SPE metodunu kullanmışlar ve analizleri LC-MS sistemi ile gerçekleştirmişlerdir. Katı faz ekstraksiyonunda kartuş olarak Oasis HLB kullanmışlardır. Alınan nehir ve göl suyu örnekleri öncelikle 2.5 µm çapında filtreden daha sonra 0.45 µm çapında membran filtreden geçirildikten sonra analiz süresine kadar 4°C’de saklanmıştır. Yeraltı suyu örnekleri 0.45 µm çapında membran filtreden geçirilmiş ve pH’ı 3’e ayarlanmıştır. Yeraltı suyu örneklerinde 100-200-300-400-500 mL numune hacimlerine 5000 ng/L spike yapılmışlar ve % geri kazanımları tespit etmişlerdir. Farklı numune hacimleri için TMP, CIPRO ve SMZ bileşiklerinin geri kazanım değerleri Çizelge 4.6’da verilmektedir. Elde edilen sonuçlardan numune hacminin artması ile bileşiklere ait geri kazanım değerlerinin düştüğü tespit edilmiş ve en uygun numune hacmi 100 mL olarak belirlenmiştir.

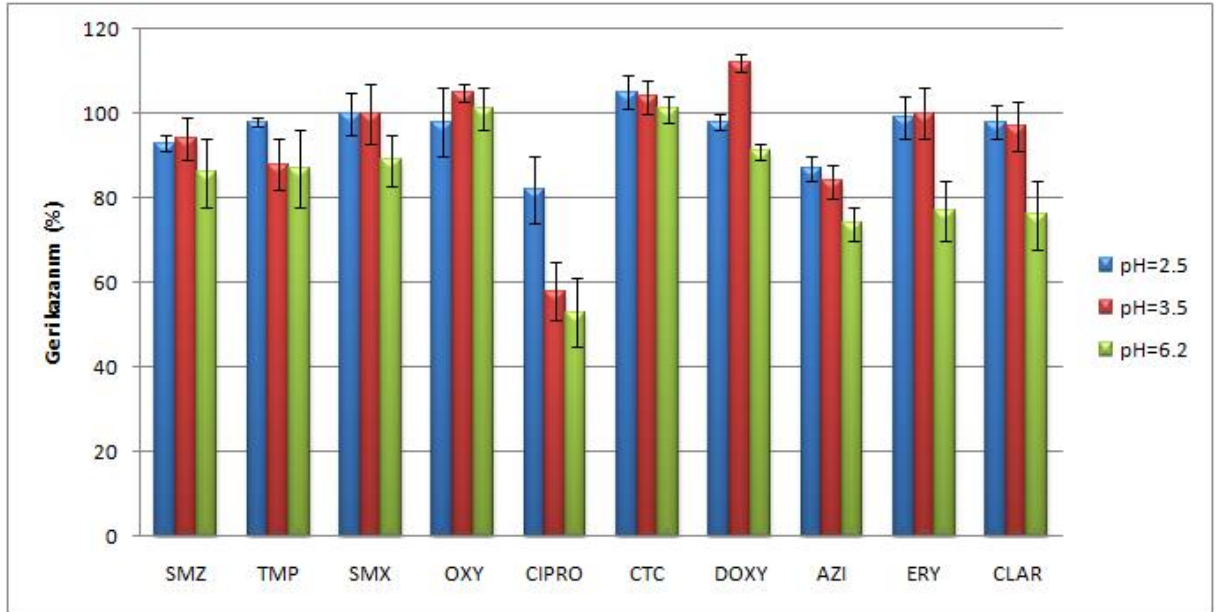
Çizelge 4.6. Farklı numune hacimleri için TMP, CIPRO ve SMZ bileşiklerinin geri kazanım değerleri (Nageswara Rao ve ark., 2008)

Bileşik adı	% Geri Kazanım				
	100 mL	200 mL	300 mL	400 mL	500 mL
TMP	102 ± 2.9	99 ± 6.4	95 ± 4.4	88 ± 6.2	80 ± 7.1
CIPRO	99 ± 4.1	97 ± 3.2	92 ± 5.4	87 ± 6.7	82 ± 5.4
SMZ	86 ± 6.2	82 ± 4.1	79 ± 3.7	75 ± 4.9	69 ± 2.9

Grujić ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada numune hacminin ekstraksiyon üzerine etkisi incelemişler ve katı faz ekstraksiyon için en uygun kartuşu araştırmışlardır. Çalışmada kullanılan farklı kartuşların geri kazanımlarını kıyaslamışlar ve en yüksek geri kazanım oranlarını Oasis HLB kartuşta (%81-115) elde etmişlerdir. Ekstraksiyon için en uygun numune hacmini belirlemek için 50, 100, 250 ve 500 mL numune hacimlerinde geri kazanımlarını araştırmışlardır. AZI bileşiği için numune hacminin 100 mL’den 250 mL’ye artmasıyla, geri kazanım oranı %70 oranında düşmüştür. Çalışmada 500 mL numune hacminin analiz süresinin uzamasına ve analitin kaybına neden olacağını belirtmişler, 100 mL numune hacminde giderim oranlarını %80’in üzerinde bulmuşlar ve en uygun numune hacmini 100 mL olarak belirlemişlerdir.

4.4.2. Numune pH'sının Etkisi

Numune pH değerinin ekstraksiyon verimi üzerine olan etkisini incelemek 5000 ng/L konsantrasyonundan antibiyotik bileşikleri içeren su numunelerinin pH değerleri HCl kullanılarak 2.5 ve 3.5'a ayarlanmıştır. Oasis HLB SPE kartuşu 5 mL metanol'u takiben 5 mL safsu ile (pH değeri 2.5 yada pH değeri 3.5) yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılmıştır. Spike bileşikleri içeren numuneler yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (50/50, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri Şekil 4.3'te verilmiştir. Şekil incelendiğinde pH'sı 2.5 olan numune için elde edilen geri kazanım değerlerinin %72 ile %105 (SD < 8) aralığında değiştiği, pH'sı 3.5 olan numune için elde edilen geri kazanım değerlerinin %58 ile %112 (SD < 7) aralığında değiştiği, pH'sı 6.2 olan numune için elde edilen geri kazanım değerlerinin %53 ile %101 (SD < 9) aralığında değiştiği görülmektedir. Hedef bileşikler için elde edilen geri kazanım değerleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde pH değeri 2.5 ve pH değeri 3.5 olan numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin anlamlı şekilde ($p>0.05$) farklı olmadığı görülmüştür. pH değeri 2.5 ve pH değeri 6.2 olan numuneler için elde edilen geri kazanım değerleri ve pH değeri 3.5 ve pH değeri 6.2 olan numuneler için elde edilen geri kazanım değerleri değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.11). Ancak CIPRO bileşiği için elde edilen geri kazanım değerlerinin pH 2.5 değerinde daha yüksek olması sebebiyle bundan sonraki aşamalarda numune pH değeri 2.5 olarak çalışılmıştır.



Şekil 4.3. Antibiyotik bileşiklerinin farklı pH değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri

Nageswara Rao ve ark. (2008) SPE kartuşunun ekstraksiyon üzerine etkisini incelemiştir. En yüksek geri kazanımı Oasis HLB kartuş ile elde etmişler ve daha sonra Oasis HLB kartuş kullanarak farklı pH değerlerinde % geri kazanımı araştırmışlardır. Farklı pH değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri Çizelge 4.7'de verilmiştir. Çalışılan hedef bileşikler için en yüksek geri kazanım değerinin pH 3'de tespit edildiği görülmektedir.

Çizelge 4.7. Farklı pH değerleri için TMP, CIPRO ve SMZ bileşiklerinin geri kazanım değerleri (Nageswara Rao ve ark., 2008)

Bileşik adı	% Geri Kazanım		
	pH= 3	pH= 7	pH= 10
TMP	102 ± 2.9	83 ± 4.1	55 ± 3.6
CIPRO	99 ± 4.1	94 ± 2.9	28 ± 5.2
SMZ	86 ± 4.7	79 ± 6.1	28 ± 5.2

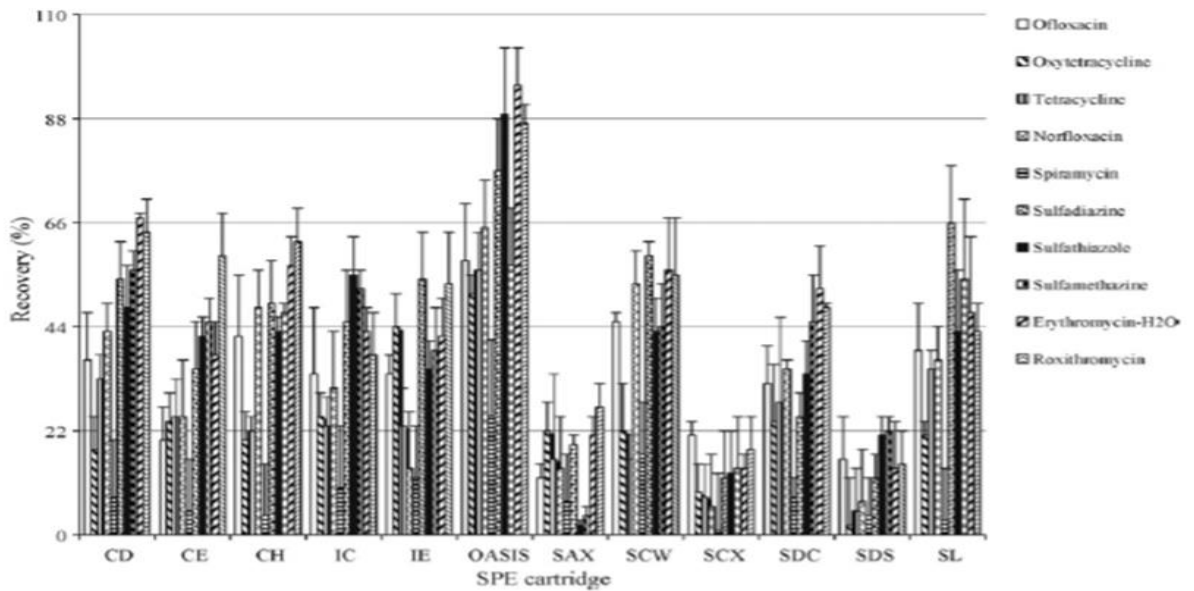
Zhou ve ark. (2012) nehir suyu ve atıksu arıtma tesisi çıkışından aldıkları atıksu numunelerinde pH ayarlaması yapmadan ve pH'ı 2'ye ayarlayarak bileşiklerin geri kazanımlarını belirlemiştir. Araştırılan bileşiklerin nehir suyu ve atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda farklı pH' larda %geri kazanımları Çizelge 4.8'de verilmektedir. Nehir suyu ve AAT çıkış suyunda pH değerinin 2'ye ayarlandığı su örneklerinde OXY, SMZ

ve ERY bileşikleri için pH değeri değiştirilmemiş örneklere göre daha yüksek geri kazanım elde edildiği görülmektedir.

Çizelge 4.8. Atıksu arıtma tesisi çıkış suyu ve nehir suyu numunelerinin asitlendirilmesinin geri kazanıma etkisi (Zhou ve ark., 2012)

Bileşik adı	Nehir suyu	Nehir suyu	AAT çıkış suyu	AAT çıkış suyu
	pH ayarlanmamış	pH=2	pH ayarlanmamış	pH=2
OXY	42.5±3.4	67.2±6.3	83.4±7.5	106.1±19.4
SMZ	49.2±5	75.1±5.4	102.4±21.7	85.3±6.0
ERY	91.7±11.0	96.4±11.1	116.6±14.0	114.1±11.5

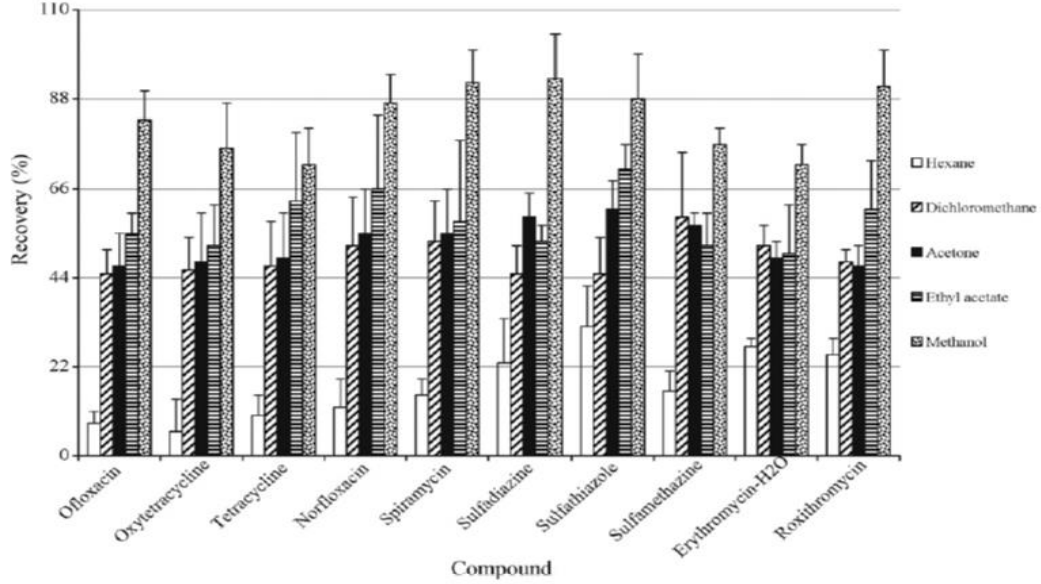
Çalışmalarında ayrıca farklı farmasötik bileşikleri için metod çalışması yapmışlar ve konsantrasyonlarını tespit etmişlerdir. Metod çalışması basamağında, katı faz ekstraksiyonda kullanılan farklı kartuşları çalışarak en yüksek geri kazanıma sahip kartuşu belirlemişlerdir. Çalışılan farklı kartuşlar için elde edilen geri kazanım değerleri Şekil 4.4'te verilmiştir. Çalışılan bileşikler için en yüksek geri kazanım değerleri Oasis HLB kartuşu ile elde edilmiştir.



Şekil 4.4. Farklı kartuşlar için SPE sisteminde elde edilen geri kazanım değerleri (Zhou ve ark., 2012)

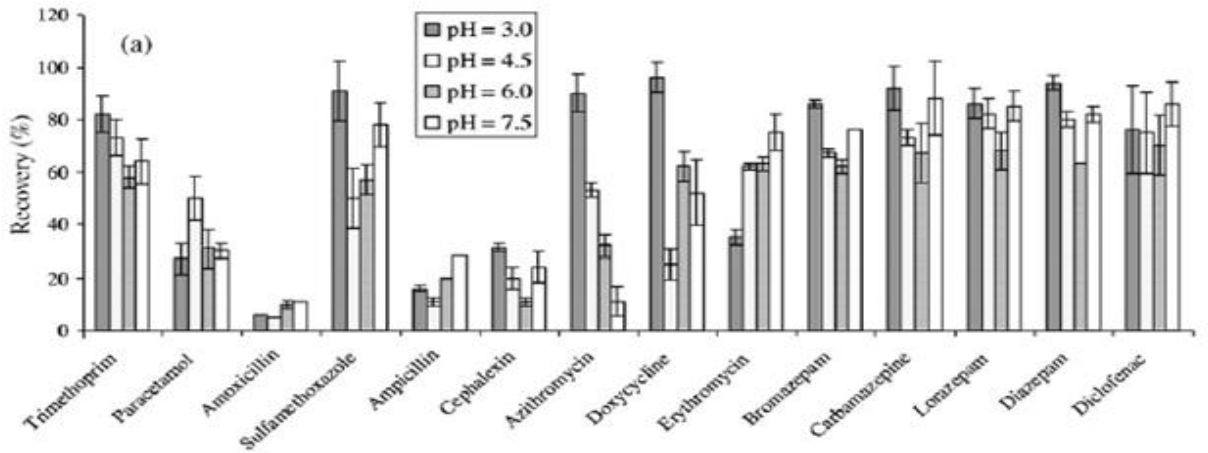
Yine çalışmalarında farklı elusyon solventleri kullanarak en yüksek geri kazanıma sahip solvent türü araştırılmıştır (Şekil 4.5). Hekzan, diklorometan, aseton,

etil asetat ve metanol solventlerinin kullanıldığı çalışmada en yüksek geri kazanım verimi metanol ile tespit edilmiş olup OXY bileşiği için geri kazanım değeri %77, SMX için %78, ERY için ise %70 olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.5. Farklı elusyon solventleri için elde edilen geri kazanım değerleri (Zhou ve ark., 2012)

Grujić ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada numune pH'nın ekstraksiyon üzerine etkisi incelemiştir. Ekstraksiyon için farklı pH'larda çalışmışlar ve en yüksek geri kazanımı pH=3'te elde etmişlerdir. Farklı pH'lar için geri kazanım oranları Şekil 4.6'da verilmektedir. Antibiyotiklerden TMP, SMX, AZI, DOXY bileşikleri için en yüksek geri kazanım oranı pH=3'te elde edilmiştir.

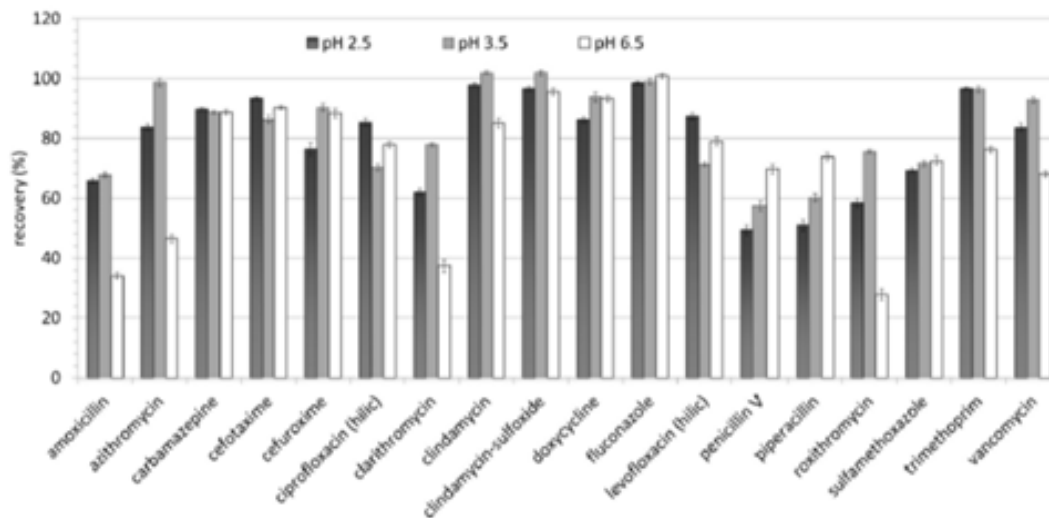


Şekil 4.6. Farmasötiklerin farklı pH değerlerinde geri kazanım değerleri (Grujić ve ark., 2009)

Rossmann ve ark. (2014) SPE-LC-MS/MS ile antibiyotiklerden AZI, CLAR, CIPRO, DOXY, SMX ve TMP bileşiklerini araştırmışlardır. Atıksu örneklerine Na₂EDTA ilave etmişler, santrifüjledikleri numuneleri daha sonra 0.7 µm filtreden süzmüşlerdir. Çalışmalarında ekstraksiyon için en uygun kartuş ve pH'ı belirlemişlerdir. En uygun kartuşu belirlemek için yaptıkları çalışmada % geri kazanım oranları Çizelge 4.9'da verilmiştir. Ekstraksiyon için pH 2.5, 3.5 ve 6.5 değerlerinde % geri kazanımları belirlemişler ve ekstraksiyon işlemi için en uygun pH değerini pH=3.5 olarak tespit etmişlerdir (Şekil 4.7). AZI bileşiği için pH 3.5 değerinde geri kazanım %100'e yakındır. CIPRO bileşiği için pH=2.5 değerinde geri kazanım daha yüksektir. CLAR, DOXY, SMX bileşikleri için pH=3.5 değerinde geri kazanımlar daha yüksek iken TMP bileşiği için pH=2.5 ve 3.5 değerlerinde %geri kazanım yaklaşık olarak aynı seviyededir. Şekil incelendiğinde pH=6.5 değeri için geri kazanımların genel itibariyle daha düşük olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.9. Ekstraksiyonda kullanılan Oasis HLB ve Strata X kartuşlarının %geri kazanımları (Rossmann ve ark., 2014)

Bileşik adı	Spike konsantrasyonu (ng/L)	% Geri Kazanım			
		Solvent		Seyrelmiş idrar	
		Oasis HLB	Strata X	Oasis HLB	Strata X
AZI	1000	55	58	59	78
CLAR	1000	37	35	45	67
CIPRO	1000	71	78	80	49
DOXY	5000	110	98	88	48
SMX	1000	57	47	81	48
TMP	1000	81	65	93	92



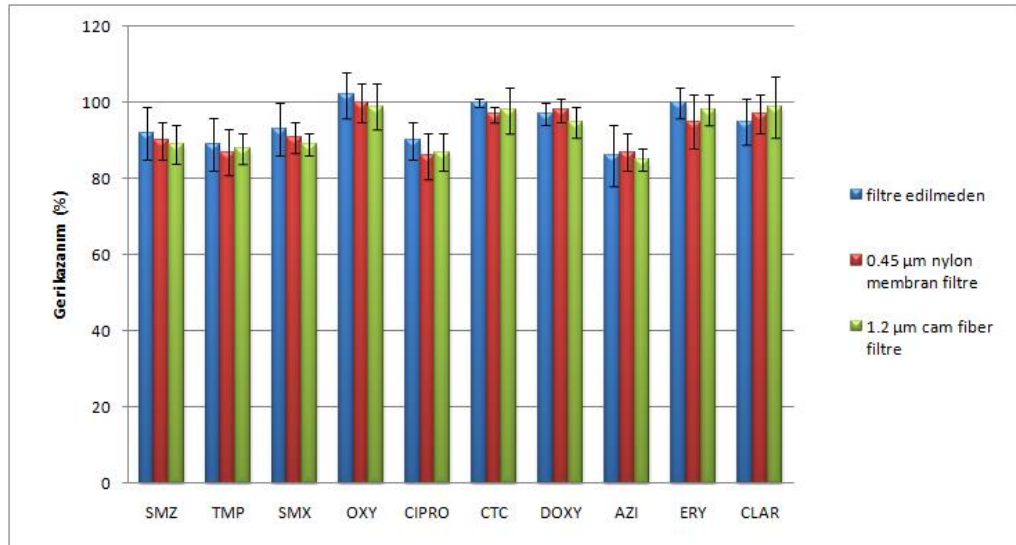
Şekil 4.7. Farklı pH değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri (Rossmann ve ark., 2014)

Literatür çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde farklı kartuşlar ve farklı elüsyon solventleri ile gerçekleştirilen metot çalışmalarında antibiyotik bileşikleri için en yüksek geri kazanım veriminin Oasis HLB kartuşu ile, düşük pH değerlerinde (pH= 2-3) ve elüsyon solventi olarak metanol'ün kullanıldığı durumlarda elde edildiği, matriks etkisinin numune ön işlemleri ile giderildiği görülmektedir. Ayrıca numune hacminin etkisinin çalışıldığı metot çalışmalarında yüksek geri kazanımın elde edildiği düşük numune hacimleri tercih edilmiştir. Yüksek numune hacimlerinde analiz süresinin uzaması ile analit bozulmasının gerçekleşmesi ve bileşiklerin desorpsiyonunun meydana gelebileceği, ayrıca yüksek numune hacimlerinde matriks etkisinin oluşabileceği düşünülmüştür.

4.4.3. Numune Ön İşleminin (Filtrasyon) Etkisi

Numune ön işlemleri olarak filtrasyon işleminin metot üzerine etkisini tespit etmek için 200 mL saf su içerisine antibiyotik bileşiklerinin konsantrasyonu 2000 ng/L olacak şekilde spike yapılmış ve pH değeri HCl ile 2.5'e ayarlanmış olan su numuneleri 1.2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtreden ve 0.45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtreden süzöldükten sonra ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Oasis HLB SPE kartuşu 5 mL metanol'u takiben 5 mL pH değeri 2.5 olan saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılmıştır. Spike bileşikleri içeren numuneler yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (50/50, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri Şekil 4.8'de verilmiştir. Şekil incelendiğinde filtre edilmeyen numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin %86 ile %102 (SD < 7) aralığında değiştiği, 0.45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtreden süzölen numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin %87 ile %100 (SD < 7) aralığında değiştiği, 1.2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtreden süzölen numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin %87 ile %99 (SD < 8) aralığında değiştiği görülmektedir. Hedef bileşikler için elde edilen geri kazanım değerleri istatistiksel

açından değerlendirildiğinde ise elde edilen sonuçlardan ($p>0.05$) anlamlı bir etkinin oluşmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.11).

