ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

Ayşe ERKUŞ

BAZI TIBBİ KİMYASALLARIN AEROBİK SİSTEMLERDE FARKLI İŞLETİM KOŞULLARINDA GİDERİMİNİN İNCELENMESİ

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ADANA, 2012

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI TIBBİ KİMYASALLARIN AEROBİK SİSTEMLERDE FARKLI İŞLETİM KOŞULLARINDA GİDERİMİNİN İNCELENMESİ

Ayşe ERKUŞ

DOKTORA TEZİ

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Bu tez …/…/2012 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Oybirliği İle Kabul Edilmiştir.

Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK DANIŞMAN	Prof. Dr.Ahmet YÜCEER Üye	Prof.Dr. Mustafa ÖZYURT Üye
Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL Üye	Yrd. Doç. Dr. Turan YILMAZ Üye	

Bu tez Enstitümüz Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında hazırlanmıştır.
Kod No:

Prof. Dr İlhami YEĞİNGİL
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Ç.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.
Proje No: MMF 2006 D7

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZ

DOKTORA TEZİ

BAZI TIBBİ KİMYASALLARIN AEROBİK SİSTEMLERDE FARKLI İŞLETİM KOŞULLARINDA GİDERİMİNİN İNCELENMESİ

Ayşe ERKUŞ

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK
Yıl: 2012,Sayfa: 159
Jüri : Prof. Dr. Ahmet YÜCEER
: Prof. Dr. Mustafa ÖZYURT
: Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
: Yrd. Doç. Dr. Turan YILMAZ

Kullanıldıktan sonra arıtma tesisine gelen çeşitli ilaçların etken maddelerinin şehirlere ait biyolojik arıtma tesislerinde yeterince arıtılmadıkları yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu kimyasalların giderim oranları arıtma tesislerinin işletme koşullarına bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Bu çalışmanın amacı laboratuar ölçekli sürekli akımlı tam karışımlı bir aktif çamur reaktörü ile bazı ilaç etken maddelerinin (naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve sülfametaksazol) gideriminde katı alıkonma süresi (KAS) ve hidrolik bekletme süresinin (HBS) etkisinin belirlenmesidir. Buna göre, ilaç etken maddelerinin giderim verimlerini araştırmak için 3 farklı KAS (10, 20, 30 gün), ve 2 farklı HBS (24 ve 12 saat) işletme koşulları incelenmiştir. Diklofenak hariç, kullanılan diğer tüm ilaçlarda en yüksek giderim verimleri KAS 30 gün ve HBS 24 saat işletme koşullarında elde edilmiştir. Farklı KAS ve HBS koşullarının diklofenak giderim verimi üzerindeki etkisinin önemsiz olduğu belirlenmiştir. Çalışmada ayrıca her bir ilaç için biyolojik parçalanma sabiti (k_{biyol}) değerleri de hesaplanmıştır. Elde edilen k_{biyol} değerlerine göre en yüksek parçalanma parasetamolde gözlemlenmiştir.

Çalışmada kullanılan ilaçların aktif çamur tarafından adsorblanma özellikleri de incelenmiştir. Denge deneylerinden elde edilen veriler Langmuir ve Freundlich izoterm modellerine uygulanmış ve ilaçların adsorbsiyonun Freundlich Modeline uyduğu görülmüştür. Ayrıca denge deneylerinden elde değerlerden adsorbsiyon katsayısı K_d' de hesaplanmış ve buna göre en yüksek K_d değeri parasetamol için 419 L/Kg olarak hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Katı Alıkonma Süresi**,** İlaç Etken Maddeleri, Biyolojik Giderim, Biyolojik Parçalanma Kinetikleri, Sorpsiyon,

ABSTRACT

PhD THESIS

THE EXAMINATION OF SOME PHARMACEUTICAL COMPOUNDS REMOVAL IN AEROBIC SYSTEMS UNDER DIFFERENT OPERATING CONDITIONS

Ayşe ERKUŞ

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL ENGINEERING

Supervisor : Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK
Year: 2012, Pages : 159
Jury : Prof. Dr. Ahmet YÜCEER
: Prof. Dr. Mustafa ÖZYURT
: Prof.Dr. Bilgehan GÜZEL
: Asst. Prof.Dr.Turan YILMAZ

Various researches showed that active ingredients of many pharmaceutical chemicals receiving to biological wastewater treatment plant after used were not removed totally. Removal rates of these chemicals could exhibit various results depending on the operational conditions of the treatment plants. Aim of this work was to determine the effect of various sludge retention times (SRT) and hydraulic retention times (HRT) using lab-scale continuous-flow stirred tank activated sludge reactor for the removal of naproxen, diclofenac, paracetamol, ibuprofen and sulfamethaxazole. In order to find out for the removal rates, 3 different SRT (10,20,30 days) and 2 different HRT (12 and 24 hours) operating conditions were examined. Highest removal rates were obtained under 30 days SRT and 24 hours HRT operating condition except for diclofenac. It was found that removal rates are negligible for diclofenac for all operating conditions tested. Values of biological degradation constant (k_{biol}) were also calculated for each pharmaceutical. According to results obtained paracetamol has the highest (k_{biol}) value compare to others.

Adsorption characteristics of pharmaceuticals by activated sludge were also examined. Data from equilibrium experiments were applied to Langmuir and Freundlich isotherm models and data fitted to Freundlich model. Additionally, data from equilibrium experiments were also used for the calculation adsorption coefficient (K_d) for each pharmaceutical and highest K_d value was obtained for paracetamol as 419 L/kg.

Keywords : Solid Retention Time, Pharmaceutical Compounds, Biological Removal, Biodegradation Kinetics, Sorption

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca değerli fikirlerinden ve yardımlarından faydalandığım ve bu tezi hazırlamamda bana büyük destek veren, beni bilgi ve tecrübesiyle destekleyen çalışmamda gösterdiği ilgi ve sabrından dolayı danışman hocam sayın Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Derin bilgi ve tecrübeleri ile beni aydınlatan hocam, Çevre Mühendisliği Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ahmet YÜCEER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmamın en kritik anlarında değerli fikirlerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Turan Yılmaz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez İzleme Komitesi olarak tezin ilerlemesinde yol gösterici önerileri için Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL ve Prof. Dr. Mustafa ÖZYURT'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca yanımda olan, beni hep destekleyen ve deneysel çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Arş. Gör. Fatih Şevki ERKUŞ' a içten teşekkür ederim.

Doktora çalışmamın her aşamasında yardımlarını ve sabırlarını esirgemeyen Arş. Gör. Behzat BALCI, ve Arş.Gör. Fatma Elçin ERKURT'a teşekkürü bir borç bilirim.

Doktora çalışmam süresince yardımlarını ve manevi desteklerini esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Demet KALAT ve Dr. Mustafa KALAT'a içten teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyip yanımda olan sevgili aileme içten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ I
TEŞEKKÜR III
İÇİNDEKİLER IV
ÇİZELGELER DİZİNİ VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ X
SİMGELER VE KISALTMALAR XIV
1. GİRİŞ 1
1.1. İlaç etken maddeleri 4
1.2. İlaç etken maddelerinin sınıflandırılması 4
1.3. Bazı Önemli İlaç etken madde Grupları ve Çevresel Açıdan Durumları 5
1.3.1. Analjezik ve Anti-inflamatuar 5
1.3.2. Antibiyotikler 6
1.3.3. Antiepileptikler 6
1.3.4. Beta Blokerler 7
1.3.5. Lipid Düzenleyiciler 7
1.3.6. Sentetik Hormonlar 7
1.3.7. Diğer İlaçlar 8
1.4. Seçilen İlaç Etken Maddelerinin Genel Özellikleri 8
1.4.1. Diklofenak 8
1.4.2. Parasetamol 9
1.4.3. İbuprofen 9
1.4.4. Naproksen 10
1.4.5. Sülfametoksazol 10
1.5. Farmasötik Bileşik Üretim ve Kullanım Oranları 11
1.6. Farmasötik Bileşiklerin Biyolojik Dönüşümü 15
1.7. Çevresel Ortamdaki Farmasötik Bileşiklerin Kaynakları 16
1.7.1. Farmasötik Bileşiklerin Sucul Ortamda Bulunuşu 18
1.7.2. Farmasötik Bileşiklerin Sucul Ortamlara Transferi 21

1.7.3. Farmasötik Bileşiklerin Atıksu Arıtma Tesislerindeki ve Sucul Ortamlardaki Davranışları 22
1.7.4. Farmasötik bileşiklerin çevrede akibeti ve etkileri 23
1.8. Farmasötik bileşiklerin Ekotoksikolojik Etkileri 24
1.9. Atıksu Arıtma Tesislerinde Farmasötik bileşiklerin Giderim Yöntemleri 27
1.9.1. Biyolojik Parçalanma 33
1.9.2. Çamura Sorpsiyon 37
1.9.3. Kimyasal (Abiyotik) Parçalanma 39
1.9.3.1. Hidroliz 39
1.9.3.2. Uçuculuk 39
1.9.3.3. Fotodegredasyon 40
1.10. Atıksu Arıtma Tesisi İşletme Şartlarının Önemi 40
1.11. İleri Arıtma Yöntemleri 43
1.12. Adsorbsiyon Teorisi 44
1.12.1. Adsorpsiyon Çeşitleri 45
1.12.2. Adsorpsiyonİzotermleri 46
1.12.2.1. Langmuir İzotermi 46
1.12.2.2. Freundlich İzotermi 47
1.13. Biyolojik Arıtma 48
1.13.1. Biyolojik Arıtımda Mikrobiyal Büyüme 49
1.13.2. Aktif çamur teorisi 51
1.13.3. Aktif Çamur Modifikasyonları 52
1.13.3.1. Tam Karışımlı Aktif Çamur 52
1.13.3.2. Kademeli Havalandırma 52
1.13.3.3. Kontak (Temas) Stabilizasyon 53
1.13.3.4. Uzun Havalandırma 54
1.13.3.5. Oksidasyon Hendekleri 55
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR 57
3. MATERYAL VE METOT 63
3.1. Materyal 63
3.1.1. Aktif Çamur Sistemi 63

