T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ÇEVRESEL RİSK POTANSİYELİ YÜKSEK OLAN İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KONVANSİYONEL ARITMA TESİSLERİNDEKİ ARITMA VERİMLERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Hazırlayan
Ezgi DEVECİ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR

Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2019
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ÇEVRESEL RİSK POTANSİYELİ YÜKSEK OLAN İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KONVANSİYONEL ARITMA TESİSLERİNDEKİ ARITMA VERİMLERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan
Ezgi DEVECİ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR

Haziran 2019
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Ezgi DEVECİ

"Çevresel Risk Potansiyeli Yüksek Olan İlaç Etken Maddelerinin Konvansiyonel Arıtma Tesislerindeki Arıtma Verimlerine Etkilerinin İncelenmesi" adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi' ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan
Ezgi DEVECİ
İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR
İmza

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Oktay ÖZKAN
İmza

Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR danışmanlığında **Ezgi DEVECİ** tarafından hazırlanan **"Çevresel Risk Potansiyeli Yüksek Olan İlaç Etken Maddelerinin Konvansiyonel Arıtma Tesislerindeki Arıtma Verimlerine Etkilerinin İncelenmesi "** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Çevre Mühendisliği** Anabilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

14 / 06 /2019

JÜRİ:

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR .....

Üye : Prof. Dr. Merve OĞUZ .....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MURATÇOBANOĞLU .....

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 02/07/2019 tarih ve 2019/32-21 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

02 / 07 / 2019

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği programında gerçekleştirdiğim bu yüksek lisans tez çalışmasında öncelikle danışmanlığımı üstlenen, tüm yüksek lisans eğitimi ve de deneysel çalışma süresi boyunca bana sabır gösteren, yardım ve katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR ‘a teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Serkan ŞAHAN ve Uzman Mehmet ÇADIR ’a teşekkürlerimi sunuyorum.

Bilgi paylaşımı ve manevi desteğinden dolayı kıymetli arkadaşlarım Arş. Gör. Mehmet ELMACI ’ya, Çevre Yüksek Mühendisi Emine Büşra Çolakoğlu ’na ve Öğr. Gör. Mahmut SOYLU ’ya teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Çevre Yüksek Mühendisi İ. Yasin KÖKTAŞ ve Harita Mühendisi Mert YİĞİT ’e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimi için yüreklendiren, bugünlere gelmemde maddi ve manevi desteğini esirgemeyen babam Faruk DEVECİ ve hakkını ne yapsam ödeyemeyeceğim annem Fetanet DEVECİ ’ye, tez çalışmalarım süresince renkli ve sevecen karakteriyle moral kaynağı olan ve her daim destekleyen kardeşim Enerji Sistemleri Mühendisi Ahmetcan DEVECİ ’ye içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Ezgi DEVECİ

Haziran 2019, KAYSERİ

ÇEVRESEL RİSK POTANSİYELİ YÜKSEK OLAN İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KONVANSİYONEL ARITMA TESİSLERİNDEKİ ARITMA VERİMLERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ezgi DEVECİ

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Haziran 2019
Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hamdi MIHÇIOKUR

ÖZET

Çeşitliliği oldukça fazla olan ilaç etken maddeleri, evsel atıksular, ilaç üretim tesislerinin atıksuları, hastane atıksuları, kullanılmayan ilaçların bertarafı gibi yollarla alıcı ortamlara ulaşmaktadır. Bu mikro kirleticilerin çoğu, toksik etkileri ve biyolojik olarak kararlı olmalarından dolayı konvansiyonel arıtma tesislerinde neredeyse hiç arıtılmadan deşarj edilmektedir.

Günümüzde gereksiz tüketilerek kullanım oranı giderek artan antibiyotikler, deşarj edildikleri sucul ortamlar için kalıcı ve riskli bileşikler olarak değerlendirilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucu etken maddelerin tahmin edilen çevresel konsantrasyonu (PEC) ve tahmin edilen etkisiz konsantrasyon (PNEC) değerlerinin oranları baz alınarak tez çalışması kapsamında antibiyotik türündeki iki farklı ilaç etken maddesi olan amoxicillin (AMX) ve ciprofloxacin (CIP) seçilmiştir.

KASKİ atıksu arıtma tesisinin havalandırma havuzundan alınan floküler aktif çamur ile laboratuvar ortamında ardışık kesikli reaktör sistemi başlatılmıştır. Artan ilaç etken maddesi dozları karşılığında arıtma verimlerinde meydana gelen değişimler KOİ parametresi ölçülerek tayin edilmiştir. 50 mg/L dozdan itibaren AMX giderim verimi ani düşüşler göstermiş ve aktif çamur yapısında değişimlere sebep olmuştur. CIP etken maddesi için ise 10 mg/L'nin üzerinde giderim veriminde düşüşler gözlemlenmeye başlanmıştır ve aktif çamur yapısı oldukça değişmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ardışık Kesikli Reaktör, Ciprofloxacin, Antibiyotik, Amoxicillin, Mikrokirletici

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PHARMACEUTICALS WITH HIGH ENVIRONMENTAL RISK POTENTIAL ON THE TREATMENT EFFECTS OF CONVENTIONAL TREATMENT PLANTS

Ezgi DEVECI

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences
Master Thesis, June 2019
Supervisor: Dr. Hamdi MIHCIOKUR

ABSTRACT

Varieties of pharmaceuticals reach aquatic environments through hospital wastewaters, domestic wastewaters, wastewaters from pharmaceutical manufacturing facilities and disposal of unused medicines.

Most of these pharmaceuticals are discharged in conventional treatment plants with almost no treatment due to their toxic effects and biologically stable. Antibiotics, which are increasingly consumed due to unnecessary consumption, are considered as permanent and risky compounds for the discharged aquatic environment. In this study, amoxicillin and ciprofloxasin were chosen according to the estimated environmental concentration (PEC) / estimated no effect concentration (PNEC) values of the pharmaceuticals.

A sequential batch reactor system was employed in the laboratory with the flocular activated sludge taken from the ventilation pool of KASKİ wastewater treatment plant. The changes in the treatment efficiencies in response to increased doses of the pharmaceuticals were determined by measuring the COD parameter. Above 50 mg / l amoxicillin, the purification efficiency was very low, causing changes in the active sludge structure. Decreases in removal efficiency over 10 mg / L have been observed for the ciprofloxacin and the active sludge structure has changed considerably.

Keywords: Sequential Batch Reactor, Ciprofloxacin, Antibiotic, Amoxicillin, Micropollutant.

İÇİNDEKİLER

ÇEVRESEL RİSK POTANSİYELİ YÜKSEK OLAN İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KONVANSİYONEL ARITMA TESİSLERİNDEKİ ARITMA VERİMLERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ii
KABUL VE ONAY iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER vii
KISALTMALAR VE SİMGELER ix
TABLOLAR LİsTESİ x
ŞEKİLLER LİSTESİ xi

GİRİŞ 1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Problem Durumu 4
1.2. Biyolojik Arıtmanın Önemi 6
1.2.1. Aerobik Arıtma 7
1.2.2. Ardışık Kesikli Reaktör 9
1.2.2.1. Ardışık Kesikli Reaktör (AKR) Sisteminin Tanımı ve Gelişimi 9
1.2.2.2. Ardışık Kesikli Reaktör (AKR) Sisteminin Fazları 10
1.2.2.2.1. Doldurma fazı 10
1.2.2.2.2. Reaksiyon fazı 10
1.2.2.2.3. Çökeltme fazı 11
1.2.2.2.4. Boşaltma fazı 11
1.2.2.2.5. Dinlendirme fazı (Ölü zaman fazı) 11
1.2.2.3. Ardışık Kesikli Reaktörlerin Avantajları 12

1.3. Türkiye'de Antibiyotik Kullanımı 13
1.4 Antibiyotik İçeren Atıksuların Arıtılması 15
1.5. İlaç Etken Maddeleriyle İlgili Bazı Çalışmalar 16
1.6. Çalışmada Kullanılacak İlaç Etken Maddelerinin Belirlenmesi 19
1.6.1. Amoksisilin Hakkında Genel Bilgiler 22
1.6.1.1. İlaç Piyasasındaki Yeri 23
1.6.2. Ciprofloxacin Hakkında Genel Bilgiler 25
1.6.2.1. İlaç Piyasasındaki Yeri 26

2. BÖLÜM
YÖNTEM VE MATERYAL
2.1. Ardışık Kesikli Reaktörlerin İşletilmesi 28

3. BÖLÜM
BULGULAR VE TARTIŞMA
3.1. Etken Maddeler İçin Kritik Dozların Belirlenmesi 32
3.2. Etken Maddelerin Arıtma Çamuruna Etkileri 40

4. BÖLÜM
SONUÇ ve ÖNERİLER 44

KAYNAKÇA 46
ÖZGEÇMİŞ 52

KISALTMALAR VE SİMGELER

Sembol	Anlamı	Birimi
AAT	Atısu Arıtma Tesisi	-
AKM	Askıda Katı Madde	mg/L
AKR	Ardışık Kesikli Reaktör	-
BOİ	Biyolojik Oksijen İhtiyacı	mg/L
CIP	Ciprofloxacin	-
EMEA	Europen Medicines Evaluation Authority	-
EPA	Envinronmental Protection Agency	-
HPLC	High Performance Liquid Chromotography	-
HRT	Hidrolik Bekletme Süresi	Saat
KASKİ	Kayseri Su ve Kanalizasyon İdaresi	-
KOİ	Kimyasal Oksijen İhtiyacı	mg/L
MLSS	Mixed Liquor Suspended Solid	mg/L
MLVSS	Mixed Liquor Volatile Suspended Solid	mg/L
MPBR	Hareketli Yatak Bio Reaktör Sistemi	-
PEC	Çevrede Biriken Tahmini Konsantrasyon	ug/L
pH	Power of Hydrogen	
PNEC	Çevreye Etkisinin Olmadığı Konsantrasyon	ug/L
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu	-
UAKM	Uçucu Askıda Katı Madde	mg/L
UV-Vis	Ultraviyole – Görünür Spektrofotometre	-

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. İlaç etken maddelerinin farklı sucul ortamlardaki konsantrasyonu 5
Tablo 2. Farklı bölgelerdeki bazı antibiyotikler ve giderilme yöntemleri..... 16
Tablo 3. Riskli ilaç etken maddelerine ait veriler..... 20
Tablo 4. Seçilen etken maddeler..... 21
Tablo 5. AMX ve CIP etken maddelerinin biyolojik arıtma ile giderim oranları 22
Tablo 6. AMX etken maddesinin fizikokimyasal özellikleri 23
Tablo 7. AMX içeren bazı ilaçlar 24
Tablo 8. CIP etken maddesinin fizikokimyasal özellikleri..... 25
Tablo 9. CIP içeren bazı ilaçlar 26
Tablo 10. Sentetik atıksu komposizyonu..... 28
Tablo 11. İz element komposizyonu..... 29
Tablo 12. Etken maddelerin HPLC'deki ölçüm koşulları 31
Tablo 13. AMX kontrol reaktörü (ilaç dozlanmayan)..... 32
Tablo 14. CIP kontrol reaktörü (ilaç dozlanmayan)..... 34
Tablo 15. AMX dozlanan gözlem reaktörü..... 36
Tablo 16. CIP dozlanan gözlem reaktörü..... 38
Tablo 17. Çamur tarafından adsorplanan etken madde konsantrasyonları..... 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Antibiyotiklerin kirletici olarak ekolojik çevrime giriş yolları 14
Şekil 2. Kullanılan EPI WEB 4.1 programının arayüzü 21
Şekil 3. Kolon tipi AKR 27
Şekil 4. AMX dozlanırken kontrol reaktörünün KOİ giderim verimi değişimi 35
Şekil 5. CIP dozlanırken kontrol reaktörünün KOİ giderim verimi değişimi 35
Şekil 6. CIP etken maddesinin konsantrasyonuna göre KOİ giderim verimi değişimi 39
Şekil 7. AMX etken maddesinin konsantrasyonuna göre KOİ giderim verimi değişimi 39
Şekil 8. AMX çamur yapısına etkisi (sol), CIP çamur yapısına etkisi (sağ) 40
Şekil 9. Kontrol reaktörüne ait floküler çamurun SEM görüntüleri 41
Şekil 10. Gözlem reaktörüne ait floküler çamurun SEM görüntüleri 42

GİRİŞ

Çevre kirliliğinin en önemli fraksiyonlarından birisi olan su kirliliği, özellikle su tasfiyesinde farklı prosesler gerektiren süreçler bakımından büyük bir öneme sahiptir. Günümüz teknolojik gelişmeleri ve insan ihtiyaçlarına paralel olarak değişime uğrayan kirletici tipleri, özellikle son alıcılar olan su sistemlerinde ciddi etkiler görülmesine yol açmaktadır. Sözü edilen makro ve mikro boyutlu bu kirleticilerin kaynakları çok çeşitli olmakla birlikte günümüzde etkileri üzerinde yoğun çalışmalar gerçekleştirilen kaynakların bazıları hastalıkların teşhis ve tedavisi için kullanılan ilaçlar, çeşitli laboratuvar araştırmaları ile oluşan atıklar ve hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç modifikasyonlarındaki değişimler olarak sıralanabilir. Bu kirleticilerin birçoğu gerek arıtılmadan gerekse arıtılamadan su sistemlerine ulaşmakta, su kaynaklarında yoğun bir birikim oluşturmaktadır (Yaşar vd., 2013).

Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansının (US EPA) yeni kirleticiler olarak tanımladığı ve etkilerinin tam olarak anlaşılamadığını ifade ettiği bu kirleticilerin birçoğunun mevzuatlara henüz dahil edilmemesinden ya da çok geç dahil edilmesinden kaynaklı olarak dünya genelinde yasal statüsü olmayan kirleticiler olduğu rapor edilmektedir (Yaşar vd., 2013).

Bu kirleticilere farklı ülke mevzuatlarında atfedilen bazı isimlendirmeler; mikro kirleticiler, eser kirleticiler, öncelikli kirleticiler, çözünmeye dirençli kirleticiler ve zehirli kirleticiler olarak sıralanabilir (Talınlı vd., 2003).

US EPA öncelikli kirleticilerin sayısını şu ana dek 275 olarak tayin edip, bu kirleticileri bir rapor şeklinde yayımlamıştır. Kirleticilerin tasnifi için kullanılan kriterlere göre bu maddeler; genel olarak kanserojen etki taşıyan, mutajen ya da teratojen olduklarına dair sağlam kanıt bulunan maddeler ve endüstri çıkış sularında yüksek konsantrasyonlarda zehir etkisi olduğu tespit edilen maddeler olarak ifade edilmektedir (Anthony ve

Breimhurst, 1981). Geriye dönük bir tarama yaptığımızda gerek içme sularının gerekse atıksuların tasfiyesinde birçok yönteme rastlıyor olmamıza karşın mikro kirleticilerin giderimi için mevcutta kullanılan ve kullanılması önerilen net bir yöntem bulunmamaktadır. Bunun en temel sebebi mikro kirleticilerin farklı davranış eğilimleri ile açıklanabilir. Biyolojik olarak parçalanabilirlik durumları kısıtlı olan bu atıklar, bozunma süreçleri ile de birçok atık türevinden ayrışırlar. Mikro kirleticilerin atıksu arıtım sistemlerinde mikro hatta nano mertebesinde oluşu etkilerinin tahrip gücünü azaltmaz. Zira bu kirleticiler çok küçük konsantrasyonlarda dahi toksik, kanserojen ve mutajen olabilirler. Günümüzde tıp alanında tercih edilen tedavilerdeki değişimler ile birlikte kullanılan kür ve ilaçlar yoğun miktarda inorganik ve mikro kaynaklı kirleticiler içerdiği rapor edilmektedir. Bu bağlamda mikro kirleticilerin büyük bir kısmının hastahane kaynaklı atıksular ile taşındığını anlaşılmaktadır (Suarez vd., 2009; Boillot vd., 2008).