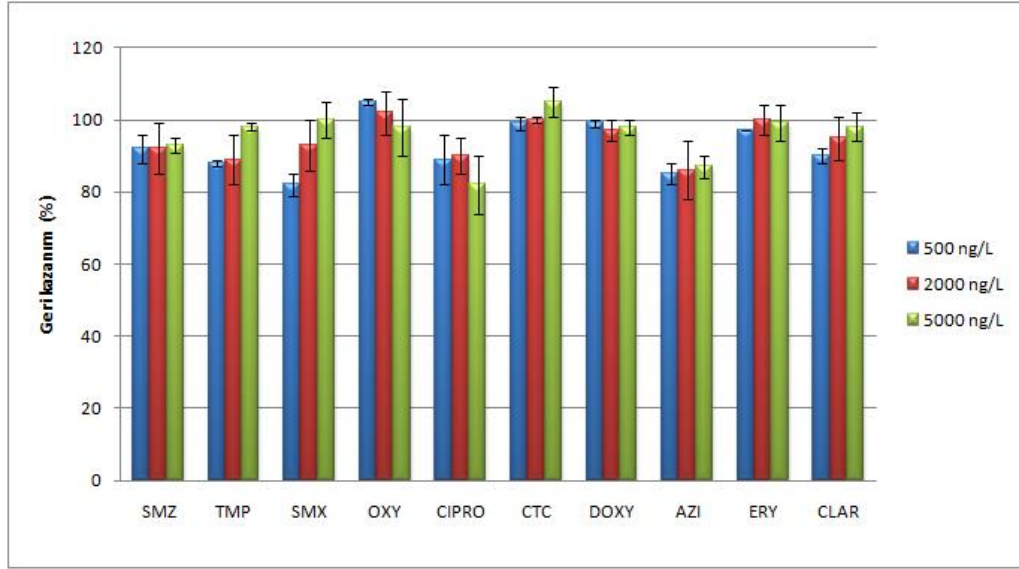


Şekil 4.8. Antibiyotik bileşiklerinin filtreleme işlemi sonucunda elde edilen geri kazanım değerleri

4.4.4. Farklı Antibiyotik Konsantrasyonlarının Etkisi

Farklı bileşik konsantrasyonlarının metot üzerine etkisini tespit etmek için 100 mL saf su içerisine antibiyotik bileşiklerinin konsantrasyonu 500 ng/L, 2000 ng/L ve 5000 ng/L olacak şekilde spike yapılmış ve pH değeri HCl ile 2.5'a ayarlanmış olan su numuneleri ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Oasis HLB SPE kartuşu 5 mL metanol'u takiben 5 mL pH değeri 2.5 olan saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılmıştır. Spike bileşikleri içeren numuneler yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (50/50, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri Şekil 4.9'da verilmiştir. Şekil incelendiğinde 500 ng/L spike konsantrasyonu için elde edilen geri kazanım değerlerinin %82 ile %105 (SD < 7) aralığında değiştiği, 2000 ng/L spike konsantrasyonu için elde edilen geri kazanım değerlerinin %86 ile %102 (SD < 8) aralığında değiştiği, 5000 ng/L spike

konsantrasyonu için elde edilen geri kazanım değerlerinin %82 ile %105 (SD < 8) aralığında değiştiği görülmektedir. Hedef bileşikler için elde edilen geri kazanım değerleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise farklı spike konsantrasyonları için elde edilen sonuçların istatistiksel olarak ($p>0.05$) anlamlı derecede farklı olmadığı tespit edilmiştir (Çizelge 4.11).



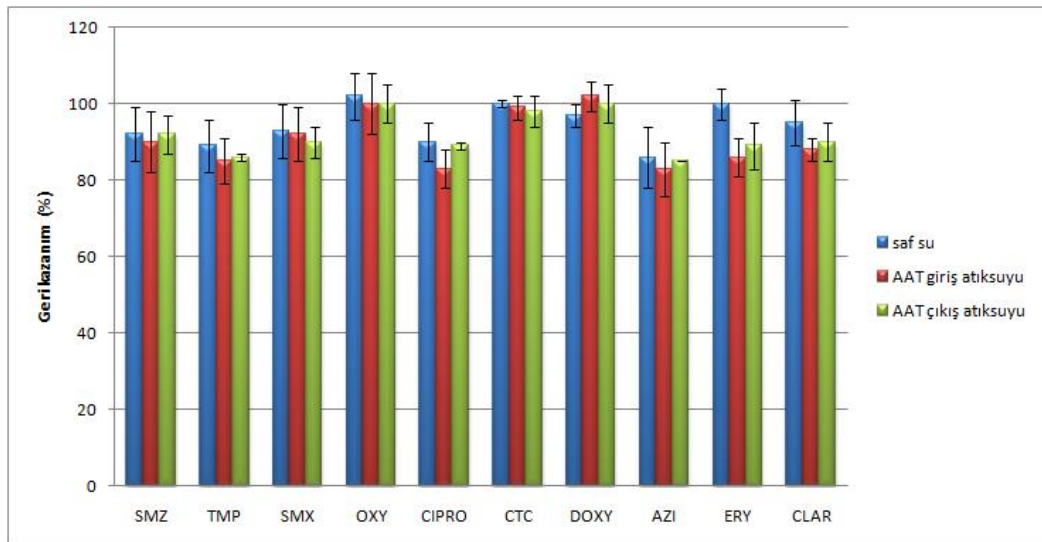
Şekil 4.9. Antibiyotik bileşiklerinin farklı konsantrasyon değerleri için elde edilen geri kazanım değerleri

4.4.5. Matriks Etkisi

Son olarak da, numune matriksinin metot üzerine etkisini tespit etmek atıksu arıtma tesisi giriş ve atıksu arıtma tesisi çıkışından alınan kompozit atıksu örneklerinin pH değeri HCl ile 2.5'a ayarlandıktan sonra 1.2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtreden ve 0.45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtreden süzöldükten sonra ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış numunelerinin içerisindeki antibiyotiklerin miktarını tespit edebilmek için eş zamanlı olarak spike yapılmayan atıksu örneklerinin ekstraksiyon ve kantifikasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Oasis HLB SPE kartuşu 5 mL metanol'u takiben 5 mL pH değeri 2.5 olan saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılmıştır. Ön işlemleri yapılmış atıksu numuneleri yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika

süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (50/50, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

Atıksu arıtma tesisi giriş atıksuyunda OXY, CTC, DOXY bileşikleri tespit edilmezken, SMZ 36.5 ng/L, ERY 1760 ng/L, TMP 46.5 ng/L, SMX 235 ng/L, CIPRO 1405 ng/L, AZI 125 ng/L, CLAR 1395 ng/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. AAT çıkış atıksuyunda SMZ, CTC, DOXY, ERY bileşikleri tespit edilmezken, OXY 6150 ng/L, TMP 90 ng/L, SMX 135 ng/L, CIPRO 4940 ng/L, AZI 210 ng/L, CLAR 920 ng/L olarak tespit edilmiştir. Çalışılan antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Şekil incelendiğinde saf suya spike yapılan numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin %86 ile %102 (SD < 8) aralığında değiştiği, atıksu arıtma tesisi giriş suyuna spike yapılan numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin %83 ile %102 (SD < 8) aralığında değiştiği, atıksu arıtma tesisi çıkış suyuna spike yapılan numuneler için elde edilen geri kazanım değerlerinin %85 ile %100 (SD < 6) aralığında değiştiği görülmektedir. Hedef bileşikler için elde edilen geri kazanım değerleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde ise elde edilen sonuçlardan istatistiksel olarak ($p > 0.05$) anlamlı bir farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.10. Antibiyotik bileşiklerine matriks etkisi

Gulkowska ve ark. (2008) çalışmalarında antibiyotiklerin atıksu arıtma tesisinden giderimini araştırmışlardır. Arıtma tesisi giriş ve çıkışından aldıkları

örneklerin ekstraksiyonunda Oasis HLB kartuş kullanmışlardır ve antibiyotik bileşiklerden ERY, TMP bileşikleri için matriks etkisini tespit ederek % geri kazanım oranlarını belirlemişlerdir. Arıtma tesisinden 1 L hacimde alınan numuneler 4.7 µm boyutundaki fiber filtreden geçirilmiş, 4°C’de saklanmış ve 48 saat içerisinde ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. ERY ve TMP bileşiklerinin ekstraksiyon işlemi pH=3’ te gerçekleştirilmiş ve solvent olarak metanol kullanılmıştır. 200 mL atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış numunesine, 100 ng/L spike yapılmış ve %geri kazanım oranları Çizelge 4.10’da verilmiştir. Matriksin ERY ve TMP bileşiklerinin geri kazanımları üzerine etkisinin önemli olmadığı sonuçlardan görülmektedir.

Çizelge 4.10. Antibiyotiklerin matriks etkisinde % geri kazanımları (Gulkowska ve ark., 2008)

Bileşik adı	Metod Dedeksiyon Limiti (MDL)					% Geri Kazanım			
	Metod blank	Arazi blank	MDL _{AAT giriş}	MDL _{AAT çıkış}	MDL _{saf su}	Metod geri kazanım	Matriks spike (AAT giriş)	Matriks spike (AAT giriş)	Kontrol
ERY	<MDL	<MDL	47	12	3.0	100±11	100±10	100±10	100±10
TMP	<MDL	<MDL	24	6.0	2.0	97±5	100±4	100±8	96±10

Çizelge 4.11. Antibiyotik bileşiklerinin geri kazanım verimini etkileyen faktörlerin etkisinin istatistiksel değerlendirmesi (Anlamlılık düzeyi: %5)

Faktör	p-değeri	F-değeri	Etki
Numune hacmi: 100 mL-200 mL	0.0965	3.44	Anlamlı değil
Numune pH: 2.5-3.5	0.6266	0.25	Anlamlı değil
Numune pH: 2.5-6.2	0.0029	16.40	Anlamlı
Numune pH: 3.5-6.2	0.0025	17.11	Anlamlı
Filtre etkisi: Filtre edilmeden-0.45 µm nylon membran filtre	0.0528	4.97	Anlamlı değil
Filtre etkisi: Filtre edilmeden-1.2 µm cam fiber filtre	0.0613	5.70	Anlamlı değil
Bileşik konsantrasyonu: 500 ng/L-2000 ng/L	0.1823	2.09	Anlamlı değil
Bileşik konsantrasyonu: 500 ng/L-5000 ng/L	0.2197	1.74	Anlamlı değil

Çizelge 4.11 (devamı). Antibiyotik bileşiklerinin geri kazanım verimini etkileyen faktörlerin etkisinin istatistiksel değerlendirilmesi (Anlamlılık düzeyi: %5)

Bileşik konsantrasyonu: 2000 ng/L-5000 ng/L	0.4024	0.77	Anlamlı değil
Matriks etkisi: AAT giriş atıksuyu	0.0612	3.93	Anlamlı değil
Matriks etkisi: AAT çıkış atıksuyu	0.0590	4.67	Anlamlı değil

Literatür çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde farklı kartuşlar ve farklı elüsyon solventleri ile gerçekleştirilen metot çalışmalarında antibiyotik bileşikleri için en yüksek geri kazanım veriminin Oasis HLB kartuşu ile, düşük pH değerlerinde (pH= 2-3) ve elüsyon solventi olarak metanol'ün kullanıldığı durumlarda elde edildiği, matriks etkisinin numune ön işleme ile giderildiği görülmektedir. Ayrıca numune hacminin etkisinin çalışıldığı metot çalışmalarında yüksek geri kazanımın elde edildiği düşük numune hacimleri tercih edilmiştir. Yüksek numune hacimlerinde analiz süresinin uzaması ile analit bozulmasının gerçekleşmesi ve bileşiklerin desorpsiyonunun meydana gelebileceği, ayrıca yüksek numune hacimlerinde matriks etkisinin oluşabileceği düşünülmüştür.

Gros ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış suyu, hastane atıksuyu ve nehir suyunda HPLC-MS/MS ile antibiyotik konsantrasyonlarını araştırmışlardır. Numunenin ön işleminde hastane atıksuyundan aldıkları örnekleri sırasıyla 2.7 µm filtre, 1 µm cam fiber filtre ve 0.45 µm naylon membran filtreden süzmüşler ve numunenin pH'ını 2.5'a ayarlamışlardır. Atıksu arıtma tesisi girişi, çıkışı ve nehir suyundan aldıkları örnekleri ise 1 µm cam fiber filtre ve 0.45 µm naylon membran filtreden süzmüşler ve numunenin pH'ını 2.5'a ayarlamışlardır. Hastane atıksuyu ve atıksu arıtma tesisi çıkış suyu için 100 ng/L, atıksu arıtma tesisi giriş suyu için 200 ng/L, nehir suyu için ise 50 ng/L spike yaparak TMP, OXY, CIPRO, CTC, AZI, DOXY, SMZ, CLAR bileşikleri için geri kazanım oranlarını belirlemişlerdir.

Khan ve ark. (2012) yüzey suyu ve atıksu arıtma tesisi çıkışından aldıkları örneklerde, antibiyotiklerden AZI, TMP, CLAR, CIPRO, SMX, OXY, DOXY, ERY bileşiklerini araştırmışlardır. Numunelerin ekstraksiyonu için SPE metodu kullanmışlar ve analizler HPLC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Hem yüzey suyu hem de arıtma tesisi çıkışından aldıkları örnekleri 0.45 µm çapında filtreden geçirmişlerdir. Her iki örnek için de 200 ng/L spike yapmışlar ve geri kazanım oranlarını belirlemişlerdir.

Yuan ve ark. (2014) kentsel atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışından aldıkları örneklerde antibiyotiklerden TMP, SMZ, OXY, CIPRO, SMX, CTC, CLAR , ERY bileşiklerini araştırmışlardır. Atıksu örneklerini santrifüjledikten sonra, üst tabakadan 200 mL almışlar ve asitlendirdikten sonra (pH=2.5-3.0) Na₂EDTA ilave etmişlerdir. Katı faz ekstraksiyonda Oasis HLB kartuş kullanmışlardır. 0.5 µg/L spike konsantrasyonunda bileşiklerin %geri kazanımlarını belirlemişlerdir. Çalışılan bileşikler için elde edilen geri kazanım değerleri Çizelge 4.12’de verilmiştir. Ayrıca çalışma sonucunda elde edilen hedef bileşiklere ait geri kazanım değerleri tabloda yer almaktadır. AAT giriş atıksuyu ile gerçekleştirilen çalışma sonucunda elde edilen geri kazanım değerlerinin %83 ile %102, AAT çıkış atıksuyu ile gerçekleştirilen çalışma sonucunda elde edilen geri kazanım değerlerinin %85 ile %100 aralığında değiştiği görülmektedir. Literatürde elde edilen geri kazanım değerleri ile elde ettiğimiz sonuçları mukayese ettiğimizde benzer ve genellikle daha iyi geri kazanım verimleri elde ettiğimiz Çizelge 4.12’de görülmektedir.

Çizelge 4.12. Antibiyotik bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri (%)

Matriks	Antibiyotikler										Kaynak
	AZI	TMP	CLAR	CIPRO	CTC	SMX	OXY	DOXY	ERY	SMZ	
Hastane atıksuyu (Spike 100 ng/L) (50 mL numune)	108 (±26.0)	122 (±8.5)	73 (±2.3)	137 (±11.9)	104 (±5.7)	60 (±13.8)	80 (±0.2)	50 (±7.4)			Gros ve ark. (2013)
AAT giriş (Spike 200 ng/L) (25 mL numune)	81 (±2.5)	74 (±6.1)	115 (±13.1)	163 (±10.8)	102 (±25.1)	98 (±3.7)	180 (±4.12)	117 (±1.84)			
AAT çıkış (Spike 100 ng/L) (50 mL numune)	108 (±20.0)	84 (±7.6)	138 (±15.6)	136 (±18.7)	98 (±7.6)	63 (±4.5)	150 (±4.2)	125 (±11.7)			
Nehir suyu (Spike 50 ng/L) (100 mL numune)	60 (±5.8)	102 (±8.6)	66 (±6.5)	55 (±8.0)	108 (±3.1)	89 (±15.0)	88 (±8.0)	76 (±18.34)			
Yüzey suyu AAT çıkış suyu (Spike 200 ng/L)	88 62	97 82	98 79	66 75		98 88	152 157	40 126	94 87		Khan ve ark. (2012)
Saf su AAT giriş AAT çıkış (Spike 5000 ng/L) (200 mL numune)		100 72 84	90 73 81	58 112 107	122 93 91	107 107 91	105 120 111		100 73 80	101 110 111	Yuan ve ark. (2014)
Safsu AAT giriş AAT çıkış (Spike 2000 ng/L) (200 mL numune)	86 (±8) 83 (±7) 85 (±0)	89 (±7) 85 (±6) 86 (±1)	95 (±6) 88 (±3) 90 (±5)	90 (±5) 83 (±5) 89 (±1)	100 (±1) 99 (±3) 98 (±4)	93 (±7) 92 (±7) 90 (±4)	102 (±6) 100 (±8) 100 (±5)	97 (±3) 102 (±4) 100 (±5)	100 (±4) 86 (±5) 89 (±6)	92 (±7) 90 (±8) 92 (±5)	Bu çalışma

4.5. Atıksuların Fizikokimyasal Analiz Sonuçları

Hastane atıksuları ve Konya kentsel atıksu arıtma tesisi girişi ve çıkışından alınan örnkelerin tespit edilen fizikokimyasal özellikleri Çizelge 4.13'te verilmiştir.

Çizelge 4.13. Hastane atıksuyu ve kentsel atıksuda tespit edilen fizikokimyasal özellikler

No	Hastane adı	pH (Hemen)	EC (μ s/cm) (Hemen)	AKM (mg/L)	TOK (mg/L)	KOİ (mg/L)
1	NEÜ Meram Tıp	6.58	1657	410	350	753
2	Konya Eğitim Araştırma	8.01	1723	304	91,8	253
3	Özel Medline	7.85	525	54	101,4	327
4	Başkent Ün.	7.57	3260	234	136,5	380
5	Dr. Faruk Sükan Doğum	7.54	1653	368	330,8	640
6	Özel Büyükşehir	7.85	668	18	61,7	183
7	Özel Selçuklu	8.10	586	142	53,3	242
8	Özel Konya Hospital	7.84	700	126	74	183
9	Özel Medicana	8.61	1104	446	118,8	281
10	Özel Akademi	8.29	887	64	87,3	228
11	Özel Türkiye Kızılay Derneği	8.40	1218	422	110,7	286
12	Özel Konya Farabi	8.46	823	136	188	429
13	Konya Numune	7.16	7970	452	181,7	762
14	Beyhekim Devlet	7.65	745	226	101,2	288
15	Mevlana Üniversitesi	7.41	985	1124	502	523
16	Selçuk Ün. Tıp	7.20	1307	222	180,7	405
17	AAT Giriş	7.12	1974	616	197	284
18	AAT Çıkış	7.36	1715	24	8,96	112

Hastanelerin kanalizasyona bağlantı noktasından alınan örneklerin pH değerleri 6.58-8.61 arasında değişmektedir. Atıksuların pH değerleri arasında çok büyük farklılık bulunmaktadır. Konya Su Ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği' ne göre olması gereken sınır değerler (pH 6-10) arasında bulunmaktadır.

Kentsel atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışında pH değeri yaklaşık 7-7.5 arasındadır. Arıtma tesisi çıkışından alınan örnekte ölçülen pH değeri Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Eysel Nitelikli Atık Suların Alıcı Ortama Deşarj Standartları' na göre değerlendirildiğinde belirtilen sınırlar (pH=6-9) içerisindeydir. Elde edilen

sonuçlara göre hastane atıksularının pH değerlerinin kentsel atıksuyun pH değerlerinden çok farklı olmadığı görülmektedir.

Atıksu örneklerinin EC değerleri 500-8000 $\mu\text{s}/\text{cm}$ arasında değişmektedir. Hastane atıksularının EC değerleri incelendiğinde en yüksek EC değerinin Numune hastanesinde yaklaşık 8000 $\mu\text{s}/\text{cm}$ değeriyle diğer hastanelere kıyasla yüksek bir oranda tespit edildiği görülmektedir. Arıtma tesisi giriş-çıkışında yaklaşık 1700-1900 $\mu\text{s}/\text{cm}$ olarak tespit edilmiştir.

Atıksu örneklerinde tespit edilen AKM değeri 18-1124 mg/L arasındadır. Hastane atıksularından, Mevlana Üniversitesi Hastanesi, Numune Hastanesi, Beyhekim Hastanesi, Medicana Hastanesi, Necmettin Erbakan Tıp ve Doğum Çocuk Hastanelerinde tespit edilen AKM değerleri, Konya Su Ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği'ne göre olması gereken sınır değer (maksimum AKM= 400 mg/L) üzerindedir.

Atıksu Arıtma tesisi girişinde AKM değeri yaklaşık 600 mg/L olarak tespit edilmiştir. Arıtma tesisi çıkışında yaklaşık 25 mg/L olarak belirlenmiştir. Arıtma tesisi çıkışında tespit edilen AKM değeri Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Eysel Nitelikli Atık Suların Alıcı Ortama Deşarj Standartları'na göre değerlendirildiğinde deşarj için gereken değeri (maksimum 25 mg/L) sağladığı belirlenmiştir.

Atıksu örneklerinde tespit edilen TOK değerleri yaklaşık 8,96-502 mg/L arasında değişmektedir. Hastane atıksularının TOK değerleri yaklaşık 53.3-502 mg/L arasında değişmektedir. Mevlana Üniversitesi Hastanesinde tespit edilen TOK değerinin açık bir farkla diğer noktalara göre daha fazla olduğu Çizelge 4.12'de görülmektedir. Mevlana Üniversitesi Hastanesi atıksuyundaki TOK değeri, AKM değerinde de olduğu tespit edilmiş en yüksek değerdir. TOK değeri arıtma tesisi girişinde yaklaşık 200 mg/L iken çıkışta yaklaşık 9 mg/L'ye kadar düşmüştür.

Çizelge 4.12 incelendiğinde atıksuların KOİ değerlerinin 112-762 mg/L arasında değiştiği görülmektedir. Hastane atıksularının KOİ değerleri yaklaşık 183-762 mg/L arasında tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Konya Su Ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği'ne göre değerlendirildiğinde, tüm hastanelerin kanalizasyona deşarda izin verilen maksimum KOİ değerini (1000 mg/L) sağladığı belirlenmiştir. En yüksek KOİ değeri Numune Hastanesi'nden alınan atıksuda tespit edilmiştir. Arıtma tesisi girişinde KOİ 284 mg/L olarak tespit edilirken çıkışında 112 mg/L olarak tespit edilmiştir. Arıtma tesisi çıkışında tespit edilen KOİ değerinin, Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Eysel Nitelikli

Atık Suların Alıcı Ortama Deşarj Standartları'na göre değerlendirildiğinde deşarj için izin verilen sınır değeri aştığı (maksimum KOİ=90 mg/L) tespit edilmiştir.

Hastane atıksularının ve kentsel atıksuların fizikokimyasal özelliklerinin belirlendiği bazı literatür çalışmaları Çizelge 4.14'te verilmiştir.

Çizelge 4.14. Hastane atıksuyu ve kentsel atıksuların fizikokimyasal özellikleri

Parametre	Hastane Atıksuyu	Kentsel Atıksu	Kaynak
KOİ (mg/L)	500	170	Verlichti ve diğ., 2010
AKM (mg/L)	160	60	
KOİ (mg/L)	855	500	Gautam ve diğ., 2007
AKM (mg/L)	225	300	
TOK (mg/L)	160	211	
KOİ (mg/L)	375-2464		Suarez ve diğ., 2009
AKM (mg/L)	67-339		
pH	7.4-8.7		
KOİ (mg/L)	414±253	AAT giriş:2441±883 AAT çıkış:17±6	Kosma ve diğ., 2010
AKM (mg/L)	1023±560	AAT giriş:2364±779 AAT çıkış:8±2	
pH	7.8±0.10	AAT giriş:7.36±0.10 AAT çıkış:7.55±0.15	
KOİ (mg/L)	357-490		Cruz-Morató ve diğ., 2014
AKM (mg/L)	6.08-11.15		
pH	8.1-8.33		
TOK (mg/L)	153.3-261.2		
EC (µs/cm)	1194-1455		
KOİ (mg/L)	807±325		Arslan ve diğ., 2014
AKM (mg/L)	228±65		
pH	8.1±0.74		
TOK (mg/L)	276±155		
KOİ (mg/L)	188-535		Altın ve diğ., 1999
AKM (mg/L)	49-190		
pH	6.31-7.62		
KOİ (mg/L)	161-1923		Sarı, 2002
AKM (mg/L)	27-2740		
pH	6.1-7.9		
KOİ (mg/L)	317-1786		Gültekin ve diğ., 2005
AKM (mg/L)	71-496		
pH	6.3-7.7		
KOİ (mg/L)		160-1480	Orhon ve diğ.,1997
AKM (mg/L)		85-930	
pH		6.8-7.7	
KOİ (mg/L)		79-1154 100-1198 35-704 109-528 184-976	Erdoğan, 2004
AKM (mg/L)		54-1188 19-923 18-840 65-380 75-836	

Liteatürde yapılmış çalışmalarda Verlicchi ve diğ. (2010), hastane atıksuyunun KOİ değerini 500 mg/L AKM değerini 160 mg/L, kentsel atıksuyun KOİ değerini 170 mg/L, AKM değerini 60 mg/L olarak belirlemişlerdir. Gautam ve diğ. (2007), hastane atıksuyunun KOİ değerini 855 mg/L AKM değerini 225 mg/L, kentsel atıksuyun KOİ değerini 500 mg/L, AKM değerini 300 mg/L olarak tespit etmişlerdir.

Suarez ve diğ. (2009) hastane atıksuyunun fizikokimyasal özelliklerini tespit etmişlerdir. Hastane atıksuyunda KOİ değerini 375-2464 mg/L, AKM değerini 67-339 mg/L, pH'ı ise 7.4-8.7 arasında belirlemişlerdir.

Kosma ve diğ. (2010), hastane atıksuyu ve kentsel atıksuyun karakterizasyonunu belirlemişlerdir. Hastane atıksuyunda KOİ değerini 414 ± 253 mg/L AKM değerini 1023 ± 560 , pH'ı 7.8 ± 0.10 olarak , kentsel atıksuda KOİ değerini arıtma tesisi girişinde 2441 ± 883 mg/L çıkışında 176 mg/L, AKM değerini arıtma tesisi girişinde 2364 ± 779 mg/L çıkışında 8 ± 2 mg/L, pH'ı arıtma tesisi girişinde 7.36 ± 0.10 çıkışında 7.55 ± 0.15 olarak tespit etmişlerdir.