3.1.2. Sentetik Atıksu 64
3.1.3. İlaç etken maddelerinin fiziksel ve kimyasal özellikleri 65
3.2. Metod 71
3.2.1. Standart Stok Çözeltilerin Hazırlanması 76
3.2.2. Adsorpsiyon çalışması 76
3.2.3. Katı faz Ayırma Metodu 77
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 81
4.1. Aktif Çamur Reaktöründe İlaç etken maddelerinin arıtılabilirliği 81
4.1.1. Diklofenak 82
4.1.2. Parasetamol 84
4.1.3. İbuprofen 86
4.1.4. Naproksen 88
4.1.5. Sülfametaksazol 90
4.2. İlaç etken maddelerinin KOİ giderimine etkisi 92
4.3. Biyolojik parçalanma sabiti (k_{biyol}) değerinin hesaplanması 99
4.4. Kinetik Analizler 107
4.4.1. Sıfırıncı Derece 107
4.4.2. Birinci Derece 109
4.4.3. İkinci Derece 111
4.4.4. Yalancı İkinci Derece 113
4.5. Adsorbsiyon Denge İzotermleri 118
4.5.1. Adsorbsiyon Testleri 118
4.5.2. Adsorpsiyon İzotermlerinin ve Kinetik Modellerin Geçerliliği 120
4.5.3. Aktif Çamurun Seçilen İlaç Türleri İçin Denge (İzoterm) Modellemesi 121
4.5.4. Adsorpsiyon Katsayıları (K_d) Değerlerinin Hesaplanması 133
4.5.5. Oktanol/Su Ayrışma Katsayısı(K_{ow}) Değerlerinin Hesaplanması 137
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 141
KAYNAKLAR 143
ÖZGEÇMİŞ 159

ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 1.1. Türkiye İlaç Sanayi Profili 12
Çizelge 1.2. Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketim Oranları 14
Çizelge 1.3. Bazı Tıbbi İlaçların Çeşitli Arıtma Prosesleri İle Giderim Performansları 44
Çizelge 1.4. R_L Değerleri Ve İzoterm Tipleri 47
Çizelge 1.5. Seçilen Aktif Çamur Prosesinde Dizayn Parametreleri İçin Tipik Değerler 56
Çizelge 3.1. ISO Standart taslağında verilen sentetik atıksu reçetesi..... 64
Çizelge 3.2. İlaç etken maddelerin hesaplanan ve ölçülen birim KOİ eşdeğerleri... 65
Çizelge 3.3. Diklofenak Fiziksel-Kimyasal Özellikleri..... 66
Çizelge 3.4. Parasetamolün Fiziksel-Kimyasal Özellikleri 67
Çizelge 3.5. İbuprofenin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri..... 68
Çizelge 3.6. Naproksenin Fiziksel-Kimyasal Özellikleri 69
Çizelge 3.7. Sülfametoksazol'un Fiziksel-Kimyasal Özellikleri 70
Çizelge 3.8. HPLC Analiz Şartları 73
Çizelge 3.9. Non-Steroid Antienflamatuvar, Analjezik ve Antibiyotik ilaçların fiziksel/kimyasal ve ekotoksikolojik özellikleri 80
Çizelge 4.1. Diklofenak için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri..... 82
Çizelge 4.2. Parasetamol için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri..... 84
Çizelge 4.3. İbuprofen için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri..... 86
Çizelge 4.4. Naproksen için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri..... 88
Çizelge 4.5. Sulfametaksazol için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri..... 90
Çizelge 4.6. Evsel atıksu arıtma tesisi aktif çamur prosesinde kesikli testlerle belirlenen parçalanma hız sabiti (k_{biyol}) değerleri..... 106

Çizelge 4.7. Kinetik Modeller ve Lineer İfadeleri 107
Çizelge 4.8. Adsorpsiyon Denge İzotermleri ve Lineer İfadeleri 118
Çizelge 4.9. Langmuir İzotermi Tip I Katsayıları 122
Çizelge 4.10. Langmuir İzotermi Tip II Katsayıları 124
Çizelge 4.11. Langmuir İzotermi Tip III Katsayıları 126
Çizelge 4.12. Langmuir İzotermi Tip IV Katsayıları 128
Çizelge 4.13. Freundlich İzoterm Katsayıları 132
Çizelge 4.14. Bazı farmasötik bileşiklerin Kd, katı-sıvı ayrışma katsayıları 134
Çizelge 4.15. Çalışmada Kullanılan İlaçlar için Deneysel Olarak Elde Edilen Kd Değerleri 135
Çizelge 4.16 Bazı farmasötik bileşiklerin LogKow değerleri ve sorpsiyon potansiyeli 138
Çizelge 4.17. Bazı Araştırmacılar Tarafından Geliştirilen Kd ile Kow Arasındaki Eşitlikler 138
Çizelge 4.18 Seçilen Farmasötik Bileşikler için Elde edilen Kow ve Log K_{ow} Değerleri 139

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1. Türkiye'deki reçeteli ilaç pazarı 13
Şekil 1.2. Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketim Oranları 14
Şekil 1.3. Tıbbi İlaçların İnsan Organizması Tarafından Metabolizması 15
Şekil 1.4. İlaç aktif maddelerinin kaynakları ve çevrede dağılım yolları 17
Şekil 1.5. Farmasötik bileşiklerin çevrede bulunuşu ve muhtemel taşınım yolları . 20
Şekil 1.6. Konvansiyonel atıksu arıtma sistemlerinde ilaç aktif maddelerinin giderim mekanizmaları 29
Şekil 1.7. Bazı organik maddelerin çamura adsorbsiyon veya absorbsiyon mekanizması 37
Şekil 1.8. Bakterilerin çoğalma eğrisi 50
Şekil 1.9. Tam karışımlı aktif çamur sisteminin şematik görünümü 52
Şekil 1.10. Kademeli havalandırma sisteminin şematik görünümü 53
Şekil 1.11. Kontak stabilizasyon prosesinin şematik görünümü 54
Şekil 1.12. Uzun havalandırma sisteminin şematik görünümü 55
Şekil 3.1. Laboratuar Ölçekli Aktif Çamur Reaktörü 63
Şekil 3.2. Aktif çamur düzeneği 64
Şekil 3.3. Ölçümlerde Kullanılan HPLC 72
Şekil 3.4. (a) Diklofenak İçin Kalibrasyon Eğrisi 74
Şekil 3.5. (a) İbuprofen İçin Kalibrasyon Eğrisi 74
Şekil 3.6. (a) Naproksen İçin Kalibrasyon Eğrisi 75
Şekil 3.7. (a) Parasetamol İçin Kalibrasyon Eğrisi 75
Şekil 3.8. (a) Sülfametaksazol İçin Kalibrasyon Eğrisi 76
Şekil 3.9. Adsorbsiyon Çalışması 77
Şekil 3.10. Vinylpyrrolidone Monomer' in kimyasal yapısı 79
Şekil 3.11. Divinil Benzen Monomer'in kimyasal yapısı 79
Şekil 4.1. Diklofenak giderim verimleri 83
Şekil 4.2. Parasetamol giderim verimleri 85
Şekil 4.3. İbuprofen giderim verimleri 87
Şekil 4.4. Naproksen giderim verimleri 89

Şekil 4.5. Sülfametaksazol giderim verimleri 91
Şekil 4.6. Parasetamol için KOİ giderim verimleri 93
Şekil 4.7. Diklofenak sodyum için KOİ giderim verimleri..... 94
Şekil 4.8. Naproksen için KOİ giderim verimleri 96
Şekil 4.9. İbuprofen için KOİ giderim verimleri..... 97
Şekil 4.10. Sülfametaksazol için KOİ giderim verimleri..... 98
Şekil 4.11. Bazı farmasötik bileşiklerin aktif çamurda aerobik kesikli testler ile belirlenen yalancı birinci dereceden parçalanma sabiti, k_{biyol} 101
Şekil 4.12. Parasetamol için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri 102
Şekil 4.13. İbuprofen için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri..... 102
Şekil 4.14. Naproksen için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri 103
Şekil 4.15. Diklofenak için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri..... 104
Şekil 4.16. Sülfametaksazol için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri . 104
Şekil 4.17. Farmasötik bileşiklerin sıfırıncı derece grafikleri..... 108
Şekil 4.18. Farmosetik bileşiklerin birinci derece grafikleri..... 110
Şekil 4.19. Farmosetik bileşiklerin ikinci derece grafikleri..... 112
Şekil 4.20. Farmosetik bileşiklerin pseudo ikinci derece Tip I grafikleri..... 114
Şekil 4.21. Farmosetik bileşiklerin pseudo ikinci derece Tip II grafikleri 115
Şekil 4.22. Farmosetik bileşiklerin pseudo ikinci derece Tip III grafikleri..... 116
Şekil 4.23. Farmosetik bileşiklerin pseudo ikinci derece Tip IV grafikleri..... 117
Şekil 4.24. Naproksen Adsorpsiyon Denge Grafiği 119
Şekil 4.25. İbuprofen Adsorpsiyon Denge Grafiği..... 119
Şekil 4.26. Parasetamol Adsorpsiyon Denge Grafiği..... 119
Şekil 4.27. Diklofenak Adsorpsiyon Denge Grafiği..... 120
Şekil 4.28. Sülfametaksazol Adsorpsiyon Denge Grafiği 120
Şekil 4.29. Farmasötik Bileşikler için Langmuir İzoterm Tip I Grafikleri..... 123
Şekil 4.30. Farmasötik Bileşikler için Langmuir İzoterm Tip II Grafikleri..... 125
Şekil 4.31. Farmasötik Bileşikler için Langmuir İzoterm Tip III Grafikleri 127
Şekil 4.32. Farmasötik Bileşikler için Langmuir İzoterm Tip IV Grafikleri..... 129
Şekil 4.33. Naproksen için Freundlich İzotermi Modeli 130
Şekil 4.34. İbuprofen için Freundlich İzotermi Modeli..... 130