Konvansiyonel atıksu arıtımında mikro kirleticilerin giderimine dair bir süreç yer almamaktadır. Bu kirleticilerin konsantrasyonundaki salınım, tasnifi oldukça güçleştiren çeşitlilikleri gibi durumlar analizlerini ve giderim için belirlenecek işlemlerin tespitini zorlaştırmaktadır. Bu negatif dönütlerinin yanında aşırı derece kararlı ve salınım sürelerindeki devamlılık durumları da arıtımlarının güç ve başarısız olmalarını dolaylı olarak etkiler. Yeterince arıtılamayan mikro kirleticiler su sistemlerinde birikim yaparak, sucul paydaşları tehlikeye atmaktadır. Bu kirleticilerin çevre üzerindeki etkileri kısa ve uzun vadeli toksisiteyi de içeren endokrin bozucu etkilerle paralel davranış gösterir. Bunun yanında gerek canlı gerekse cansız çevre üzerindeki etkileri halen tespit edilememiş mikro kirleticiler de vardır. Sonuç olarak ekolojik çevrimin ana unsurları olan canlı ve cansız çevrenin korunması bakımından bu kirleticilerin giderimi büyük bir önem taşımaktadır (Nas vd., 2008)

Tez çalışması için literatürde kapsamlı bir araştırma yapılmış ve ilaçlarda yoğun olarak kullanıldığı tespit edilen 2 etken madde üzerinde karar kılınmıştır. Son yıllarda birçok kürde kendisi ya da türevine rastlanılan bu iki etken madde **amoksisilin (AMX)** ve **ciprofloxacin (CIP)** olup bu etken maddelerin seçilmesinde kullanılan en önemli kriter PEC/PNEC oranlarıdır. Bu oran sayesinde ilaç etken maddelerin çevre üzerinde oluşması muhtemel riskleri tayin edilebilmektedir. Sözü edilen oranı oluşturan PEC ifadesi İngilizcedeki *Predicted Environmental Concentration* teriminin baş harflerinden

türetilmiş bir kısaltma olup çevrede gözlemlenmesi beklenen konsantrasyon anlamına gelmektedir. Oranı oluşturan bir diğer ifade olan PNEC ise ingilizcesi *Predicted No-Effect Concentration* şeklinde olan terimdir ve çevreye etkisi gözlemlenmeyen konsantrasyonu ifade etmektedir.

Tezin Motivasyonu: İlaç etken maddelerinin bilinen birçok olumsuz tarafının yanısıra bu tez çalışmasına yön veren en önemli etkisi arıtma tesislerinde belli dozların üzerinde arıtmayı engelleme eğiliminde olması ve ideal arıtma verimlerini düşürmesidir. Laboratuvar ortamında uygun şartlar oluşturularak kurulan reaktörlerdeki aktif çamurun adaptasyonu sağlandıktan sonra seçilen ilaç etken maddelerinin artan dozlarda reaktörlere beslenmesi yapılıp arıtma verimleri incelenmiştir.

Bu çalışma sayesinde riskli etken maddeleri içeren atıksuların biyolojik arıtılabilirliği hakkında fikir sahibi olunacak, aynı zamanda ilaç etken maddelerinin konvansiyonel arıtma tesislerinde meydana getireceği zararların hangi kritik dozlarda başladığı öngörülebilir hale gelecek ve buna bir sınır belirlenmesi sağlanacaktır.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Problem Durumu

İlaç etken maddeleriyle ilgili çalışmaların artarak günümüzde daha çok önem verilir hale gelmesindeki başlıca sebepler, biyolojik olarak birikme eğiliminde olmaları ve konvansiyonel arıtma sistemlerinde mikroorganizma yapısını etkileyerek arıtma verimlerini negatif anlamda değiştirmeleridir.

Zannedilenin aksine ilaç etken maddeleri yalnızca ilaç endüstrisi atıksularında bulunmamaktadır.1970'li yıllarda Amerika'da, bir ilaç etken maddesi olan klorofibrik asitin(kolesterol düzenleyici) 0,8-2 µg/L aralığında evsel atıksu arıtma tesisi çıkış sularında tespit edilmesi ile bu durum kanıtlanmıştır (Garrison vd., 2008). Maalesef ki satın alınan ilaçların büyük bir kısmının kullanılmadan atılmasının yanı sıra birçok ülkenin de kullanılmayan ilaçların geri alınmasına dair yasal prosedürleri bulunmamaktadır. Gerekli önlemlerin alınmaması ve istenen toplum bilincinin henüz oluşmaması nedeniyle ilaçların, çöp sahalarından çevreye geçişi kolaylaşmıştır. (Castensson, ve Ekedahl, 2010). Yirminci yüzyıldan itibaren de bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla gerek bilinçli gerekse bilinçsiz olarak antibiyotik ilaçların tüketilmeye başlanması bu tez çalışmasını temelini oluşturmuştur (Aminov, 2010).

Geçmişte gerçekleştirilen çalışmalarda yer altı sularında, yüzeysel sularda (nehirlerde, denizlerde), arıtma tesisi giriş ve çıkış sularında ilaç etken maddelerinin hangi konsantrasyonlarda olduğu araştırılmıştır. Elde edilen analiz sonuçları ilaç kalıntılarının çok yaygın ve riskli konsantrasyonlarda olduğunu göstermiştir.

Tablo 1. İlaç etken maddelerinin farklı sucul ortamlardaki konsantrasyonu (Santos vd. 2010)

Etken Madde	Numune Alınan Yer	Ülke	Konsantrasyon (ng/L)
Diclofenac	Arıtma Tesisi Girişi	İngiltere	901-1036
Diclofenac	Arıtma Tesisi Çıkışı	Belçika	32-1420
Diclofenac	Nehir Suyu	Almanya	26-72
Diclofenac	Elber Nehri	Almanya	42-67
Diclofenac	Hastane Atıksuyu	İspanya	30-1900
Ibuprofen	Arıtma Tesisi Girişi	İspanya	34000-168000
Ibuprofen	Arıtma Tesisi Çıkışı	İsviçre	10-1200
Ibuprofen	Arıtma Tesisi Girişi	Kanada	4100-10210
Ibuprofen	Arıtma Tesisi Çıkışı	Kanada	2235-6718
Ketorolac	Hastane Atıksuyu	İspanya	200-59500
Mefenamicacid	Arıtma Tesisi Girişi	İngiltere	136-363
Mefenamicacid	Arıtma Tesisi Girişi	İngiltere	720-1100
Naproxen	Arıtma Tesisi Girişi	Kanada	1730-6030
Naproxen	Arıtma Tesisi Girişi	İsveç	3650-3800
Naproxen	Hastane Atıksuyu	Tayvan	698-915
Naproxen	Arıtma Tesisi Girişi	İspanya	109-455
Paracetamol	Yeraltı suyu	Amerika	380-425
Paracetamol	Arıtma Tesisi Girişi	Kore	13046-56944
Paracetamol	Hastane Atıksuyu	İspanya	500-29000
Amoxicillin	Hastane Atıksuyu	İtalya	16000-38000
Ciprofloxacin	Hastane Atıksuyu	İsviçre	3000-87000
Ciprofloxacin	Arıtma Tesisi Girişi	Kanada	382-481
Oxytetracycline	Nehir Suyu	Çin	235000-712000
Oxytetracycline	Arıtma Tesisi Girişi	Çin	(19500-920000) x103
Thioridazine	Deniz Suyu	İngiltere	18-25

Avrupa ve Amerika dahil olmak üzere, ne yazık ki çok az ülkenin aktif ilaç içeriklerinin deşarj limitleri hakkında yasal düzenlemesinin olması bu konu hakkındaki bir diğer eksikliği göstermektedir (Larsson, 2014).

1.2. Biyolojik Arıtmanın Önemi

Kökeni antik çağlara kadar uzanan, doğal çevrenin korunmasına yönelik bir faaliyet olan atıksu arıtımının ilk örneklerine 19. yüzyılın ortalarında rastlanmaktadır. Doğada insanoğlunun neden olduğu etkilerle kalitesi bozulan her türlü su, atıksu olarak tanımlanabilir. Sanayileşen Dünya'da atıksu arıtımı artık bir tercih olmanın ötesine geçmiş ve zorunluluk haline gelmiştir. Günümüzün kabul ve anlayışına göre bilhassa şehirlerde atıksu üretildiği noktalardan toplanır, ilgili merkezi tesiste yitirdiği fiziksel, kimyasal ve bakteriyolojik özelliklerin bir kısmını ya da tamamını yeniden kazanmak için gerekli arıtma işlemlerine tabi tutulur.

Gelişmekte olan, yer aldığı subtropik kuşağın iklim özelliklerini taşıyan ülkemizin tatlı su kaynakları oldukça kısıtlıdır. Toplumumuzun artan nüfusuna, yaşam standardına ve ekonomik beklentilerine paralel olarak her geçen gün su ihtiyacı da artmaktadır. Hızla değişen ve büyüyen endüstrileşme sürecinde artan endüstriyel su kullanımı ve soğutma suyu ihtiyacı da ciddi boyutlardadır (TÇV, 1998). Tekrar doğaya kazandırılacak olan atık suların kullanılması sayesinde mevcut su, ileride kullanılmak üzere mevcut halde bulunmaya devam edecektir.

Atıksu arıtımında, ilgili kirleticinin hangi seviyeye kadar, ne şartlarda, hangi prosesler uygulanarak giderilebileceği havzanın, deşarj edilecek yüzeysel suyun, yörenin durumuna göre değişkenlik gösterir (Samsunlu, 2011).

Biyolojik arıtma atıksu içerisindeki mikroorganizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Biyokütle arıtımı sağlayan mikroorganizma topluluğunu, substrat ise mikroorganizmalarca besin olarak kullanılan maddeleri ifade eder. Uygun yaşam koşullarında mikroorganizmalar kirletici maddeleri biyolojik olarak parçalar ve stabil hale getirir böylelikle kendi yaşamlarını da devam ettirmiş olurlar (Kestioğlu, 2001).

Geçmişte yürütülen çalışmalar gösteriyor ki biyolojik yöntemler, fiziksel ve kimyasal yöntemlere göre daha olumlu sonuçlar vermiştir. Biyoproseslerin oda sıcaklığında, nötrale yakın pH değerlerinde, atmosferik basınçta yani normale yakın şartlar altında işletilebilmesi, tehlikeli atıkların ve polimerik atıkların giderilebiliyor olması, oldukça spesifik katalitik dönüşümler içermesi, düşük işletme ve yatırım maliyetlerinin olması,

biyolojik dönüşümlerin otokatalitik olması gibi üstünlükleri ile fiziksel ve kimyasal yöntemlere oranla daha çok tercih edilmesini sağlamıştır (Kargı, 1995). Ülkemizde de başta İstanbul olmak üzere Türkiye genelinde Biyolojik Arıtma Tesislerine dikkate değer yönelimler başlamıştır. İhtiyaçlar doğrultusunda gerekli araştırmalar, çalışmalar yapılarak zamanla mevcut tesisler geliştirilmeli ve genişletilmelidir.

Atıksu arıtımında kullanılan biyolojik sistemlerin başlıcaları aşağıdaki gibidir (Toprak, 1999):

- ✓ Aktif çamur prosesi
- ✓ Biyodiskler
- ✓ Havalandırmalı lagünler
- ✓ Yukarı akışlı çamur yatağı
- ✓ Damlatmalı filtreler
- ✓ Stabilizasyon havuzları
- ✓ Yapay sulak alanlar
- ✓ Anaerobik filtre

Biyolojik arıtma sistemleri ortamda oksijenin varlığına göre aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılmaktadır.

1.2.1. Aerobik Arıtma

Oksijenli ortamda katı, sıvı ve gaz formundaki atıklara uygulanabilen, azot ve kükürtlü bileşiklerin karbondioksite, nitrata ve sülfata yükseltgenmesini sağlayarak arıtımın gerçekleştirildiği biyolojik proses yöntemidir. Bu yöntemde uygun organizmalar aracılığıyla sıvı atıklar; aktif çamur, biyodisk, oksidasyon havuzları, akışkan yatak ya da damlatmalı filtre ile birlikte oksitlenebilirler (Kargı, 1995). Karbonhidratlar oldukça kolay parçalanan bileşiklerdir ve karbonlu bileşikler biyokütle tarafından oksijen varlığında parçalandığında karbondioksit ve suya dönüşürler (Kestioğlu, 2001).

Aerobik arıtma prosesini genel olarak iki bölüme tasnif edecek olursak; birincisi arıtmayı yapan biyokütlenin yani mikroorganizmaların askıda bulunduğu aktif çamur sistemleridir, ikincisi ise, arıtmayı yapan biyokütlenin sabit bir tabaka oluşturduğu

sistemler olan biodiskler ve damlatmalı filtrelerdir (Grady ve Lim, 1980). Askıda çoğalan biyolojik arıtma sistemlerinde organik kirlilik, reaktör içinde süspanse şekilde bulunan bakteriler tarafından ortamdan biyokütle olarak uzaklaştırılır. Karıştırma süreciyle askıda tutulması sağlanan biyokütlenin, çökeltme tankında dibe çökelmesi beklenir ve tankın dibinde toplanan bu arıtma çamuru sistemden uzaklaştırılır. Askıda çoğalma sistemleri genel olarak havalandırma havuzları, stabilizasyon havuzları ve en yaygın kullanılan sistem olan, 1914 yılında Arden ve Lockett isimli araştırmacılarca geliştirilen *aktif çamur sistemi* olarak sınıflandırılabilir (Samsunlu, 2011).

Aktif çamur prosesinde, aktif çamur olarak adlandırılan su ve biyokütle karışımı canlı mikroorganizmalar dışında organik ve inorganik partiküler maddeleri de kapsar. Aktif çamur karıştırma ya da havalandırma ile havalandırma havuzlarında hareket ettirilir, böylece çökelmeyen floklar kirletici giderimi görevini yerine getirir (Henze vd., 1995).

Aktif çamur prosesi farklı arıtım kademelerinden meydana gelmektedir. Birincisi fiziksel işlemlerdir ve bunlar; ızgaralama, kum tutma ve çökeltme gibi evsel atıksularda BOİ'nin yaklaşık %30-35'inin giderildiği bölümlerdir. Ön çökeltmeden sonraki kısımlar ise ikinci kademeyi oluşturur ve bu bölümde biyolojik arıtma işlemleri uygulanmaktadır. Biyoprosesler sayesinde çözünmüş organik madde, çökelebilen biyokütle haline dönüştürülerek son çökeltme tankından arıtma çamuru olarak uzaklaştırılır. Aktif çamurun bir kısmı yeterli mikroorganizmanın sistemde daimi olarak kalması amacıyla havalandırma tankına geri döndürülürken kalan çamur ise sistemden dışarı alınarak birinci kademe arıtma sırasında çıkan çamur ile karıştırılır. Karışık çamur yoğunlaştırıldıktan sonra stabilize olması için çamur çürütücülerine gönderilir (Öztürk vd., 2005).

Aktif çamur prosesi, büyük ölçekli arıtma tesislerinde uygulanan başka biyolojik proseslerle kıyaslandığında yüksek verim, düşük yatırım maliyeti, daha az koku problemi, düşük alan gereksinimi, yeterli havalandırma gibi üstünlükleriyle beraber şok yüklemelere karşı hassasiyeti, yüksek işletme maliyeti, düşük çıkış suyu berraklığı gibi bazı zayıf noktaları da bulunmaktadır (Öztürk vd., 2005).

Yüzyılı aşkın süredir varlığını devam ettiren aktif çamur prosesi için yeni yöntemlerin ve teknolojilerin gelişimi sürmektedir. Böylelikle prosesin klasik aktif çamur sistemi, oksidasyon hendekleri, kontak stabilizasyon tankları, Carrousel hendekleri, basamaklı

havalandırma, uzun havalandırmalı aktif çamur sistemi ve *ardışık kesikli reaktörler* gibi alternatifi haline gelen modifikasyonları oluşmuştur (Öztürk vd., 2005).

1.2.2. Ardışık Kesikli Reaktör

1.2.2.1. Ardışık Kesikli Reaktör (AKR) Sisteminin Tanımı ve Gelişimi

Klasik biyolojik arıtma sisteminde oluşabilecek ipliksi bakterilerin çoğalması, elektrik sarfiyatının yüksek olması gibi bazı işletme sorunlarını ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilen, evsel ve endüstriyel atıksuların arıtımında oldukça yaygın olarak kullanılan ardışık kesikli reaktör (AKR) sistemi, aktif çamur biyolojik arıtma yöntemidir. Sürekli aktif çamur sistemlerinin aksine, hem biyolojik reaksiyonlar hem de biyokütlenin(mikroorganizmaların) çökeltilmesi aynı reaktörde gerçekleştirilir.

AKR'lerin evsel atıksulara uygulanmaya başlaması 1900'lere kadar gitmektedir. Doldurma fazıyla başlayıp boşaltma fazıyla biten ve belirli periyotlarda doldurulup boşaltılan bu sistemlerde, doldurma fazının tamamlanmasının ardından, doldurulmuş olan reaktörün arıtma girişindeki değişikliklerden etkilenmemesi önemli bir avantajıdır. Reaksiyon, çöktürme ve boşaltma fazlarının süresi arıtma amacına göre uzun vadedeki hedeflere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Çetin vd., 2005). Bu sistemde hızlı ve başarılı çözünmüş substrat giderimi olması için en önemli kıstas, iyi çökelme özelliklerine sahip mikroorganizma topluluğudur (Cimşit, 1986).