Cruz-Morató ve diğ. (2014) çalışmalarında hastane atıksuyunun fizikokimyasal özelliklerini belirlemişlerdir. Hastane atıksuyunun KOİ değerini 357-490 mg/L AKM değerini 6.08-11.15 mg/L, pH'ı 8.1-8.33, TOK değerini 153.3-261.2 mg/L, EC'yi 1194-1455 $\mu\text{s/cm}$ arasında tespit etmişlerdir.

Arslan ve diğ. (2014), Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinden aldıkları örnekte atıksuyun karakterizasyonunu belirlemişlerdir. Hastane atıksuyunun KOİ değerini 807 ± 325 mg/L AKM değerini 228 ± 65 mg/L, pH'ı 8.1 ± 0.74 , TOK değerini 276 ± 155 mg/L olarak belirlemişlerdir.

Altın ve diğ. (1999), Sivas kentinde bulunan hastanelerin atıksu miktar ve özelliklerini belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin arıtma tesisi tasarımına yardımcı olması hedeflenmiştir. Alınan örneklerde KOİ değerini 188-535 mg/L AKM değerini 49-190 mg/L, pH'ı 6.31-7.62 aralığında tespit etmişlerdir.

Sarı (2002) çalışmasında Konya'da faaliyet gösteren üç büyük hastanenin atıksu karakterizasyonunu belirlemiştir. Hastanelerden aldığı örneklerde KOİ değerini 161-1923 mg/L, AKM değerini 27-2740 mg/L, pH'ı 6.1-7.9 aralığında tespit etmiştir. Gültekin ve diğ. (2005), Eskişehir'de bulunan Anadolu Üniversitesi Mavi Hastane ile Devlet Hastane'sinin atıksularını incelemiş ve bu atıksuların özelliklerini belirlemişlerdir. Hastane atıksularında KOİ değerini 317-1786 mg/L, AKM değerini 71-496 mg/L, pH'ı 6.3-7.7 arasında belirlemişlerdir.

Orhon ve diğ. (1997), çalışmalarında İstanbul ilinin kentsel atıksu karakterizasyonunu belirlemişlerdir. Kentsel atıksuyun KOİ değerini 160-1480 mg/L, AKM değerini 85-930 mg/L, pH'ı 6.8-7.7 olarak tespit etmişlerdir. Erdoğan (2004), çalışmasında İzmir, Mersin, Ankara, Antalya ve Isparta şehirlerinin kentsel atıksularının fizikokimyasal özelliklerini araştırmıştır. Beş farklı şehirden aldığı atıksularda KOİ değerlerini İzmir kentsel atıksuyunda 79-1154 mg/L, Mersin kentsel atıksuyunda 100-1198 mg/L, Ankara kentsel atıksuyunda 35-704 mg/L, Antalya kentsel atıksuyunda 109-528 mg/L ve Isparta kentsel atıksuyunda 184-976 mg/L aralığında, AKM değerlerini ise İzmir kentsel atıksuyunda 54-1188 mg/L, Mersin kentsel atıksuyunda 19-923 mg/L, Ankara kentsel atıksuyunda 18-840 mg/L, Antalya kentsel atıksuyunda 65-380 mg/L ve Isparta kentsel atıksuyunda 75-836 mg/L aralığında belirlemiştir.

Yapılmış literatür çalışmaları genel olarak incelendiğinde, bu çalışma kapsamında hastane atıksularında ve kentsel atıksu giriş çıkışında tespit edilen fizikokimyasal özelliklerin kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu ve literatür çalışmalarıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

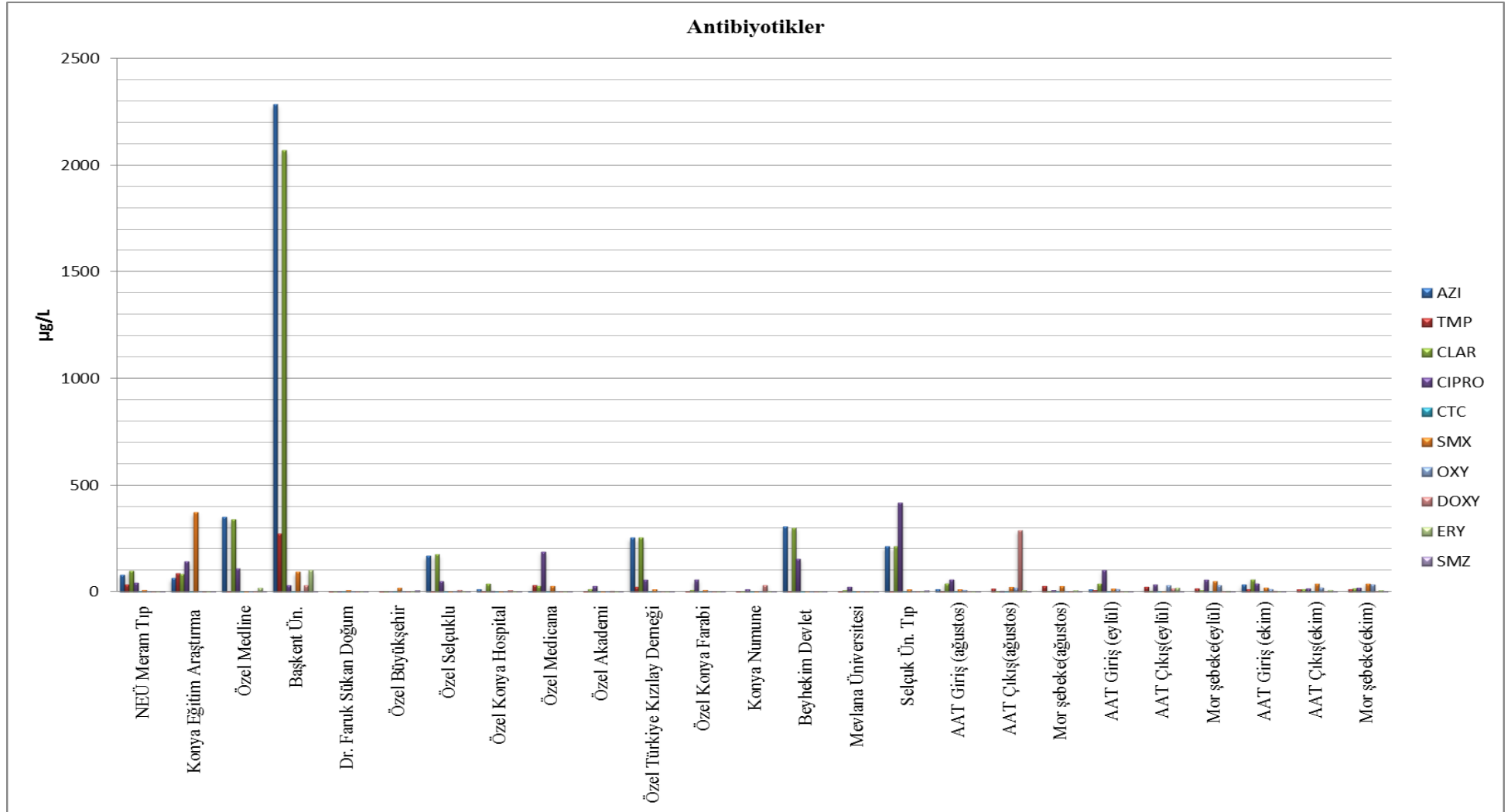
4.6. Atıksularda Tespit Edilen Antibiyotikler

Atıksu örneklerinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları Çizelge 4.15'te verilmiştir. Antibiyotik bileşiklerden AZI bileşiği <math><dl>2284,7 \mu\text{g/L}</math>, TMP bileşiği 0,058-272,48 $\mu\text{g/L}$, CLAR bileşiği 1,506-2070,38 $\mu\text{g/L}$, CIPRO bileşiği 3,202-416,74 $\mu\text{g/L}$, CTC bileşiği 0,110-2,850 $\mu\text{g/L}$, SMX bileşiği 0,149-372,66 $\mu\text{g/L}$, OXY bileşiği 0,380-34,636 $\mu\text{g/L}$, DOXY bileşiği 1,199-288,264 $\mu\text{g/L}$, ERY bileşiği 0,010-101,547 $\mu\text{g/L}$, SMZ bileşiği 0,030-8,552 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir. Atıksuda tespit edilen antibiyotik bileşikler Şekil 4.11'de verilmiştir.

Çizelge 4.15. Atıksularda tespit edilen antibiyotikler ($\mu\text{g/L}$)

No	Hastane adı	AZI	TMP	CLAR	CIPRO	CTC	SMX	OXY	DOXY	ERY	SMZ
1	NEÜ Meram Tıp	81,317	33,949	98,599	42,847	2,039	9,592	0,971	4,793	4,072	0,030
2	Konya Eğitim Araştırma	64,061	85,680	83,865	142,258	2,850	372,660	2,617	5,697	1,998	0,120
3	Özel Medline	351,465	0,706	338,925	110,218	1,090	0,284	0,941	1,425	18,671	0,180
4	Başkent Ün.	2284,734	272,478	2070,383	30,108	0,621	93,492	1,680	30,893	101,547	0,156
5	Dr. Faruk Sükan Doğum	<dl	0,114	4,725	3,202	0,760	9,424	0,631	2,194	0,034	0,066
6	Özel Büyükşehir	<dl	0,192	5,703	4,011	0,439	19,317	0,536	1,199	0,010	8,552
7	Özel Selçuklu	168,691	0,922	175,709	51,509	1,103	2,108	0,380	9,594	2,137	0,089
8	Özel Konya Hospital	13,735	0,157	38,758	7,147	0,530	0,881	5,304	9,224	0,737	0,125
9	Özel Medicana	1,970	32,997	28,942	188,497	0,594	28,051	4,536	1,807	0,153	1,950
10	Özel Akademi	<dl	1,896	13,738	27,026	0,369	1,786	0,762	6,826	0,027	0,105
11	Özel Türkiye Kızılay Derneği	253,535	24,189	252,917	55,774	0,928	12,494	3,506	4,182	3,306	0,106
12	Özel Konya Farabi	<dl	0,058	9,557	57,365	0,789	10,425	1,054	3,510	0,051	0,050
13	Konya Numune	<dl	3,100	1,506	12,890	0,638	0,149	1,041	32,830	0,033	0,299
14	Beyhekim Devlet	306,091	0,597	299,291	154,946	0,900	3,769	1,317	1,747	4,938	0,475
15	Mevlana Üniversitesi	0,000	2,147	7,763	24,328	0,514	0,327	0,428	5,075	0,224	0,034
16	Selçuk Ün. Tıp	213,218	2,511	211,894	416,742	0,645	12,263	5,395	2,193	2,245	8,124
17	AAT Giriş	13,059	6,291	39,674	59,364	0,110	11,320	10,418	4,047	1,047	0,906
18	AAT Çıkış	<dl	15,193	3,513	6,532	1,099	23,302	19,249	288,264	8,067	1,189
19	Mor şebeke (ağustos)	<dl	27,242	5,805	8,743	1,863	26,676	1,782	1,481	8,215	1,375
20	AAT Giriş (eylül)	11,800	8,522	38,241	101,392	0,640	15,218	14,312	4,332	1,005	0,897
21	AAT Çıkış(eylül)	<dl	23,819	7,231	34,791	2,571	4,541	30,900	16,767	20,401	0,366
22	Mor şebeke(eylül)	<dl	17,343	8,177	55,880	2,601	50,100	31,498	2,781	7,473	1,307
23	AAT Giriş (ekim)	34,145	12,796	58,419	40,075	0,816	21,009	14,526	7,019	1,863	1,173
24	AAT Çıkış(ekim)	<dl	12,338	13,684	17,637	2,771	38,160	21,759	4,649	10,153	1,418
25	Mor şebeke(ekim)	<dl	12,941	17,698	18,689	2,266	39,328	34,636	4,555	8,954	1,484

<dl: dedeksiyon limitinin altında



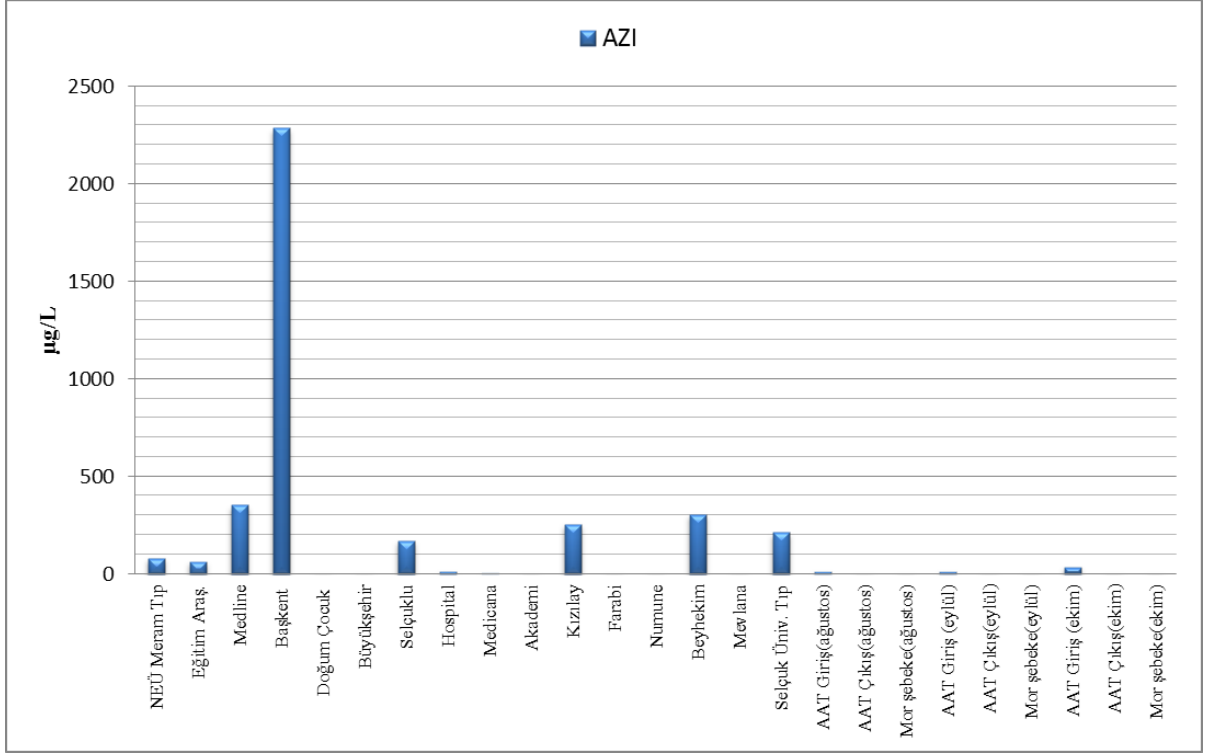
Şekil 4.11. Atıksuda tespit edilen antibiyotik bileşikleri

Şekil 4.12’de AZI bileşiği için hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş çıkışı ve ileri arıtım ünitesinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde diğer numune noktalarına kıyasla AZI bileşiğinin Başkent Hastanesi’nde yaklaşık 2300 µg/L olarak çok yüksek konsantrasyonda tespit edildiği görülmektedir. Medline ve Beyhekim hastanelerinden alınan örneklerde yaklaşık olarak 300 µg/L olarak tespit edilmiştir. Hastanelerden alınan atıksu örneklerinde AZI bileşiği genel olarak <dl-500 µg/L olarak tespit edilirken, arıtma tesisi girişi çıkışı ve ileri arıtım ünitesinde diğer noktalara kıyasla daha düşük tespit edildiği görülmektedir.

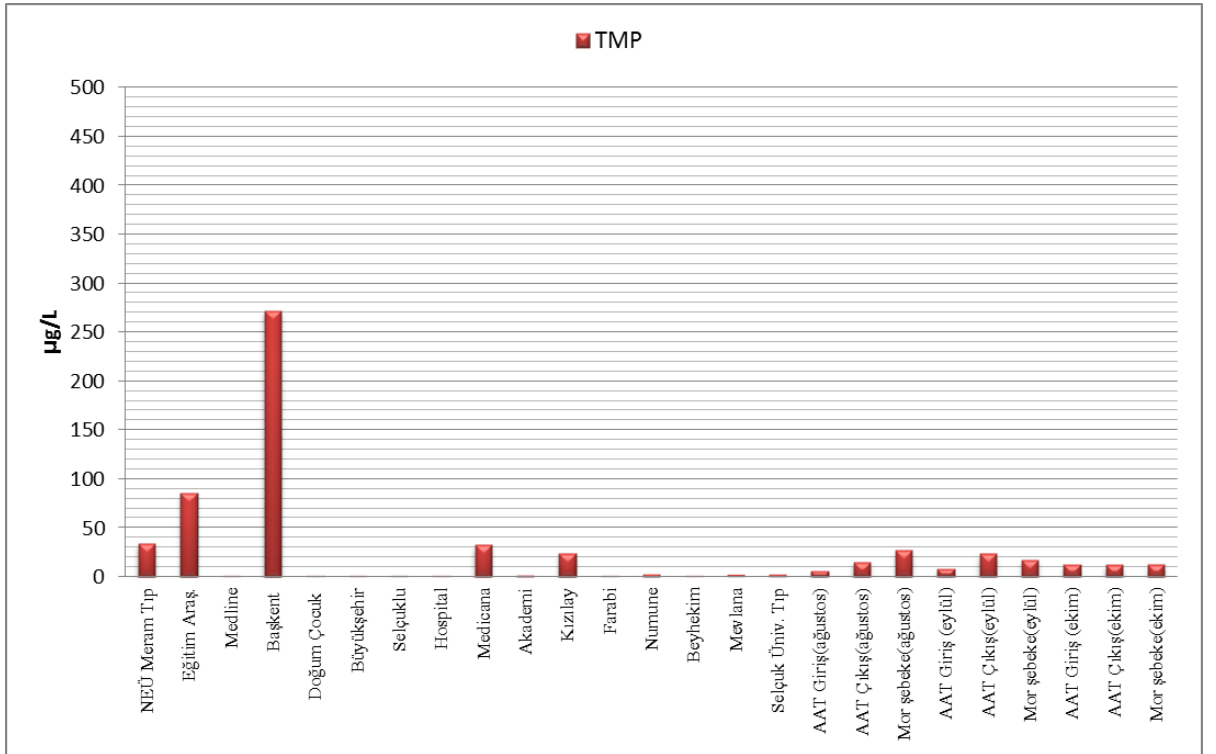
Şekil 4.13’te TMP bileşiği için hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş çıkışı ve ileri arıtım ünitesinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde diğer numune noktalarına kıyasla TMP bileşiğinin yine Başkent Hastanesi’nde yaklaşık 270 µg/L olarak diğer noktalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edildiği görülmektedir. Eğitim Araştırma Hastanesi’nde yaklaşık 85 µg/L olarak tespit edilirken, diğer hastanelerden alınan örneklerde ve arıtma tesisi girişi çıkışı ve ileri arıtım ünitesinde 50 µg/L’nin altında değişen konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Şekil 4.14’te CLAR bileşiği için hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş çıkışı ve ileri arıtım ünitesinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde örnekleme noktalarında tespit edilen CLAR bileşiği konsantrasyonlarının değişiminin TMP bileşiği ile uyumlu olduğu görülmektedir. AZI ve TMP bileşiğinin en yüksek konsantrasyonda tespit edildiği nokta olan Başkent Hastanesi’nde CLAR bileşiği de diğer noktalara kıyasla yaklaşık 2100 µg/L olarak en yüksek konsantrasyonda tespit edildiği görülmektedir. CLAR bileşiği Medline ve Beyhekim hastanelerinden alınan örneklerde AZI bileşiğinde olduğu gibi yaklaşık olarak 300 µg/L olarak tespit edilmiştir.

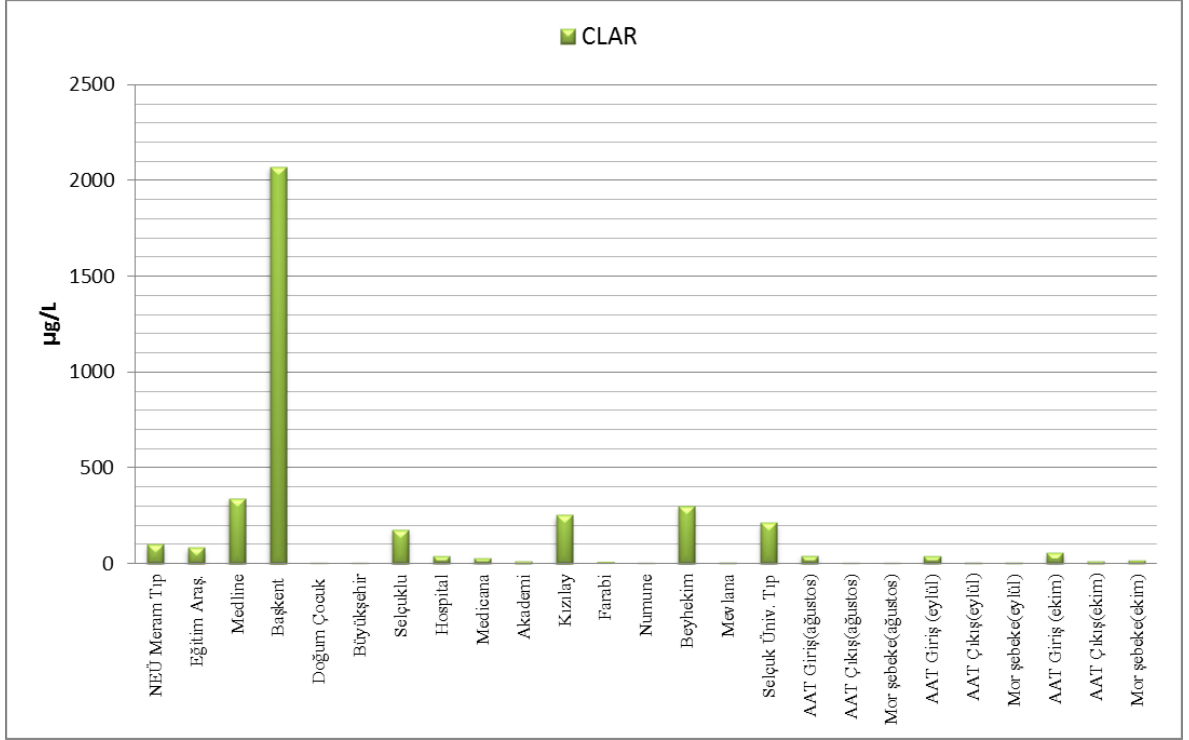
Şekil 4.15’te CIPRO bileşiği için hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş çıkışı ve ileri arıtım ünitesinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde CIPRO bileşiğinin Selçuk Üniv. Hastanesi’nde yaklaşık 420 µg/L olarak en yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği görülmüştür. Eğitim Araştırma, Medicana, Medline ve Beyhekim Hastaneleri’nde 100-200 µg/L arasında tespit edilmiştir. Arıtma tesisi girişinde yaklaşık 100 µg/L’ye kadar, tesis çıkışında yaklaşık 40 µg/L’ye kadar, mor şebekede ise 20 µg/L’ye kadar tespit edildiği de şekilde görülmektedir.