Şekil 4.35. Parasetamol için Freundlich İzotermi Modeli 131
Şekil 4.36. Diklofenak için Freundlich İzotermi Modeli.....131
Şekil 4.37. Sülfametaksazol için Freundlich İzotermi Modeli.....131

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKM : Askıda katı madde
KOİ : Kimyasal oksijen ihtiyacı
AOP : İleri oksidasyon prosesleri
UAKM : Uçucu askıda katı madde
HBS : Hidrolik bekletme süresi
KAS : Katı alıkonma süresi
HPLC : Yüksek basınçlı sıvı kramotagrafisi
SPE : Katı faz ekstraksiyonu
ÇO : Çözünmüş oksijen konsantrasyonu
AAT : Atıksu arıtma tesisi
SMX : Sülfametaksazol
LLE : Sıvı-sıvı ekstraksiyonu
EDC : Endokrin sistemi bozucu bileşikler
PPCP : Farmasötik bileşikler ve kişisel bakım ürünleri
HAA : Hormonal olarak aktif maddeler
DDT : Dikloro difenol trikloroetan

1. GİRİŞ

İnsan nüfusunun sürekli artışı dünyada sınırlı sayıda bulunan tatlı su kaynaklarına talebi artırmıştır. Su kaynakları kalitesinin giderek kötüleşmesi, topluma temiz su sağlama sıkıntısı oluşturmaktadır. Bu nedenle su kaynaklarının bütünlüğünü korumak, en önemli çevre sorunlarından biri haline gelmiştir. Uygun arıtma yöntemleri uygulanmış arıtılmış sular, alternatif su kaynakları olarak dikkat çekmektedir. Tıbbi kimyasallar genel çerçevesinde adlandırılan ilaç etken maddeleri (farmasötik bileşikler), günümüzde insan kullanımı ve veteriner amaçlı kullanımının giderek yaygınlaşıp, artması neticesinde kirleticiler arasında önemli ve acil önlem alınması gereken gruplar arasına girmiştir (Sedlak ve ark., 2000).

İlaç etken maddelerinin kullanımından kaynaklanan mikrokirleticilerin çevredeki varlıkları ve akibeti ile ilgili çalışmalar son 20 yılda yeni teknolojilerin gelişmesiyle birlikte giderek artmıştır. Örneğin bu konudaki bazı çalışmalarda etilen estradiyolun (doğum kontrol haplarının etken maddesi) ve doğal östrojenin trilyonda bir (ppt) seviyelerinde bile sucul ortamdaki canlıların hormon sistemini bozabileceğini göstermiştir (Sumpter ve Johnson, 2006).

Atıksu arıtma tesisleri alıcı su ortamlarında atık yükünü azaltmak ve patojen bakterilerin nötralize edilmesi için dizayn edilse de atıksularda tam olarak giderilemeyen birkaç çeşit kirletici türü vardır. Bu kimyasallar genel hatlarıyla endokrin/üreme sistemini bozan kimyasallar (EDC'ler), farmasötik bileşikler ve kozmetik/bakım ürünleri (PPCP'ler), hormonal olarak aktif maddeler (HAA'lar) ve antibiyotikler olarak sıralanabilir. İlaç etken maddeleri ve kişisel bakım ürünleri (PPCP) geniş bir araştırma kapsamında yeni ortaya çıkan kirletici gruplarıdır. Atıksulardaki bu mikrokirleticiler azot, fosfor gibi nütrientlerin giderimi üzerine projelendirilmiş konvansiyonel atıksu arıtma prosesleri ile etkin olarak giderilmemekte ve sucul ortamlara deşarj edilmektedirler (Derksen ve ark., 2004).

Vücuda alındığında doğal hormonları taklit edip üreme sistemini bozan EDC'lerin doğadaki birçok hayvan türlerinde (bazı balıklarda, kuşlarda, memelilerde ve timsahlarda) cinsiyet bozuklukları, cinsiyetsiz doğumlar, sperm sayılarında azalmalar, erkek organizmalarda dişilik, dişi organizmalarda da erkeklik özelliklerini

artırdığı tespit edilmiştir. Bu bilimsel tespitler toplumları ve özellikle de medyayı harekete geçirmiş ve gelişmiş ülkelerde endokrin sistemini bozan bileşikler ve kişisel bakım ürünleri (PPCP'ler), hormonal aktif maddeler (HAA), ve antibiyotiklerin hangi doğal sularda ve içme suyu kaynaklarında ne miktarlarda bulunduğunun tespiti için detaylı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Günümüzde östrojen ve sentetik östrojenler, antibiyotikler ve antidepresanların bulunuşu, taşınımı ve akibetlerine ait incelemeler temel araştırma konularından biri haline gelmiştir (Heberer, 2002).

ABD Çevre Koruma Teşkilatı (EPA), bir EDC'yi ve etki mekanizmalarını şöyle tanımlar (US EPA, 1999): "Organizmaya harici olarak alınan, doğal veya insan kaynaklı, bireysel veya popülasyon seviyelerinde geri dönüşümlü veya dönüşümsüz negatif etkiler yapan kimyasallardır". EDC'lerin vücudun normal hormonal sistemine etkileri ise doğal hormonları taklit ederek normal sentezleri ve hormonal fonksiyonları engelleme, depolonan hormonları serbest bırakma, salgı, taşınım mekanizmalarını engelleme, bağlanma ve doğal hormonları devre dışı bırakma şeklinde tanımlanır. Doğal östrojenlerin benzer etkilerine sahip olmalarından dolayı bu kimyasallar aynı zamanda östrojenik olarak da kabul edilirler.

Genel hatlarıyla çevresel ortamlarda bulanabilen EDC'ler şöyle özetlenebilir: doğal östrojenler (örneğin, 17β-estradiyol, estron, fitoöstrojenler ve hayvan steroidleri); sentetik östrojenler; hormonlar ve metabolitleri (estradiyoller, testosteron, progesteron); organoklorlu pestisitler (DDT, lindan, zineb, atrazin); bazı PPCP'ler; halojenlenmiş aromatik hidrokarbonlar (HAH); çok halkalı aromatik hidrokarbonlar (PAH); fitalatlar; fenoller (bisofenol A); dioksinler, poliklorlu bifeniller (PCB); alkilfenoller; fekal steroidler; antidepresanlar; kadmiyum ve kurşun gibi bazı ağır metallerdir. Atıksu arıtma tesisleri bu mikrokirleticileri tam olarak gideremediği için bu bileşikler nehirler, göller ve diğer su alma yapıları için önemli kirletici kaynak olmuşlardır (Hirsch ve ark., 1999, Daughton ve Ternes 1999).

Farmasötik bileşikler, insan ve hayvanlarda görülebilen bir takım hastalıkların, düzensizliklerin, anormal fiziksel durumların veya bunların semptomlarının teşhisi, tedavisi, hafifletilmesi amacı ile üretilen bir veya birkaç etken madde karışımını ihtiva edebilen bileşiklerdir. Bu nedenle bu ürünler birçok

farklı yapı, fonksiyon, davranış ve aktivite gösterirler (Enick ve Moore, 2007, Bila ve ark., 2003).

Birçok ülkede reçetesiz satılan non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) her yıl yüzlerce ton kullanılmaktadır. Yüzeysel sularda bu bileşiklerin varlığı ve düşük seviyelerde bile (ng/L) sürekli çevreye salınımı insan sağlığı ve ekosistem üzerinde olumsuz etkilere sebep olacağından bütün dünyada artan bir endişe uyandırmaktadır. Genellikle bu bileşikler sucul ortamlarda ng/L veya µg/L seviyelerinde bulunurlar. Bu konsantrasyonlar, bilinen geleneksel organik kirleticilerin (DDT, PCB, dirençli organik kirleticiler, v.b) konsantrasyonlarından çok düşük seviyelerde olmalarına karşın bu bileşiklerin sürekli çevreye salınımı insan sağlığı ve ekosistem üzerinde uzun dönemde olumsuz etkilere sebep olmaktadır (Sheahan ve ark., 2002).

İlaç etken maddelerinin nihai akibetlerinin bilinmeyişi ve çevrede bulunuşları risk oluşturmaktadır. Bu eksiklik, çevrede düşük konsantrasyonlarda bulunan ilaç etken maddelerini tespit etmek için geçmiş yıllarda analiz metodlarının yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda yeni analitik tekniklerin gelişmesi ile birlikte sucul ortamlarda düşük konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerini tespit etmek için yapılan çalışmalar giderek artmıştır (Ternes ve Joss, 2006).

Günümüzde atıksu arıtımında fiziksel, kimyasal ve biyolojik arıtım yöntemleri uygulanmaktadır. Farmasötik bileşiklerin büyük çoğunluğu organik madde, azot, fosfor gibi nutrientlerin giderimi üzerine projelendirilmiş konvansiyonel atıksu arıtma prosesleri ile etkin olarak giderilmemekte ve olumsuz etkiler yapacak konsantrasyonlarda sucul ortamlara deşarj edilmektedirler. Gelişmiş ülkelerde kullanılan farmasötik bileşiklerin arıtılması amacıyla ileri arıtma teknolojileri kullanılmaktadır. Bunlar ozonlama, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi yüksek basınçlı membran sistemleri, fiziksel kimyasal prosesler ve adsorpsiyondur. Ancak yapılan bazı değerlendirmeler, biyolojik arıtma ünitelerinde arıtılmayan bu maddeleri giderebilmek için başvurulan sözkonusu ileri arıtım yöntemlerinin çoğu zaman sorunu tam olarak çözemediğini ve hatta bunun yerine başka sorunları ürettiğini ortaya koymuştur.