Beş temel işletme fazı (doldurma, reaksiyon, çökeltme ve boşaltma, dinlendirme) bulunan AKR sistemlerinde bu fazların toplamı bir çevrimin toplam süresidir ve fazların kontrolleri mikroprosesörler, seviye sensörleri ve zaman saatleri ile yapılır. Kısaca bu sistemin çalışma prensibini açıklayacak olursak öncelikle atıksu tankı beslenir, bir önceki çevrim sonunda çökmüş olarak tankta kalan biyokütle ile karıştırılır. Ardından biyolojik reaksiyonların gerçekleşmesi için yeterli süre sağlanır, bu işlem de bitince biyokütle çöktürülerek arıtılan sudan ayrılır. Arıtılmış deşarj edilir ve sistemin bir sonraki doldurma fazına geçilir (Taşlı vd. 1997).

1.2.2.2. Ardışık Kesikli Reaktör (AKR) Sisteminin Fazları

1.2.2.2.1. Doldurma fazı

Doldurma esnasında ham atıksu tankta bir önceki çevirimden kalan biyokütle üzerine eklenir ve sıvı hacmi maksimum seviyeye ulaşana kadar artar. Genelde ilk hacim toplam hacmin en az %25'i ve en fazla %70'i kadar olmaktadır. İlk hacmi belirleyen bazı faktörler hedeflenen yükleme, bekletme süresi, mikroorganizmaların istenen çökelme özellikleri olarak sıralanabilir. Doldurma vakti ise tank hacmine, günlük debi değişimlerinin büyüklüğüne ve paralel tank sayısına bağlı olarak değişiklik gösterir. Eğer ki sistemde atıksu debisi fazlayken tank sayısı da az ise doldurma süresinin uzun tutulması gerekir (Taşlı vd., 1997).

Çok tanklı sistemler için ilk tankın doldurma fazı başlangıcından son tankın dinlendirme fazının tamamlanmasına kadar geçen süre, tek tanklı bir sistem için ise doldurma fazının başlangıcından dinlendirme fazının sonuna kadar geçen süre toplam çevrim süresini vermektedir. Ardışık doldurulan çok tanklı sitemlerde de bir tankın doldurulması bitmeden önce, dolan tankı takip eden bir sonraki tankın boşaltma fazının sona ermesidir.

1.2.2.2.2. Reaksiyon fazı

Doldurma sırasında başlayan reaksiyonlar, bir sonraki havalandırma yapılarak istenilen oksijen konsantrasyonuna sahip hale gelen reaksiyon basamağında tamamlanır. Reaktörün su seviyesi reaksiyon boyunca en üst seviyededir. Kolayca çamur yaşını kontrol edebilmek için çamur uzaklaştırılması işlemi reaksiyon fazı esnasında yapılabilir. Reaksiyon basamağının süresi toplam çevrim süresinin %50'sinden fazla olabilirken, reaksiyonunun doldurma fazı sürerken tamamlanması hali de gerçekleşebilir (Taşlı vd., 1997).

Eğer yüksek konsantrasyonda toksik madde içeren organik endüstriyel atıksuları arıtmak için ardışık kesikli reaktör tercih ediliyorsa, reaksiyon fazında uzun süreli havalandırma yapılması gerekir. Bu tür toksisite içeren atıksulara doldurma fazında kısa süreli bir karıştırma periyodu eklenmelidir çünkü substrat oranının toksik seviyelere ulaşmasına engel olmak için doldurma periyodunda uygulanan sürekli havalandırma

durumu, çamur çökelme özelliğinin bozulmasına neden olan flamentli bakterilerin çoğalmasına neden olacağı için sakıncalıdır (Ökten, 2002).

1.2.2.2.3. Çökeltme fazı

AKR'lerde katı kısmın sudan ayrılması için oldukça durgun bir ortam gerekmektedir. Sürekli sistemlerde yaşanabilen çökeltme havuzundaki giriş ve çıkış akımı gibi çamurun süredurumunu bozabilecek aksaklıklar bu sistemde olmaz çünkü çökelme işlemi tankın kendisinde gerçekleşmektedir.

Genellikle 0,5-1,5 saat, çamur tabakasının boşaltma işlemi sırasında boşaltma işlemini gerçekleştiren mekanizmanın altında kalıp, boşalma süreci bitinceye kadar yükselmemesi için yeterli olmaktadır. Çamur uzaklaştırma işlemi reaksiyon fazı yerine çökeltme fazının sonuna doğru yapılırsa, arıtma çamuru reaksiyon fazındakinden daha yoğun formda olur (Taşlı vd., 1997).

1.2.2.2.4. Boşaltma fazı

Boşaltma süreci için tasarlanan mekanizmalar tankın sabit bir seviyesine monte edilmiş, debisi otomatik pompa ile düzenlenen basit bir boru bir sistemi olabileceği gibi, yüzeye veya yüzeyin hemen aşağısına monte edilmiş seviyesi ayarlı ya da yüzen bir savakla da yapılabilir. Sabit konumlu boşaltma düzenekleri sistemin esnekliğini kısıtladığı için pek tercih edilmemektedir.

Çamur kabarmasıyla oluşabilecek problemlerin önüne geçebilmek amacıyla boşaltma fazının süresi, toplam çevirim süresinin %5'i ile %30'unun üzerindeki değerlerde değişmelidir ancak bu sürenin uzun tutulmamasına da dikkat edilmelidir (Taşlı vd., 1997).

1.2.2.2.5. Dinlendirme fazı (Ölü zaman fazı)

Boşaltma işlemi bittiğinde tank artık tekrar atıksu almaya hazır haldedir. Doldurma fazındaki tankın su seviyesinin, belirlenen bir değere ulaşması gerekiyorsa, boşaltılan tankın mutlaka beklenmesi gerekir. Boşaltma ile doldurma fazı arasında bu geçen süre dinlenme fazı olarak isimlendirilir.

Çamur uzaklaştırılması işlemi bu fazda da yapılabilir ve ardından dinlenme fazı sırasında karıştırma ve/veya havalandırma işleminin başlatılıp başlatılmaması sistemin amacına göre değişkenlik gösterebilir. Boşaltma işleminin bitmesinin ardından doldurma işleminin hemen başlatılması dinlenme süresini elimine eder ve bu da yine amaca göre tercih edilebilecek alternatif bir yöntemdir (Taşlı vd., 1997).

1.2.2.3. Ardışık Kesikli Reaktörlerin Avantajları

Çevrimsel çalışma düzenine sahip ve ana prensipleri doldur ve boşalt (fill and draw) olan AKR'lerin, klasik aktif çamur sistemlerine göre başlıca avantajları aşağıdadır:

- ✓ AKR sistemleri periyodik yapılarıyla, sadece sürekli sistemlerle yapılabilecek arıtma alternatiflerinin yelpazesini genişletmektedir.
- ✓ Biyokütle, istenildiği kadar reaktörde tutulabildiği için hidrolik koşullar sebebiyle sistemden kaçamayacağından dolayı mikroorganizma kaybı yaşanmaz.
- ✓ Günlük ya da mevsimsel atıksu yüküne bağlı olarak gerekli sayıda reaktör eklenebilir veya çıkarılabilir.
- ✓ Aktif çamur daima reaktörde mevcut olduğundan, çamurun geri devri için pompa ihtiyacı yoktur.
- ✓ Sistem doldurma işlemi sırasında dengeleme tankı görevini üstlenerek hem pik debileri ve hem de şok yüklemeleri, çıkış suyu kalitesinde bir bozulma olmaksızın tolere edilebilir.
- ✓ Katı-sıvı ayrımı ideal sakinliğe yakın bir ortamda gerçekleşir.
- ✓ Çıkış suyunun periyodik olarak boşaltılması, atıksu için belirlenen deşarj limitleri sağlanıncaya kadar reaktörde tutulmasını sağlar.
- ✓ Sistemde reaksiyon ve çökeltme işlemlerinin aynı tankta gerçekleşmesi oldukça pratiktir.
- ✓ Uygun tasarım ve işletme şartlarında AKR sistemleri ile nitrifikasyon ve denitrifikasyonun da mümkün olduğu araştırmacılar tarafından deneysel olarak kanıtlanmıştır.
- ✓ Atıksu debisinin tasarım kapasitesinin altında olduğu durumlarda seviye sensörleri yardımıyla havalandırma ve/veya karıştırma işlemleri için gereksiz güç kaybı önlenebilir.

- ✓ Uygun işletme koşullarında AKR'lerin yüksek oranlarda karbon, azot ve fosfor içeren kuvvetli atıksuların arıtımında da başarılı sonuçlar verdiği ve yüksek azot ve fosfor giderme verimlerine ulaşılabildiği yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.
- ✓ Doldurma fazı sırasında, işletme stratejilerinin değiştirilerek flamentli mikroorganizmaların gelişmesi kontrol altına alınabilir.
- ✓ Seçilen toplam çevirim süresi fazlar arasında istenildiği gibi dağıtılabilir. Aynı işlem konvansiyonel bir aktif çamur sistemlerinde yapılabilmesi tank hacimlerinin sabit olması nedeniyle imkansızdır.
- ✓ AKR'ler alan yerine zamanla çalışma esnekliği sayesinde düşük enerji, fazla çamur ve insan gücüne dayalı çalıştırabileceği gibi, yüksek enerji, az çamur ve daha az insan gücü gerektiren bir sistem olarak da çalıştırılabilir (Taşlı vd., 1997; Cimşit, 1986).

Bu tez çalışmasında AKR kullanılmasının en önemli sebebi, tek bir reaktörde çökelme işleminin gerçekleştirilmesini sağlayarak çöken aktif çamurun reaktörde kalmasının istenmesidir.

1.3. Türkiye'de Antibiyotik Kullanımı

Ülkemizde ilaç sektöründe, 53'ünün üretim tesisi bulunmasıyla birlikte yaklaşık 300 firma faaliyet göstermektedir. Bu firmalarca Türkiye'de, ilaç sektöründe antibiyotikler ve analjezikler (ağrı kesiciler) başta olmak üzere ekstraksiyon, fermantasyon ve sentez yoluyla birçok ilaç etken maddesi üretilmektedir (Sarıçay, 2009).

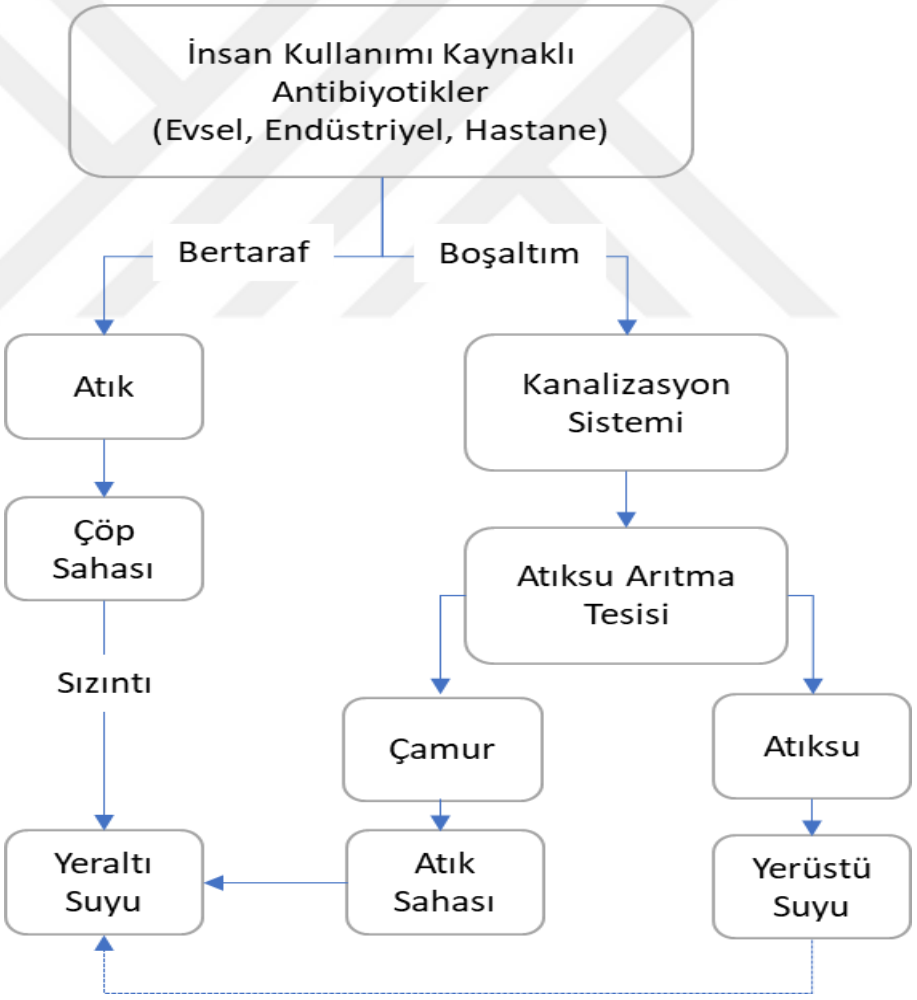
1889'da Vuillemin, *antibios* deyimini bir canlının başka bir canlıyı yok etmesi şeklinde tanımlayarak antibiyotik kavramının günümüze kadar gelmesini sağlamıştır. Sadece ülkemizde değil tüm dünyada sık kullanılan ilaç grubu olan antibiyotikler, hastalığa neden olan bakterilerin metabolizmasını bozarak hastalık yapma etkilerini elimine etme ya da onları öldürme özelliğine sahiptirler. Bakteri ve mantar gibi mikroorganizmalardan, sentetik yollar yardımıyla üretilirler.

2014 yılında, Türkiye ilaç pazarında %11,2'lik pay ile onkoloji ürünleri değer bazında en çok harcamanın yapıldığı ürün grubudur. Onkoloji ürünlerini; %8,5 ile *antibiyotikler,* %6,3 ile antiromatizmal ilaçlar, %6,2 ile antidiyabetikler, %5,8'er ile sinir

kardiyovasküler ve kan ile ilgili ilaçlar takip etmektedir (TİS, 2015-2018).

Günümüzde antibiyotikler, enfeksiyonu hemen kontrol altına almak amacıyla doktorların hastalarına verdiği ilaçlar arasında ilk sırayı almaktadır. Buna insanların bilinçsizce kullandığı antibiyotikler de eklendiğinde fazla miktarda antibiyotik tüketimi meydana gelmekte ve sonucunda birçok problemin oluşmasını kaçınılmaz hale getirmektedir.

Hastane atıksuları, aktif ilaç üretiminden gelen atıksular, evsel atıksu ve kullanılmadan çöp toplama alanlarına atılan ilaçlar insan kullanımı kaynaklı antibiyotiklerin ekolojik çevrime giriş yollarıdır.



Şekil 1. Antibiyotiklerin kirletici olarak ekolojik çevrime giriş yolları (Aksu, 2018)

2003 Mart tarihinden itibaren ülkemizde yürürlüğe giren Bütçe Uygulama Yönergesi ile karbapenemler, glikopeptidler gibi bazı antibiyotiklerin geri ödenmesi için Enfeksiyon

Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanının ya da Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanının onayı istenmektedir. Bu gelişmelerin olmasına karşın, antibiyotiklerin uygunsuz kullanım oranlarının %60'lara kadar çıktığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (Naz vd., 2006; Isturiz, 2000).

Tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eder hale gelen antibiyotik kullanımı, Türkiye'de çok daha riskli boyutlardadır. Antibiyotik kullanımının yararları olmasına karşın zararlarının da olduğu unutulmamalıdır. Bu sebeple ülkemizde antibiyotik tüketiminin azaltılması ve mümkün olduğunca en aza indirilmesi için yasal düzenlemeler yapılarak gereken önlemlerin alınması elzemdir.

1.4 Antibiyotik İçeren Atıksuların Arıtılması

Antibiyotikler, alıcı ortamlara sürekli deşarj edildiği için kalıcı bileşik olarak kabul edilir. Antibiyotiklerin oluşum ve salınım sebebi bakteriyi ve etkisini yok etmek olduğundan, bu durum atıksu arıtma tesislerinde yararlı biyokütlenin aktivitesine de engel olmaktadır. Antibiyotiklere sürekli maruz kalan mikroorganizma topluluğu aynı zamanda direnç kazanmaktadır. Arıtılmamış atıksularda gerek sıvı gerekse katı formda birçok antibiyotik bileşiğin mevcut olduğu görülmüştür (Tiwari vd., 2017).