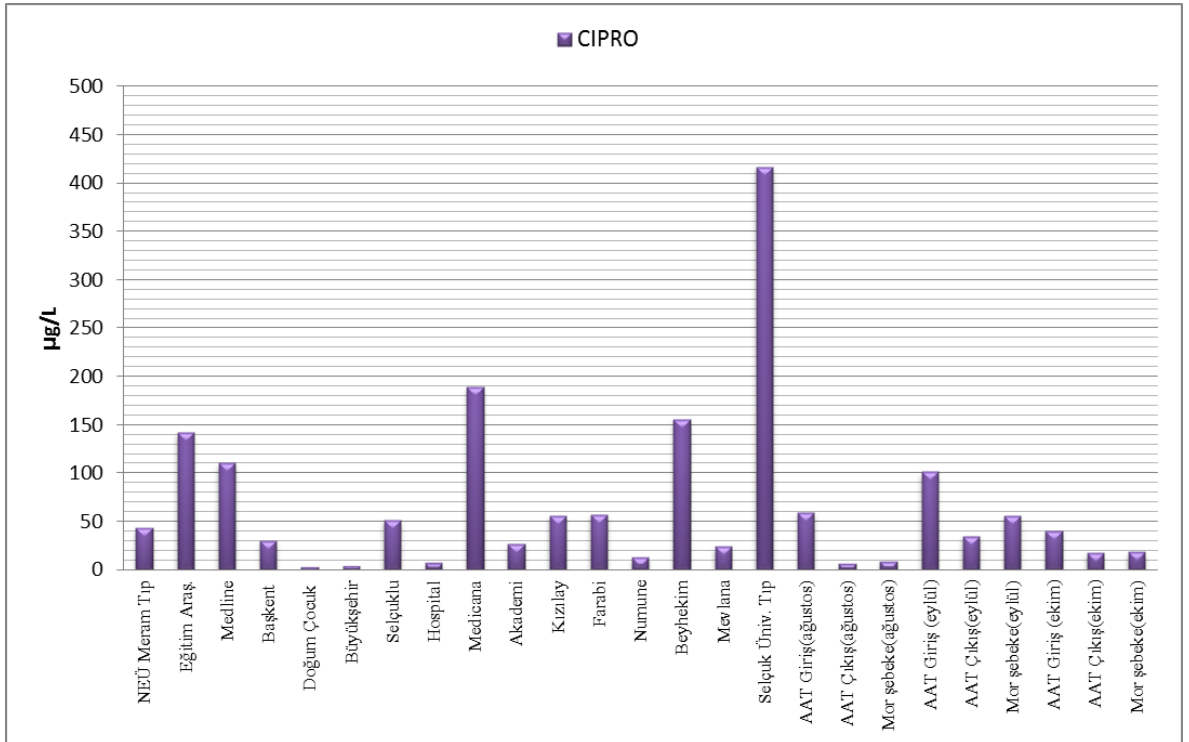
Şekil 4.12. Atıksu örneklerinde tespit edilen AZI bileşiği konsantrasyonları



Şekil 4.13. Atıksu örneklerinde tespit edilen TMP bileşiği konsantrasyonları



Şekil 4.14. Atıksu örneklerinde tespit edilen CLAR bileşiği konsantrasyonları



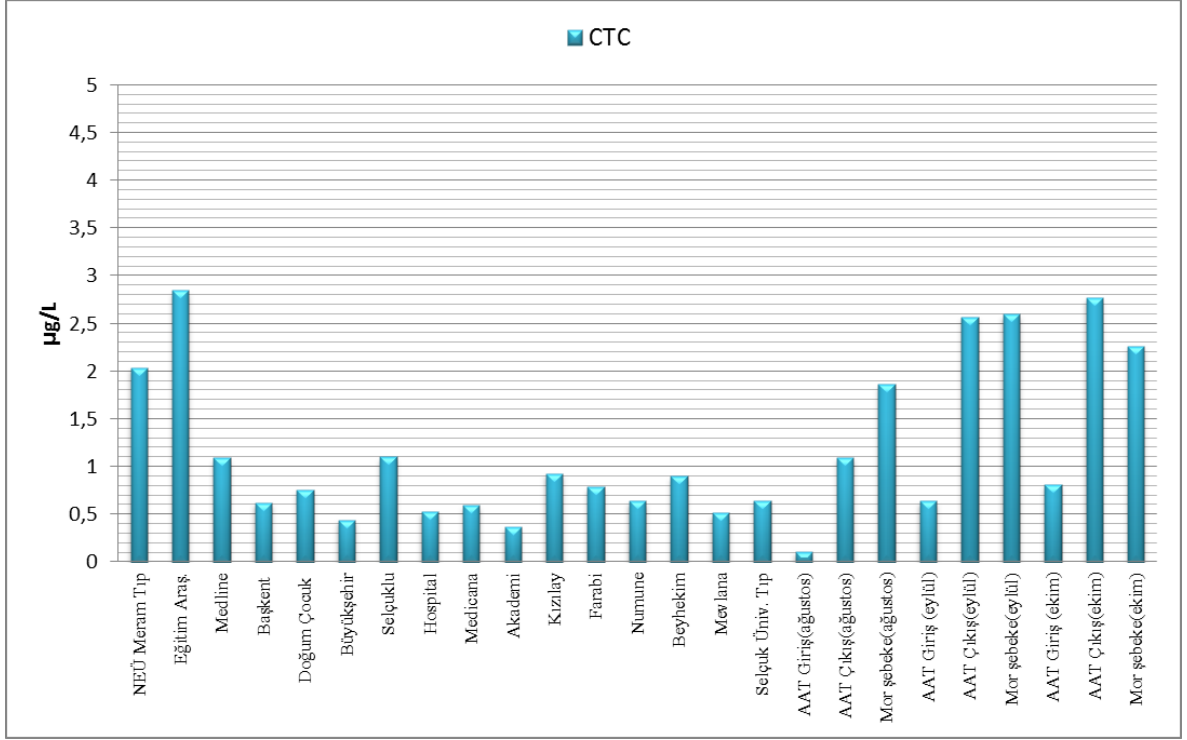
Şekil 4.15. Atıksu örneklerinde tespit edilen CIPRO bileşiği konsantrasyonları

Şekil 4.16'da CTC bileşiği için atıksu örneklerinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Tüm atıksu örneklerinde yaklaşık 0,1-3 µg/L arasında tespit edildiği şekilde görülmektedir. CTC bileşiğinin Eğitim Araştırma Hastanesi ve atıksu arıtma tesisi çıkış ve mor şebekede diğer noktalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği şekilde görülmektedir. Hastanelerden alınan örneklerde genel olarak 0,5-1 µg/L civarında tespit edilmiştir.

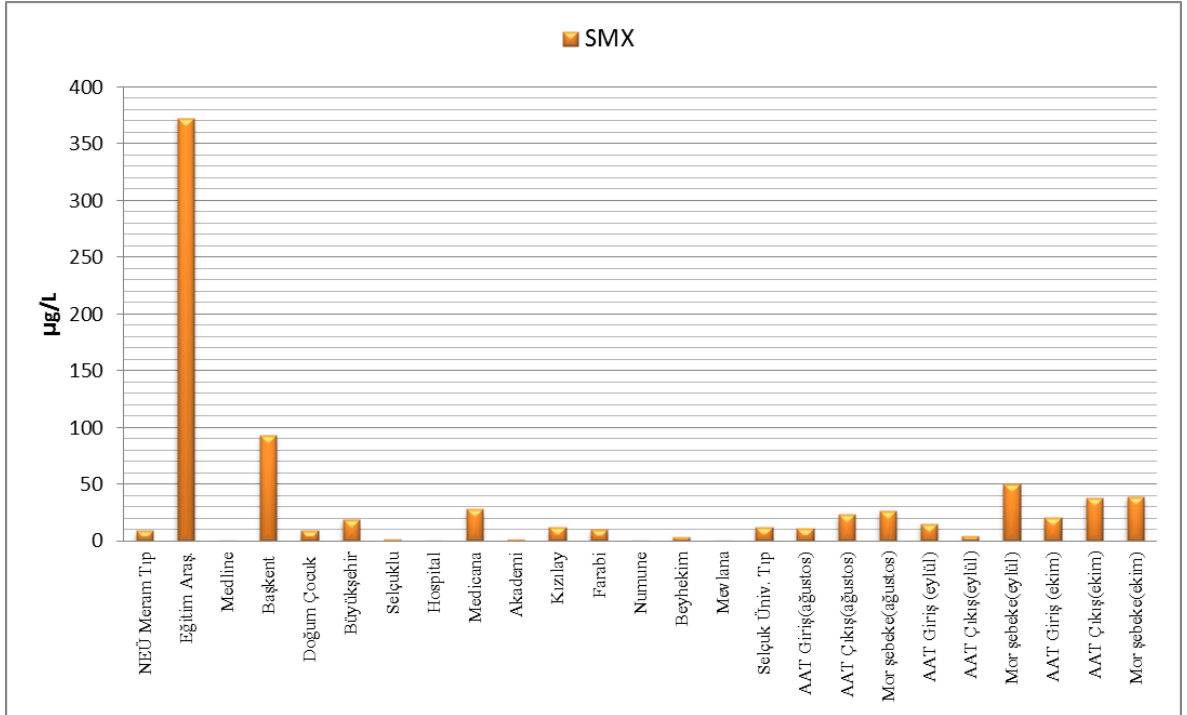
Şekil 4.17'de SMX bileşiği için atıksu örneklerinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. SMX bileşiği Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yaklaşık 370 µg/L ile diğer noktalara kıyasla en yüksek konsantrasyonda tespit edildiği şekilde görülmektedir. Başkent Hastanesi'nde yaklaşık 90 µg/L iken diğer hastanelerden alınan örneklerde tespit edilen konsantrasyonların 30 µg/L'nin altında olduğu görülmektedir. Arıtma tesisi girişinde aylara göre yaklaşık 10-20 µg/L arasında değişirken, tesis çıkışında yaklaşık 5-40 µg/L arasında, mor şebekede ise yaklaşık 25-50 µg/L arasında tespit edildiği şekilde görülmektedir.

Şekil 4.18'de OXY bileşiği için atıksu örneklerinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde genel olarak arıtma tesisinde tespit edilen konsantrasyonların, hastanelerden alınan örneklerde tespit edilen konsantrasyonlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastane atıksularında OXY bileşiği, Konya Hospital ve Selçuk Üniversitesi Hastanesi'nde yaklaşık 5 µg/L olarak en yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Arıtma tesisi girişinde OXY bileşiği 11-15 µg/L arasında değişirken, tesis çıkışında yaklaşık 19-31 µg/L arasında, mor şebekede ise yaklaşık 2-35 µg/L arasında değişmektedir.

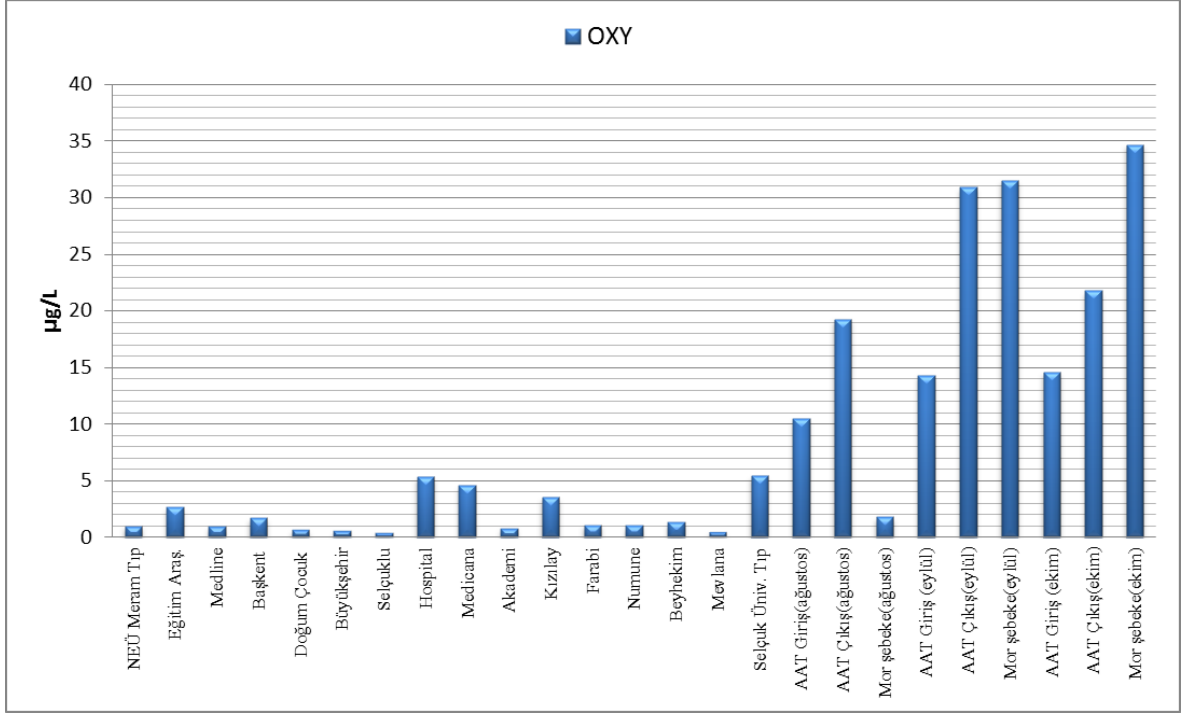
Şekil 4.19'da DOXY bileşiği için atıksu örneklerinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde tüm örneklerde DOXY bileşiği için tespit edilen en yüksek konsantrasyonun yaklaşık 290 µg/L ile Ağustos ayında arıtma tesisi çıkışından alınan atıksu örneğinde tespit edildiği açık bir şekilde görülmektedir. Başkent ve Numune Hastaneleri'nden alınan örneklerdeki DOXY konsantrasyonu 30 µg/L iken, diğer hastanelerde, atıksu arıtma tesisi girişinde ve mor şebekede 10 µg/L'nin altındadır.



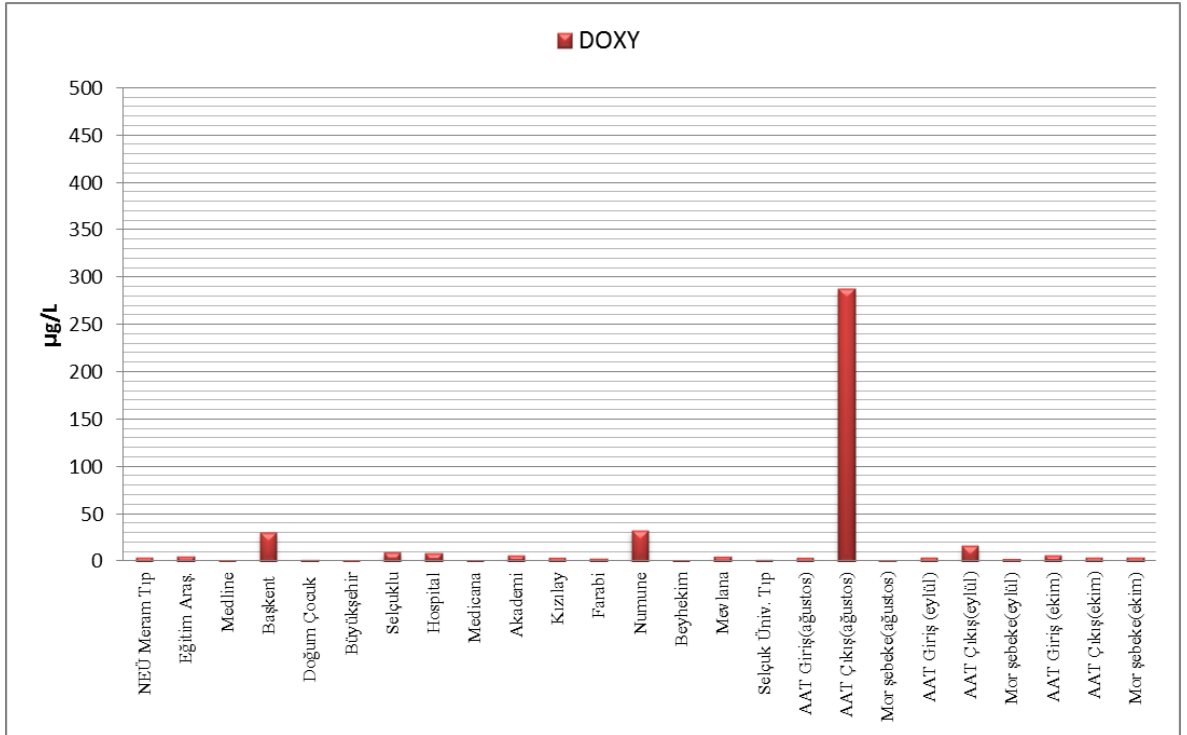
Şekil 4.16. Atıksu örneklerinde tespit edilen CTC bileşiği konsantrasyonları



Şekil 4.17. Atıksu örneklerinde tespit edilen SMX bileşiği konsantrasyonları



Şekil 4.18. Atıksu örneklerinde tespit edilen OXY bileşiği konsantrasyonları

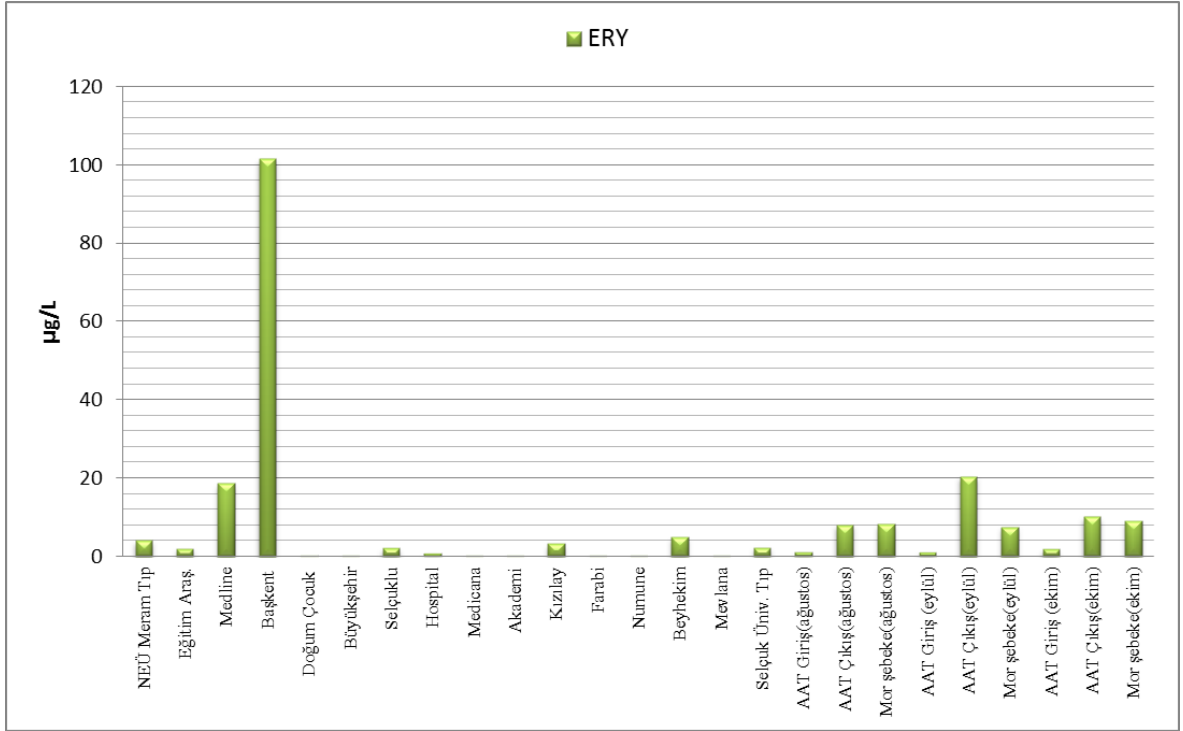


Şekil 4.19. Atıksu örneklerinde tespit edilen DOXY bileşiği konsantrasyonları

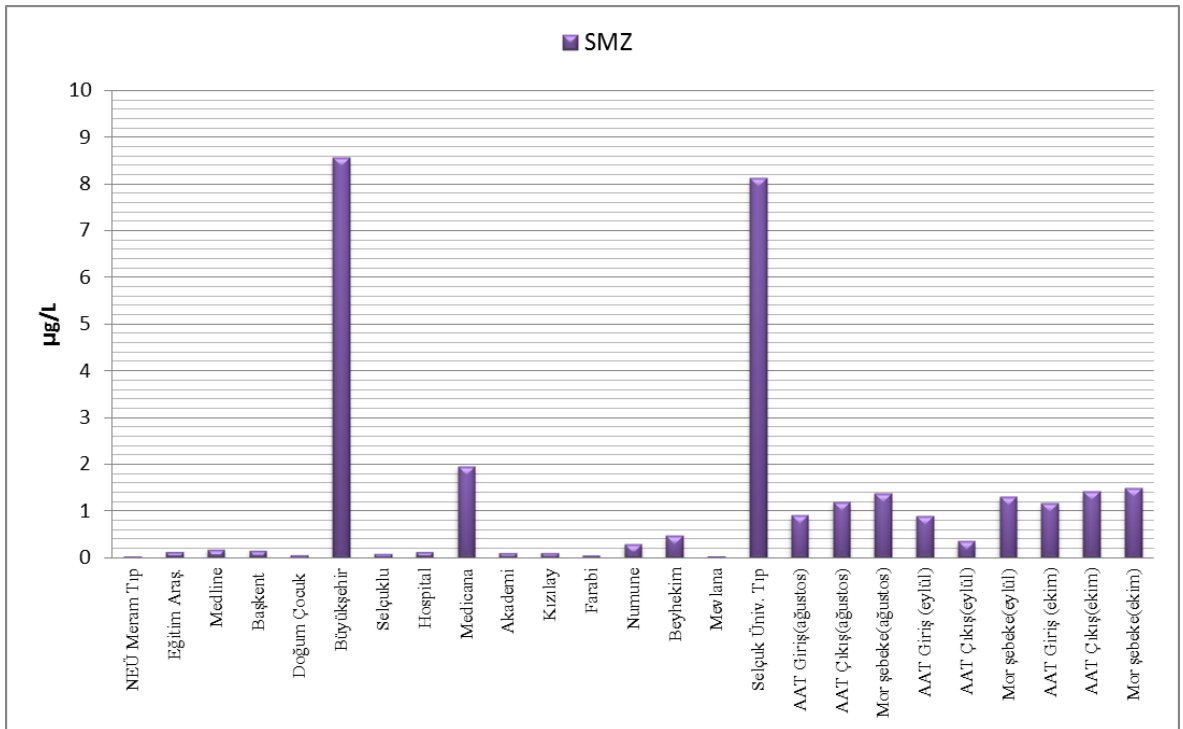
Şekil 4.20’de ERY bileşiği için atıksu örneklerinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde diğer numune noktalarına kıyasla Başkent Hastanesi’nde tespit edilen ERY konsantrasyonunun yaklaşık 100 µg/L olarak diğer noktalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edildiği görülmektedir. Medline Hastanesi’nde yaklaşık 20 µg/L olarak tespit edilen ERY bileşiği diğer hastanelerden alınan atıksu örneklerinde 5 µg/L’ye kadar tespit edilmiştir. ERY bileşiğinin arıtma tesisi girişinde 2 µg/L’ye kadar, tesis çıkışında 8-20 µg/L arasında, mor şebekede ise yaklaşık 8 µg/L olarak tespit edildiği şekilde görülmektedir.

Şekil 4.21’de SMZ bileşiği için atıksu örneklerinde tespit edilen konsantrasyonlar verilmiştir. Şekil incelendiğinde diğer numune noktalarına kıyasla Büyükşehir ve Selçuk Üniversitesi Hastaneleri’nde yaklaşık 8,5 µg/L olarak tespit edilen konsantrasyonun diğer noktalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. Medicana Hastanesi’nde yaklaşık 2 µg/L olarak tespit edilen SMZ bileşiği diğer hastanelerde 0,5 µg/L’nin altında tespit edilmiştir. Arıtma tesisi girişi, çıkışı ve mor şebekede yaklaşık olarak 1 µg/L civarında tespit edildiği şekilde görülmektedir.

Şekil 4.12- Şekil 4.21 arası genel olarak değerlendirildiğinde AZI, TMP, CLAR bileşiklerinin konsantrasyonlarının Başkent Hastanesi’nde, diğer noktalara kıyasla açık bir farkla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. SMX ve CTC bileşikleri Eğitim Araştırma Hastanesi’nde diğer noktalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. CIPRO bileşiğinin en yüksek konsantrasyonu ise Selçuk Üniversitesi Hastanesi’nden alınan atıksu örneklerinde tespit edilmiştir.



Şekil 4.20. Atıksu örneklerinde tespit edilen ERY bileşiği konsantrasyonları

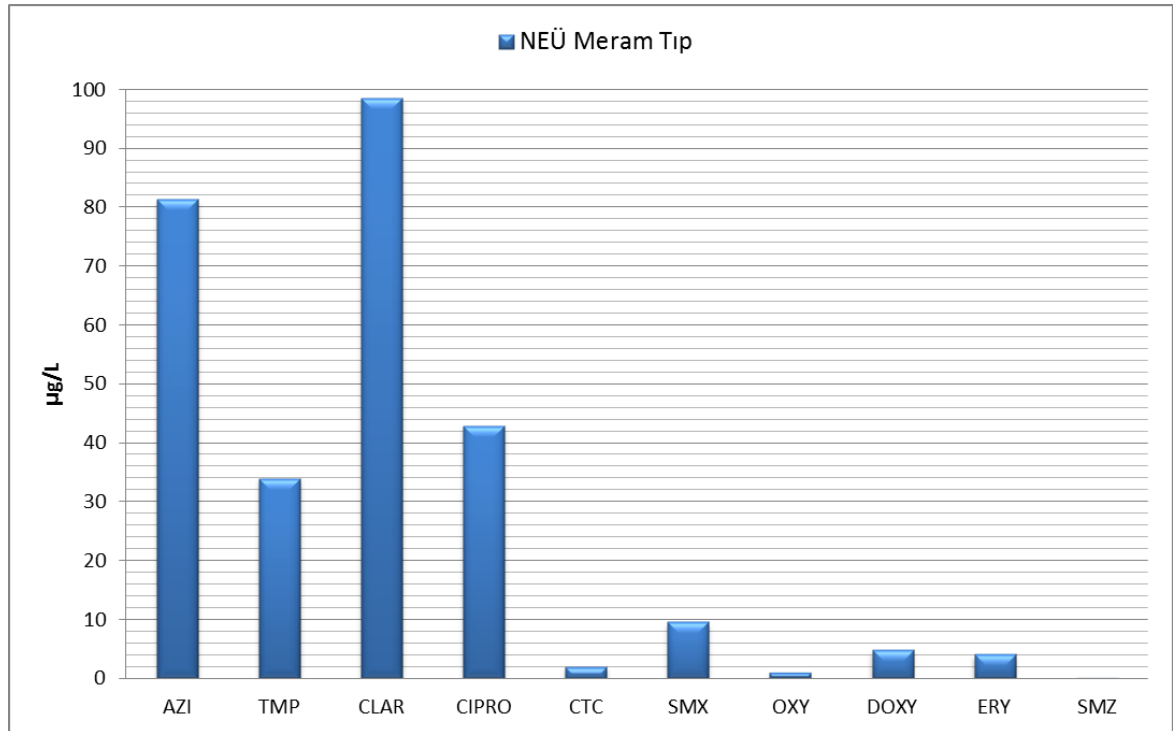


Şekil 4.21. Atıksu örneklerinde tespit edilen SMZ bileşiği konsantrasyonları

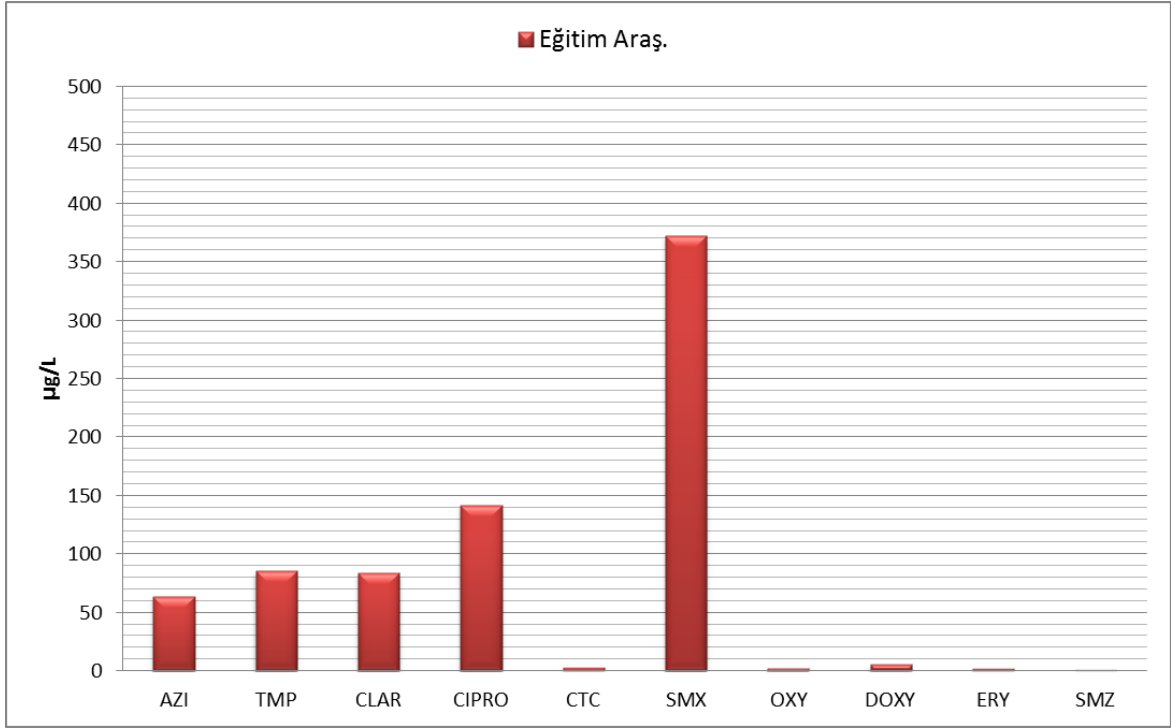
Şekil 4.22’de NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi’nden alınan örnekte tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde tespit edilen en yüksek antibiyotik bileşiğin yaklaşık 100 µg/L ile CLAR bileşiği olduğu görülmektedir. AZI bileşiği yaklaşık 80 µg/L, CIPRO yaklaşık 42 µg/L, TMP yaklaşık 35 µg/L, SMX yaklaşık 10 µg/L olarak tespit edilirken CTC, OXY, DOXY, ERY ve SMZ bileşikleri 5 µg/L’nin altında tespit edilmiştir.