Bu nedenle hali hazırda tüm dünyada yaygın olarak kullanılan mevcut biyolojik arıtma yöntemlerinin optimizasyonu, farklı işletim koşullarında çalıştırılmaları veya farklı biyolojik arıtma kombinasyonlarının denenmesi, arıtma maliyetini artırmadan mevcut sorunun çözümü açısından incelenmeye değer bir konudur.

Bu çalışmada amaç, bazı ilaç etken maddelerinin giderilebilmesi için aktif çamur arıtma yönteminin farklı çamur yaşı, farklı hidrolik bekletme süresi gibi farklı işletim koşullarında işletilerek performasının değerlendirilmesidir.

1.1. İlaç Etken Maddeleri

İlaç etken maddeleri insan tedavi amaçlı ve veteriner amaçlı olarak yaygın bir şekilde kullanılmakta ve acil müdahale edilmesi gereken çevresel kirleticiler içerisinde bir sınıf oluşturmaktadır. İlaç etken madde terimi geniş bir aralık sınıfında, değişken yapıda, fonksiyonda, davranışta ve aktivitede bileşikleri kapsar. Biyolojik etki gelişimlerinin ortaya çıkmasıyla insanlarda ve hayvanlarda hastalıkların tedavisi, enfeksiyonla mücadele/veya semptomların azaltılması amaçlarıyla kullanılmaktadır (Heberer, 2002).

İlaç etken maddeleri yapısal olarak polar veya apolar olabilirler. Polar bileşikler hidrofiliktir ve su ile daha kolay hareket ederler. Bu bileşikler daha dirençli bileşiklerdir. Çünkü sedimentlere veya aktif çamura büyük ölçüde tutunmazlar. Apolar kirleticiler büyük çoğunlukla hidrofobiktir; bu nedenle çamura daha iyi tutunurlar ve atıksu arıtma tesislerinde giderimleri daha kolaydır (Heberer 2002).

1.2. İlaç Etken Maddelerinin Sınıflandırılması

İlaç etken maddeleri geniş bir yelpazede tıbbi ihtiyaçları karşılayan kimyasal yapıların geniş bir bölümünü içerirler. Bu bileşikler farklı gruplara sahip olduklarından sınıflandırılmaları zordur. Genellikle İlaç etken maddeleri ilaç kriterleri, materyal kullanımı ve üretilme yöntemleri gibi farklı şekillerde sınıflandırılabilirler.

Farmasötik bileşikler farklı kimyasal fonksiyonlarının yanı sıra biyolojik ve fizikokimyasal özellikleri ile oldukça çeşitlilik içeren bir gruptur. Genel olarak farmasötik bileşikler (antibiyotikler, beta-blokerler, anti-inflamatuar ilaçlar, v.b) tedavi amaçlarına göre sınıflandırılırlar. Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma çevresel akibetlerinin belirlenmesinde daha faydalı olsa da daha az yaygındır. Böyle bir sınıflandırma birbirine benzer şekilde davranan yapılar ile farmasötik bileşikler arasında karşılaştırma sağlar (Fent ve ark., 2006).

1.3. Bazı Önemli İlaç Etken Madde Grupları ve Çevresel Açıdan Durumları

1.3.1. Analjezik ve Anti-inflamatuar İlaçlar

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuar (iltihap giderici) etkileriyle ağrıyı, ateşi ve iltihabı azaltırlar. Bu grubun en önemli üyeleri aspirin ve ibuprofendir. Parasetamol çok az anti-inflamatuar etki gösterdiğinden dolayı bir NSAİİ olarak kabul edilmez. Analjezikler , ağrıyı hafifletmek için kullanılan birçok ilaç grubundan biridir. Analjezik ilaç grupları; parasetamol (asetaminofen), non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (salisilatlar), narkotik ilaçlar (morfin), narkotik özelliklere sahip sentetik ilaçları (tramadol) içerirler.

Parasetamol ve asetilsalisilik asit, dünyada en yaygın kullanılan ağrı kesicilerdir. Almanya'da 2001 yılında yıllık asetilsalisilik asit satışının 500 tonun üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında diklofenak 75 ton ve ibuprofen 180 ton yıllık satışa ulaşmaktadır (Ternes, 1998). Almanya atıksu arıtma tesisi çıkış sularında asetilsalisilik asit konsantrasyonu yaklaşık 0,22 µg/L olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada asetilsalisilik asitin konsantrasyonu yüzey suyu örneklerinde tespit limitlerinden altında kalmıştır (Ternes, 1998).

Heberer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Berlin atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış sularında diklofenak konsantrasyonlarını sırasıyla 3,02 ve 2,51 µg/L olarak tayin etmişlerdir. Bu %17'lik düşük giderim oranı, diklofenağın evsel atıksu arıtma tesislerinde giderime karşı dirençli olduğunu göstermektedir (Heberer, 2002).

1.3.2. Antibiyotikler

Antibiyotikler, ekosistem üzerinde bakteriyel toksisitelerinden dolayı potansiyel etkiler gösterir. Dünya çapında antibiyotik tüketiminin yıllık 100.000–200.000 ton arasında olduğu tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında üretilen yaklaşık 16200 ton antibiyotiğin %70'i çiftlik hayvanı yetiştiriciliğinde kullanılmıştır. Bu miktar insan tıbbında kullanılanın 8 katıdır (Kümmerer, 2003). Antibiyotiklerin kullanımındaki artış mikroflorada ilaçlara karşı direncin artışına yol açar. Bu direnç düşük antibiyotik konsantrasyonları ile artar (Jorgensen ve Sorensen, 2000). Antibiyotiklerin çevrede bulunuşu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Antibiyotikler yüzeysel sularda, yeraltısularında ve atıksularda genellikle μg/L seviyelerinde bulunmuştur (Kümmerer, 2001).

Atıksularda ve atık çamurda bulunan mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı dirençli hale geldiği bildirilmiştir (Witte, 2000). Almanya'da yeraltı suyu örneklerinde sülfametoksazol ve dehidroeritromisin konsantrasyonları sırasıyla 10 ng/L ve 49 ng/L olarak tespit edilmiştir (Sacher ve ark., 2001).

1.3.3. Antiepileptikler

Bir antiepileptik ilaç olan karbamazepin çevresel ortamlarda sıkça tespit edilmektedir (Ternes, 1998, Ollers ve ark., 2001). Atıksu arıtma tesislerinde karbamazepinin giderim oranı %7-40 arasında değişmektedir (Sacher ve ark., 2001). Antiepileptik ilaç aktif maddesi karbamazepin, Almanya'da reçete ile yılda yaklaşık 80 ton satılmaktadır. İngiltere'de yılda 40 tondan daha fazla miktarlarda karbamazepin tüketilmektedir (Jones ve ark., 2002). Farklı evsel atıksu arıtma tesisleri giriş ve çıkış sularında yapılan araştırmalar, arıtma esnasında karbamazepinin yeterince arıtılamadığını (<%10) göstermiştir (Ternes, 1998, Heberer, 2002, Clara ve ark., 2004a).

1.3.4. Beta Blokerler

Yapılan pek çok çalışmada beta blokerler (metoprolol, propanolol, betaksolol, bisoprolol, nadolol, v.b) evsel atıksu arıtma tesisi çıkış sularında µg/L seviyelerine kadar tespit edilmiştir (Sedlak ve Pinkston, 2001) Sadece metoprolol, propanolol, bisoprolol yüzey sularında düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Hirsch ve ark., 1998). Propranolol, bisoprolol ve metoprolol Almanya yüzey sularında sırasıyla 0,59 µg/L, 2,9 µg/L ve 2,2 µg/L olarak tespit edilmiştir (Ternes, 1998).

1.3.5. Lipid Düzenleyiciler

Lipid düzenleyiciler sucul çevrelerde en çok tespit edilen ilaçlardır. Klofibrik asit bir lipid düzenleyici olan klofibratın metaboliti olup Berlin musluk sularında 10-165 ng/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir (Heberer, 2002).

Klofibrik asit çok dayanıklıdır ve atıksu arıtımına karşı oldukça direnç gösterir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 21 yıldır (Zuccato ve ark., 2000). Arıtma tesislerinde % 15 – 51 oranlarında giderilmektedir (Stumpf ve ark., 1999). Klofibrik asit dışında ayrıca bezafibrat, gemfibrozil ve enofibrik asit de arıtma tesisi çıkış sularında ve yüzeysel sularda µg/L seviyelerinde tespit edilmiştir (Ahrer ve ark., 2001, Farre ve ark., 2001).

1.3.6. Sentetik Hormonlar

Sentetik hormonlar çok düşük konsantrasyonlarda bile sucul çevrelerde bazı canlı türleri üzerinde olumsuz etkilere sahiptirler. Çevresel ortamlarda tespit edilen en önemli sentetik hormon doğum kontrol ilaçlarında kullanılan 17α etinilestradiol'dür (EE2). EE2 insanlarda vücuttan inaktif glukonorid konjugeleri olarak atılır (Heberer, 2002). Ancak kanalizasyonda ve arıtma tesislerinde *Escherichia Coli* tarafından kolayca dekonjuge edilirler (Baronti ve ark., 2000).

EE2'nin önemli olmasındaki en büyük neden çok düşük konsantrasyonlarda bile bazı canlı türlerinin üreme sistemleri üzerinde etkili olmasıdır. Örneğin 0,1ng/L

EE2 bazı alabalık erkek bireylerde dişi yumurta proteini üretmeyi engellemektedir (Purdom ve ark., 1994). Yapılan bir çalışmada EE2'nin aktif çamur arıtma sisteminde %85 oranında giderildiği bildirilmiştir (Baronti ve ark., 2000).