Atık sudaki kirletici türü, miktarı ve tesisin işletme maliyeti dikkate alınarak arıtım için farklı prosesler seçilebilir. Mevcut yöntemlerin düşük verimle çalışıyor olmasından dolayı bilhassa b-laktam antibiyotiklerin iyi bir şekilde giderilmesi için yeni yöntemler geliştirilmelidir. Bazı antibiyotik türlerinin AAT'lerde bulunma ve giderilme miktarları Tablo 2'deki gibidir (Kayan, 2018).

Tablo 2. Farklı bölgelerdeki bazı antibiyotikler ve giderilme yöntemleri

Tür / Bölge	Giriş Kons. (mg/L)	Çıkış Kons. (mg/L)	Arıtma Yöntemi	Giderim Oranı (%)
AMX, Penisilin (Almanya)	100	-	Konvansiyonel Arıtma	0
AMX (Kuzey Kore)	480	233	UV	51
CIP (Çin)	69,3	-	MBR	80
Tetrasiklin (İsveç)	250	-	A/O HRT:72 saat	29,6
AMX (Nanjing)	10-150	<20	MPBR, Adsorpsiyon	99
Sülfan-amidleri (Yeong-san)	327	60,47	Aktif Çamur	81
B-Laktam (Avusturya)	100,253	-	İkincil Arıtım	96
Sulfametaksazol (Gwangju)	692	183	Aktif Çamur, UV Klorlama	74
Sülfapiridin (Hollanda)	<275	<275	Aktif Çamur	-

Antibiyotiklerin biyolojik olarak parçalanması zor olduğundan, giderim mekanizmaları arasında çoğunlukla dezenfeksiyon, biyodegradasyon, adsorpsiyon ve membran proseslerin yer aldığını görmekteyiz.

1.5. İlaç Etken Maddeleriyle İlgili Bazı Çalışmalar

Geçmişte ve günümüzde yürütülen çalışmalar gösteriyor ki eczacılık ürünlerinin yerel satışı ile evsel atıksu arıtma tesislerine girişleri arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Bu da evsel atıksu arıtma sistemlerine gelen atıksuyun dikkate değer boyutlarda antibiyotik ve türevlerini içerdiği anlamına gelmektedir. Antibiyotikler bilhassa biyolojik olarak aktif olmak amacıyla üretildiklerinden dolayı diğer kimyasallara oranla daha düşük konsantrasyonlarda bile riskli etkileri vardır (Gulkowska vd., 2008).

İngiltere'de en çok kullanılan 25 ilaç etken maddelerinin riskleri hakkında yapılan çalışmada, çoğu ilaç etken maddesinin vücut tarafından tam metabolize olmadığı ve bağırsaklarda tam emilime uğramadan dışkıyla vücuttan atıldığı saptanmıştır (Jones vd., 2002; Ternes, 2000; Richardson ve Bowron, 1985).

Bir diğer çalışmada insanlarca kolay elde edilen ve sıklıkla kullanılan ilaçların aquatik ortamlardaki risk değerlendirilmesi yapılmıştır. İlaç etken maddelerinin PEC ve PNEC değerleri bulunup bu bilgiler ışığında ilaç etken maddelerinin çevresel riskleri

yorumlanmıştır. PEC ve PNEC değerlerinin bir kısmı literatürden alınırken bazıları da ECOSAR programı yardımıyla elde edilmiştir. STWIN paket programı ile ilaç etken maddelerinin biyolojik olarak bozunabilirliği hakkında fikir sahibi olunmuştur. İlaç etken maddelerinin PEC değerleri hesaplanırken, kişi başı günlük oluşan atıksu miktarı 0,18 m^3, ilaç etken maddesinin farklı proseslerle giderilme oranı 0, ilaç etken maddesinin alıcı ortama deşarj edildiğindeki seyrelme oranı 100 olarak kabul edilmiştir. Bunlara ek olarak ilaç etken maddelerinin yıllık tüketim miktarının, takribi piyasaya sürülen miktarla aynı olduğu ve tüketilen ilacın hesaplamanın yapıldığı tüm bölgede kullanılır olduğu farz edilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre Amoxicilinin PEC/PNEC = 588,02 yüksek oranıyla çevresel risk taşıdığı, Eriythromcin biyolojik konsantrasyon faktörü 45,31 olduğundan, fazla kullanıldığından ve toplam biyoparçalanabilirliğinin % 0,13 olduğundan dikkate alınması gerektiği , Diklorofenac Sodyumun ise tüketim oranının yüksek oluşu (Ayscough vd., 2000) ve toplam biyoparçalanabilirliğinin % 0,09 olmasından dolayı çevresel açıdan tehdit oluşturduğu kanıtlanmıştır.

Başka bi araştırmada ise Stockholm kent konseyi ilaçları çevresel açıdan tasnif etmiş ve ilaç etken maddelerinin çevresel tehlikeleri ile ilgili yıllık raporlar yayımlamıştır (SCC, 2012). Yapılan çalışmalarda PEC ve PNEC değerlerine ilaveten PBT (Persistent, Bioaccumulation, Toxicity) indeksi adı altında başka bir parametre de kullanılmış ve ilaçların çevresel açıdan riskleri incelenirken bu değişken de değerlendirilmiştir.

PBT indeksi 0-9 arasında değerler alan ve değer yükseldikçe çevresel risklerin arttığı ifade edilen bir değişkendir. PBT indeksi hesaplanırken üç ayrı parametreden faydalanılmış ve bu parametrelerin toplam değeri PBT indeksini vermektedir.

Bu parametreler;

Persistent (Kararlılık): Sucul ortamda biyolojik bozunmaya karşı kararlılık.(0-3)

Bioaccumulation (Biyolojik birikme): Sucul ortamlardaki organizmalarda birikme. (0-3)

Toxicity (Toksisite): Sucul ortamdaki organizmalar için muhtemel toksisitesi. (0-3)

Stockholm kent konseyi, PBT indeksi ve PEC, PNEC oranlarını baz alarak takribi 600 farklı etken maddeyi tetkik etmiş ve her yıl yayınladıkları raporda araştırılan etken maddelerin çevresel risklerini belirtmiştir.

Yayınladıkları bir raporun sonuçlarına bakacak olursak; Propranolol etken maddesinin PEC/PNEC oranının 1-10 arasında olması, PBT indeksinin 3 olması ve yüksek toksisite etkisinden dolayı çevresel risk taşıdığı, AMX etken maddesinin PEC/PNEC oranının 1-10 arasında olması, PBT indeksinin 6 olması ilaveten yüksek toksisiteli ve kararlı yapısından dolayı çevresel risk taşıdığı, Mycophenolic acid etken maddesinin PEC/PNEC oranının 1-10 arasında olması, PBT indeksinin 6 olması, yüksek toksisiteli ve ayrıca kararlı yapısından dolayı çevresel açıdan riskli olduğu, Ethinylestradiol etken maddesinin PEC/PNEC oranının 10'dan büyük olması ve PBT indeksinin 9 olması sebebiyle çevresel açıdan oldukça tehlikeli olduğu, Sertraline etken maddesinin PEC/PNEC oranının 1-10 arasında olması, PBT indeksinin 6 olması ve yüksek toksisiteli, kararlı yapısından dolayı çevresel risk taşıdığı, Estradiol etken maddesinin PEC/PNEC oranının 1-10 arasında olması ve PBT indeksinin 9 olması nedeniyle çevresel açıdan oldukça riskli olduğu kanısına varılmıştır (SCC, 2012).

Yaklaşık 50 ilaç etken maddesinin biyolojik olarak bozunabilirliği ile ilgili yapılan bir araştırmada elde edilen sonuçlarda Chlorhexidine, Clofibrate, Codeine Phosphate, Methyldopa, Metronidazole, Naproxen, Sulphasalazine, Tetracycline, Tolbutamide etken maddelerinin biyolojik arıtma tesislerinde ayrışmadığı belirtilmiştir (Halling-Sorensen,vd., 1998).

Aktif çamur sistemlerinde ilaç etken maddelerinin biyolojik olarak parçalanabilirliği hakkında yapılan araştırmalar tetkik edildiğinde bu etken maddelerin çoğunun (Ciprofloxacin, Thioridazine, Amoxicillin, Oxytetracycline, vb.) biyolojik olarak bozunmadığı saptanmıştır (Richardson vd., 1985; Kummerer vd., 1997; Kummerer vd., 2000, Halling- Sorensen vd., 1998).

Bir diğer çalışmada ise; Amitriptyline, Dextropropoxyphene, Meprobamate, Sulphamethoxazole, Cyclophosphamide, İfosfamide, Metronidazole, Ciprofloxacin ve Oflaxacin etken maddelerinin de biyolojik olarak parçalanmadığı kanıtlanmıştır (Richardson vd., 1985; Kummerer vd., 1997; Kummerer vd., 2000).

Farklı bir araştırmada da beş (Oxytetracyline, Amitriptyline, Thioridazine, Fluoxetine,Dextroproxyphene) ilaç etken maddesinin günümüzde ve gelecekte çevresel açıdan risk taşıdığı vurgulanmıştır (Sebastine ve Wakeman., 2003) ve bazılarının tamamen metabolize olamadan suya karışabildiği, (Halling-Sorensen, 1998; Sebastine ve Wakeman., 2003) çevrede düşük konsantrasyonda bulunmalarına karşın insanlar üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılamadığı belirtilmiştir. Antibiyotiklerle ilgili de sadece zararlı mikroorganizmaları değil aquatik ortamlardaki tüm mikroorganizmaları elimine ettiğinin vurgusu yapılmıştır. Ayrıca görülüyor ki bu çalışmada tetkik edilen ilaç etken maddelerinin PEC/PNEC oranları oldukça yüksektir.

1.6. Çalışmada Kullanılacak İlaç Etken Maddelerinin Belirlenmesi

Kapsamlı bir literatür taraması sonucunda, geçmişte yürütülen çalışmalarda ilaçların çevresel açıdan riskli ya da risksiz olması durumu değerlendirilirken EPA (Environmental Protection Agency**)** ve EMEA (European Medicines Evaluation Authority) tarafından geliştirilmiş bazı parametrelerin baz alındığı görülmüştür.

Bu parametrelerden en önemlileri olan PEC ve PNEC değişkenleri aşağıdaki formüller ile elde edilmektedir;

PEC *(Predicted Environmental Concentration): Çevrede gözlemlenmesi beklenen konsantrasyon*

PNEC *(Predicted No Effect Concentration) : Çevreye etkisi gözlemlenmeyen konsantrasyon*

PEC değeri aşağıdaki formül ile bulunmaktadır (Jones vd., 2002).

$$PEC\ (\mu g/L) = A \times (100-R)/365 \times P \times V \times D$$

Burada;

A: Etken maddenin yıllık kullanım miktarı

R: Giderim miktarı oranı

P: Bölgede yaşayan kişi sayısı

V: Kişi başına günlük oluşan atıksu miktarı

D: Çevresel seyrelme faktörü (genellikle 100)

PNEC değeri ise hesaplamaları alg, balık, dafnia üzerinde yapılarak ve standart akut toksisite değerleri hesaplanarak bulunur (Sebastine ve Wakeman., 2003).

PNEC=EC/AF ’dir.

Burada;

EC: En düşük etki konsantrasyonu,

AF: Test datası ile gerçek çevre arasındaki düzeltme katsayısıdır.

PEC ve PEC/PNEC değerlerine bakılarak ilaç etken maddelerinin çevresel riskleri anlaşılabilir.

- PEC< 0,01 ug/L ise ilaç etken maddesi hakkında test ve araştırmaya gerek yoktur.
- 0,01<PEC<0,1 ug/L ise PEC/PNEC oranına bakılmadır.
- PEC/PNEC > 1 ise ilaç etken maddesi çevresel risk taşıyordur ve bu ilaç etken maddesi üzerinde gerekli tetkikler yapılmalıdır (Sebastine ve Wakeman., 2003).

Bu tez çalışması için detaylı bir literatür çalışması yapılıp geçmişe dönük araştırmalar incelenerek riskli birçok ilaç etken maddesi değerlendirildi. Etken maddelerin PEC değerleri hesaplanıp, literatürden ve hesaplamalardan yararlanılarak PNEC değerleri bulunup sonrasında PEC/PNEC oranlarına bakılarak çevresel açıdan tehlike potansiyeli yüksek ve ülkemizdeki kullanım miktarı fazla olan 2 farklı ilaç etken maddesi **(AMX ve CIP)** seçildi. Tablo 3’de yapılan araştırmalar ve hesaplamalar sonucu, bazı ilaç etken maddeleri için elde edilen PEC ve PNEC parametreleri detaylı bir şekilde yer almaktadır.

Tablo 3. Riskli ilaç etken maddelerine ait veriler (Mıhçıokur, 2014)

Etken Madde	**Tür**	**Proses**	**Proses Sonucu**	**Bulunduğu Yer**	**PEC/PNEC**
Amoxicillin	Antibiyotik	Biyolojik	Parçalanamaz	EvselAAT Model (STPWIN)	588,2
Ciprofloxacin	Antibiyotik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	40
Oxytetracycline	Antibiyotik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	26,8
Sulfamethoxazole	Antibiyotik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	11,4
Thioridazine	Antidepresan	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	2,59
Dextropropoxyphene	Analjezik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	2,06
Amitriptyline	Antidepresan	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	1,29
Metronidazole	Antibiyotik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	0,23
Naproxen	Analjezik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	0,09
Erythromycin	Antibiyotik	Biyolojik	Parçalanamaz	Evsel AAT	0,01

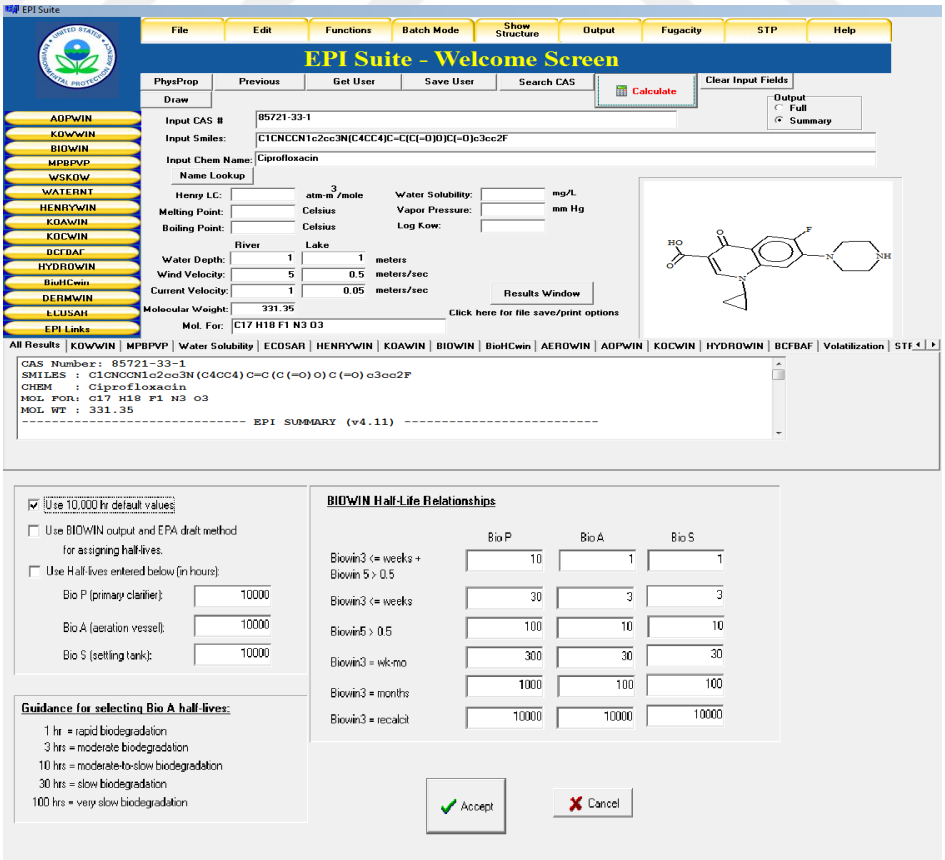
PEC/PNEC oranları yüksek olan etken maddelerin çevresel konsantrasyonları yüksektir ve en düşük etki konsantrasyonları düşüktür. Tablo 4 detaylı incelendiğinde görülüyor ki antibiyotik türdeki ilaç etken maddeleri çevresel açıdan daha fazla risk taşımaktadır.

Tablo 4. Seçilen etken maddeler (Mıhçıokur, 2014)

İlaç Etken Maddeleri	Türü	PEC/PNEC
Amoxicillin	Antibiyotik	588,2
Ciprofloxacin	Antibiyotik	40

AMX ve CIP seçilirken dikkate alınan bir diğer kıstas ise biyolojik olarak bozunmaya uğramamalarıdır.