Şekil 4.23’te Eğitim Araştırma Hastanesi’nin atıksuyunda tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. SMX bileşiği yaklaşık 370 µg/L ile bu noktada tespit edilen en yüksek antibiyotik bileşik iken, CIPRO yaklaşık 140 µg/L, TMP ve CLAR 80 µg/L, AZI 60 µg/L olarak tespit edilmiştir. CTC, OXY, DOXY, ERY, SMZ bileşikleri 10 µg/L’nin altında tespit edilmiştir.

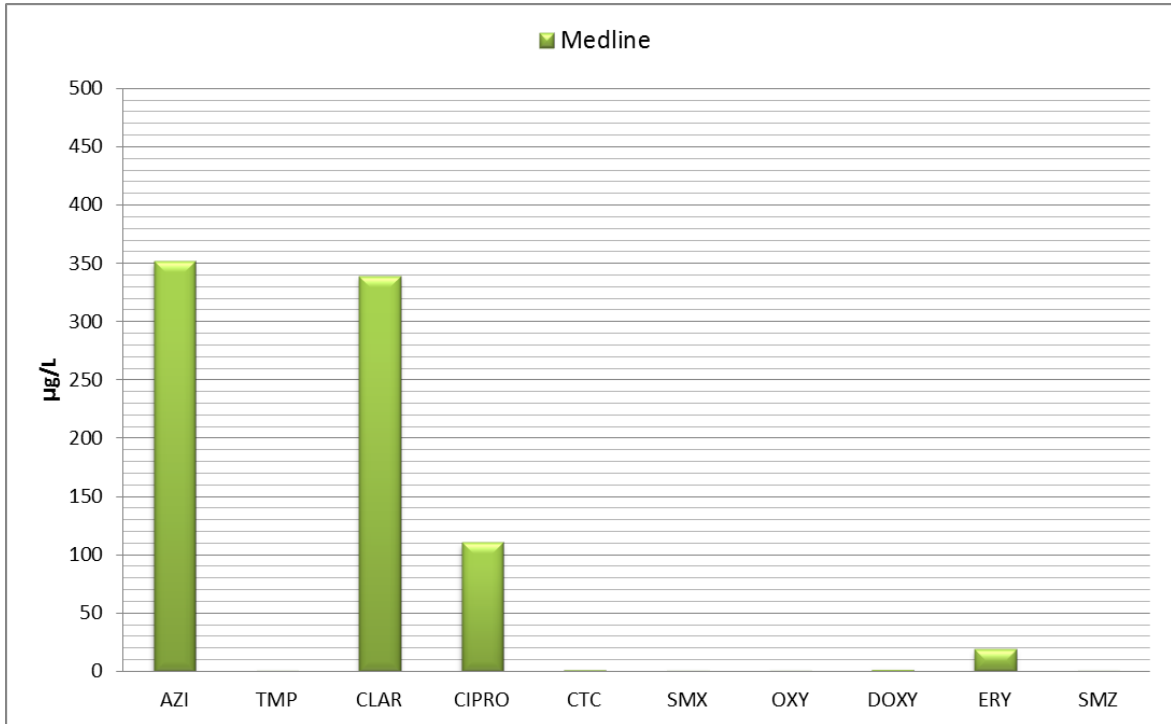
Şekil 4.24’te Medline Hastanesi’nin atıksuyunda tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Tespit edilen en yüksek antibiyotik bileşikleri AZI ve CLAR yaklaşık 350 µg/L olarak tespit edilmiştir. CIPRO yaklaşık 110 µg/L, ERY 20 µg/L, diğer bileşikler ise 5 µg/L’nin altında tespit edilmiştir.



Şekil 4.22. NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.23. Konya Eğitim Araştırma Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

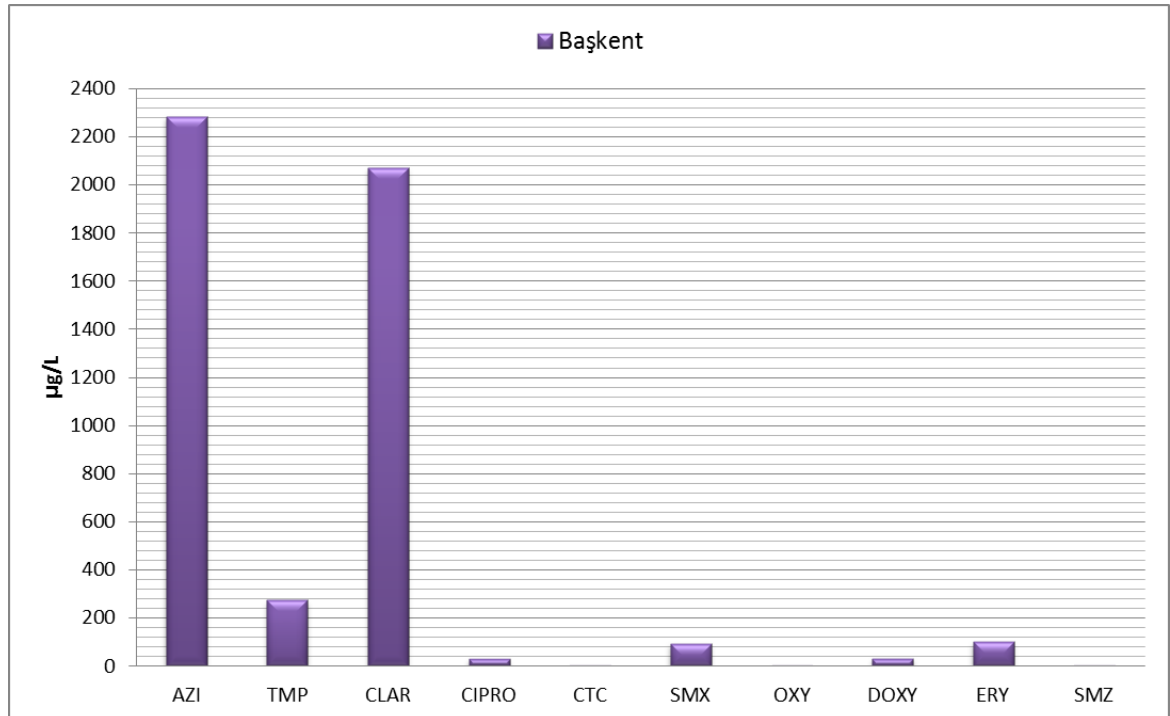


Şekil 4.24. Medline Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

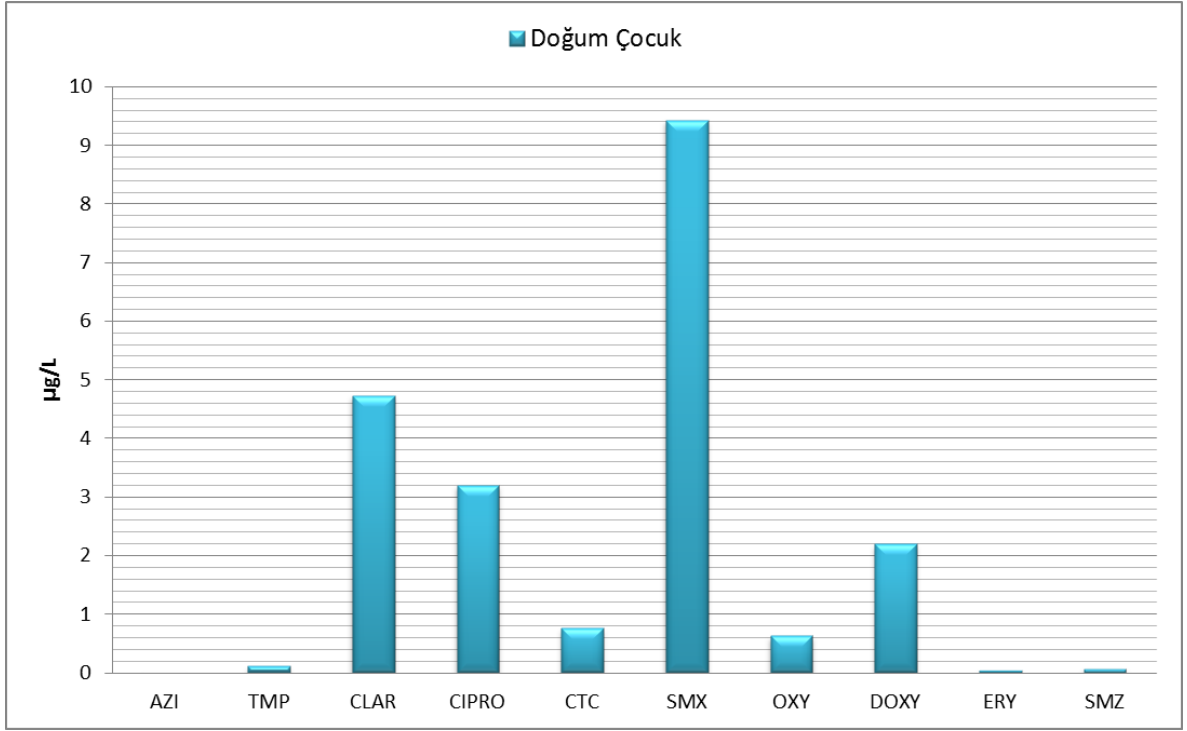
Şekil 4.25'te Başkent Hastanesi'nden alınan atıksu örneğinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde tespit edilen en yüksek konsantrasyonun yaklaşık 2300 µg/L ile AZI bileşiğinde tespit edildiği görülmektedir. CLAR bileşiği ise yaklaşık 2100 µg/L olarak bu noktada tespi edilen en yüksek ikinci konsantrasyon olarak tespit edilmiştir. TMP bileşiği yaklaşık 250 µg/L olarak tespit edildiği, diğer bileşiklerin ise 100 µg/L' nin altında tespit edildiği şekilde görülmektedir.

Şekil 4.26'da Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri görülmektedir. Genel olarak antibiyotik bileşik konsantrasyonları 10 µg/L'nin altındadır. SMX bileşiği yaklaşık 9,5 µg/L ile bu noktada tespit edilen en yüksek antibiyotik konsantrasyonu olarak tespit edilmiştir. CLAR yaklaşık 5 µg/L, CIPRO yaklaşık 3 µg/L, DOXY yaklaşık 2 µg/L olarak tespit edilirken diğer bileşikler 1 µg/L'nin altında tespit edilmiştir.

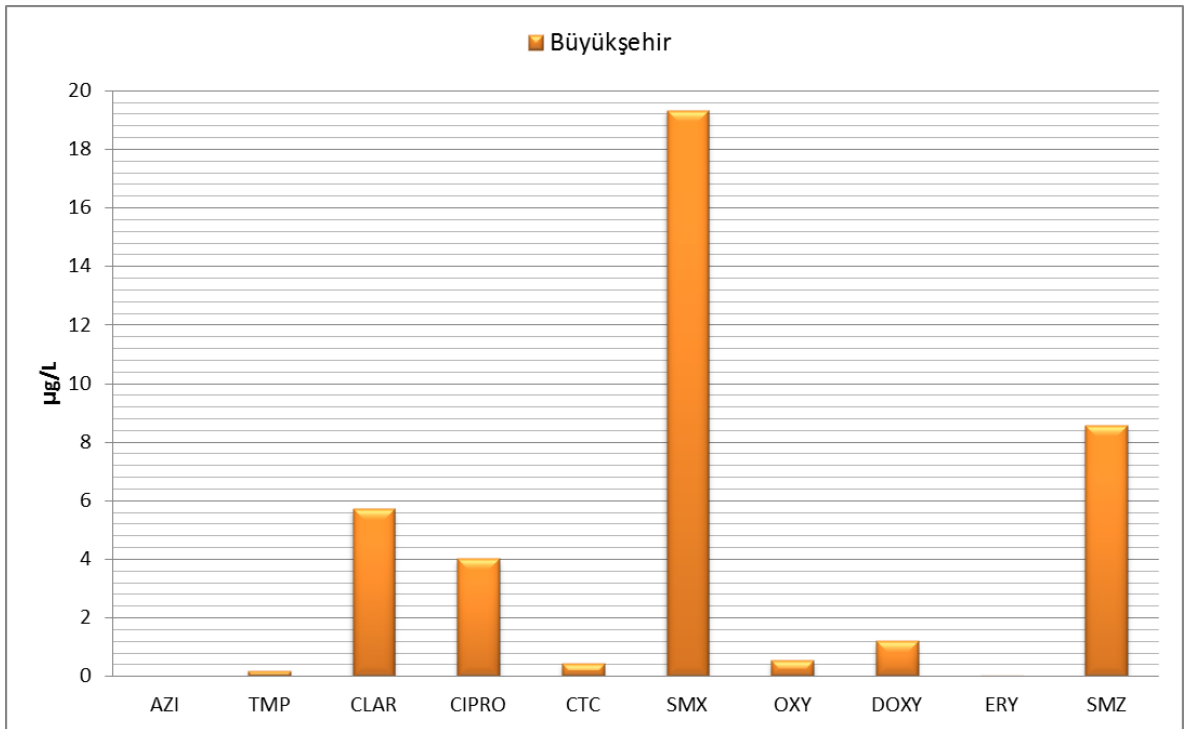
Şekil 4.27'de Büyükşehir Hastanesi'nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri verilmiştir. En yüksek konsantrasyon yaklaşık 19 µg/L olarak SMX bileşiğinde tespit edilirken diğer bileşikler 10 µg/L'nin altında tespit edilmiştir.



Şekil 4.25. Başkent Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.26. Faruk Sükan Doğum ve Çocuk Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

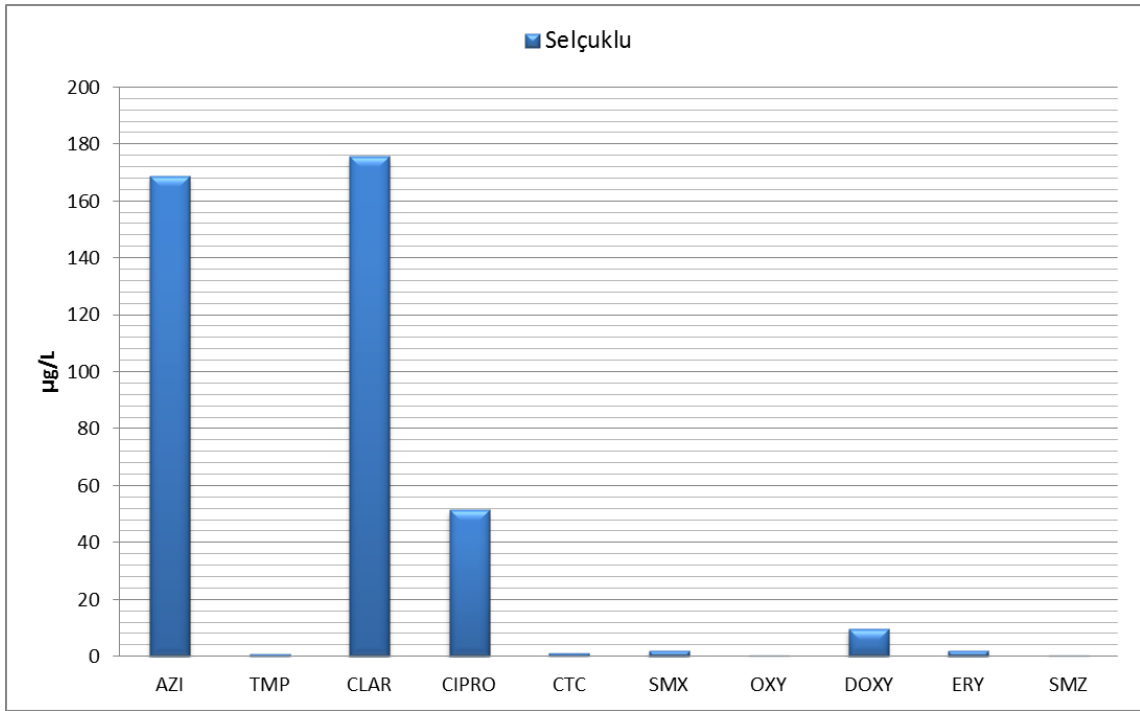


Şekil 4.27. Özel Büyükşehir Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

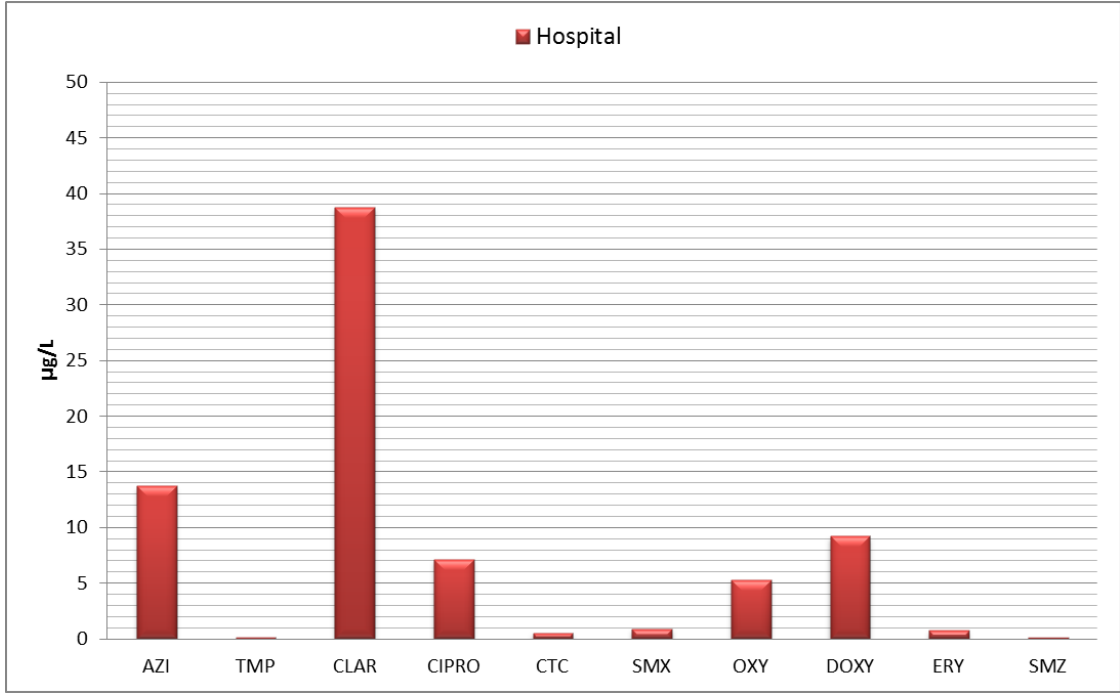
Şekil 4.28’de Selçuklu Hastanesi’nden alınan atıksu örneğinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde tespit edilen en yüksek konsantrasyon yaklaşık 170 µg/L ile CLAR ve AZI bileşiklerinde tespit edildiği görülmektedir. CIPRO bileşiği ise yaklaşık 50 µg/L olarak tespit edilmiştir. Diğer bileşiklerin 10 µg/L’nin altında tespit edildiği şekilde görülmektedir.

Şekil 4.29’da Konya Hospital Hastanesi’nde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. CLAR bileşiği yaklaşık 39 µg/L olarak bu noktada tespit edilen en yüksek konsantrasyon olarak belirlenmiştir. AZI bileşiği yaklaşık 14 µg/L, diğer bileşikler ise 10 µg/L’nin altında tespit edilmiştir.

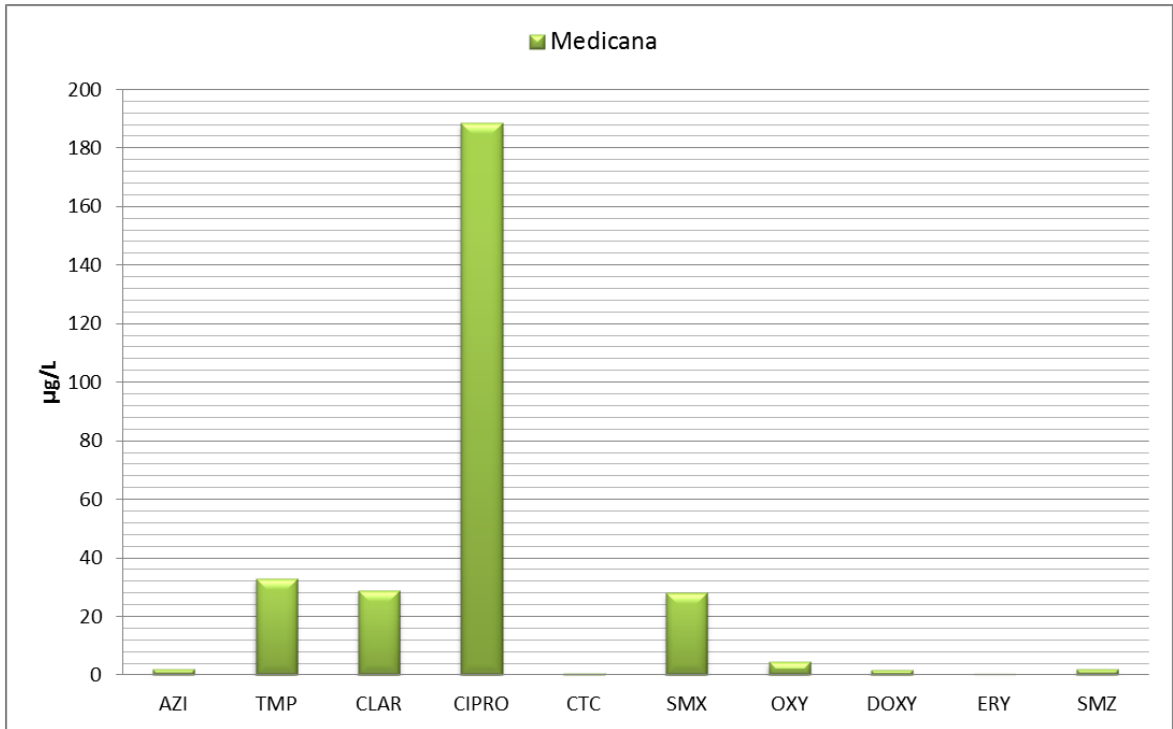
Şekil 4.30’da Medicana Hastanesi’nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri görülmektedir. CIPRO bileşiği yaklaşık 190 µg/L ile bu noktada tespit edilen en yüksek antibiyotik konsantrasyonu olarak tespit edilmiştir. TMP, CLAR, SMX yaklaşık 35 µg/L, olarak tespit edilirken diğer bileşikler 5 µg/L’nin altında tespit edilmiştir.