1.3.7. Diğer İlaçlar

Kemoterapide kullanılan sitostatik ilaçlar ve X-ışını röntgen ilaçları çevrede rastlanabilen diğer ilaçlardır. X-ışını röntgen ilaçları hastane atıksularında µg/L seviyelerinde bulunurken, yüzeysel sularda ng/Lkonsantrasyonlarında bulunmuştur (Heberer, 2002). Sitostatik ilaçlar, hastane atıksularında ng/L seviyelerinde bulunmuştur (Ternes, 1998, Kümmerer ve Al-Ahmad, 1997).

Bu çalışmada kullanılan farmasötik bileşikler daha önce yapılan çalışmalarda içme sularında tespit edilmiş, atıksu arıtma tesisi çıkış sularında ve arıtma çamurunda yüksek miktarlarda bulanan, dolayısıyla konvansiyonel arıtma tesisi dizaynlarında biyolojik parçalanmaya dirençli olan bileşiklerden seçilmiştir.

1.4. Seçilen İlaç Etken Maddelerinin Genel Özellikleri

1.4.1. Diklofenak

Diklofenak analjezik, anti-inflamatuar, ve antipiretik etkiye sahiptir. Dünyada yaygın olarak kullanılan ağrı kesicilerinden biridir. Avrupa'da diklofenak satışının yılda 75 ton olduğu bildirilmiştir. Çeşitli Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda arıtma tesisi çıkış sularında, yüzeysel ve yeraltı sularında diklofenak ve diğer ilaç etken maddelerine rastlandığı bildirilmiştir (Heberer, 2002).

Diklofenak kullanımında alınan dozun %1'den daha düşük bir bölümü değişmeden idrarla atılır (Ternes, 1998). Dozun %60 kadarı glukuronid konjügasyon ürünlerine dönüşen metabolitler şeklinde idrarla atılır. Glukonorit konjuge bağları arıtma tesislerindeki bakteriler tarafından parçalanarak tekrar esas etken maddeye dönüşür (Baronti ve ark., 2000). Dozun geri kalanı, yine metabolitler şeklinde safra ve dışkı yoluyla vücuttan atılır (Wishart ve ark., 2006). Bu yollarla atılan ilaç etken

maddeleri kanalizasyon sistemleri aracılığıyla evsel atıksu arıtma tesislerine girer.

Diklofenak kokusuz, hafifçe sarımtırak beyaz-bej renginde hafif hidroskopik kristalize toz halindedir. Diklofenak metanolde kolayca çözünürken sulandırılmış asit ve kloroformda pratik olarak çözünmez. Suda ise yavaş ve zor çözünmektedir. İnsan plazmasında ve üresinde diklofenağın 5 metaboliti tesbit edilebilmiştir. Bunlar 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 3'-hydroxy-, 4',5-dihydroxy-ve 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenak'tır

1.4.2. Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen), ağrı kesici (analjezik) ve ateş düşürücü (antipiretik) etkiye sahip bir ilaç etken maddesidir. (Ikehata ve ark., 2006, Holm ve ark., 1995). Parasetamol de diklofenak gibi yaygın olarak kullanılan ağrı kesicilerden biridir. Avrupa' da parasetamolün yıllık tüketim miktarı 633 ton civarındadır (Fent ve ark, 2005). Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır ve %90 oranında karaciğerde metabolize edilir. İdrarla, parasetamolün %1-3'ü değişmemiş olarak atılır. %80'i ise biyolojik olarak glukuronid (%55) veya sülfat (%25) bileşikleri olarak atılır (Johnson ve ark., 2005, HSDB, 2001).

Parasetamol kokusuz, hafif beyaz kristalize toz halindedir. Parasetamol metanol, etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünürken suda ve eterde az çözünmektedir.

1.4.3. İbuprofen

İbuprofen propiyonik asit türevi olup güçlü analjezik ve antipiretik özelliklere sahip non-steroidal anti-inflamatuar bir ilaç etken maddesidir. Romatizmal, sırt, baş, diş ağrıları, eklem iltihaplanmaları ve soğuk algınlığı semptomlarını azaltmak için ağrı kesici olarak kullanılır. İbuprofen Avrupa' da yılda yaklaşık 300 ton oranında tüketilmektedir (Fent ve ark., 2005). %99 oranında plazma proteinlerine bağlanan ibuprofen hidroksilasyon, karboksilasyon ve konjugasyon sonucu metabolize olur ve inaktif metabolitler halinde idrarla atılır. İki aktif olmayan metaboliti hidroksi ve

karboksi ibuprofendir (Arriaga ve ark., 2008), İbuprofen büyük oranda karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve dozun % 10'dan daha azı değişmeden idrarla atılır. Oral yoldan alınan dozun yaklaşık %50-60'ı 24 saat içinde idrarla metabolitler halinde atılır (Buser ve ark., 1999).

1.4.4. Naproksen

Naproksen non-steroidal antiinflamatuar bir ilaç olup ağrı kesici ateş düşürücü olarak kullanılır. Vücutta ağrı ve enflamasyona neden olan hormonları azaltarak çalışır. Naproksen, büyük oranda karaciğerde biyotransformasyona uğrar. İlacın tamamına yakını böbrekler yoluyla (% 97,5-99), çok küçük bir kısmı ise dışkı ile atılır. Dozun %10'undan daha azı değişmeden atılır (Boynton ve ark., 1988).

Verilen dozun yaklaşık %95'i Naproksen, 6-O-desmetil naproksen veya konjugatları şeklinde idrarla atılır. Başlıca metaboliti O-desmetil-naproksendir. Biyolojik testler naproksenin kronik toksisitesinin, akut toksisitesinden daha yüksek olduğunu göstermiştir ve fotodegradasyon yan ürünleri kendisinden daha toksiktir (Isıdori ve ark., 2005).

Naproksen kokusuz beyaz kristalize toz halindedir. Naproksen metanol ve etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünürken suda pratik olarak çözünmez. Ayrıca naproksen lipid çözünürdür; pratik anlamda düşük pH (pH 4'ten düşük) seviyesindeki suda çözünmez. pH seviyesi 6 veya daha yüksek olan suda çözünebilir (Isıdori ve ark., 2005).

1.4.5. Sülfametoksazol

Sülfametoksazol, sülfonamit grubuna aittir ve en çok kullanılan antibiyotik maddelerden birisidir. Sülfonamid ilaçlar, insandaki bakteriyel enfeksiyonları önleme ve tedavi amacıyla sistematik olarak kullanılan ilk etkili kimyasal tedavi araçlarıdır. Sülfametoksazol, etki süresi bakımından orta etki süreli sülfonamidler grubuna girer (Goodmann Gilman, 1990). Etki süresine göre, orta etki süreli bir antibiyotik olarak sınıflandırılır.

Özellikle idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere, enfeksiyon tedavi uygulamalarında kullanılır. İlaçlarda sülfametoksazol+trimetoprim karışımı (ko-trimoksazol) halinde kullanımı yaygındır. Her iki ilaç tek başlarına kullanıldığında görülmeyebilecek olan sinerjistik bakterisit etkiye yol açarak birçok gram (+) ve (-) bakterileri etkiler. Trimetoprim-sülfametoksazolün genişçe bir spektrumu vardır. Genel bir kural olarak, trimetoprim-sülfametoksazolün içindeki iki antibakteriyel ilacın maksimum sinerjistik etkinliği, her iki ilaca da duyarlı olan bakteri türleri üzerinde meydana gelir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda yarı ömrü 7-12 saattir. İdrarla atılan kısmının yaklaşık %20 kadarı değişmemiş halde bulunur (Goodmann Gilman, 1990).

1.5. Farmasötik Bileşik Üretim ve Kullanım Oranları

İlaç sanayi, Dünya Sağlık Örgütü'nün ortaya koyduğu kurallara bağlı olarak üretim ve pazarlama dahil olmak üzere her aşama ve süreçte denetim altında faaliyet göstermektedir. Günümüzde Avrupa Birliği ülkelerinde kayıt altına alınmış 100.000 farklı kimyasal madde bulunmaktadır. Bu kimyasal maddelerden üretilen 30.000 ürünün satış miktarı 1 tonun üzerindedir. Bunlardan farmasötik bileşik birleşimleri sucul çevre ortamlarını kirletmeleri nedeniyle artan bir şekilde önem kazanmaya başlamıştır. İnsan ve veteriner ilaçlarının kullanımı oldukça fazladır.