EPA'nın EPI Suit arayüzü kullanılarak ilgili etken maddelerin akıbetleri hakkında bilgi sahibi olunmuştur. EPI WEB 4.1 paket programının STP Removal modülünde bekletme süreleri en yüksek olacak şekilde seçilip program çıktıları değerlendirilmiştir (EPA, 2012).



Şekil 2. Kullanılan EPI WEB 4.1 programının arayüzü

Bu program, kendi kütüphanesinde kayıtlı olan etken maddelerin **CAS** (Chemical Abstracts Service) numaralarının girdi olarak kullanılmasıyla, mikro kirleticilerin birçok özelliği ile ilgili bilgi vermektedir. Kayıtlı olmayanlar için ise etken maddelerin moleküler yapısı gibi birtakım özelliklerinin, programa girdi olarak eklenmesi gerekir.

EPA'nın geliştirdiği EPI WEB 4.1 programı kullanılarak konvansiyonel proseslerden geçen etken maddelerin biyolojik olarak arıtılıp arıtılamadığına cevap aranmıştır (Jones vd., 2002). AMX ve CIP için EPI WEB program çıktıları Tablo 5'deki gibidir.

Tablo 5. AMX ve CIP etken maddelerinin biyolojik arıtma ile giderim oranları

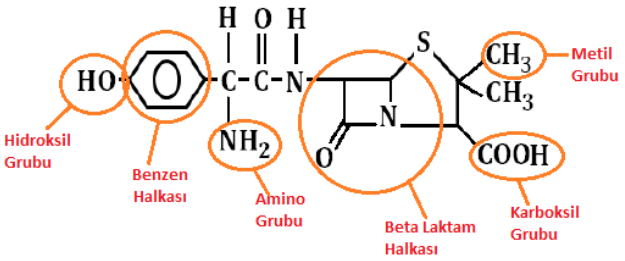
	AMX	**CIP**
Total Removal	%1,88	%1,85
Total Biodegradation	%0,09	%0,09
Total Sludge Adsorption	%1,78	%1,76

1.6.1. Amoksisilin Hakkında Genel Bilgiler

Bakterilerin neden olduğu solunum yolu, kulak, deri, sinüs ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan AMX, bir antibiyotiktir. Geniş spektrumlu yarı sentetik olarak üretilen penisilin grubuna dahildir. Susuz formları da hazırlanabilen AMX; kirli beyaz renkte, tadı acı olan, hafif aromatik kokulu kristal tozdur. İlaçlarda ise amoksisilin trihidrat olarak kullanılırlar (Koyuncu, 2012).

Canlıların tükettiği antibiyotikler, canlı metabolizmasından ya hiç değişmeden ya da çok az dönüştürülmüş şekilde dışkıyla atılır. Sucul alıcı ortamlarda antibiyotik kalıntılarının düşük konsantrasyonları mikroorganizma direncini artırırken yüksek konsantrasyonları toksik etkilere neden olabilmektedir. Bundan dolayı antibiyotik kalıntılarını içeren atıksuların mutlaka arıtılması gerekmektedir (Tekpetek, 2014). AMX'in fizikokimyasal özellikleri Tablo 6'da verilmiştir (Mansouri vd., 2015).

Tablo 6. AMX etken maddesinin fizikokimyasal özellikleri

Özellik	Açıklama
Moleküler Formül	$C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$
CAS No	61336-70-7
Erime Noktası	194 °C
Taksonomi	Organik Molekül, Hetorosiklik Yapı, Laktam, Beta Laktam
Suda Çözünürlüğü (25oC)	3430 mg/L
Moleküler Büyüklük	Çap = 1,24 nm
Moleküler İçerik	

Bu tez çalışmasında kullanılan amoksisilin trihidrat analitik saflıktadır ve Applichem markasına aittir.

1.6.1.1. İlaç Piyasasındaki Yeri

AMX, potasyum klavulanat ile kombine olacak şekilde ya da tek başına film tablet, tablet, süspansiyon, kapsül, flakon gibi farklı formlarda ilaç piyasasında yer tutar. Ülkemizde AMX içeren bazı ilaçlar Tablo 7'de derlenmiştir (Çelik, 2007).

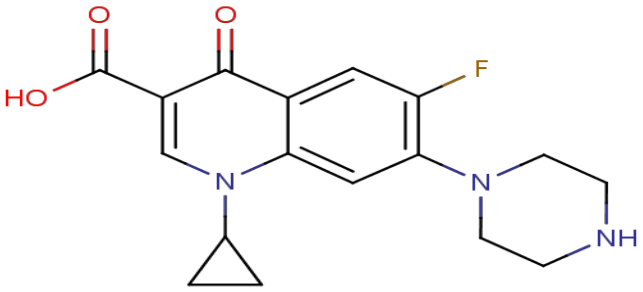
Tablo 7. AMX içeren bazı ilaçlar

İLAÇ İSMİ	FİRMA	DOZAJ FORMU	DOZAJ
Amoksina	Mustafa Nevzat	Kapsül Süspansiyon Tablet	250 mg 500 mg 1000 mg
Amosin	Şanlı	Süspansiyon Tablet	500 mg 125-250 mg/5mL
Helipak	Abbott	Tablet	1000 mg
Moksilin	Sandoz	Süspansiyon Tablet	250 mg/5mL 500 mg
Klavupen	Toprak	Film tablet	625 mg
Agumentin-BID	GSK	Süspansiyon Film tablet Flakon	625-1000 mg 1200 mg
Trio	Deva	Tablet	1000 mg
Klamoks Klamoks-BID	Bilim	Film tablet Film tablet	625 mg 1000 mg
Topramoxin	Toprak	Süspansiyon Film tablet	500-1000 mg 250 mg/5mL
Largopen	Bilim	Tablet Flakon	500-1000 mg
Atoksilin	Atabay	Süspansiyon Tablet	500-1000 mg 250 mg/5mL
Remoxil	İ.E. Ulagay	Flakon Süspansiyon Tablet	250 mg 500 mg 1000 mg
Biomeni -BID	Fako	Süspansiyon Film tablet	625-1000 mg 228,5 mg/5mL

1.6.2. Ciprofloxacin Hakkında Genel Bilgiler

Enfeksiyonlarda etken rol oynayan bakterilerin zamanla değişip ilaçlara karşı direnç kazanmaları, bilim insanlarını yeni antibiyotik arayışlarına itmiş ve bu alanda en son keşfedilen kinolon grubu antibiyotik CIP; keratit ve konjuktivit gibi topikal oküler enfeksiyonların tedavisinde kullanılan tek etken maddedir. Kornea ülserinin tedavisinde de kullanımı kabul görmektedir. İlaveten CIP; gastrointestinal enfeksiyonlar, tifo, idrar yolu enfeksiyonları, kemik, eklem, solunum yolu gibi birçok sistemik hastalıklar için de kullanılmaktadır (Blondeau, 2004). DNA giraz enzimini inhibe eder, DNA replikasyonunu önleyerek bakterilerin çoğalmasına engel olmuş olur. Aynı zamanda bakterilerin sitoplazmik membranlarına da zarar verir (Wolfson ve Hooper, 1985). Bakterisit etkisi çok hızlı olmakla beraber uzun sürelidir. Enterobakterilerin hemen hemen hepsi CIP duyarlıdır. Sindirim kanalından oldukça iyi emilir. Oral yoldan 500 mg verildikten 2 saat sonra kandaki oranı 1-3 mg/L 'dir. Yarılanma ömrü 3-4 saat kadardır. Değişebilir ikincil amin grupları içerir ve yüksek molekül ağırlıklı bir ilaçtır. CIP etken maddesinin fizikokimyasal özellikleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. CIP etken maddesinin fizikokimyasal özellikleri (TMIC, 2019)

Özellik	**Açıklama**
Moleküler Formül	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
CAS No	85721-33-1
Erime Noktası	255-257 ^{o}C
Taksonomi	Organik Molekül, Hetorosiklik Yapı, Quinolines, Quinoline Carboxylic Acids
Suda Çözünürlüğü (25^{o}C)	$3x10^{-4}$ mg/L
Moleküler Ağırlık	331.341
Moleküler İçerik	

Bu tez çalışmasında kullanılan CIP analitik saflıktadır ve Sigma Aldrich markasına aittir.

1.6.2.1. İlaç Piyasasındaki Yeri

Antimikrobik etkisi oldukça geniş olan CIP, kinolon grubu antibiyotiklerden olup üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılmaktadır. Reçetelere sık yazılan bir etken madde olmasına ilaveten yanlış ve gereksiz kullanımları mevcut faydalarının önüne geçerek zararlarını ön plana çıkarmaktadır. Ülkemizde CIP içeren bazı ilaçlar Tablo 9'da derlenmiştir.

Tablo 9. CIP içeren bazı ilaçlar

İLAÇ İSMİ	FİRMA	DOZAJ FORMU	DOZAJ
Ciflosin	Deva Holding	Film tablet	500 mg 750 mg
Cipro	Biofarma	Süspansiyon Tablet	500 mg 250 mg 750 mg
Novarex	HTA İlaç	Süspansiyon	200mg/100mL 400mg/200mL
Proxacin	Yavuz İlaç	Film Tablet	750 mg 500 mg
Sanset	Sanovel	Film tablet	250 mg 500 mg 750 mg
Sifloks	Zentiva	Tablet	750 mg
Ufexil	Dem İlaç	Süspansiyon	200mg/100mL 400mg/200mL
Vonecip	Polifarma	Süspansiyon	200mg/100mL 400mg/200mL
Roflazin	Münir Şahin	Film tablet	500 mg 750 mg

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

Bu bölümde deneysel çalışmalar esnasında kullanılan cihazlar, kimyasal maddeler, çözeltiler ve izlenen yöntem detaylı bir şekilde görseller yardımıyla açıklanmıştır.

Deneysel süreç boyunca eş zamanlı olarak çalışan iki adet ardışık kesikli reaktör (AKR) işletilmiştir. Çalışmalar, KASKİ atıksu arıtma tesisinin girişinden alınan kentsel arıtma çamuru ile kolon tipi reaktörlerde başlatılmıştır. Çamur aklimasyonu başlangıcında çamur rengi oldukça koyu iken, süreç devam ettikçe laboratuvarda hazırlanan sentetik atıksuyun özelliğine bağlı olarak çamur renginde açılma gözlenmiştir. Kullanılan AKR Şekil 3'teki gibidir.

Şekil 3. Kolon tipi AKR

2.1. Ardışık Kesikli Reaktörlerin İşletilmesi

Çalışmada eş zamanlı olarak işletilen 2 adet reaktör kullanılmıştır. Reaktörlerden biri 10 cm çapında ve 40 cm su yüksekliğine sahip silindirik yapıda (A reaktörü) iken diğeri 7cm çapında ve 30 cm su yüksekliğine sahip silindirik yapıdadır (B reaktörü). Bu farklılığın özel bir sebebi yoktur, mevcut imkânlar değerlendirilmiştir.

Havanın her iki reaktörde de homojen yayılmasını sağlamak için havayı veren hortumun ucuna hava taşı yerleştirilmiştir. Meydana gelebilecek elektrik kesintisi, hava hattının tıkanması gibi olumsuz durumlar sonucu bakteri kaybı yaşamamak ve çalışmanın seyrinin değişmesinin önüne geçebilmek amacıyla AKR, 24 saatlik bir döngü sürecinde (23 saatlik reaksiyon süresi) ve 30 dakikalık çökeltim sürelerinde işletilmiş olup 10 dakika besleme ve 10 dakika boyunca deşarj gerçekleştirilmiştir. Reaktörün kurulumunda SİS DOZ marka PRS-G model peristaltik pompalar kullanılmıştır ve otomasyonu dijital zaman ayarlı prizler yardımıyla yapılmıştır (Mağden, 2010). Elektrik kesintisinin sebep olacağı olumsuzlukları yaşamamak için tüm pompalar kesintisiz güç kaynağına bağlanmıştır.

Kurulan reaktörde, sadece bakterileri beslemek amacıyla kullanılan atıksu içerisinde başka ilaç etken maddelerinin de bulunup elde edilecek verimleri etkilememesi için çalışmaya sentetik atıksu hazırlanarak devam edilmiştir. Bu durum aynı zamanda atıksu teminini de kolaylaştırmıştır. Sentetik atıksu haftalık olarak hazırlanmıştır. Laboratuvar ortamında hazırlanan sentetik atıksu ve iz element çözeltisinin her bir litresi için komposizyonu Tablo 10 ve Tablo 11'deki gibidir.

Tablo 10. Sentetik atıksu komposizyonu (Shu-Fang vd., 2003)

Bileşen	Miktar
İz Element Çözeltisi	0,1 mL
Pepton	400 mg
$C_6H_{12}O_6$	1400 mg
NH_4Cl	200 mg
$MgSO_4.7H_2O$	25 mg
$CaCl_2.6H_2O$	150 mg
$FeSO_4.7H_2O$	21 mg
K_2HPO_4	45 mg

Tablo 11. İz element komposizyonu (Shu-Fang vd., 2003)

Bileşen	Miktar
$CoCl_2.6H_2O$	500 mg
$ZnCl_2$	500 mg
$MnSO_4.\ H_2O$	500 mg
$(NH_4)_6MoO_{24}.4H_2O$	500 mg
H_3BO_3	500 mg
$CuCl_2$	300 mg
$NiCl_2$	500 mg

Çalışmada daha öncede bahsedildiği gibi iki adet reaktör kullanılmıştır. Kullanılan reaktörlerden birincisi kontrol amaçlı ve içerisinde ilaç çözeltisi bulunmayan rektördür diğeri ise artan dozlarda ilaç eklenen ve ilaç konsantrasyonlarının arıtma veriminde oluşturacağı olumsuzlukların gözlemlendiği gözlem reaktörüdür. Çalışma boyunca A reaktörü kontrol rektörü B reaktörü de gözlem reaktörü olarak göz önünde bulundurulmuştur. Her iki reaktörde havalandırma çökme ve deşarj döngüleri aynı sürelerdedir ve aynı işletme koşullarının oluşmasına dikkat edilmiştir. Her iki reaktör içinde organik madde ihtiyacı Tablo 10'da belirtilen sentetik atıksudan karşılanmış ayrıca gözlem reaktörüne artan dozlarda ilaç etken maddesi eklenmiştir.

Reaktörlerde pH, çözünmüş oksijen miktarı sürekli kontrol altında tutulmuştur. pH ve çözünmüş oksijen takibi Hach-Lange HQ 40D marka çoklu parametre ölçer ile gerçekleştirilmiştir. Reaktörlerde pH 6,5-8,5 aralığında tutulmuş ve pH ayarlamaları analitik saflıkta merck kalite 0,1 N H_2SO_4 ve 0,1 N NaOH ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca reaktörlerde çözünmüş oksijen konsantrasyonu 2-3 mg/L civarında tutulmuş bunun altına ve üstüne çıktığı durumlarda hava muslukları ile havalandırma miktarı ayarlanmıştır.

Reaktörledeki F/M oranının 0,5 dolaylarında tutulması ve bunun çok aşağılara düşmesini engellemek için reaktörlerde haftalık olarak MLSS ve MLVSS tayinleri gerçekleştirilerek fazla çamur atılmış ve bu oranın çok düşmesi engellenmiştir. Ayrıca her iki reaktördeki F/M oranı birbirine çok yakın tutulmuştur.

Her iki reaktörde de arıtma verimleri KOİ parametresi ölçülerek tespit edilmiştir. Reaktörler işletilirken ölçülen parametrelerden KOİ (SM. 5220 D.), AKM (SM. 2540 D.) , UAKM (SM. 2540 E.) parametreleri standart metodlara göre tayin edilmiştir (Standart Methods, 1999). F/M parametresi ise KOİ ve UAKM parametrelerinden yararlanılarak aşağıdaki eşitlik yardımıyla türetilmiştir.

$$F/M = Q.S_0/V.X \quad \text{(Metcalf ve Eddy, 2003)}$$

Burada;

Q: Reaktörün günlük debisi (L/gün)

S_0:Reaktöre giren KOİ konsantrasyonu (mg/L)

V: Reaktör hacmi (L)

X: Reaktördeki UAKM konsantrasyonudur (mg/L).

Gözlem reaktörü için kritik dozların belirlenmesi işlemi, artan dozlarda ilaç etken maddesi verilen reaktördeki KOİ giderim verimindeki keskin düşüşün gözlemlendiği nokta belirlenerek yapılmıştır. Ayrıca gözlem reaktörlerine her gün ilaç eklenmesi yapılmamış birer gün aralıklarla anlık olarak ilaç çözeltisi dozlanmıştır.