Şekil 4.28. Özel Selçuklu Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.29. Konya Hospital Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

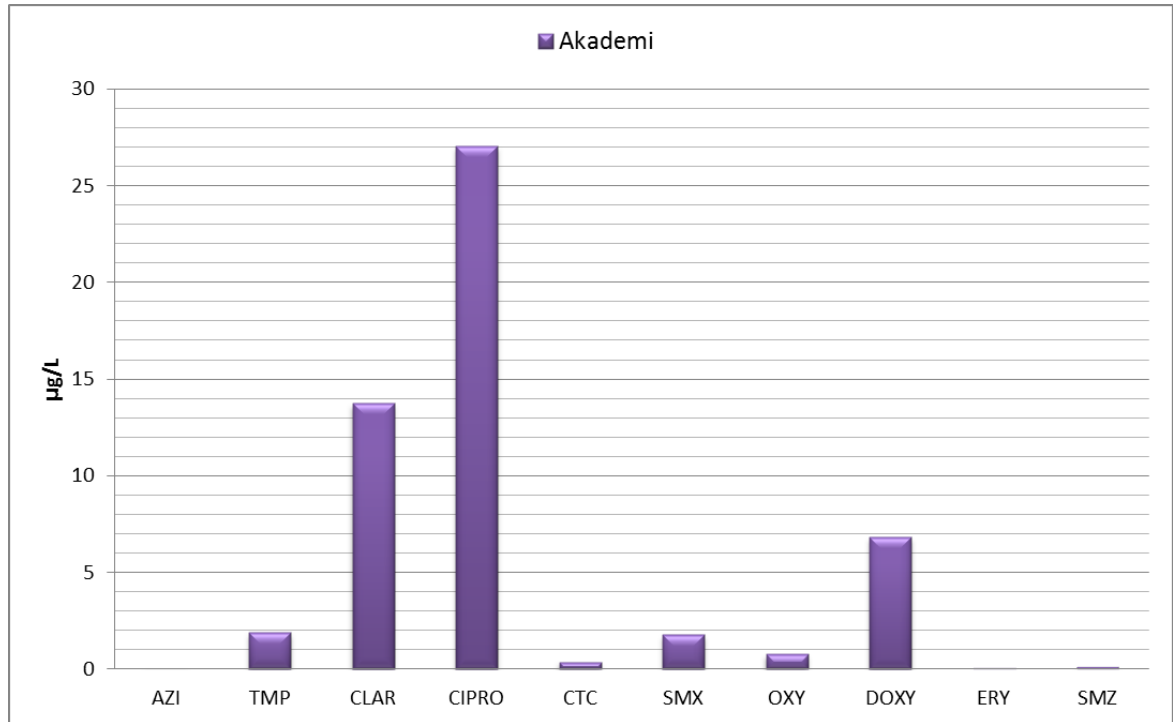


Şekil 4.30. Medicana Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

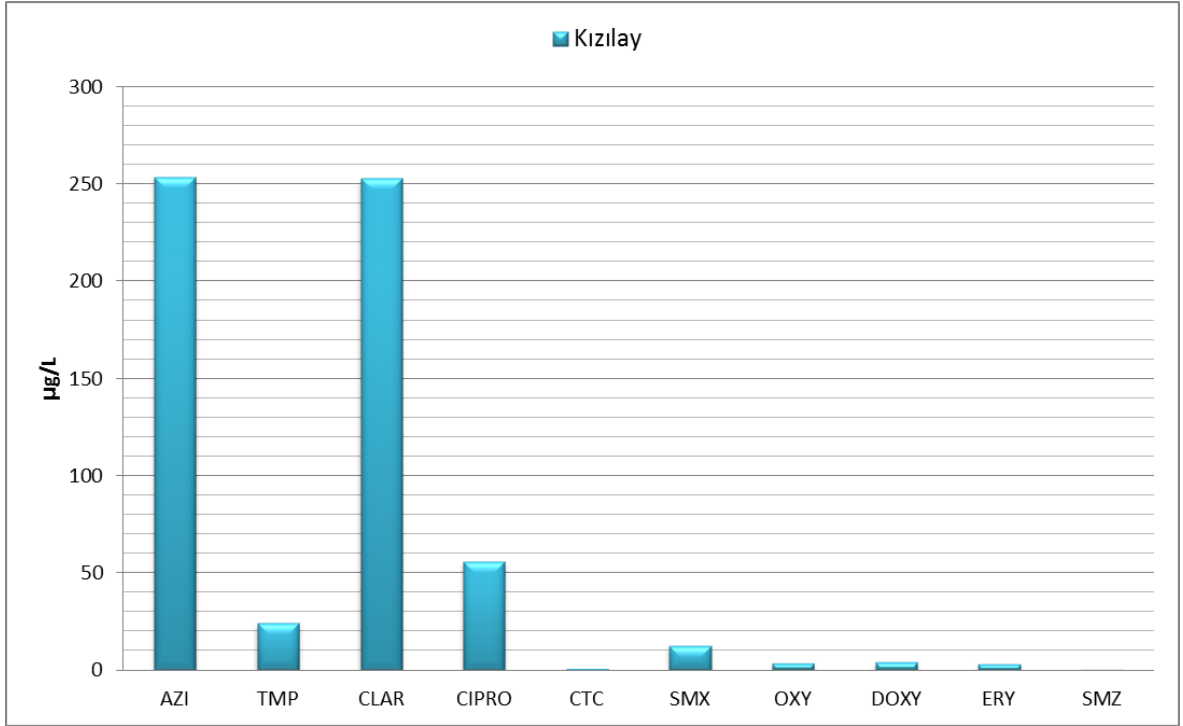
Şekil 4.31’de Akademi Hastanesi’nden alınan atıksu örneğinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde tespit edilen en yüksek konsantrasyonun yaklaşık 27 $\mu\text{g/L}$ ile CIPRO bileşiği olduğu görülmektedir. CLAR bileşiğinin yaklaşık 14 $\mu\text{g/L}$, DOXY bileşiğinin yaklaşık 7 $\mu\text{g/L}$, diğer bileşiklerin ise 2 $\mu\text{g/L}$ ’nin altında tespit edildiği şekilde görülmektedir.

Şekil 4.32’de Kızılay Hastanesi’nde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. AZI ve CLAR bileşikleri yaklaşık 250 $\mu\text{g/L}$ olarak bu noktada tespit edilen en yüksek konsantrasyonlar olarak belirlenmiştir. CIPRO bileşiği yaklaşık 50 $\mu\text{g/L}$, diğer bileşikler ise 25 $\mu\text{g/L}$ ’nin altında tespit edilmiştir.

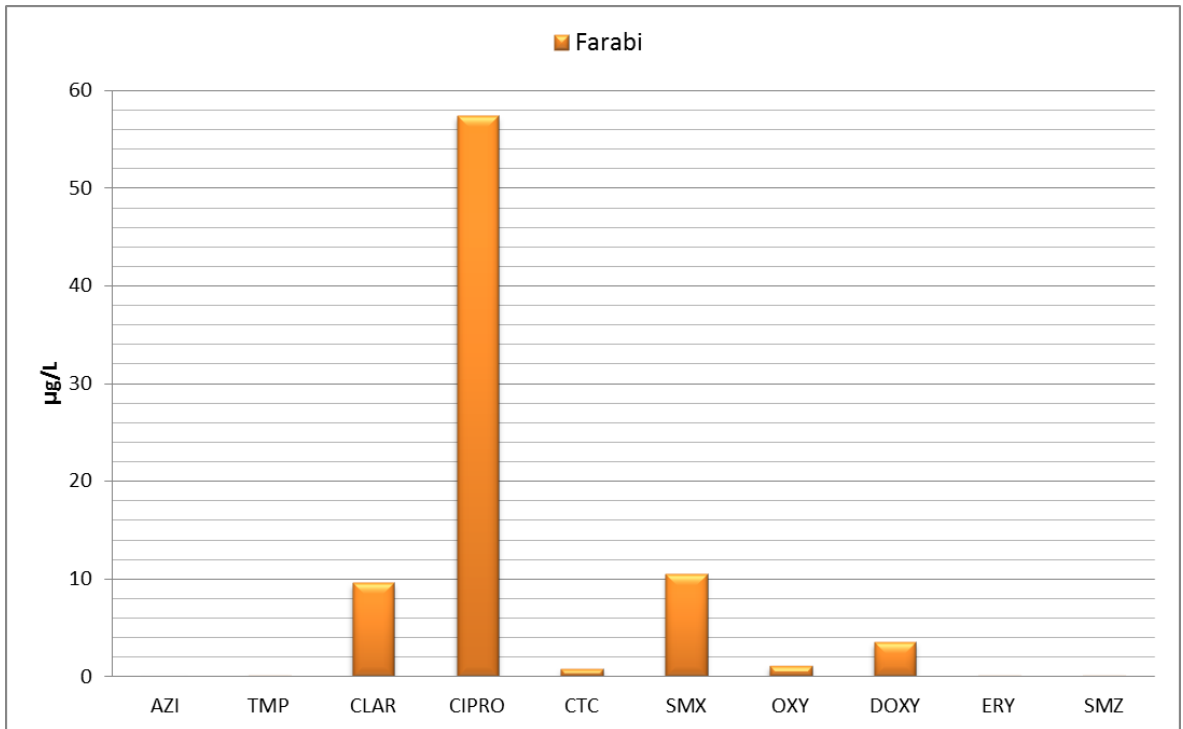
Şekil 4.33’te Farabi Hastanesi’nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri görülmektedir. CIPRO bileşiği yaklaşık 58 $\mu\text{g/L}$ ile bu noktada tespit edilen en yüksek antibiyotik konsantrasyonu olarak tespit edilmiştir. CLAR ve SMX yaklaşık 10 $\mu\text{g/L}$, olarak tespit edilirken diğer bileşikler 5 $\mu\text{g/L}$ ’nin altında tespit edilmiştir.



Şekil 4.31. Akademi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.32. Kızılay Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



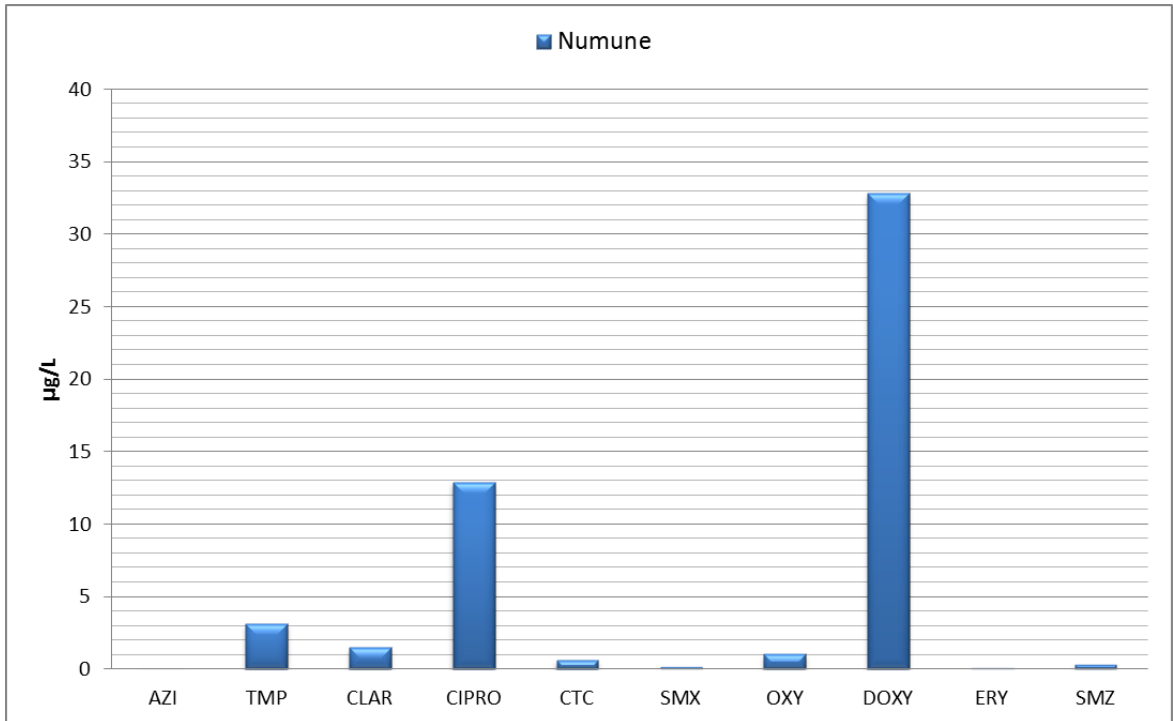
Şekil 4.33. Farabi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

Şekil 4.34'te Numune Hastanesi'nden alınan atıksu örneğinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde tespit edilen en yüksek konsantrasyonun yaklaşık 33 µg/L ile DOXY bileşiğinde tespit edildiği görülmektedir. CIPRO bileşiği ise yaklaşık 13 µg/L olarak bu noktada tespi edilen en yüksek ikinci konsantrasyon olarak, diğer bileşikler ise 5 µg/L'nin altında tespit edilmiştir.

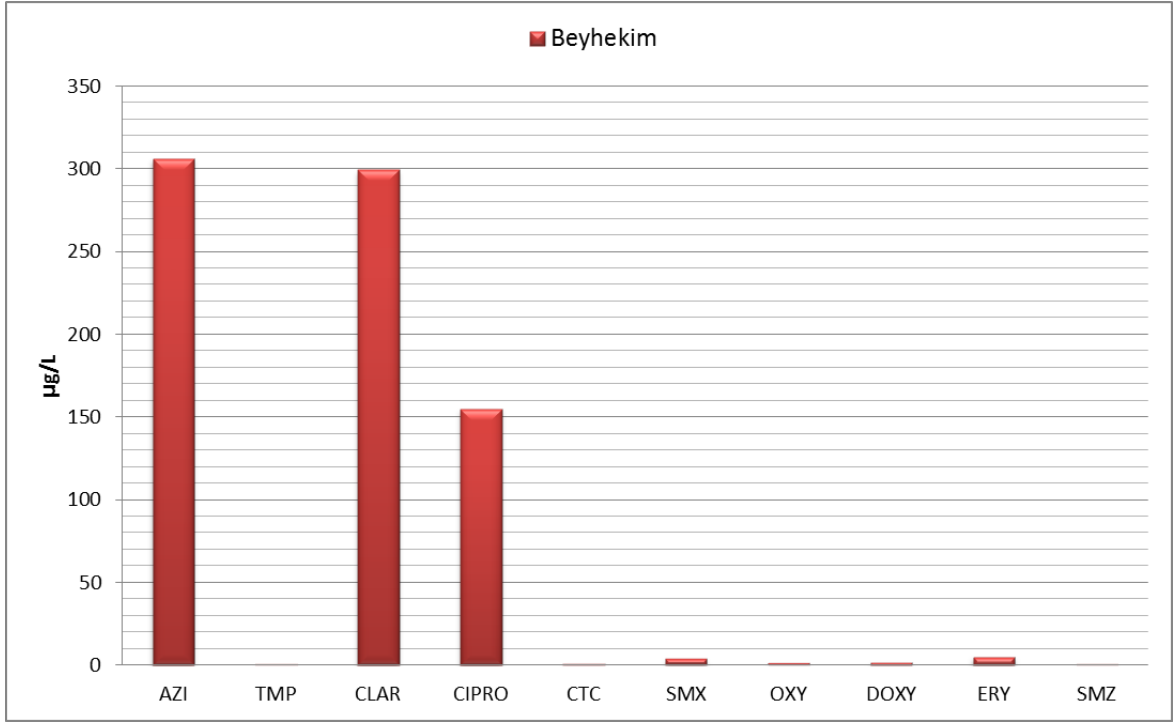
Şekil 4.35'te Beyhekim Hastanesi'nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri görülmektedir. AZI ve CLAR bileşikleri yaklaşık 300 µg/L ile bu noktada tespit edilen en yüksek antibiyotik konsantrasyonlar olarak tespit edilmiştir. CIPRO yaklaşık 150 µg/L olarak tespit edilirken diğer bileşikler 10 µg/L'nin altında tespit edilmiştir.

Şekil 4.36'da Mevlana Hastanesi'nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri verilmiştir. En yüksek konsantrasyon yaklaşık 24 µg/L olarak CIPRO bileşiğinde tespit edilirken, CLAR bileşiği 8 µg/L, diğer bileşikler ise 5 µg/L'nin altında tespit edilmiştir.

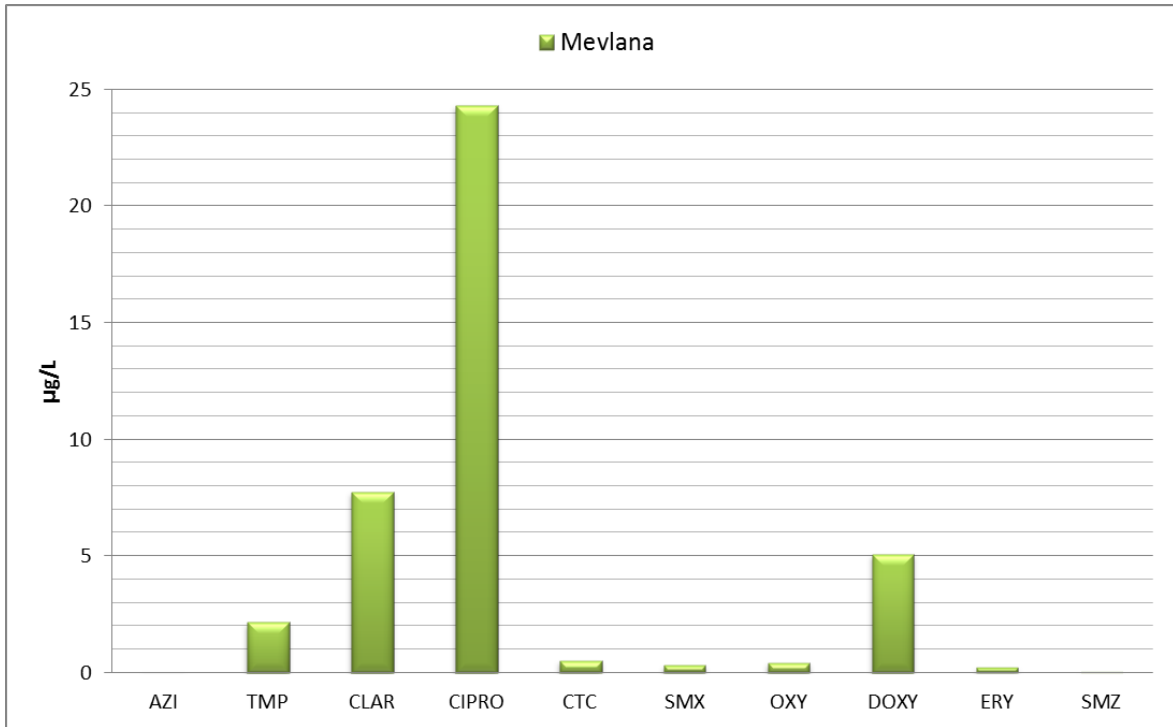
Şekil 4.37'de Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tespit edilen antibiyotik bileşikleri verilmiştir. En yüksek konsantrasyon yaklaşık 420 µg/L olarak CIPRO bileşiğinde tespit edilirken, AZI ve CLAR bileşikleri yaklaşık 210 µg/L, diğer bileşikler ise 15 µg/L'nin altında tespit edilmiştir.



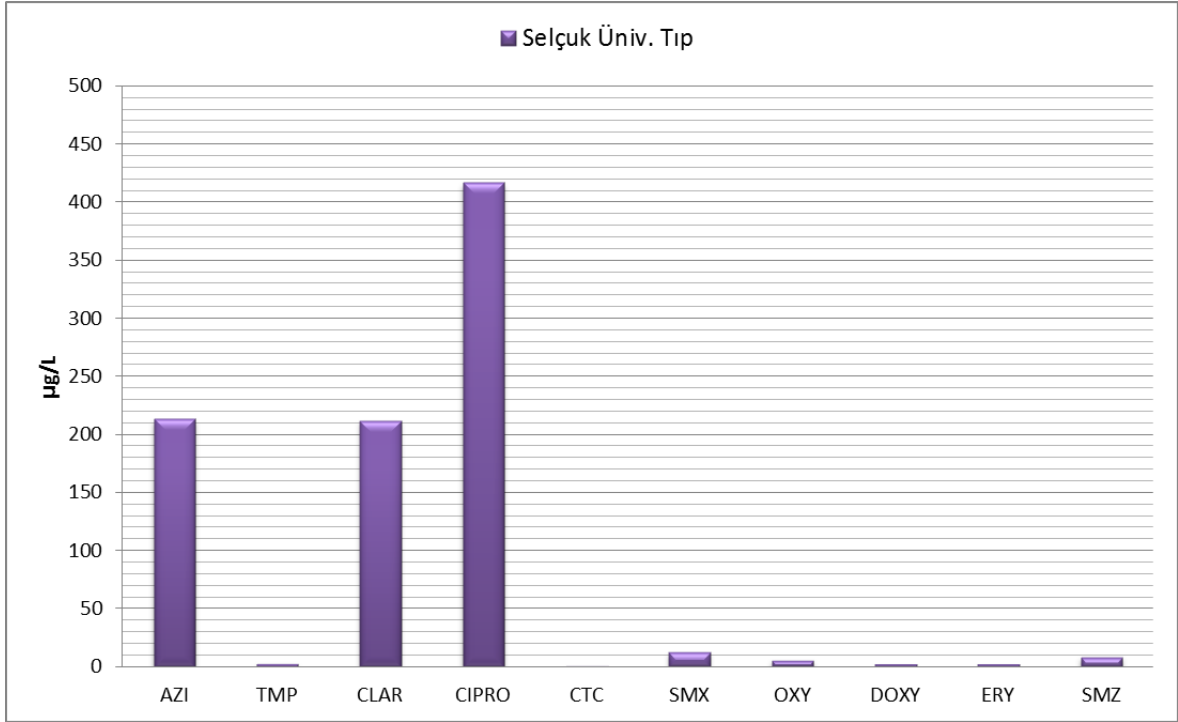
Şekil 4.34. Numune Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.35. Beyhekim Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.36. Mevlana Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri



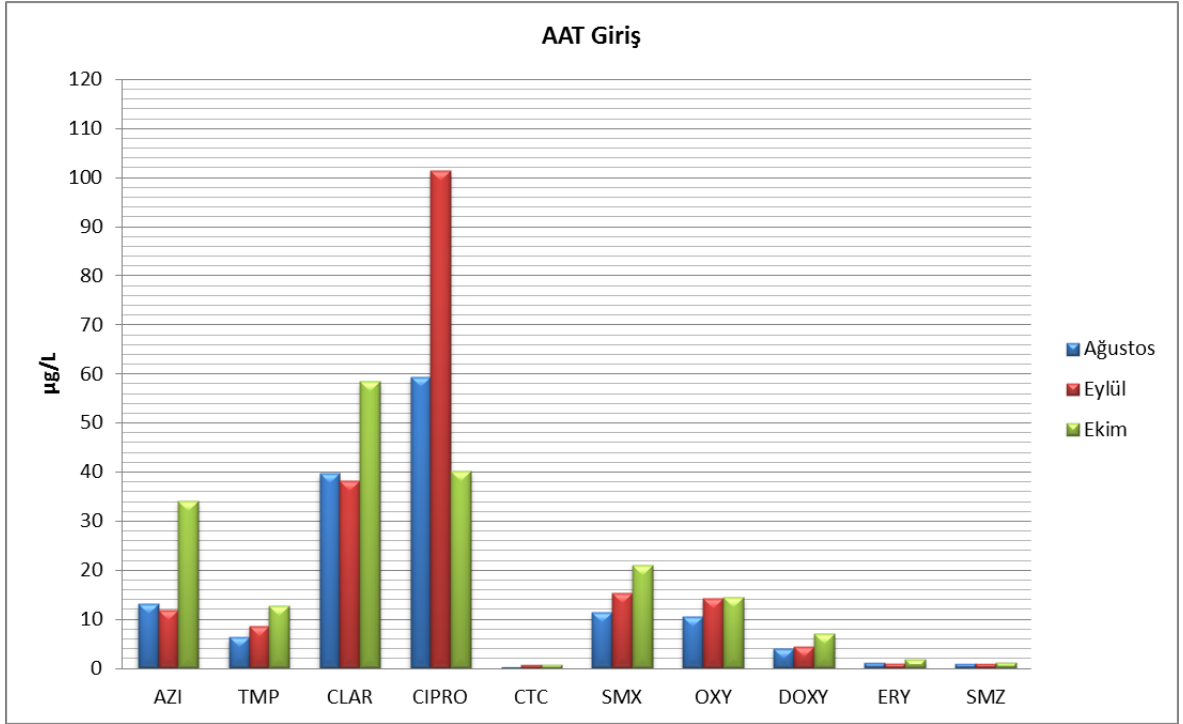
Şekil 4.37. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tespit edilen antibiyotik bileşikleri

Şekil 4.38’de Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi girişinden alınan örneklerde tespit edilen antibiyotik bileşikleri verilmiştir. Şekil incelendiğinde CIPRO bileşiğinin arıtma tesisi girişinde diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği görülmektedir. CLAR bileşiğinin de tespit edilen ikinci yüksek konsantrasyona sahip olduğu şekilde görülmektedir. CTC, ERY ve SMZ bileşikleri ise düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

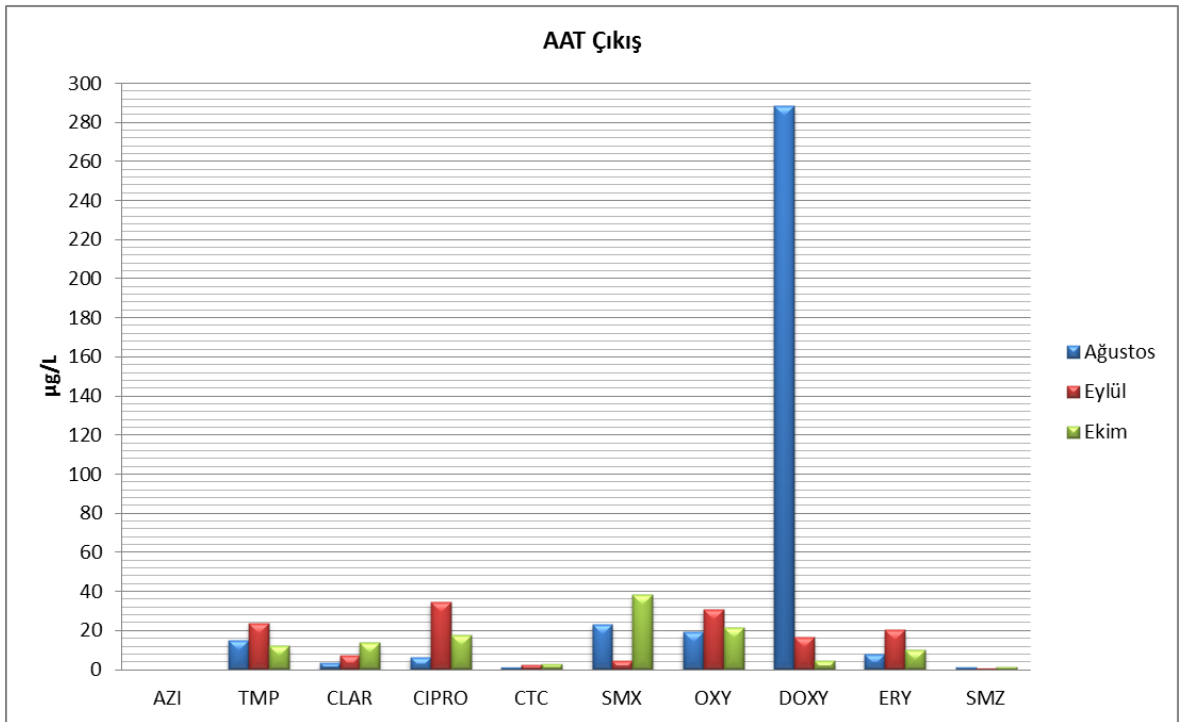
Şekil 4.39’da Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi çıkışından alınan örneklerde tespit edilen antibiyotik bileşikleri verilmiştir. Şekil incelendiğinde DOXY bileşiğinin arıtma tesisi çıkışında diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edildiği görülmektedir. AZI bileşiği tesis çıkışında tespit edilememiştir.