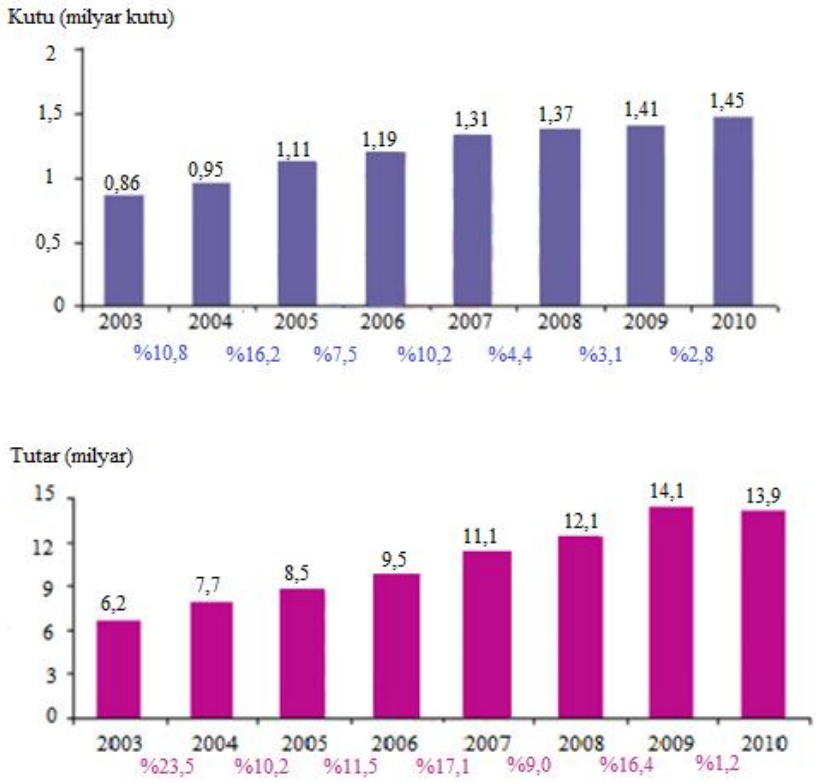
Avrupa birliği ülkelerinde insan ve veteriner ilaç yapımında yaklaşık 4.000 farklı etken madde kullanılmaktadır (Beausse, 2004). Ülkemizde insani tüketim amaçlı ilaçlar üreten 300 kadar firma, ilaç etken maddeleri üreten 9 firma ve veteriner ilaçlari üreten 139 firma pazarda yer almaktadır. Bunlar içinde TMO Bolvadin, Afyon Alkaloidleri Fabrikası ve MSB Ordu İlaç Yapım Fabrikası kamuya; diğer tüm kuruluş ve tesisler özel sektöre aittir. SSK'ya ait ilaç fabrikası 2005 yılında faaliyetini durdurmuştur. Sektörde her bölümün faaliyetini tek olarak yürüten firmalar yanında iki veya üç bölüm faaliyetlerini birlikte yürüten firmalar da yer almaktadır. Türkiye ilaç pazarında, tüm sunuş biçimleriyle 2006 yılı itibari ile (tablet, ampul, şurup v.b.) 6200 adet ilaç mevcuttur. Bu ilaçların yüzde 36'sını ithal ilaçlar, yüzde 64'nü Türkiye'de üretilen ilaçlar oluşturmaktadır (İlaç Sanayi Özel İhtisas

Komisyonu Raporu, 2006). Türkiye ilaç sanayi profili Çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1 Türkiye ilaç sanayi profili (ilaç sanayi özel ihtisas komisyonu raporu, 2006)

		1990	2000	2001	2002	2003	2004
Üretim (Kutu	Milyon Adet	674	1094	952	969	1130	v.y
Hammadde	Ton	9632	4980	4382	3909	3324	v.y
Satışlar	Milyon USD	933	2737	2553	3032	4886	6239
Kişi başına ilaç tüketimi	USD	23	41,6	38	45	60	85
İthalat Toplam	Milyon USD	470,1	1511	1534	1716	2419	2710
Hammadde ithalatı		386,3	828	836	874	1236	1380
Mamul ilaç ithalatı		83,8	683	698	842	1183	1330
İhracat toplam		89,8	140	149	157	246	248
Hammadde ihracatı		23	69	72	78	77	67
Mamul ilaç ihracatı		66,8	71	77	82	85	v.y.
Yatırımlar	Milyon USD	100	68,6	77	82	85	v.y.
İstihdam	Kişi	10578	19300	20840	21549	23175	v.y.

2010 yılında Türkiye reçeteli ilaç pazarı tutar ölçeğinde %1,2 oranında daralarak 13,9 milyar TL' ye (9,2 milyar dolar), kutu ölçeğinde %2,8 oranında büyüyerek 1,45 milyar milyar kutuya ulaşmıştır. 2010 yılı kişi başı ilaç tüketimi ise 133 dolardır (http://www.ieis.org.tr).



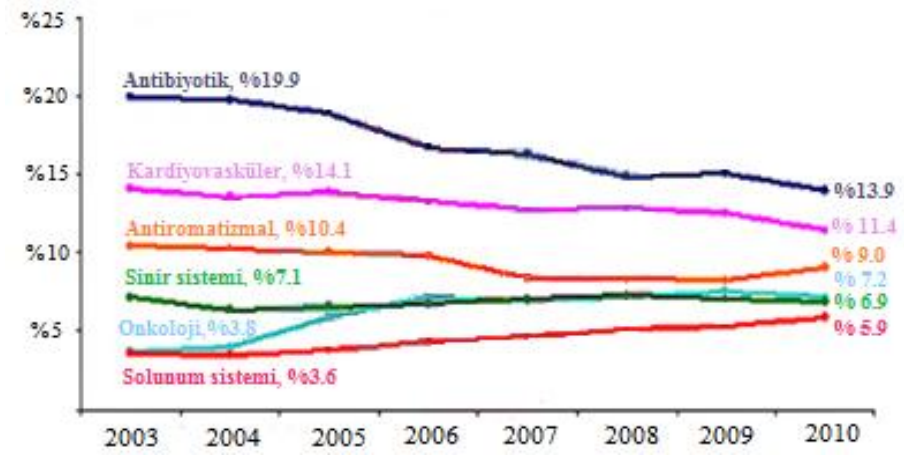
Şekil 1.1. Türkiye'deki reçeteli ilaç pazarı

2010 yılında pazarda bulunan toplam 7.672 ilacın 5.206'sı reçetelendirilebilir ilaçtan oluşmaktadır (http://www.ieis.org.tr). Ülkemizde kurulu ilaç hammaddeleri üretim tesislerinde 96 değişik madde üretilmekte olup bu tesislerin toplam üretim kapasitesi 1.500 ton/yıl dolayındadır. Bu kapasiteyi; 1.000 ton/yıl parasetamol, 76,5 ton/yıl morfin, 22,5 ton/yıl kodein fosfat, 100 ton/yıl antibiyotikler oluşturmaktadır. Çeşitli yıllarda tedavi gruplarına göre ilaç tüketim oranları Çizelge 1.2'de ve Şekil 1.2' de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Tedavi gruplarına göre ilaç tüketim oranları (http://www.ieis.org.tr)

Tedavi Grupları	Pazar Payı %	
	1995	2005
Antibiyotik	22,9	17,8
Romatizma ilaçları	7,8	12,4
Ağrı kesici ilaçlar	14,5	9,5
Soğuk algınlığı ve öksürük ilaçları	8	8,5
Kalp ve damar hastalıkları ilaçları	3,9	7,3
Vitamin, mineral ve kan yapıcı ilaçlar	7	6,1
Sindirim sistemi ilaçları	4,7	5,2
Deri hastalıkları ilaçları	3,5	4,9
Kulak, burun, boğaz ve göz ilaçları	4,1	4,3
Hormonlar	4,1	4
Sinir sistemi ilaçları	2,5	3,4
Diğer	15,2	16,7

Pazarda tutar ölçeğinde, ilk 5 tedavi grubu sıralamasında bir önceki yıla göre bir değişiklik olmamakla birlikte, genel olarak pazardaki büyüme trendi birinci basamak tedavi alanından (antibiyotik v.b) uzmanlık bazlı tedavi alanlarına (solunum sistemi, onkolji v.b) kaymaktadır. Tedavi gruplarına göre pazar payları değerlendirildiğinde, antibiyotiklerin ilk sıradaki yerini koruduğu ancak pazar payının düştüğü gözlenmektedir. Romatizma ilaçları ve kalp-damar hastalıkları ilaçlarının kullanımı artmaya, ağrı kesici ilaçların kullanımı ise düşmeye devam etmektedir.



Şekil 1.2. Tedavi gruplarına göre ilaç tüketim oranları (http://www.ieis.org.tr)

2006 yılında Türkiye toplam ilaç pazarında tüm sunuş biçimleriyle (tablet, ampul, şurup v.b) 6200 adet ürün bulunmaktadır. Bunların 4592'si reçete ile satılan ilaçlardır. Farmasötik bileşikler çok büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde yıllık yüzlerce ton mertebesinde tedavi amaçlı ilaçlar kullanılmaktadır.

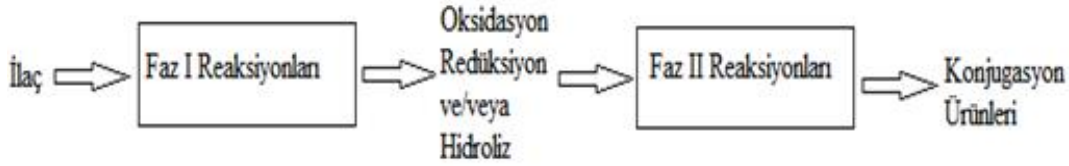
1.6. İlaçların Biyolojik Dönüşümü

İlaç metabolizasyonu (biyotrasformasyon), organizmaya uygulanan ilacın enzimatik sistemlerin etkisiyle metabolik değişikliğe uğraması ve aktif ya da inaktif metabolitler şeklinde vücuttan atılması olayıdır. İlaçların metabolizasyonu iki önemli sonuç doğurur (Lishman ve ark, 2006):

1-İlaç molekülleri böbreklerden daha kolay atılan hidrofilik (suda kolay çözünür) metabolitler şekline dönüşür.

2- Daha düşük aktiviteli metabolitler şekline dönüşürler. Bazen bunun tersi olabilmektedir. Metabolitler de, ilaç etken maddeleri kadar (bazen daha fazla) aktif olabilmektedir.

İlaçların vücuda alınması, etkisini göstermesi, metabolize olması ve vücuttan atılması gibi değişik evreleri vardır. Vücut belirli tepkimeler (Faz I ve Faz II tepkimeleri) aracılığıyla bu molekülleri daha polar, hidrofilik bir hale getirir ve böylece onların vücuttan atılmalarını kolaylaştırır. Bu maddelerin dönüşüm süreçleri karaciğer ve diğer organlarda (böbrek, bağırsak, akciğer, dalak, deri) meydana gelmektedir. Bu evreler Şekil 1.3'de şematik olarak gösterilmiştir (Lishman ve ark., 2006).