Çalışma esnasında sürekli KOİ takibi yanında ilaç etken maddelerinin arıtma çamuru üzerindeki etkilerini gözlemlemek için ayrıca çamur üzerindeki birikimleri tespit etmek amacıyla çeşitli analizler ve görsel incelemeler yapılmıştır. Çamurun yapısındaki değişikler zamanla görsel olarak incelenmiş ayrıca gözlem ve kontrol reaktöründeki çamurlar kurutularak SEM görüntüleri alınmıştır. SEM, yeteri kadar hızlandırılmış elektronlar ile örneğin etkileşmesi esasına dayanır ve elektron hızına bağlı olarak ayırma gücüne sahiptir. Ayırma gücü ise elektronun hızına bağlıdır. SEM'de, elektron tabancasında üretilen elektronlar, anot-katot düzeneğinde uygulanan potansiyel farkı ile hızlandırılır ve optik sisteme yönlenir. Elektromanyetik mercek sistemleri ile odaklanan elektronlar, örnek atomları ile elastik ve inelastik etkilenmeler yapar. Örnek yüzeyinin 1-3 μm derininden x-ışınları açığa çıkar. Işık mikroskoplarına kıyasla yüksek çözünürlüğe sahip olup, morfolojik görüntüleme yapar. (Karaduman, 2017). SEM analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapılmıştır.

Çamur üzerinde etken maddenin birikimi hakkında fikir sahibi olmak amacıyla kurutulmuş çamur numunelerinden etken maddelerin tekrar sıvı faza geçişini sağlamak için, 0,5 gr çamur alınarak üzerine 50 mL safsu eklenmiştir. Bir gün boyunca oda sıcaklığında 200 rpm'de Heidolph marka unimax 1010 model çalkalayıcıyla çalkalanıp üst sıvı fazdan numune alınarak etken madde analizi Agilent 1260 marka HPLC cihazı ile yapılmıştır. Etken madde analizlerinin sonuçları Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezinden alınmıştır. Etken maddelerin HPLC'deki ölçüm koşulları Tablo 12'deki gibidir.

Tablo 12. Etken maddelerin HPLC'deki ölçüm koşulları

	AMX	**CIP**
Sabit Faz	Apolar, silika bazlı (C18) kolon.	Apolar, silika bazlı (C18) kolon.
Hareketli faz	0,05 M KH_2PO_4 (%60) ve Asetonitril (%40) (pH:3)	%0,1 TFA, Asetonitril
Akış hızı	1ml/dk	1ml/dk
Numune hacmi	20 µl	20 µl
Kolon Sıcaklığı	40 ^{0}C	60 ^{0}C

3. BÖLÜM

BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Etken Maddeler İçin Kritik Dozların Belirlenmesi

Çalışma sonucunda reaktörlerin KOİ giderim verimlerindeki keskin düşüşlerin gözlemlendiği noktalar belirlenmiştir. Aynı zamanda çalışmada kullanılan kontrol reaktöründeki giderim verimleri de tespit edilmiştir. Gözlem reaktörüne (B) AMX dozlanırken kontrol reaktöründeki (A) KOİ giderim verimleri Tablo 13'te ve CIP dozlanırken kontrol reaktöründeki (A) KOİ giderim verimleri ise Tablo 14 'te verilmiştir.

Tablo 13. AMX kontrol reaktörü (ilaç dozlanmayan)

Zaman (Gün)	**KOİ (mg/L)**		**Verim (%)**	**Ort Verim (%)**
	Giriş	**Çıkış**		
1	982	130	86,76	90,06
	1099	124	88,72	
	980	52	94,69	
3	1220	86	92,95	93,14
	1100	78	92,91	
	978	63	93,56	
5	775	102	86,84	82,89
	959	258	73,10	
	1111	125	88,75	
7	1133	106	90,64	90,86
	1010	88	91,29	
	824	77	90,66	
9	898	60	93,32	91,87
	925	88	90,49	
	987	81	91,79	

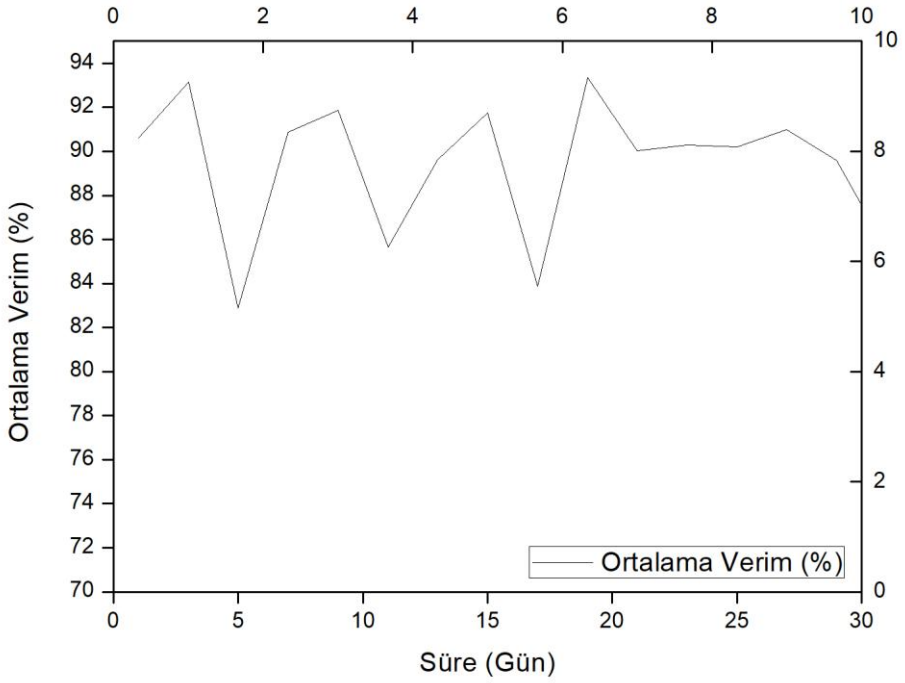
Tablo 14. AMX kontrol reaktörü (ilaç dozlanmayan) devamı

Zaman (Gün)	KOİ (mg/L)		Verim (%)	Ort Verim (%)
	Giriş	Çıkış		
11	1055	117	88,91	85,66
	1100	75	93,18	
	999	251	74,87	
13	961	154	83,98	89,62
	899	60	93,33	
	1042	88	91,55	
15	899	63	92,99	91,75
	1124	108	90,39	
	1008	82	91,87	
17	563	111	80,28	83,88
	702	130	81,48	
	967	98	89,87	
19	896	68	92,41	93,35
	887	67	92,45	
	1063	51	95,20	
21	1140	110	90,35	90,04
	889	89	89,99	
	783	80	89,78	
23	1061	95	91,05	90,29
	947	88	90,71	
	984	107	89,13	
25	1112	105	90,56	90,21
	991	107	89,20	
	1020	93	90,88	
27	1197	97	91,90	90,98
	1207	105	91,30	
	1054	108	89,75	
29	887	85	90,42	89,58
	1000	120	88,00	
	952	92	90,34	
31	789	117	85,17	85,54
	995	106	89,35	
	888	159	82,09	

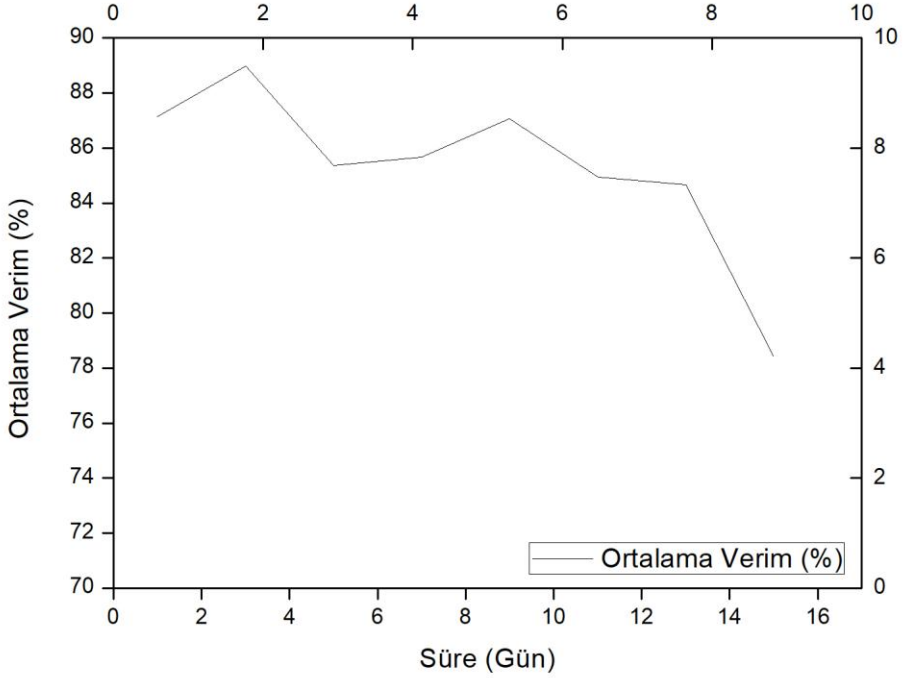
Tablo 15. CIP kontrol reaktörü (ilaç dozlanmayan)

Zaman(Gün)	KOİ (mg/L)		Verim %	Ort. Verim %
	Giriş	Çıkış		
1	940	113	87,98	87,14
	834	110	86,81	
	875	117	86,63	
3	1046	111	89,39	88,99
	1089	121	88,89	
	1053	119	88,70	
5	741	101	86,37	85,36
	859	113	86,85	
	1056	181	82,86	
7	967	168	82,63	85,67
	1012	117	88,44	
	1059	149	85,93	
9	796	111	86,06	87,08
	992	149	84,98	
	1010	99	90,20	
11	836	168	79,90	84,95
	1200	210	82,50	
	965	73	92,44	
13	644	82	87,27	84,66
	782	147	81,20	
	986	143	85,50	
15	599	116	80,63	78,42
	698	171	75,50	
	963	201	79,13	

Tablo 13’teki değerler incelendiğinde AMX için kontrol reaktöründe giderim verimlerinin 31 gün boyunca yaklaşık %93-83 arasında salınım gösterdiği görülmektedir. Aynı şekilde Tablo 14’teki değerler incelendiğinde CIP için kontrol reaktöründe arıtma verimleri 15 gün boyunca yaklaşık %78-89 arasında salınım göstermektedir. Şekil 4 ve Şekil 5’te elde edilen arıtma verimleri gösterilmiştir.



Şekil 4. AMX dozlanırken kontrol reaktörünün KOİ giderim verimi değişimi



Şekil 5. CIP dozlanırken kontrol reaktörünün KOİ giderim verimi değişimi

Gözlem reaktörlerinde de ilacın etkisinin görülmediği dozlarda KOİ giderim verimlerinin bu aralıklarda olduğu beklenmektedir. İlaç etken maddelerinin olumsuz etkilerinin görüldüğü noktalarda giderim verimleri düşecektir.

İlaç eklenen gözlem reaktörleri için giderim verimleri AMX için Tablo 15'te ve CIP için Tablo 16'de verilmektedir.

Tablo 16. AMX dozlanan gözlem reaktörü

Etken Madde Konsantrasyonu (mg/L)	**KOİ (mg/L)**		**Verim (%)**	**Ort Verim (%)**
	Giriş	**Çıkış**		
1	1099	164	85,08	
	1003	150	85,04	
	780	130	83,33	84,49
2	1065	120	88,73	
	746	150	79,89	
	737	89	87,98	85,54
3	1000	131	86,90	
	760	103	86,45	
	721	154	78,64	84,00
4	929	87	90,64	
	747	50	93,31	
	892	117	86,85	90,26
5	990	110	88,89	
	991	20	97,98	
	989	88	91,13	92,67
10	1162	107	90,79	
	1040	192	81,54	
	1012	106	89,50	87,28
15	820	105	87,20	
	1095	80	92,69	
	1048	131	87,54	89,14

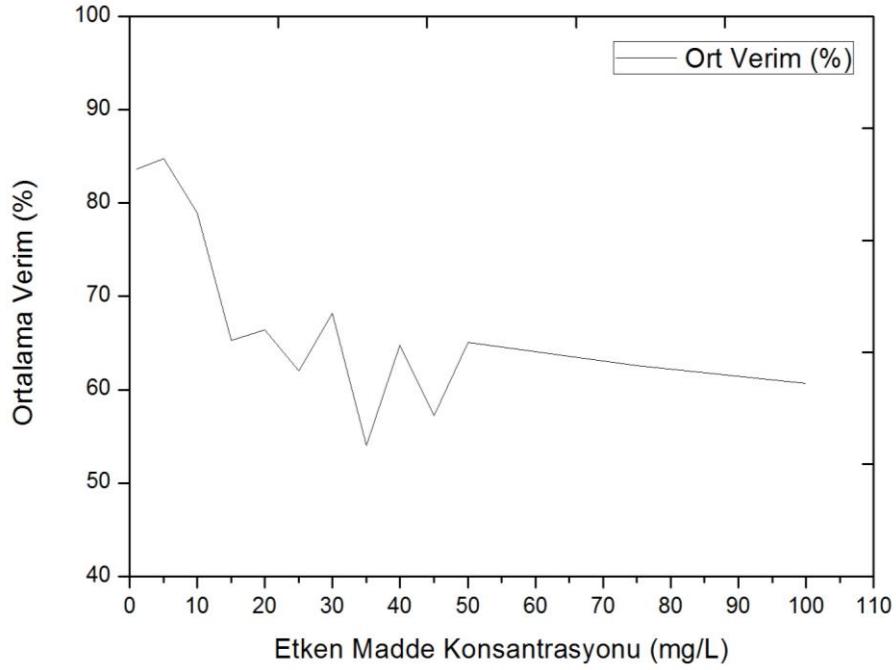
Tablo 15. AMX dozlanan gözlem reaktörü devamı

Etken Madde Konsantrasyonu (mg/L)	KOİ (mg/L)		Verim (%)	Ort Verim (%)
	Giriş	Çıkış		
20	990	75	92,42	
	945	80	91,53	
	891	133	85,08	89,68
25	1013	101	90,03	
	1200	113	90,58	
	1025	95	90,75	90,46
30	1110	58	94,77	
	1178	25	97,88	
	1044	129	87,66	93,44
35	1123	58	94,84	
	1178	101	91,43	
	1063	92	91,30	92,52
50	1166	389	66,64	
	600	217	63,83	
	725	302	58,34	62,94
100	611	300	50,90	
	1023	350	65,79	
	1038	133	87,17	67,95

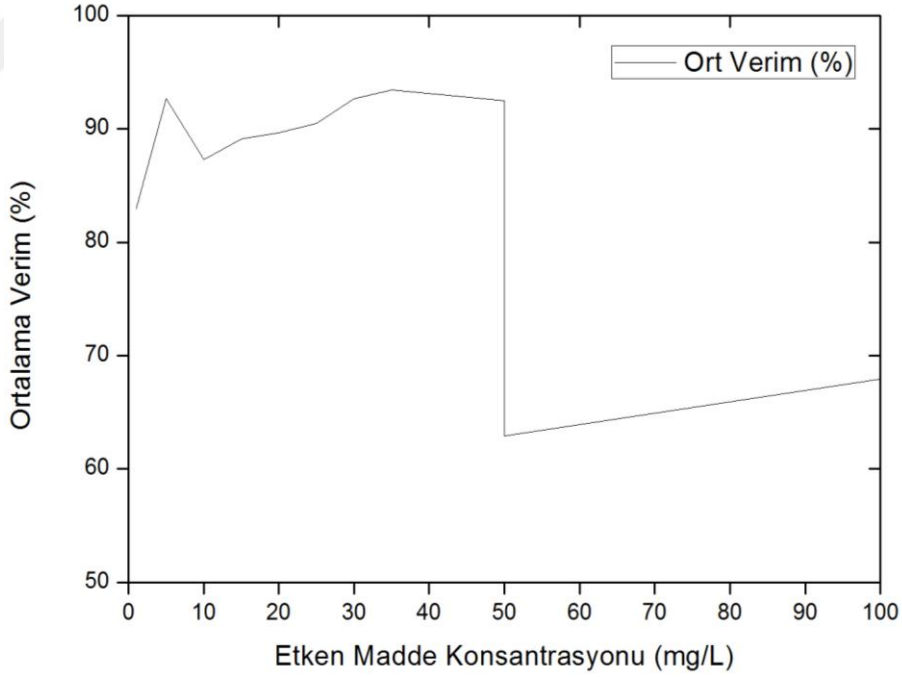
Tablo 17. CIP dozlanan gözlem reaktörü

Etken Madde Konsantrasyonu (mg/L)	KOİ (mg/L)		Verim (%)	Ort Verim (%)
	Giriş	Çıkış		
1	758	121	84,01	83,66
	901	154	82,87	
	831	132	84,08	
5	726	119	83,55	84,77
	883	120	86,46	
	833	131	84,29	
10	608	163	73,19	78,92
	1102	250	77,31	
	1098	151	86,25	
20	1070	258	75,89	66,43
	1136	495	56,43	
	1120	370	66,96	
30	622	135	78,3	68,22
	998	275	72,44	
	870	401	53,91	
50	995	327	67,14	65,06
	775	198	74,45	
	625	290	53,6	
75	575	187	67,48	62,6
	682	301	55,87	
	692	246	64,45	
100	490	221	54,9	60,68
	552	193	65,04	
	1153	437	62,1	

Gözlem reaktörlerindeki KOİ giderim verimleri incelendiğinde AMX için kritik ilaç konsantrasyonunun 50 mg/L, CIP için kritik ilaç konsantrasyonunun ise 10 mg/L'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu konsantrasyonların üzerinde reaktörlerdeki giderim kontrol reaktörlerine göre oldukça düşmektedir. Şekil 6 ve Şekil 7'de elde edilen arıtma verimleri ile gözlem reaktörlerinin kıyaslanması verilmiştir.