Şekil 4.40’ta mor şebekede tespit edilen antibiyotik bileşikleri verilmiştir. Şekil incelendiğinde genel olarak ileri arıtım ünitesinde CIPRO, SMX, OXY bileşiklerinin diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edildiği görülmektedir. AZI bileşiği mor şebekede de tespit edilememiştir.

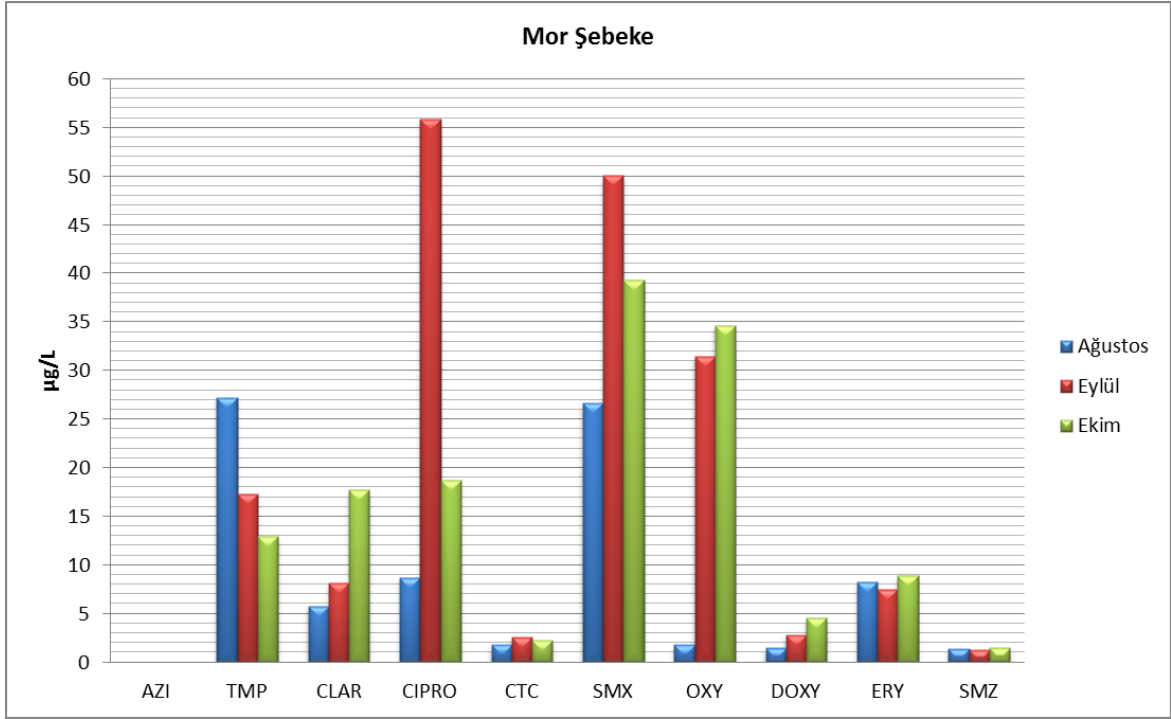
Tüm örnekleme noktalarında tespit edilen toplam antibiyotik konsantrasyonları ve antibiyotik bileşiklerin dağılım oranları Şekil 4.41 ve Şekil 4.42’de verilmiştir.



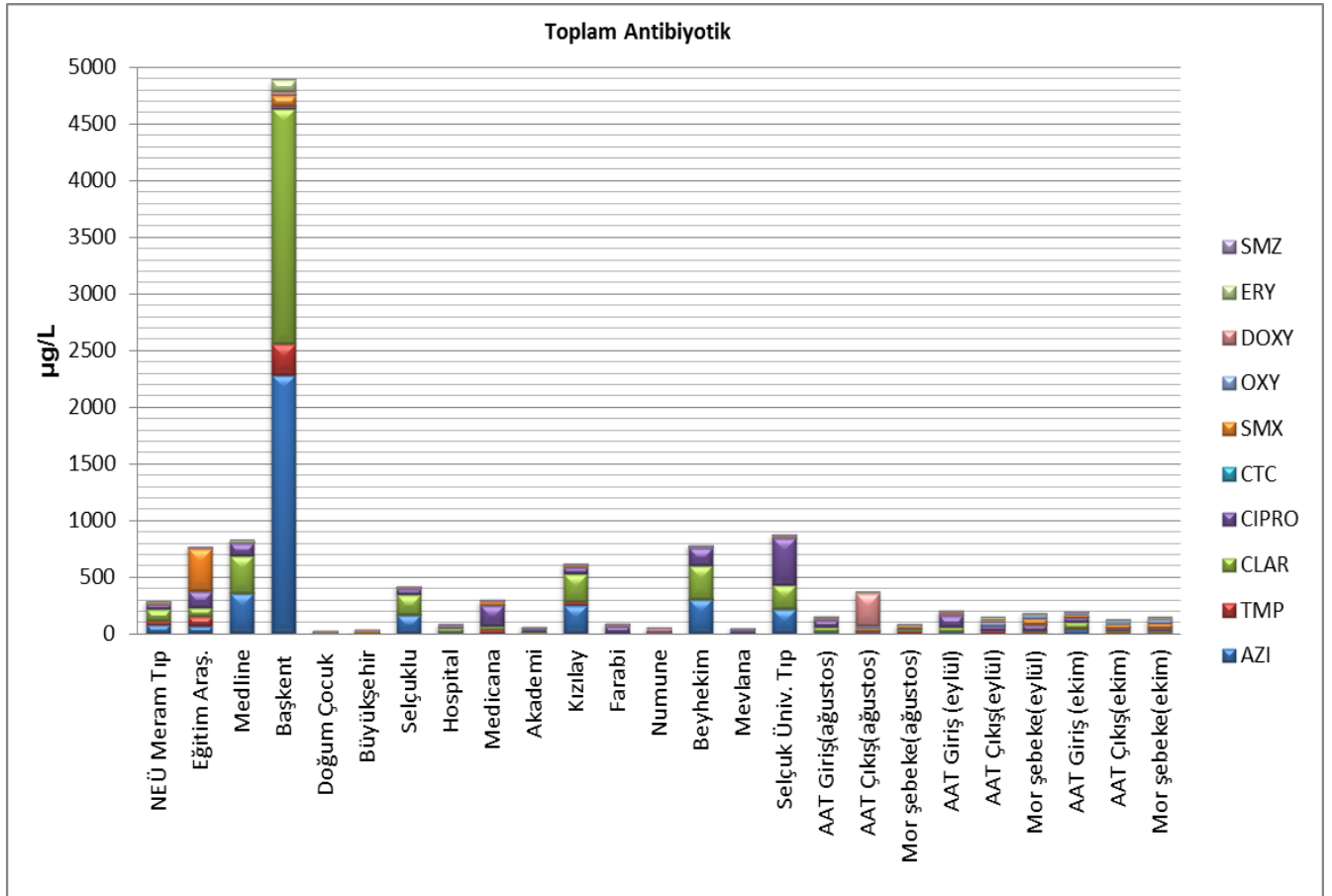
Şekil 4.38. AAT girişte tespit edilen antibiyotik bileşikleri



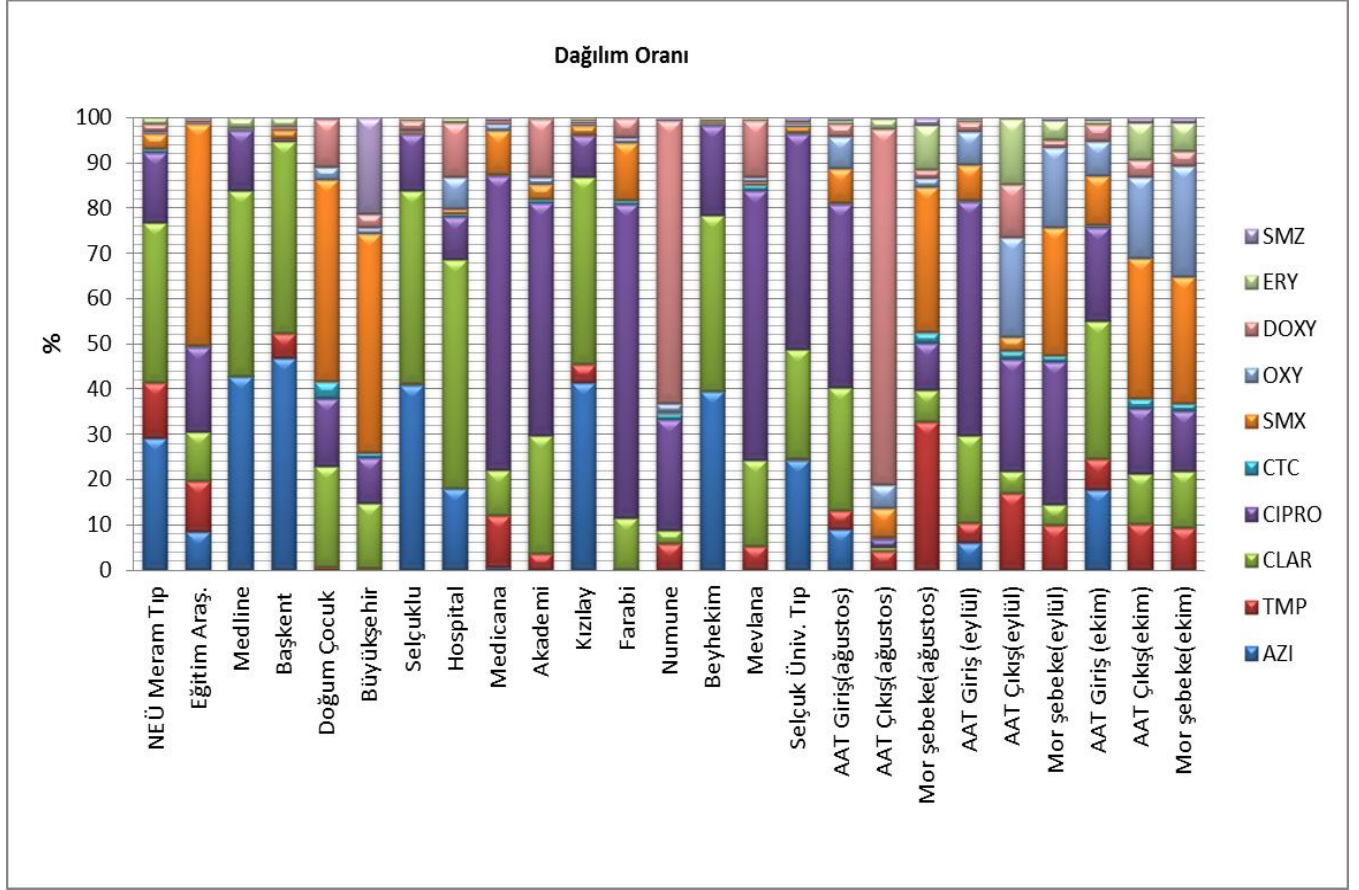
Şekil 4.39. AAT çıkışta tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.40. Mor şebekede tespit edilen antibiyotik bileşikleri



Şekil 4.41. Atıksu örneklerinin toplam antibiyotik konsantrasyonları



Şekil 4.42. Atıksu örneklerinde tespit edilen antibiyotiklerin dağılım oranı

Çizelge 4.16’da arıtma tesisi çıkışında Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında toplam antibiyotik giderim oranları Çizelge 4.17’de ise ileri arıtım ünitesi çıkışında antibiyotik giderimi oranları verilmiştir. Çizelge 4.16 incelendiğinde Eylül ve Ekim aylarında giderim olurken Ağustos ayında çıkıştaki antibiyotik konsantrasyonu girişten daha yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Bu konuyla ilgili yapılmış literatür çalışmalarında antibiyotiklerin konvansiyonel arıtma prosesleriyle giderilemediği, aksine arıtma tesisi çıkışında tespit edilen konsantrasyonların, arıtma tesisi girişinden daha yüksek olabileceği belirtilmektedir. Bu durum farmasötik bileşiklerin sediment yüzeyine adsorplanma ve daha sonra yeniden çözünür forma geçme özellikleriyle açıklanabilir. Çamurda tutunan bu bileşikler daha sonra yeniden çözünür forma geçerek arıtma tesisi çıkışında konsantrasyonu artırabilmektedirler.

Çizelge 4.16. Atıksu arıtma tesisi çıkışında antibiyotik giderimi

Aylar	AAT GİRİŞ (µg/L)	AAT ÇIKIŞ (µg/L)	% Giderim
Ağustos	146,23	366,4	-150
Eylül	196,36	141,39	28
Ekim	191,84	122,57	36

Çizelge 4.17. İleri arıtım ünitesi çıkışında antibiyotik giderimi

Aylar	AAT ÇIKIŞ (µg/L)	MOR ŞEBEKE (µg/L)	% Giderim
Ağustos	366,408	83,18	77
Eylül	141,3879	177,16	-25
Ekim	122,5684	140,55	-15

Farklı literatür çalışmaları sonucunda hastane atıksularında, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda tespit edilmiş antibiyotik konsantrasyonları Çizelge 4.18, Çizelge 4.19 ve Çizelge 4.20’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlar literatürle mukayese edildiğinde genel olarak benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir. CLAR ve AZI bileşikleri literatür çalışmalarına kıyasla hastane atıksularında daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Çizelge 4.18. Literatürde hastane atıksularında tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları

Bileşik	Hastane atıksuyunda tespit edilen konsantrasyon (ng/L)	Kaynak
Trimethoprim	2900-5000	Brown ve ark. (2006)
	92-174	Chang ve ark. (2010)
	50-216	Gros ve ark. (2013)
	68-1800	Verlicchi ve ark. (2012)
Sulfamethazine	<dl	Brown ve ark. (2006)
	<dl	Chang ve ark. (2010)
	<dl-30	Verlicchi ve ark. (2012)
Sulfamethoxazole	400-2100	Brown ve ark. (2006)
	195-613	Chang ve ark. (2010)
	900-6500	Verlicchi ve ark. (2012)
Ciprofloxacin	850-2000	Brown ve ark. (2006)
	5329-7494	Gros ve ark. (2013)
	1400-15000	Verlicchi ve ark.. (2012)
Doxycycline	<dl	Gros ve ark. (2013)
	<dl-970	Verlicchi ve ark.. (2012)
Clarithromycin	113-973	Gros ve ark. (2013)
	20-14000	Verlicchi ve diğ. (2012)
Oxytetracycline	<dl	Brown ve ark. (2006)
	<dl	Chang ve ark. (2010)
	<dl	Gros ve ark. (2013)
	<dl-1300	Verlicchi ve ark. (2012)
Azithromycin	85-113	Gros ve ark.. (2013)
	<dl-1040	Verlicchi ve ark. (2012)

Çizelge 4.19. Literatürde Atıksu Arıtma Tesisi girişinde tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları

Bileşik	Atıksu Arıtma Tesisi girişinde tespit edilen konsantrasyon (ng/L)	Kaynak
Erythromycin	<100-250	Petrović ve ark. (2006)
	206±47	Chang ve ark. (2010)
	14-600	Guerra ve ark. (2014)
	10-72	Verlicchi ve ark.. (2012)
Chlortetracycline	<dl	Gros ve ark. (2013)
	<26	Guerra ve ark. (2014)
	<dl	Verlicchi ve ark. (2012)
Trimethoprim	590-1400	Brown ve ark.. (2006)
	40-650	Petrović ve ark. (2006)
	18±4	Chang ve ark. (2010)
	178	Gros ve ark. (2013)
	79-810	Guerra ve ark. (2014)
	39-72	Verlicchi ve ark.. (2012)
Sulfamethazine	<dl	Brown ve ark.. (2006)
	18±5	Chang ve ark. (2010)
	17-45	Guerra ve ark. (2014)
	10-33	Verlicchi ve ark. (2012)
Sulfamethoxazole	390-1000	Brown ve ark. (2006)
	<150-960	Petrović ve ark. (2006)
	2020±368	Chang ve ark. (2010)
	528	Gros ve ark. (2013)
	59-3100	Guerra ve ark.. (2014)
	280-740	Verlicchi ve ark. (2012)
Ciprofloxacin	200-1000	Brown ve ark. (2006)
	458±78	Chang ve ark. (2010)
	613	Gros ve ark. (2013)
	17-2500	Guerra ve ark. (2014)
	1100-3700	Verlicchi ve ark. (2012)
	300-2000	Garcia ve ark. (2013)
Doxycycline	<dl	Gros ve ark. (2013)
	24-78	Guerra ve ark. (2014)
	<dl	Verlicchi ve ark. (2012)
Clarithromycin	632	Gros ve ark. (2013)
	48-8000	Guerra ve ark. (2014)
	110-780	Verlicchi ve ark. (2012)
Oxytetracycline	<dl	Brown ve ark. (2006)
	41±15	Chang ve ark. (2010)
	<dl	Gros ve ark. (2013)
	<26	Guerra ve ark. (2014)
	<dl	Verlicchi ve ark. (2012)
Azithromycin	<70-450	Petrović ve ark. (2006)
	437	Gros ve ark. (2013)
	61-2500	Guerra ve ark. (2014)
	10-330	Verlicchi ve ark. (2012)

Çizelge 4.20. Literatürde Atıksu Arıtma Tesisi çıkışında tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları

Bileşik	Atıksu Arıtma Tesisi çıkışında tespit edilen konsantrasyon (ng/L)	Kaynak
Erythromycin	82	Gracia-Lor ve ark. (2011)
	<100-280	Petrović ve ark. (2006)
	27-270	Guerra ve ark. (2014)
	10-33	Verlicchi ve ark. (2012)
	62-152	Ding ve ark. (2009)
Chlortetracycline	<dI	Gros ve ark. (2013)
	<12	Guerra ve ark. (2014)
	<dI	Verlicchi ve ark. (2012)
Trimethoprim	232	Gracia-Lor ve ark. (2011)
	180	Brown ve ark. (2006)
	<5-230	Petrović ve ark. (2006)
	108	Gros ve ark. (2013)
	18-580	Guerra ve ark. (2014)
	36-51	Verlicchi ve ark. (2012)
Sulfamethazine	11	Gracia-Lor ve ark. (2011)
	<dI	Brown ve ark. (2006)
	<7.3	Guerra ve ark. (2014)
	10-15	Verlicchi ve ark. (2012)
Sulfamethoxazole	432	Gracia-Lor ve ark. (2011)
	310	Brown ve ark. (2006)
	<150-800	Petrović ve ark. (2006)
	198	Gros ve ark. (2013)
	33-1800	Guerra ve ark. (2014)
	17-240	Verlicchi ve ark. (2012)
Ciprofloxacin	2292	Gracia-Lor ve ark. (2011)
	<dI	Brown ve ark. (2006)
	<dI	Gros ve ark. (2013)
	22-620	Guerra ve ark. (2014)
	290-1100	Verlicchi ve ark. (2012)
Doxycycline	<dI	Gros ve ark. (2013)
	19-53	Guerra ve ark. (2014)
	<dI	Verlicchi ve ark. (2012)
Clarithromycin	247	Gracia-Lor ve ark. (2011)
	172	Gros ve ark. (2013)
	130-7000	Guerra ve ark. (2014)
	260-310	Verlicchi ve ark. (2012)
Oxytetracycline	<dI	Brown ve ark. (2006)
	<dI	Gros ve ark. (2013)
	<12	Guerra ve ark. (2014)
	<dI	Verlicchi ve ark. (2012)
Azithromycin	<70-300	Petrović ve ark. (2006)
	403	Gros ve ark. (2013)
	57-1300	Guerra ve ark. (2014)
	70-180	Verlicchi ve ark. (2012)

4.7. Hastanelerin Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisine Katkısı

Çalışmada, hastane atıksuyundaki antibiyotik bileşiklerin Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisine olan katkısı değerlendirilmiştir (Çizelge 4.21).