Şekil 1.3. Farmasötik bileşiklerin insan organizması tarafından metabolizması

Birçok farmasötik bileşik faz I ve faz II şeklinde metabolize edilip vücuttan atılır. Faz I tepkimeleri ana ilaçta belli dönüşümler gerçekleştirerek hidroliz grubu, sülfit grubu, amino ve karboksil grupları gibi işlevsel grupların ortaya çıkmasını sağlar ve bu yolla ona belli bir polarite kazandırır. Faz 1 reaksiyonları genelde oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz basamaklarından oluşur. Bu metabolik reaksiyonların amacı bu ilaçların vücuttan atılımını hızlandırmaktır. Metabolitler esas etken maddeden daha aktif ve toksik olabilir. Eğer bu safhada kazanılan polarite yeterli değilse, ilaca glukuronik asit, asetik asit, sülfürik asit, veya bir amino asit bağlanarak (ki buna konjugasyon denir) Faz II tepkimeleri gerçekleştirilir. Bu da molekülü yeterli derecede polar yapar (Halling-Sorensen ve ark., 1998).

Bu dönüşümler sırasında oluşan metabolitler genellikle daha hidrofilik olduğundan idrarla kolayca atılırlar ve arıtma tesislerine kadar ulaşırlar. Ancak bu biyotransformasyon ürünleri daha da reaktif metabolitleri üretmek için bir takım reaksiyonlara maruz kalabilir.

Farmasötik maddeler vücutta glukoronidasyon ile inaktif konjuge yapıya geldikleri zaman bu konjuge bağlar *Escherichia Coli* ve bazı bakteriler tarafından üretilen beta-glukoridaz enzimi sayesinde ayrışır; kanalizasyon şebekelerinde ve arıtma tesislerinde glukonorit konjugeleri kolayca parçalanarak esas etken madde ortama verilmiş olur (Baronti ve ark., 2000).

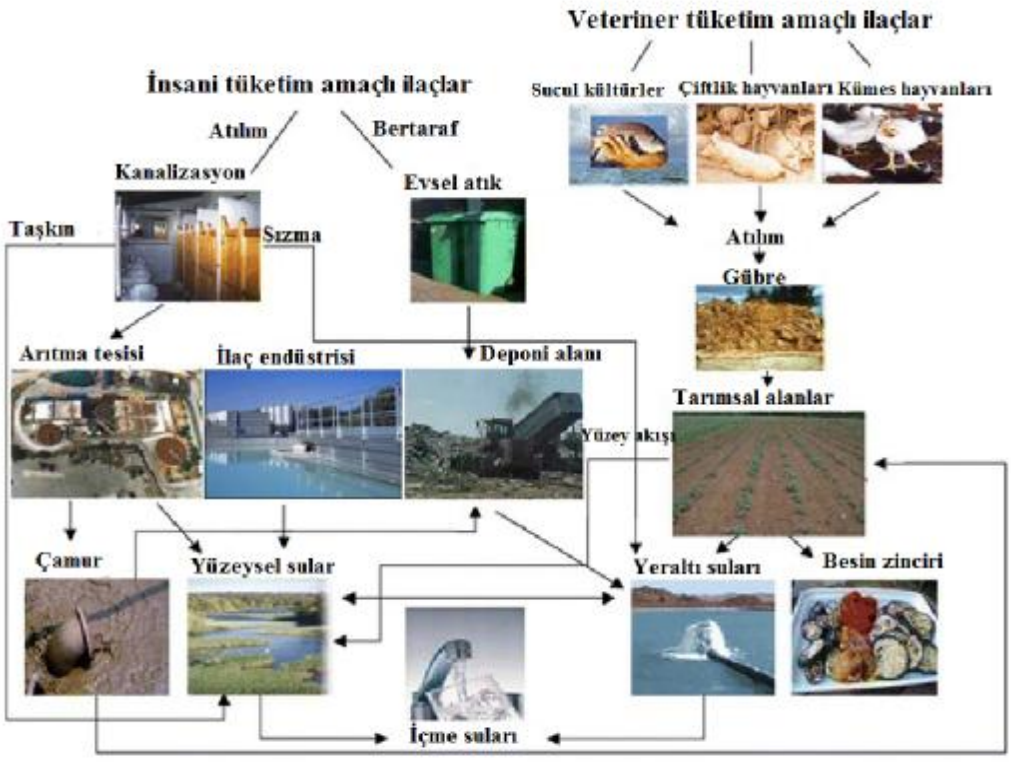
1.7. Çevresel Ortamdaki Farmasötik Bileşiklerin Kaynakları

Bütün dünyada farmasötik bileşiklerin yüksek oranda kullanılmasından dolayı bu bileşiklerin ve metabolitlerinin sucul ortamlarda bulunması beklenmektedir. Doğal sularda farmasötik bileşiklerin başlıca kaynakları (Pereira, 2005):

- Kanalizasyon sistemi alt yapılarından yeraltına sızıntı olması,
- Kullanılmayan ilaçların kanalizasyon sistemlerine atılması,
- Eczaneler ve doktorlar tarafından fazla miktarda insan amaçlı kullanılan ilaçların evsel kanalizasyon sistemlerine bertaraf edilmesi,
- Hastane atıklarının uygunsuz bertarafı,

- Foseptik alanlarının yaygın olması,
- Evsel atıksu arıtma tesisi çıkış sularının yüzeysel sulara deşarj edilmesi,
- Arıtma çamurlarının arazilere uygulanması,
- Evcil hayvan besiciliğinde kullanılan ilaçların ve dolayısıyla ilaçlı gübrelerin tarımsal alanlardan çevreye yayılması,
- Kişisel bakım ürünleri ve diğer farmasötik bileşiklerin yıkanma ve yüzme gibi faaliyetlerle çevresel ortamlara yayılması,
- Kaçak ilaç laboratuarları ve yasadışı uyuşturucu kullanımı ile endüstriyel üretimden kaynaklanan deşarjlar,
- Düzensiz depolama sonucu oluşan sızıntılar,
- Su ürünleri yetiştiriciliğinden kaynaklanan söz konusu bileşiklerin çevresel ortamlara yayılması,

şeklinde özetlenebilir.



Şekil 1.4. İlaç aktif maddelerinin kaynakları ve çevrede dağılım yolları (Mohamad, 2010)

1.7.1. Farmasötik Bileşiklerin Sucul Ortamda Bulunuşu

Bir ilacın çevreye girebilme potansiyeli üretim miktarına, insandaki farmokinetik davranışlarına ve çevrede biyolojik olarak parçalanma hızına bağlıdır (Metcalfe ve ark., 2003). Bazı farmasötik bileşikler insan vücudunda tamamen metabolize olmadan %30 ila %90 oranında atılarak orijinal bileşik şeklinde atıksu arıtma tesislerine ulaşabilir. Mevcut atıksu arıtma tesisleri giriş atıksuyundaki çok düşük miktardaki (nanogram veya mikrogram seviyesinde) farmasötik bileşiklerin giderilmesi için tasarlanmamıştır. Düşük konsantrasyonlardaki farmasötik bileşiklerin giderimi için arıtma tesisi dizaynında karşılaşılan zorluklardan biri bu kimyasalların çok farklı kimyasal yapılara sahip olmalarıdır (Petrovic ve ark., 2003).

Kanada'da 14 atıksu arıtma tesisinde yapılan araştırmada salisilik asit, ibuprofen, naproksen, bezafibrat, gemfibrozil ve karbamazepin atıksu arıtma tesisi çıkış sularında 60 µg/L konsantrasyonunda tespit edilmiştir (Metcalf ve ark., 2003)

Amerika'da 139 nehir ve akarsularda yapılan kapsamlı bir çalışmada 95 organik kirletici tespit edilmiştir (Kolpin ve ark., 2002). Bu çalışmada Kodein ve gemfibrozil gibi reçeteyle satılan ilaçlar sırasıyla 1 µg/L ve 0,79 µg/L konsantrasyonlarında; parasetamol, kafein ve ibuprofen gibi reçetesiz olarak satılan ilaçlar sırasıyla 10 µg/L, 6 µg/L ve 1 µg/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. Almanya' daki atıksu arıtma tesisi çıkış sularının deşarj edildiği nehir sularında 960 ng/L konsantrasyonunda diklofenak, klofibrik asit ve ibuprofen tespit edilmiştir (Heberer ve ark., 1998).

Sülfametaksazol ve trimethoprim Amerika' daki yüzeysel sularda sık olarak tespit edilen diğer farmasötik bileşiklerdir (Kolpin ve ark., 2002). Sülfametaksazol aynı zamanda Almanya'da yüzeysel sularda 0,030-0,085 µg/L aralığında tespit edilmiştir, ve yeraltı sularında 1 µg/L olarak tespit edilen birkaç farmasötik bileşikten biridir (Sacher ve ark., 2001, Clara ve ark., 2004). Sülfametaksazolün atıksu arıtma tesislerindeki giderme verimi tesisteki arıtma metoduna bağlı olarak % 50-60 arasındadır (Carballa ve ark., 2004). Çeşitli araştırmacılar tarafından atıksular, yüzeysel sular ve yeraltısuyunda ağrı kesicilerin/ateş düşürücülerin ve antibiyotik ilaçların bulunuşları Çizelge 1.3'de verilmiştir.