Şekil 6. CIP etken maddesinin konsantrasyonuna göre KOİ giderim verimi değişimi



Şekil 7. AMX etken maddesinin konsantrasyonuna göre KOİ giderim verimi değişimi

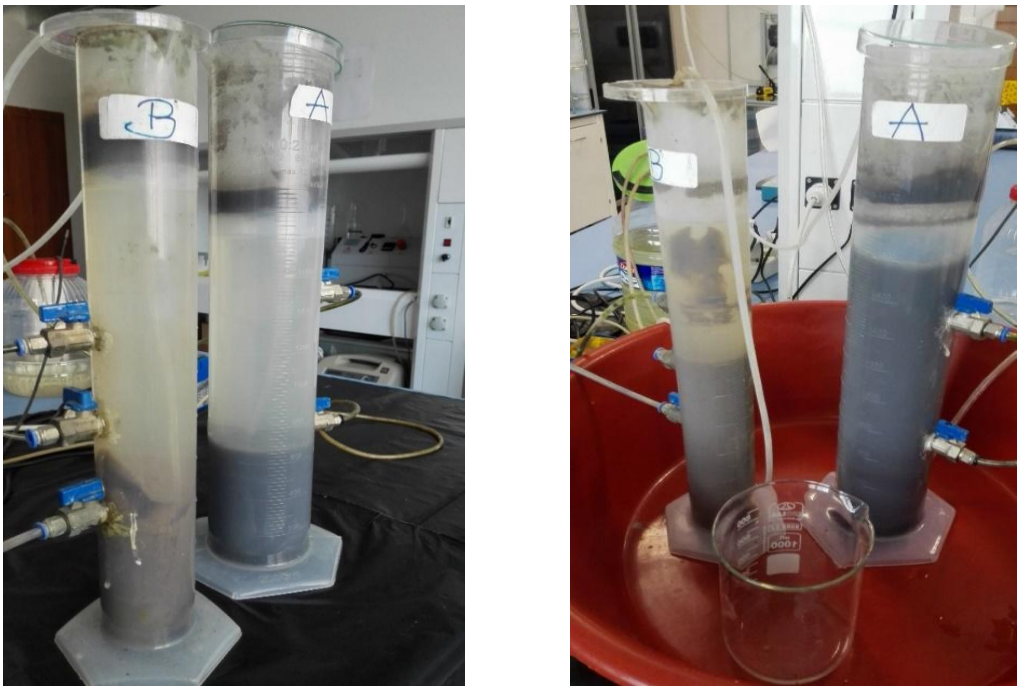
İlaç metabolitlerinin canlı organizmalara etkileri alıcı ortamlarda sürebilmektedir. Yani antibiyotik özellikli bir ilaç metaboliti bulunduğu ortamda antibiyotik özelliğini etkin bir şekilde gösterebilir bu da suda ve toprakta bulanan yararlı mikroorganizmaların

ölmesine sebep olabilir. İlaç etken maddeleri toksik yapıları ve biyolojik olarak zor parçalanabilirliğinden dolayı tam olarak arıtılamamaktadır ve bunu kanıtlayan birçok bilimsel çalışma mevcuttur (Roberts ve Thomas, 2006).

Bu deneysel çalışmadan elde edilen bulgular da gösteriyor ki yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik türü ilaç etken maddeleri içeren atıksuların arıtımında, arıtma çamuru ve verimi negatif anlamda etkilenmektedir.

3.2. Etken Maddelerin Arıtma Çamuruna Etkileri

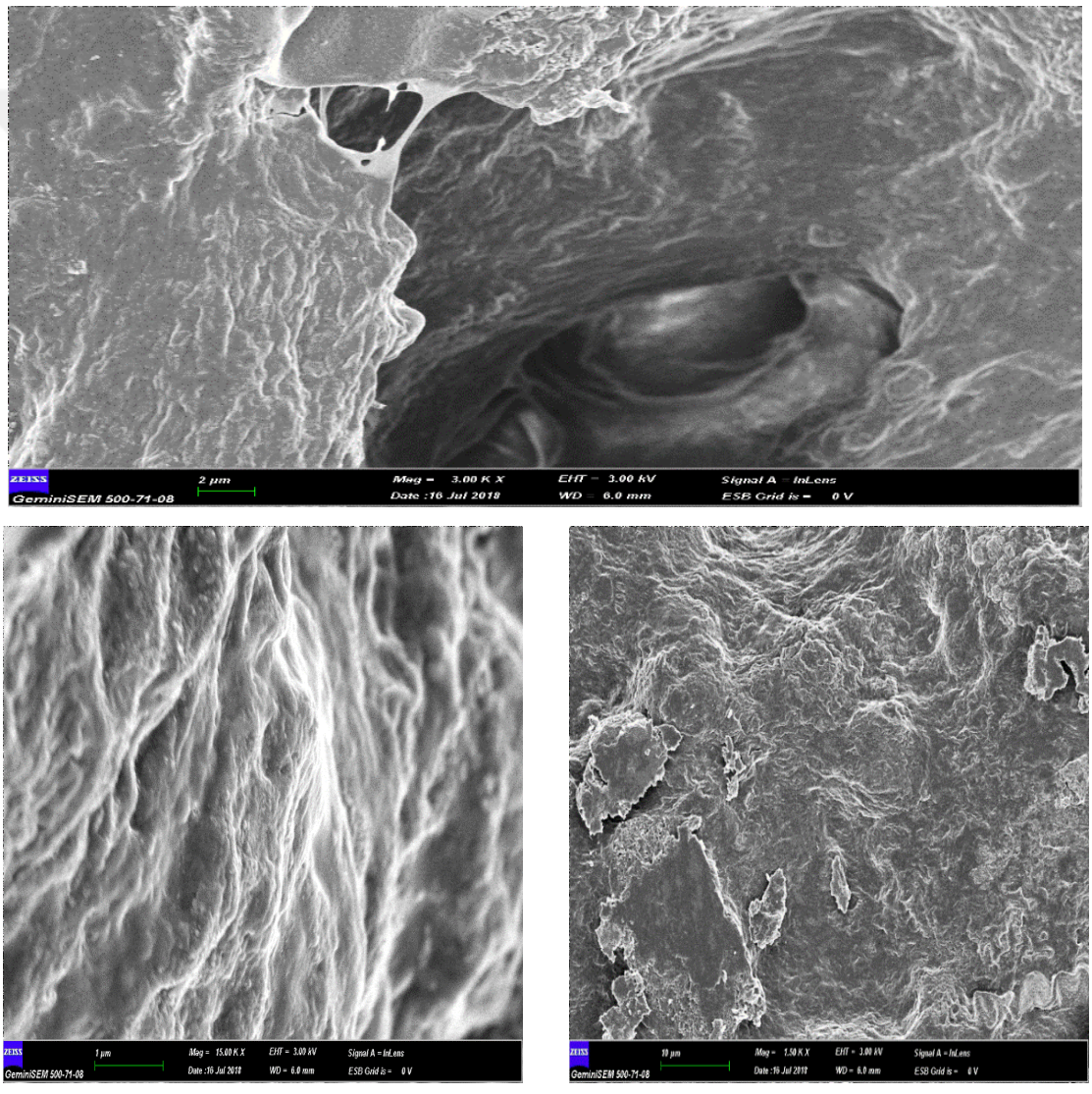
Bu tez kapsamında, en çok kullanılan antibiyotik türlerinin aktif çamur biyokütlesine yaptığı toksik etki tetkik edilmek istenmiştir. İyi bir flok oluşumu ve böylece reaktörde iyi bir çökelme olması için flok oluşturucuların aktif çamur içerisinde dengede bulunması gerekir. Çalışmalar sırasında görülüyor ki zamanla çamur yapısında, renginde ve floküler çamurun çökelme özelliğinde farklılıklar olmuştur. İlaç etken maddelerinin dozlandığı B reaktöründe floküler çamurun reaktör çeperlerine yapışması ve buna paralel olarak arıtma verimlerinde meydana gelen düşüşler kayda değer dönütlerdir. Şekil 8'de her bir ilaç etken maddesinin zamanla biyokütleye olan etkisi görülmektedir.



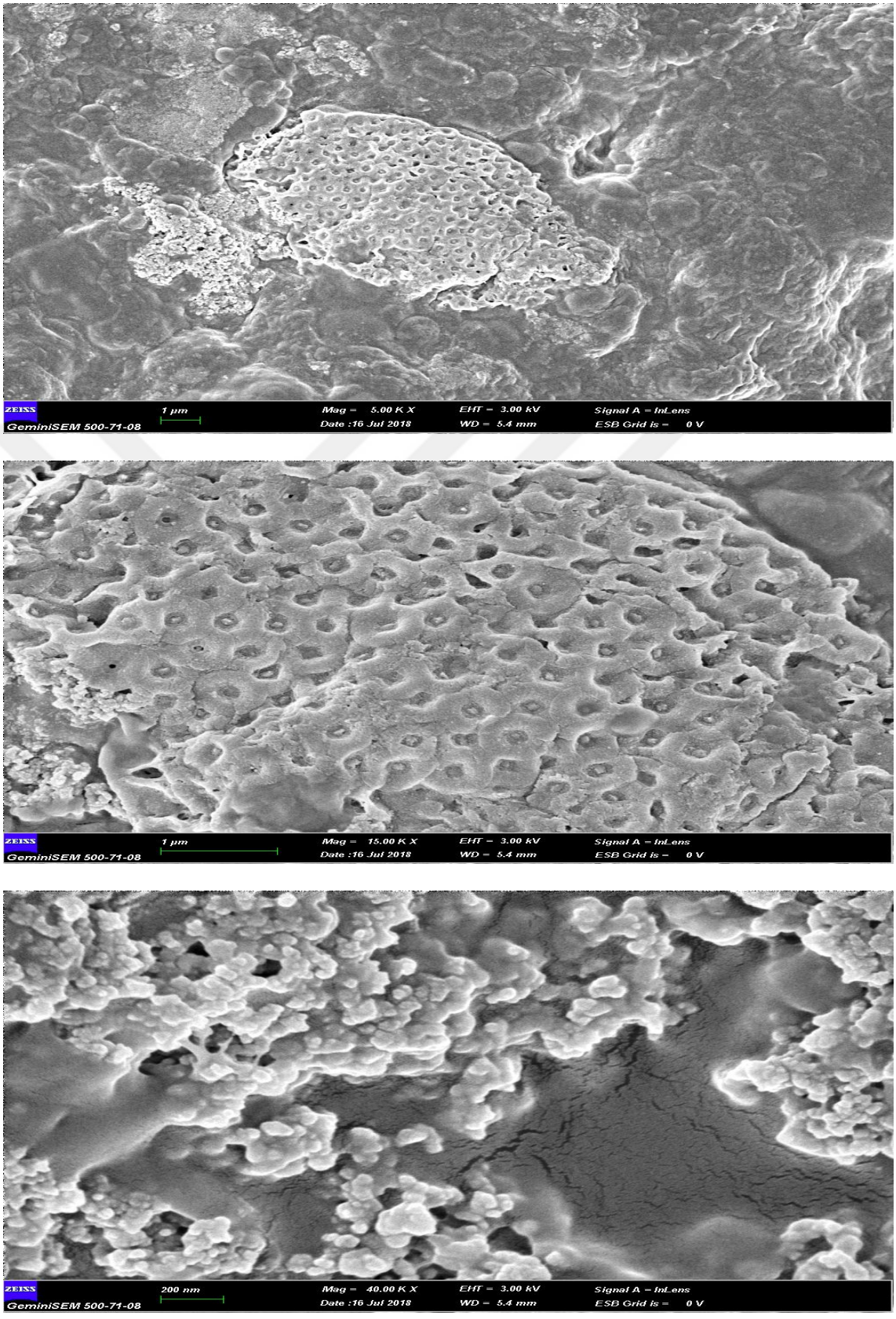
Şekil 8. AMX çamur yapısına etkisi (sol), CIP çamur yapısına etkisi (sağ)

Bu değişimleri daha iyi açıklayabilmek için her bir ilaç etken maddesinin dozlamasının bitiminde B reaktöründen (gözlem reaktörü) ve ilaç etken maddesi dozlaması yapılmayan A reaktöründen (kontrol reaktörü) 3 paralel olacak şekilde floküler çamur örnekleri alınıp kurutulmuştur.

Floküler çamurdaki bakteri popülasyonu hakkında fikir sahibi olup meydana gelen değişimleri anlayabilmek için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri, Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama merkezinden alınmıştır.



Şekil 9. Kontrol reaktörüne ait floküler çamurun SEM görüntüleri



Şekil 10. Gözlem reaktörüne ait floküler çamurun SEM görüntüleri

SEM görüntüleri incelendiğinde farklı reaktörlere ait floküler çamurda farklı mikroorganizma yapılarının mevcut olduğu görülmektedir. Filamentli mikroorganizmalar aktif çamur mikro florasının normal bileşenleridir. Filamentlilerin belli bir oranda flok yapısı içinde veya çamur içinde serbest olarak bulunması; kalın, dayanıklı ve sağlıklı flok oluşumu için olumludur (Öztürk, 2007). Filamentli bakteriler aktif çamur sistemlerinde çökme karakteristikleri üzerinde oldukça etkin rol oynadıklarından reaktörde yüksek yoğunlukta bulunması diğer bakterilere üstünlük kurmasına sebep olur ve oluşan şişkin çamur arıtma veriminde düşüşe sebep olur. Filamentli mikroorganizmalar koküs veya çubuk şekilli veya onların şekillerinden kaynaklanan diğer hücre şekillerini içerirler. Gözlem reaktörlerinde zamanla kokus tipi bağımsız (serbest) yaşayan bakterilerin baskın hale geldiği görülmektedir.

Antibiyotikler hücrelerin hücre duvarı, hücre zarı gibi farklı bölgelerine etki etmektedir. İlaveten nükleik asit yapısına zarar vererek protein sentezini de engeller (Oryaşın, 2012). Konvansiyonel arıtma tesislerinde biyokütleye toksik etki yapabilecek girişimlerin olması istenen çıkış suyu kalitesini negatif anlamda etkiler. Antibiyotik gibi farmakolojik ürünlerin AAT'ler üzerindeki toksisiteleri hakkında yapılan yeterli sayıda çalışma yoktur ve bu tez çalışmasında elde edilen verilerin bu alana ışık tutacağı düşünülmektedir.

Reaktörlerde giderim verimlerindeki keskin düşüşlerin olduğu etken madde dozları belirlendikten sonra reaktörler boşaltılırken her iki gözlem reaktörünün arıtma çamurlarından alınan numuneler kurutulup çamur üzerindeki etken madde ekstrakte edildikten sonra üst faz numuneleri içerisindeki etken madde konsantrasyonları belirlenmiştir. Çamura geçen etken madde konsantrasyonları tablo 17'deki gibidir. Bu konsantrasyonlar çamur üzerindeki etken madde adsorpsiyonu hakkında da bilgi vermektedir.

Tablo 18. Çamur tarafından adsorplanan etken madde konsantrasyonları

AMX		**CIP**	
Sıvı fazdaki Konsantrasyon (mg/L)	Çamur miktarına göre adsorplanan etken madde (mg/g)	Sıvı fazdaki Konsantrasyon (mg/L)	Çamur miktarına göre adsorplanan etken madde (mg/g)
88,17	8,82	5,02	0,50

4. BÖLÜM

SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışması sonucunda, çevresel açıdan riskli ve kullanım oranı yüksek olan AMX ve CIP etken maddelerin biyolojik arıtmadaki davranışları tespit edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmalar neticesinde amoksisilin için 50 mg/L nin üzerindeki dozların siprofloksasin için ise 10 mg/L ve üzerindeki dozların arıtma verimlerini etkilediği görülmektedir.