Yatak başına oluşan atıksu debisi 1000 L /gün.yatak olarak kabul edilmiştir. (660-1500 L/gün (Tipik 1000 L/gün) (Metcalf and Eddy, Fouth Edition)

Aşağıda verilen eşitlik 4.1 yardımıyla her bir hastanenin atıksu debisi hesaplanmıştır.

$$1000 \text{ L/gün.yatak} \times \text{hastanenin yatak sayısı} \times (1 \text{ m}^3/1000 \text{ L}) \quad (\text{Eşitlik 4.1.})$$

Her bir hastanenin hesaplanan debisi ile, o hastanede tespit edilen toplam antibiyotik konsantrasyonu çarpılarak (Eşitlik 4.2) hastaneden atıksu arıtma tesisine gelen antibiyotik miktarları hesaplanmıştır.

$$\text{Hastane Debisi} \times \text{Hastanede tespit edilen antibiyotik kons.} \quad (\text{Eşitlik 4.2.})$$

Atıksu artma tesisine gelen günlük antibiyotik miktarını bulmak için AAT giriş debisi ile, çalışmada giriş atıksuyunda tespit edilen konsantrasyonlar çarpılmıştır (Eşitlik 4.3)

$$\text{AAT girişte tespit edilen Ant. Yüğü: (kg/gün)}$$

$$\text{AAT debisi} \times \text{giriş atıksuyunda tespit edilen antibiyotik kons} \quad (\text{Eşitlik 4.3})$$

KOSKİ Atıksu Arıtma Tesisi Debisi: 159800 m³/gün (Endüstriyel atıksu debisi hariç)

$$\text{AAT girişte tespit edilen Ant. Yüğü=}$$

$$159800 \text{ m}^3/\text{gün} * 146,23 \text{ } \mu\text{g/L} * (1000 \text{ L}/1 \text{ m}^3) * (1 \text{ kg}/10^9 \mu\text{g}) = 23,37 \text{ kg/gün}$$

Her bir hastaneden kaynaklanan günlük antibiyotik yükünün, atıksu arıtma tesisine gelen toplam antibiyotik yüküne yüzde katkısı aşağıdaki eşitlikten hesaplanmıştır (Eşitlik 4.4).

$$(\text{Hastane Antib. Yüğü} \times 100) / \text{AAT giriş antib.yüğü} = \% \text{ Katkı} \quad (\text{Eşitlik 4.4})$$

Çizelge 4.21. Konya’da faaliyet gösteren hastanelerin, Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi’ne katkısı

No	Hastane	Yatak Sayısı	Debi (m ³ /gün)	Top. Ant. Kons. (µg/L)	Hastanelerin Ant. Yüğü (kg/gün)	Hastanelerin AAT’ye % Katkısı
1	NEÜ Meram Tıp	1298	1298	278,2	0,36	1,54
2	Konya Eğitim Araştırma	1040	1040	761,8	0,79	3,38
3	Medline	82	82	823,9	0,067	0,29
4	Başkent	194	194	4886,1	0,95	4,07
5	Dr. Faruk Sükan Doğum	376	376	21,1	0,008	0,03
6	Üyükşehir	75	75	39,95	0,003	0,012
7	Selçuklu	27	27	412,2	0,011	0,05
8	Konya Hospital	38	38	76,6	0,003	0,012
9	Medicana	201	201	289,5	0,058	0,25
10	Akademi	47	47	52,5	0,0024	0,01
11	Kızılay	45	45	610,9	0,027	0,16
12	Farabi	103	103	82,8	0,0085	0,04
13	Numune	600	600	52,5	0,031	0,13
14	Beyhekim	420	420	774,07	0,325	1,4
15	Mevlana	74	74	40,84	0,003	0,013
16	Selçuk Ün. Tıp	903	903	875,23	0,79	3,38
Toplam						14,8

Çizelge 4.21’e göre hastanelerin atıksu arıtma tesisine katkısı değerlendirildiğinde, en yüksek katkının %4,07 ile Başkent Hastanesi’nden olduğu görülmektedir. Selçuk Üniversitesi Tıp, Medicana, Medline, Beyhekim, Konya Eğitim Araştırma, Numune ve Kızılay hastanelerinin katkısı %0,1-3,5 arasında değişmektedir. Diğer hastanelerden kaynaklanan katkı %0,1’in altında tespit edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastane atıksularından kaynaklanan farmasötik bileşiklerle ilgili izleme ve kontrol çalışmaları halen ülkemizde yapılmamaktadır. Bu konu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma olup, bu çalışmalar da az bir bileşik grubu ile gerçekleştirilmiştir. Mevcut olan veriler ise genellikle konsantrasyonların ölçümünden ziyade tahminlere dayanmaktadır. Hastanelerden kaynaklanan antibiyotiklerin evsel atıksu arıtma tesisi girişine ne kadar katkısının olduğunun bilinmesi, kalıcı ve zararlı mikrokirleticiler tarafından çevresel kontaminasyonu azaltmak için hastane atıksularının ayrı bertaraf edilmesinin gerekli olup olmadığı noktasında karar verilmesini sağlayacaktır. Hastane atıksuları genellikle ön arıtım yapılmaksızın doğrudan kanalizasyon sistemine deşarj edilmektedir. Antibiyotikler güçlü bakteriyel toksisiteyi ve dayanıklılık artırma

özellikleri nedeniyle dikkat edilmesi gereken özel gruplardan biridir. Bu yüzden atıksudaki konsantrasyonunun bilinmesi, çevresel etkisinin belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Antibiyotiklerin biyolojik parçalanabilirliği çok düşük olduğundan konvansiyonel arıtım yöntemleriyle giderilemediğinden, kanalizasyon sistemine deşarj edilmeden önce hastane atıksularının ön arıtımlarının yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmada antibiyotiklerin çevre ortamlarında analizi için kullanılan SPE metodunun aşamaları optimize edilmiş ve antibiyotiklerin analiz yöntemleri araştırılmıştır. Konya'da faaliyet gösteren 16 hastanenin kanalizasyona deşarj noktasından yaz döneminde alınan atıksu örneklerinde antibiyotik bileşikler tespit edilmiştir. Hastane atıksularının arıtıldığı Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi giriş, çıkış ve ileri arıtım ünitesinden Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında üç örnekleme yapılarak antibiyotik konsantrasyonları belirlenmiştir. Ayrıca Konya'da faaliyet gösteren hastanelerin atıksularında tespit edilen antibiyotiklerin Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi'ne katkısı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda en yüksek antibiyotik konsantrasyonları yaklaşık 2200 µg/L AZI ve 2100 µg/L CLAR olarak Başkent Hastanesi'nde tespit edilmiştir. AZI, TMP, CLAR bileşiklerinin konsantrasyonlarının Başkent Hastanesi'nde, diğer noktalara kıyasla açık bir farkla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. SMX ve CTC bileşikleri Eğitim Araştırma Hastanesi'nde diğer noktalara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. CIPRO bileşiğinin en yüksek konsantrasyonu ise Selçuk Üniv. Hastanesi'nden alınan atıksu örneklerinde tespit edilmiştir. Arıtma tesisi girişinde CIPRO bileşiğinin diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği, arıtma tesisi çıkışında DOXY bileşiğinin diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edildiği ve ileri arıtım ünitesinde CIPRO, SMX, OXY bileşiklerinin diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda tespit edildiği belirlenmiştir.

Hastanelerin atıksu arıtma tesisine katkısı değerlendirildiğinde, en yüksek katkının %4,07 ile Başkent Hastanesi'nden olduğu görülmektedir. Selçuk Üniversitesi Tıp, Medicana, Medline, Beyhekim, Konya Eğitim Araştırma, Numune ve Kızılay hastanelerinin katkısı %0,1-3,5 arasında değişmektedir. Diğer hastanelerden kaynaklanan katkı %0,1'in altında tespit edilmiştir. Hastanelerden kentsel atıksuya toplam katkı %14,8 olarak belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde hastane atıksularında tespit edilen antibiyotik konsantrasyonlarının Avrupa ülkelerine kıyasla daha yüksek

konsantrasyonlarda tespit edilmesi, ülkemizde antibiyotik tüketiminin diğer ülkelere kıyasla daha yüksek olduğu haberlerini kanıtlar niteliktedir.

Farmasötik bileşiklerin arıtma tesislerinde giderilemediği göz önüne alınarak bu bileşiklerin mümkün olduğunca kaynağında azaltılması gerekmektedir. Kullanılmayan veya tarihi geçmiş ilaçların kanalizasyon sistemine atılmasının engellenmesi, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi gerekmektedir. Kaynağında azaltmanın yanı sıra oluşan kirliliğin önlenmesi için farmasötik bileşiklerin ayrı arıtımı gerekmektedir. Hastanelerin kanalizasyona deşarjında farmasötik standartlarla ilgili herhangi bir yasal düzenleme bulunmamaktadır. Farmasötik bileşiklerin kanalizasyona deşarjının sınırlandırılması, bu bileşiklerin yönetmelikteki parametrelere dahil edilmesi kaynakta azaltmayı sağlayacaktır.

Hastane atıksularından kentsel atıksuya toplam katkı %14,8 olup geri kalan yaklaşık %85'i evlerden kullanım sonucu kentsel atıksuya ulaşmaktadır. Evlerden gelen katkı hastanelere kıyasla çok daha fazladır. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde hastane atıksularının ayrı toplanıp arıtılmasından ziyade, arıtma tesisinin modifiye edilmesi, tesis sonuna farmasötik bileşiklerin giderimini sağlayacak ünitelerin konulması ile bu bileşiklerin alıcı ortamlara ulaşmasını engellenmelidir.

KAYNAKLAR

- Alaton A., I., Caglayan A.E., 2006, Toxicity and biodegradability assessment of raw and ozonated procaine penicillin G formulation effluent, *Ecotoxicol. Environ. Safe*, 63, 131–140.
- Altın, A., Değirmenci, M., Altın, S., 1999, Sivas Kentinde Bulunan Hastane Atıksularının Miktar ve Özelliklerinin Belirlenmesi: *Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi*, Cilt 1, Sayı 2, 33-47, İzmir.
- Andreozzi R., Caprio V., Insola A., Manotta R., 1999, Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery, *Catalysis Today*, 53, 51-59.
- Arslan A., Veli S., Bingöl D., 2014, Use of response surface methodology for pretreatment of hospital wastewater by O3/UV and O3/UV/H2O2 processes, *Separation and Purification Technology* 132, 561–567.
- Aydın M.E., Kara G., Sarı S., 2002, Hastane Atıksularında Fitotoksosite, GAP IV. *Mühendislik Kongresi Bildiriler Kitabı*, 06-08 Haziran, Şanlıurfa, 2002.
- Aydın M.E., Sarı S., 2003, Konya İli Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, *Selçuk Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Dergisi*, 18, 2, 1-8, Konya.
- Babić S., Ašperger D., Mutavdžić D., Horvat A.J.M., Kaštelan-Macan M., 2006, Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater, *Talanta* 70, 732–738.
- Batchelder A.R., 1981, Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in liquid cultures, *Journal of Environmental Quality* 10, 515–518.
- Bendz, D., Paxeus, N.A., Ginn, T.R., Loge, F.J., 2005, Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials* 122 (3), 195-204.
- Boxall, A.B.A., Fogg, L.A., Baird, D.J., Lewis, C., Telfer, T.C., Kolpin, D. and Gravell, A., 2005, Targeted monitoring study for veterinary medicines in the UK environment, Final Report to the UK Environmental Agency.
- Boxall, A.B.A., Fogg, L.A., Blackwell, P.A., Kay, P., Pemberton, E.J. and Croxford, A., 2004, Veterinary medicines in the environment, *Environmental Contamination Toxicology*, 180, 1-91 pp.
- Brown K., Kulis J., Thomson B., Chapman T., Mavhinney D., 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.
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., Llompart, M., Garcia-Jares, C., Rodriguez, I., Gomez, M., Ternes, T., 2004. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Research* 38 (12), 2918-2926.

- Cengiz, M., 2007, Çevrede Veteriner Antibakteriyel İlaçlarının (Tetrasiklin Ve Sulfonamidler) Araştırılması Konulu Doktora Tez Çalışması, Uludağ Üniversitesi
- Chang X., Meyer M., Liu X., Zhao Q., Chen H., Chen J., Qui Z., Yang L., Cao J., Shu W., 2010, Determination of Antibiotics in Sewage From Hospitals, Nursery and Slaughter House, Wastewater Treatment Plant and Source Water in Changing Region of Three Gorge Reservoir in China, *Environmental Pollution* 158, 1444-1450.
- Choi K.J., S.G. Kim, C.W. Kim, S.H. Kim, 2007, *Chemosphere* 66, 977.
- Costanzo, S.D., Murby, J., Bates, J., 2005. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. *Marine Pollution Bulletin* 51 (1-4), 218-223.
- Cruz-Morató C., Lucas D., Llorca M., Rodriguez-Mozaz S., Gorga M., Petrovic M., Barceló D., Vicent T., Sarrà M., Marco-Urrea E., 2014, Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: Removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds, *Science of the Total Environment* 493, 365–376.
- Çelebi H., 2012, Treatability of Antibiotics In Sequential Buoyant Filter/Aerobic And Multichamber/Aerobic Systems, Doktora Tezi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir.
- Çetecioglu Z., 2011, Evaluation Of Anaerobic Biodegradability Characteristics of Antibiotics and Toxic/Inhibitory Effect on Mixed Microbial Culture, Doktora Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Dantas R.F., Contreras S., Sans C., Esplugas, S., 2008, Sulfamethoxazole abatement by means of ozonation, *Journal of Hazardous Materials*, 150, 790-794.
- Ding J., Ren N., Chen L., Ding L., 2009, On-line Coupling of Solid Phase Extraction to Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry For the Determination of Macrolide Antibiotics in Environmental Water, *Analytica Chimica Acta* 634, 215-221.
- Dinh Q.T., Alliot F., Guigon E., Eurin J., Chevreuil M., Labadie P., 2011, Measurement of Trace Levels of Antibiotics in River Water Using On-line Enrichment and Triple-Quadrupole LC-MS/MS, *Talanta* 85, 1238-1245.
- Dursun D., 2011, Farmasötik Bileşiklerin Biyolojik Yöntemlerle Giderimi, Bitirme Çalışması, *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü*, Bursa.
- EPA Method 1694 , 2007, Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment, and Biosolids by HPLC/MS/MS, December 2007.
- Erdoğan, A. O., 2004. Türkiye’de optimum maliyete dayalı atıksu arıtma tesisi tasarımı, Doktora Tezi, İTÜ, İstanbul.
- Garcia N., Gomez A., Cantarero S., Navalon A., Vilchez S., 2013, Simultaneous Determination of 13 Quinolone Antibiotic Derivatives in Wastewater Samples

- Using Solid Phase Extraction and Ultra Performance Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometer, *Microchemical Journal* 106, 323-333.
- Gautam A.J., Kumar S., Sabumon P.C., 2007, Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater, *Journal of Environmental Management* 83, 298–306.
- Göbel A., C.S. McArdell, M.J.-F. Suter, W. Giger, 2004, *Anal. Chem.* 76, 4756.
- Göbel A., Mcardell C.S., Joss A., Siegrist H., Giger W., 2007, Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment Technologies, *Sci Total Environ* 71, 361–372.
- Göbel, A., Athomsen, A., McArdell, C.S., Joss, A., Giger, W., 2005, Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. *Environmental Science Technology* 39 (11), 3981-3989.
- Gracia-Lor E., Sancho J., Hernandez F., 2011, Multi-Class Determination of Around 50 Pharmaceuticals Including 26 Antibiotics in Environmental and Wastewater Samples by Ultra High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, 2011, *Journal of Chromatography A*, 1218, 2264-2275.
- Gros M., Petrović M, Barceló D., 2006, Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters, *Talanta* 70, 678–690.
- Gros M., Rodriguez-Mozaz S., Barcelo 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.
- Grujić S., Vasiljević T., Laušević M., 2009, Determination of multiple pharmaceutical classes in surface and ground waters by liquid chromatography–ion trap–tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1216, 4989–5000.
- Gu, C., Karthikeyan, K.G., 2008. Sorption of the antibiotic tetracycline to humicmineral complexes. *J. Environ. Qual.* 37, 704–711.
- Guerra P., Kim M., Shah A., Alae M., Smyth S.A., 2014, Occurrence and Fate of Antibiotic, Analgesic/Anti-Inflammatory, and Antifungal Compounds in Five Wastewater Treatment Processes, *Science of the Total Environment* 473–474, 235–243.
- Gulkowska A., Leung H.W., So M.K., Taniyasu S., Yamashita N., Yeung L., Richardson B.J., Lei A.P., Giesy J.P., Lam P., 2008, Removal of Antibiotics From Wastewater by Sewage Treatment Facilities in Hong Kong and Shenzhen, China, *Water Research* 42, 395-403.

- Gültekin P., 2005, Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, Arıtılabilirliği Ve Eskişehir İline Ait Bir Örnek, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Gültekin P., Gür K., Özcan S., 2005, Eskişehir İlindeki Hastane Atıksularının Karakterizasyonu Üzerine Bir Araştırma, Selçuk Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Çevre Müh. Bölümü, Konya.
- Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Hoper, H. and Nau, H., 2005, Different behaviour of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure, *Environ. Toxicol. Chem.*, 24, 861-868.
- Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H. and 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, *Analytical Chemistry* 74, 1509–1518.
- Henschel, K. P., Wenzel A., Diedrich, M., Flieder, A., 1997, *Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals*, 220-225.
- Hirsch R., Ternes T., Haberer K., Kratz, K.L., 1999, Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *Sci. Total Environ.*, 225, 109–118.
- <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr>, 2002
- <http://www.mevka.org.tr>
- Karaalp D., 2010, İleri Oksidasyon Prosesleri İle Bazı Farmasötiklerin Parçalanmasının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir.
- Karthikeyan K.G., M.T. Meyer, 2006, *Sci. Total Environ.* 361.
- Khan G.A., Lindberg R., Grabic R., Fick J., 2012, The Development and Application of a System For Simultaneously Determining Anti-Infectives and Nasal Decongestants Using On-Line Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 66, 24-32.
- Kolpin D., Furlong E., Meyer M., Thurman E.M., Zaugg S., 2002, Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams 1999-2000: A National Reconnaissance, *Environ Sci Technol* 36, 1202–1211.
- Kolpin D., Skopec M., Meyer M.T., Furlong E.T., Zaugg S.D., 2004, Urban Contribution of Pharmaceuticals and Other Organic Wastewater Contaminants to Streams During Differing Flow Conditions, *Science of the Total Environment* 328, 119–130.
- Konya Su Ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği, Koski Genel Müdürlüğü, 2009.

- Kosma C.I., Lambropoulou D.A., Albanis T.A., 2010, Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece, *Journal of Hazardous Materials* 179, 804–817.
- Kümmerer K., 2008, *Pharmaceuticals in the Environment; Sources, Fate, Effects and Risks*, Freiburg, Germany.
- Le-Minh N., Khan S., Drevies J., Stuetz R., 2010, Fate of Antibiotics During Municipal Water Recycling Treatment Processes, *Water Research* 44, 4295-4323.
- Li K., Yediler A., Yang M., Schulte-Hostede S., Wong M.H., 2008, Ozonation of oxytetracycline and toxicological assessment of its oxidation by-products, *Chemosphere* 72, 473–478.
- Li Y., Zhu G., Ng W.J., Tan S.K., 2014, A Review on Removing Pharmaceutical Contaminants From Eastwater By Constructed Wetlands: Design, Performance and Mechanism, *Science of the Total Environment* 468–469, 908–932.
- Lin A.Y.C., Tsai Y.T., 2009, Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities, *Science of the Total Environment* 407, 3793-3802.
- Lindberg R., Jarnheimer P-A, Olsen B., Johansson M., Tysklind M., 2004, Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards, *Chemosphere* 57, 1479–1488.
- Lindberg, R.H., Wennberg, P., Johansson, M.I., Tysklind, M., 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 & Technology* 39 (10), 3421-3429.
- Loganathan, B., Phillips, M., Mowery, H., Jones-Lepp, T.L., 2009, Contamination profiles and mass loadings of macrolide antibiotics and illicit drugs from a small urban wastewater treatment plant, *Chemosphere* 75, 70-77.
- López-Serna R., Petrović M., Barceló D., 2011, Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)–tandem mass spectrometry (MS/MS), *Chemosphere* 85, 1390–1399.
- Lorenzo, F., Navaratnam, S., Edge, R., Allen, N.S., 2008. Primary photophysical properties of moxifloxacin – a fluoroquinolone antibiotic. *Photochem. Photobiol.*
- Michael I., Rizzo L., McArdell C.S., Manaia C.M., Merlin C., Schwartz T., Dagot C., Fatta-Kassinos D., 2013, Urban Wastewater Treatment Plants as Hotspots for the Release of Antibiotics in the Environment: A Review, *Water Research* 47, 957-995.
- Nageswara Rao R., Venkateswarlu N., Narsimha R., 2008, Determination of antibiotics in aquatic environment by solid-phase extraction followed by liquid

- chromatography–electrospray ionization mass spectrometry, *Journal of Chromatography A* 1187, 151–164.
- Orhon, D., Ateş, E., Sözen, S., Çokgör, E. U., 1997, Characterisation and COD fractionation of domestic wastewater, *Environmental Pollution*, 95, 2, 191-204.
- Peng, X., Wang, Z., Kuang, W., Tan, J., 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 (1e3), 314e322.
- Petrović M., Gros M., Barceló D., 2006, Multi-residue Analysis of Pharmaceuticals in Wastewater by Ultra-Performance Liquid Chromatography –Quadrupole-Time of Flight Mass Spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1124, 68-81.
- Roberts P.H., 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, 143– 153.
- Rossmann J., Schubert S., Gurke R., Oertel R., Kirch W, 2014, Simultaneous determination of most prescribed antibiotics in multiple urban wastewater by SPE-LC–MS/MS, *Journal of Chromatography B*, 969, 162–170.
- Sacher, F., Gabriel, S., Metzinger, M., Stretz, A., Wenz, M., Lange, F.T., Brauch, H.J. and Blankenhorn, I., 2002, Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser-Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Württemberg (Active pharmaceutical ingredients in ground water – the results of a monitoring program in Baden Württemberg (Germany)), *Vom Wasser*, 99, 183-196.
- Sahar, E., David, I., Gelman, Y., Chikurel, H., Aharoni, A., Messalem, R., Brenner, A., 2010. The use of RO to remove emerging micropollutants following CAS/UF or MBR treatment of municipal wastewater. *Desalination* 273 (1), 142-147.
- Sarı S., 2002, Konya İli Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Semineri, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Savcı S., 2010, Veteriner ve Beşeri Amaçlı Kullanılan Bazı Farmasötiklerin Canlı Aktif Çamur Tarafından Adsorpsiyonunun İncelenmesi , Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Schlüsener M.P., Bester, 2005, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 3269.
- Schwarzenbach R., Escher B.I., Fenner K., Hofstetter T.B., Johnson A.C., von Gunten U., Wehrli B., 2007, The challenge of micropollutants in aquatic systems, *Science* 313:1072–1077.
- Spongberg A., Witter J.D., 2008., Pharmaceutical Compounds in the Wastewater Process Stream in Northwest Ohio, *Science of the Total Environment* 397, 148-157.

- Stackelberg P., Furlong E., Meyer M., Zaugg S., Henderson A., Reissman D., 2004, Persistence of Pharmaceutical Compounds and Other Organic Wastewater Contaminants in a Conventional Drinking Water Treatment Plant, *Science of the Total Environment* 329, 99-113.
- Stolker A.A.M., Niesing W., Hogendoorn E.A., Versteegh J.F.M., Fuchs R., Brinkman U.A.T., 2004, *Anal. Bioanal. Chem.* 374, 955.
- Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği, Çevre ve Orman Bakanlığı, 2008.
- Suarez S., Lema J.M., Omil F., 2009, Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation–flocculation and flotation, *Bioresource Technology* 100, 2138–2146.
- Suarez S., Lema J.M., Omil F., 2009, Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation–flocculation and flotation, *Bioresource Technology* 100, 2138–2146.
- Şahan A., 2007, Farmasötik Maddelerin Aktif Çamur Arıtma Prosesinde Abiyotik Gideriminin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Ternes, T.A., Bonerz, M., Herrmann, N., Teiser, B., Andersen, H.R., 2007. Irrigation of treated wastewater in Braunschweig, Germany: an option to remove pharmaceuticals and musk fragrances. *Chemosphere* 66, 894-904.
- Thiele-Bruhn S., 2003, Pharmaceutical antibiotic compounds in soils-a review, *Journal Plant, Nutrient, Soil Science* 166, 145-167.
- Trivedi, P., Vasudevan, D., 2007, Spectroscopic investigation of ciprofloxacin speciation at the goethite-water interface, *Environ. Sci. Technol.*, 4, 3153–3158.
- Vanderford B.J., R.S. Pearson, D.J. Rexing, S.A. Snyder, 2003, *Anal. Chem.* 75, 6265.
- Verlicchi P., Al Aukidy M., Galletti A., Petrovic M., Barcelo D., 2012, Hospital Effluent: Investigation of The Concentrations and Distribution of Pharmaceuticals and Environmental Risk Assessment, *Science of the Total Environment*, 430, 109–118.
- Verlicchi P., Galletti A., Petrovic M., Barceló D., 2010, Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options, *Journal of Hydrology* 389, 416–428.
- Werner J.J., Arnold W. A., McNeill K., 2006, Water hardness as a photochemical parameter. tetracycline photolysis as a function of calcium concentration, magnesium concentration, and pH., *Environ. Sci. Technol.*, 40, 7236–7241.
- Yang S., Cha J., 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, 40–53.

- Yasojima M., Nakada N., Komori K., Suzuki Y., Tanaka H., 2006, Occurrence of levofloxacin, clarithromycin and azithromycin in wastewater treatment plant in Japan. *Water Science & Technology* 53 (11), 227-233.
- Ye Z., Weinberg H.S., Meyer M.T., 2007, Trace Analysis of Trimethoprim and Sulfonamide, Macrolide, Quinolone, and Tetracycline Antibiotics in Chlorinated Drinking Water Using Liquid Chromatography Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.*, 79, 1135.
- Yuan X., Qiang Z., Ben W., Zhu B., Liu J., 2014, Rapid detection of multiple class pharmaceuticals in both municipal wastewater and sludge with ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Journal of Environmental Sciences* 26, 1949 – 1959.
- Zhou J.L., Maskaoui K., Lufadeju A., 2012, Optimization of Antibiotic Analysis in Water by Solid-Phase Extraction and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry, *Analytical Chimica Acta* 731, 32-39.
- Zuccato E., Castiglioni S., Bagnati R., Melis M., Fanelli R., 2010, Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment, *Journal of Hazardous Materials* 179, 1042–1048.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Havva Kılıç
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Selçuklu/Konya 01.09.1990
Telefon :
Faks :
e-mail : huslu@konya.edu.tr

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Özel Envar Lisesi, Karatay, Konya	2007
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi, Selçuklu, Konya	2012
Yüksek Lisans	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	devam
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2013-	Necmettin Erbakan Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

UZMANLIK ALANI: Çevre Mühendisliği

YABANCI DİLLER: İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

- Aydın, M.E., Aydın, S., Kılıç, H., Tekinay, A. 2015, Sulardaki Antibiyotiklerin SPE-HPLC/MS İle Tespiti, 15. Kromatografi Kongresi, 8-10 Nisan 2015, Uşak.
- Aydın, S., Aydın, M.E., Tekinay, A., Kılıç, H. 2015, Kanseri İlaçlarının Su ve Atıksularda HPLC-MS İle Analizleri, 15. Kromatografi Kongresi, 8-10 Nisan 2015, Uşak.
- Aydın, M.E., Aydın, S., Kılıç, H., Tekinay, A. 2015, Sularda Antibiyotiklerin Varlığı ve Giderimleri, Sağlıklı Su Yönetimi Kongresi, sa. 141-154, 20-22 Mayıs 2015, Erzurum.
- Aydın, S., Aydın, M.E., Tekinay, A., Kılıç, H. 2015, Evsel ve Hastane Atıksularında Sitostatik Farmasötiklerin Varlığı Ve Akibeti, Sağlıklı Su Yönetimi Kongresi, sa. 161-173, 20-22 Mayıs 2015, Erzurum.
- Aydın M.E., Aydın S., Kılıç H., Tekinay A., 2015, Occurrence and Ecotoxicological Risk Assessment of Analgesics in Wastewater, 2 nd International Conference on Sustainable Agriculture and Environment, September 30-October 3 2015, Konya, Turkey.

- Aydin S., Aydin M.E.,Tekinay A., Kilic H., 2015, Beta Blockers in the Urban Wastewater: Determination and Environmental Risk Assessment, 2 nd International Conference on Sustainable Agriculture and Environment, September 30-October 3 2015, Konya, Turkey.
- Aydin S., Aydin M.E.,Tekinay A., Kilic H., 2015, Kentsel Atıksularda Farmasötikler: Analitik Metot Çalışması, Tespiti ve Ekotoksikolojik Risk Değerlendirmesi, 11. Ulusal Çevre Mühendisliği Kongresi, Cilt 2, sa. 277- 295, ISBN: 978-605-01-0745-6, 15-17 Ekim 2015, Bursa.