Bilindiği üzere bu etken maddelerin sucul ortamlara girişi hastane atıksuları, evsel atıksular ve ilaç endüstrisi atıksularından kaynaklanmaktadır (Boxal ve Breton, 2003; Buhner, 2002). Etken maddeler en yoğun konsantrasyonlarda ilaç endüstrisi atıksularında ve hastane atıksularında bulunmaktadır. Bu konsantrasyonlar arıtılmadan evsel atıksularla karıştığı anda seyrelmeye uğramaktadır. Bu çalışma daha çok yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik türü ilaç etken maddelerinin arıtma verimine etkisini gözlemlemek açısından anlamlı sonuçlar içermektedir. Düşük konsatrasyonlar için zaten herhangi bir etki gözlemlenmesi mümkün görünmemektir.

Etken maddelerin atıksu arıtma tesislerindeki davranışları teorik hesaplamalı olarak QSar tabanlı programlarda ayrıca deneysel incelendiğinde özellikle çalışmada kullanılan etken maddelerin herhangi bir arıtmaya uğramadan arıtma tesisinden çıktığı görülmüştür. Tablo 3 ve Tablo 5 deki veriler bunu destekler niteliktedir.

AMX ve CIP etken maddeleri arıtma tesislerinde biyolojik parçalanmaya uğramadan direkt olarak deşarj edilmektedir (Mıhçıokur, 2014). Bu etken maddeler için giderim ancak çamura tutunma yoluyla olabilmektedir.

Neticesinde çamura tutunan etken maddelerin analizleri incelendiğinde Tablo 19'a göre AMX etken maddesinin çamura daha fazla tutunduğu görülmektedir. Fakat incelenen çamurlardaki tutunma miktarları kümülatif olup deneyler sonuçlandıktan sonraki

miktarlardır. AMX için 31 gün boyunca gerçekleştirilen deneyler CIP için 15 günde sonuçlanmıştır. Bundan dolayı elde edilen rakamlar net olmamakla birlikte fikir vericidir. Deneyler boyunca gözlem reaktörlerine toplamda 300 mg AMX dozlanırken, 291 mg CIP dozlanmıştır. Toplam dozlanan miktarlar birbirine oldukça yakın olduğu için adsorplanan miktarlar da gerçeği yansıtmaktadır.

Çalışmalar sırasında çamur yapısında, renginde ve floküler çamurun çökelme özelliğinde farklılıklar olmuştur. İlaç etken maddelerinin dozlandığı gözlem reaktörlerinde floküler çamurun reaktör çeperlerine yapışması ve buna paralel olarak arıtma verimlerinde meydana gelen düşüşler kayda değer dönütlerdir. Çeperlere yapışan çamur miktarının artmasının sebebinin artan ilaç konsantrasyonu ile birlikte bakterilerdeki hücre dışı polimerik madde salgısının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hücre dışı polimerik maddeler çok kompleks özellikte olduğu için biyolojik atıksu arıtma tesislerindeki etkilerini tam olarak anlayabilmek için uzun süreli birçok çalışma yapılması gerekmektedir. Bakteriler tarafından karbon ve enerji kaynağı olarak da kullanılabilirler ve genelde başlıca bileşenleri karbonhidratlar ve proteinler olup, biyolojik atıksu arıtma reaktörlerinde bu polimerlerin parçalanması için gerekli enzimler çokça bulunmaktadır. Aktif çamurdaki bakteriler, metabolik aktivite için diğer bakteriler tarafından salgılanan hücre dışı polimerik maddeleri kullanabilmektedirler. Çeşitli yöntemler kullanılarak çamurdan ekstrakte edilen hücre dışı polimerik maddelerin farklı biyolojik parçalanabilirliğe sahip olduğu bazı çalışmalar ile saptanmıştır (Gürtekin vd., 2018). Hücre dışı polimerik maddelerdeki her bir bileşenin kendine özgü bir etkisi olduğundan bütüncül etkinin ne olacağını belirlemek zorlaşmaktadır.

Ayrıca kurutulmuş çamurların SEM görüntüleri incelendiğinde gözlem ve kontrol reaktöründeki yapıların birbirlerinden oldukça farklı olduğu görülmektedir. Gözlem reaktörlerinde filamentli mikroorganizma familyasından kokus tipi bağımsız (serbest) yaşayan bakterilerin baskın hale gelmesi sağlam flok yapısına zarar vererek şişkin arıtma çamuru oluşmasına sebep olmuştur. Buda etken maddelerin arıtma çamuru komposizyonuna ve yapısına etkisi olduğunun bir kanıtıdır.

KAYNAKÇA

1. Aksu D, D., 2018. Türkiye'de Kullanımı En Fazla Olan Seçilmiş Antibiyotik İlaçlarının Atıksudan Biyo-Sentez Demir Nanopartikülleri İle Giderimi, Erciyes Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 73 s.

2. Aminov, R.I., 2010. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future, **Frontiers in Microbiology, 1**: 1-7.

3. Anthony, R.M., Breimhurst, L.H., 1981. Determining maximum influent concentrations of priority pollutants for treatment plants, **Journal Water Pollution Control Fedaration (JSTOR), 53**(10): 1457-1468.

4. Ayscough, N.J., Fawell, J., Franklin, G.,Young, W., 2000. Review of Human Pharmaceuticals in the Environment: Technical Report, Environmental Agency, Bristol, England, 390 s.

5. Blondeau, J. M., 2004. Fluoroquinolones: Mechanism of Action, Classification, and Development of Resistance, **Survey Of Ophthalmology, 49**(2): 73-78.

6. Boillot, C., Bazin, C., Tissot-Guerraz, F., Droguet, J., Perraud, M., Cetre, J.C., Trepo, D., Perrodin, Y., 2008. Daily physicochemical, microbiological and ecotoxicological fluctuations of a hospital effluent according to technical and care activities, **Science of The Total Environment, 403**(1-3): 113-129.

7. Boxall, A., Breton, R., 2003 Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Regulatory Drivers and Research Needs. **QSAR and Combinational Science 22,** (3), 399-409.

8. Buhner, S.H., 2002. The Lost Language of Plants- The Ecological Importance of Plant Medicines to Life on Earth. Chelsea Green Publishing: White River Junction, Vermont.

9. Castensson, S., Ekedahl, A., 2010. Pharmaceutical waste: The patient role. **Green and Sustainable Pharmacy,** 179-200.

10. Çetin, E., Yılmaz, G., Temizsoy, A., 2005. Evsel Atıksulardan Ardışık Kesikli Reaktörlerde Nütrient Giderimi, *II. Mühendislik Bilimleri Genç Araştırmacılar Kongresi*.

11. Çelik, H., 2007. Amoksisilin'in İnsan Plazmasında HPLC ile Miktar Tayini Yöntemi Ve Validasyonu, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 92 s.

12. Cimşit, Y., 1986. Ardışık Kesikli Reaktörlerle Kuvvetli Atıksuların Arıtım Esasları, İstanbul Teknik Üniversitesi, Doktora Tezi, İstanbul.

13. EPA, 2012. Estimation Program Interface, **https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface,** (Erişim Tarihi: Mayıs 2019.)

14. Garrison, A.W., Pope, J.D., Allen, F.R., 1976. GC/MS Analysis of Organic Compounds in Domestic Wastewaters in: Keith,C.H.(Edt.), Identification And Analysis of Organic Pollutants in Water. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, 600 s.

15. Gürtekin, E., Bulak S., Taşkan E., 2018. Hücre dışı polimerik maddeler. **BEÜ Fen Bilimleri Dergisi, 7**(1): 168-179.

16. Grady, L.C.P., Lim, H.C., 1980. Pollution Engineering and Technology, Biological Wastewater Treatment Theory and Application, Pergamon Ltd., London.

17. Gulkowska, A., Leung, H.W., So, M.K., Taniyasu, S., Yamashita. N., Yeung, L.W.Y., Richardson, B.J., Lei, A.P., Giesy, J.P., Lam, P.K.S., 2008. Removal of Antibiotics from Wastewater by Sewage Treatment Facilities in Hong Kong and Shenzhen, China, **Water Research, 42**: 395- 403.

18. Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lansky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H.C., Jorgensen, S.E., 1998. Occurrence, fate, and effects of pharmaceutical substances in the environment- a review. **Chemosphere, 36** (2): 357-393.

19. Henze, M., Harremoës, P., Jansen, J.C. and Arvin, E., 1995. Wastewater Treatment Biological and Chemical Processes, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2nd edition, 383 s.

20. Isturiz, R.E., 2000. Carbon C. Antibiotic use in developing countries. **Infect Control Hosp Epidemiol, 21**: 394-403.

21. Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N., 2002. Aquatic Environmental Assessment of The Top 25 English Prescription Pharmaceuticals, **Water Research, 36:**5013–5022.

22. Karaduman, B., 2017.Taramalı Elektron Mikroskobu ile Kriminolojik Saç Analizi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 106 s.

23. Kargı, F., 1995. Çevre Mühendisliğinde Biyoprosesler, D.E.Ü. Mühendislik Fakültesi Basım Ünitesi, İzmir, 261 s.

24. Kayan, E., 2018. Pektin-nanokompozit ile içme sularından amoksisilin gideriminin araştırılması, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, 74 s.

25. Kestioğlu, K., 2001. Atıksu Arıtımında Biyokimyasal Prosesler, Uludağ Üniversitesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Vipaş Yayını, Bursa, Cilt-1, 274 s.

26. Koyuncu, G., 2012. Sulu Çözeltilerde Amoksisilin ve Sefalotin Antibiyotiklerinin İleri Oksidasyon Teknikleri İle Arıtılabilirliğinin Araştırılması, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 89 s.

27. Kummerer, K., Steger-Hartmann, T., Meyer, M., 1997. Biodegradability of the antitumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. **Water Research, 3**(11): 2705–2710.

28. Kummerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V., 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. **Chemosphere, 40**(7): 701–710.

29. Larsson, D.G.J, 2014. Antibiotics in the environment, **Upsala Journal of Medical Sciences, 119** (2): 108-112.

30. M.C., 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment, **Journal of Hazardous Materials, 175**(1-3): 45–95.

31. Mağden Aleksanyan, K., 2010. Aerobik Granül Çamurun Oluşumu ve Yapısının İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 145 s.

32. Mansouri, H., Carmona, R., Gomis-Berenguer, A., Souissi-Najar, S., Ouederni, A., Ania, C., 2015. Competitive adsorption of ibuprofen and amoxicillin mixtures from aqueous solution on activated carbons. **Journal of Colloid Sciences, 449:** 252-260.

33. Metcalf and Eddy, 2003. Wastewater Engineering: Treatment and Reuse, McGraw- Hill Pub., New York, 1824 s.

34. Mıhçıokur, H., 2014. Aerobik Granüler Aktif Çamur ile Bazı Tıbbi İlaçların Biyosorpiyonu, Erciyes Üniversitesi, Doktora Tezi, Kayseri, 120 s.

35. Nas, B., Dolu, T., Ateş, H., Argun, M.E., Yel, E., 2017. Treatment alternatives for micropollutant removal in wastewater, **Mühendislik Bilim ve Teknoloji Dergisi, 5**, (2): 134-143.

36. Naz, H., Aykın, N., Çevik, F.Ç., 2006. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi'nde yatan hastalarda antibiyotik kullanımına yönelik kesitsel araştırma, **ANKEM Dergisi, 20**: 137-40.

37. Oryaşın, E., 2012. ermTR Geninin Eritromisine Hassas Streptococcus Pyogenes NZ131 ve Staphylococcus Aureus RN4220 Suşlarındaki Etkilerinin İncelenmesi, Aydın Üniversitesi, Doktora Tezi, Aydın, 111 s.

38. Ökten, H.E., 2002. Ardışık Kesikli Reaktörlerle Sızıntı Sularından Biyolojik Azot Gideriminin Modellenmesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 74 s.

39. Öztürk, A., 2007. Filamentli Bakterilerin Sebep Olduğu Kabarma ve Şişme Problemleri, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 248s.

40. Öztürk, İ., Timur, H., Koşkan, U., 2005. Atıksu Arıtımının Esasları - Evsel, Endüstriyel Atıksu Arıtımı ve Arıtma Çamurlarının Kontrolü, T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı, İstanbul, 459 s.

41. Richardson ML, Bowron, J.M. 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, **Journal of Pharmacy and Pharmacology, 37**(1): 1-12.

42. Roberts, P.H., Thomas, K.V., 2006. The Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of lower tyne catchment. **The Science of the Total Environment, 356**(1-3): 143-153.

43. Samsunlu, A., 2011. Atıksuların Arıtılması, Birsen Yayınevi, İstanbul, 647 s.

44. Santos, L.H., Araujoa, A.N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., Montenegro, M.C., 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment, **Journal of Hazardous Materials, 175**(1-3): 45–95.

45. TÇV, 1998. Türkiye'nin Çevre Sorunları, Türkiye Çevre Vakfı Yayını, Ankara.

46. Sarıçay, N.S., 2009. Türkiye'de ve İzmir'de İlaç Sanayi, Sektörel, Arge, 15-16.

47. Sebastine, I.M., Wakeman, R.J., 2003. Consumption and environmental hazards of pharmaceutical substances in the UK. **Process Safety and Environmental Protection, 81**(4): 229-235.

48. Shu-Fang, Y., Tay, H.J., Liu, Y., 2003. A novel granular sludge sequencing batch reactor for removal of organic and nitrogen from wastewater. **Journal of Biotechnology, 106**(1): 77-86.

49. Standart Methods, 1999. Standart Methods for The Examination of Water and Wastewater. American Public Health Association, American Water Works Association, Water Environment Federation, Washington, USA, 541 s.

50. Stockholm County Council (SCC), 2012. Environmentally Classified Pharmaceuticals, Report, 49 s.

51. Suarez, S., M.Lema, J., Omil, F., 2009. Pretreatment of hospital wastewater by coagulation- flocculation and flotation, **Biosource Techonology, 100**(7): 2138-2146.

52. Talınlı, İ., Yamantürk, R., Aydın, E., 2003. Çevre yönetim sistemi ile ÇED sürecinin entegrasyonu, *V. Ulusal Çevre Mühendisliği Kongresi*, TMMOB Çevre Mühendisleri Odası, 34-62.

53. Taşlı R., Artan N., Orhan D., 1997. The influence of different substrates on enhanced biological phosphorus removal in a sequencing batch reactor, **Water Science Tech., 35**: 75-80.

54. Tekpetek, T., 2014. Amoksisilin Molekülünün Moleküler Modellemesi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 44 s.

55. Ternes T., 2000. Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment: an overview, **Journal of American Chemical Society., 94**(9): 219- 301.

56. TİS., 2015-2018. Türkiye İlaç Sektörü Strateji Belgesi ve Eylem Planı, T.C. Bilim, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı, Ankara, 97 s.

57. Tiwari., Sellamuthu B., Ouarda Y., Drogui P., Tyagi R. D. , Buelna G., 2017. Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. **Bioresource Technology, 224**:1-12.

58. Toprak, H., 1999. Atıksu Arıtma Sistemlerinin Tasarım Esasları, Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Basım Ünitesi, İzmir, Genişletilmiş 3. Baskı, Birinci Cilt, 464 s.

59. The metabolomics innovation centre (TMIC), **http://www.drugbank.ca/drugs/ DB00537** Erişim Tarihi: Ocak 2019.

60. Yaşar, A., Can Doğan, E., Arslan, A., 2013. Hastane atıksularında makro ve mikrokirleticiler ve arıtma seçenekleri, **Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 29**(2): 144-158.

61. Wolfson,J. S.,Hooper, D. C., 1985. The Fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activity In Vitro, **Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 28**(4): 581-586.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Ezgi DEVECİ
Uyruğu: Türkiye (T.C)
Doğum Tarihi ve Yeri: 03.03.1993 - BORNOVA
Medeni Durum: Bekar
e-mail: eezgidevecii@gmail.com
Yazışma Adresi: eezgidevecii@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Erciyes Üniversitesi, Çevre Mühendisliği	Halen Devam Ediyor
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Çevre Mühendisliği	2016
Lise	Behice Yazgan Kız Anadolu Lisesi, Kayseri	2011

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2018-Halen	Farmasol Tıbbi Ürünler San. Ve Tic. A.Ş	Çevre Mühendisi

YABANCI DİL

İngilizce