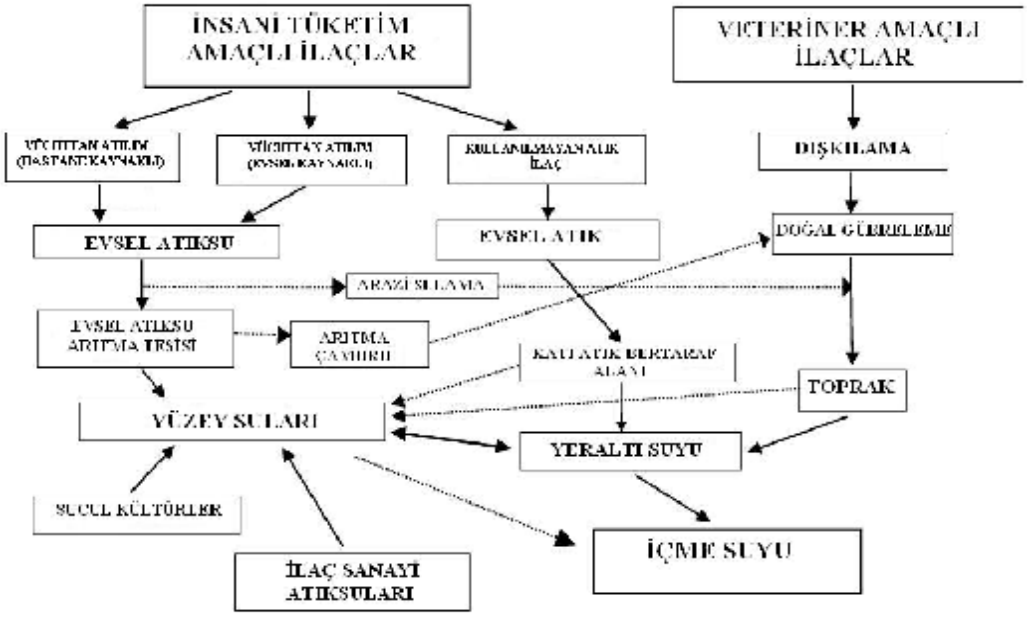
Çizelge 1.3. Non-Steroidal anti-inflamatuar, analjezik ve antibiyotik ilaçların çevrede bulunuşları

Madde	Miktar	Bulunduğu yer	Referans
Asetaminofen	10 µg/L	EAAT* çıkış	Kolpin ve ark., 2002
	6 µg/L	EAAT çıkış	Daughton ve Ternes, 1999
Diklofenak	Ort. 3,02 µg/L	EAAT giriş	Heberer ve ark., 2001
	max. 4,7 µg/L	EAAT çıkış	Heberer, 2002
	0,81 µg/L	Arıtma çıkışı	Ternes, 1998
	max. 7,1 µg/L	EAAT giriş	Scheytt ve ark., 2005
İbuprofen	0,87 – 85 µg/L	Kanalizasyon çıkış	Farre ve ark., 2001
	max. 3,4 µg/L	Çıkış suyu	Daughton ve Ternes, 1999
	max. 0,53 µg/L	Yüzeysel su	Halling-Sorensen ve ark.,
	max. 200 ng/L	EAAT çıkış	1998
	0,1 µg/L	Nehir suyu	Scheytt ve ark., 2005
	90,6 – 92,4 ng/L	Nehir suyu	Heberer, 2002
	medyan 121,2 ng/L	Lambro Nehri	Zuccato ve ark., 2000
Naproksen	max. 0,52 µg/L	Çıkış suyu	Daughton ve Ternes, 1999
	max. 0,39 µg/L	Yüzeysel su	Heberer, 2002
	0,44 µg/L	EAAT giriş	
	0,08 µg/L	EAAT çıkış	
Asetilsalisilik asit (ASA)	0,22 µg/L	Kanalizasyon çıkışı	Ternes, 1998
	max. 1,5 µg/L	Arıtma tesisi çıkışı	Daughton ve Ternes, 1999
Sülfametoksazol	— 410 ng/L	Yeraltısuyu	Sacherer ve ark., 2001
	~ 1 µg/L	Nehir suyu	Halling -Sorensen ve
	max. 2 µg/L	EAAT çıkış	ark.,1998
	max. 0,48 µg/L	Yüzeysel su	Hirsch ve ark., 1999
	max. 0,47 µg/L	Yeraltı suyu	
	127,2 ng/L	Hastane atıksuyu arıtma tesisi çıkışı	Zuccato ve ark., 2005
Eritromisin	max. 6 µg/L	EAAT çıkış	Hirsch ve ark., 1999
	0,7 – 17,4 ng/L	Nehir suyu	Zuccato ve ark., 2000
Trimetoprim	max. 0,66 µg/L	EAAT çıkış	Hirsch ve ark., 1999

*EAAT = Evsel Atıksu Arıtma Tesisi

Farmasötik bileşiklerin sucul ortamlara geçişindeki en yaygın yol insani tüketim neticesinde vücut tarafından kanalizasyon sistemine atılması buradan atıksu arıtma tesislerine ve neticede yüzey sularına ulaşmasıdır. Farmasötik bileşiklerin vücuttan atılması neticesinde bu kimyasal maddeler veya onların vücut içerisinde oluşan metabolit ürünleri idrar ve dışkı yoluyla alıcı su ortamlarına karışabilmektedir. Farmasötik bileşikler bu yüzden toprakta, yüzey sularda, dip çamurlarında, evsel atıksularda, arıtma çamurlarında ve yeraltı sularında bulunmaktadır (Halling-Sorensen ve ark., 1998).

Farmasötik bileşiklerin insani amaçlı tüketimi, dışarı atılımı, arıtma tesisine ulaşması, yüzeysel sulara ve sonra sızma yoluyla yeraltı sularına geçerek içme sularına tekrar dönmesi şeklinde bir döngü gerçekleşir. Şekil 1.5 bu döngüyü göstermektedir (Heberer, 2002).



Şekil 1.5. Farmasötik bileşiklerin çevrede bulunuşu ve muhtemel taşınım yolları (Heberer, 2002)

Farmasötik bileşikler, atıksu arıtma tesisi çıkış sularının alıcı ortama verilmesi, hayvan gübrelerinin araziye uygulanması ve deponi alanlarındaki atıklardan sızıntı yoluyla çevresel ortamlara ulaşmaktadır. Genel ifadeyle, ilaçlar tıbbi veya veteriner kullanım için hasta tarafından tamamen metabolize edilecek

şekilde tasarlanmamıştır, bu ilaçların bir kısmı boşaltım yoluyla atılır ve kanalizasyon sistemlerine geçer. Bu bileşikler arıtma tesislerinde giderime uğramazlarsa atıksuların deşarj edilmesi sonucu alıcı ortamlara ulaşırlar. Buna ilaveten bazı ilaçlar (süresi dolmuş ilaçlar) doğrudan evsel atık olarak ya da tuvalet/lavabolardan dökülerek atılırlar. (Bound ve Voulvoulis, 2005).

1.7.2. Farmasötik Bileşiklerin Sucul Ortamlara Transferi

İnsani ve veteriner amaçlı kullanılan farmasötik bileşiklerin çevreye taşınımları birçok yolla sağlanır, fakat temel olarak atıksu arıtma tesisi deşarjları veya arıtma çamurları ve hayvansal gübrenin araziye uygulanması şeklinde gerçekleşir. Atıksu arıtma tesislerinde farmasötik bileşiklerin bazıları arıtma sırasında giderilmelerine karşın, giderim verimleri tesisten tesise farklılık göstermektedir (Hirsch ve ark., 1999, Carballa ve ark., 2004).

Farmasötik kalıntıları içeren atıksuların arazilerde sulama amaçlı kullanılması neticesinde farmasötik kalıntıların yeraltı suyuna transferi söz konusudur. Birleşmiş milletlerde çorak alanların verimli hale getirilmesinde evsel atıksuların kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve bunun neticesinde yeraltı sularının kirlenme riski doğmaktadır (Loraine ve Pettigrove, 2006, Toze, 2006, Daughton, 2004). Atıksu ile sulanan topraklardan alınan toprak numunelerinde farmasötik kalıntılar tespit edilmiştir. Karbamazepin ve eritromisin gibi bazı farmasötik bileşikler toprakta altı aydan daha uzun sürelerde dirençli olarak kalabilmektedir. (Kinney ve ark., 2006).

Kullanılmayan farmasötik bileşiklerin uygun olmayan bertarafları çevresel ortamların farmasötik bileşiklerle kirlenmesine önemli derecede katkıda bulunur. Uygunsuz bertaraftan kasıt kullanılmayan ilaçların tuvaletlere dökülmesi veya direk çöplere atılmasıdır. Dermal olarak kullanılan bazı farmasötik bileşikler ise yıkanma ve yüzme gibi bazı faaliyetler sonucunda sucul ortamlara geçebilmektedir (Daughton ve Ternes, 1999).

Veteriner ilaçların kaynaklarını tarımsal alanlar, sucul canlılar ve evcil hayvanlardaki uygulamalar oluşturmaktadır. Veteriner amaçlı kullanılan farmasötik bileşikler, hayvansal gübrelerin tarımsal alanlara uygulanması sonucu sızıntı yoluyla

sucul ortamlara ulaşır. Ayrıca hayvansal gübrelerin doğrudan sucul kültürlere (balık çiftlikleri) uygulanmasıyla da sucul ortamlarda ilaç kirliliği oluşur. Farmasötik bileşikler, evsel atıksu arıtma tesislerinin alıcı ortamlara deşarjı, ilaç fabrikaların deşarj suları, hayvan çiftlikleri sızıntıları, tarımsal aktivitelerden kaynaklanan deşarjlar, deponi alanlarından gelen sızıntı suları ve farmasötik bileşik içeren hayvan gübresi kaynaklı kompost sızıntıları gibi yollarla çevreye ulaşır (Morse ve Jackson, 2003). Bunların içinde en önemlisi atıksu arıtma tesisleri olduğundan çalışmaların çoğunda atıksu arıtma tesislerinde farmasötik bileşiklerin giderimi üzerinde durulmuştur.

1.7.3. Farmasötik Bileşiklerin Atıksu Arıtma Tesislerindeki ve Sucul Ortamlardaki Davranışları

Atıksu arıtma prosesleri genellikle farklı biyolojik, fiziksel ve kimyasal proseslerin uygulandığı birincil, ikincil ve bazen ileri arıtma aşamalarından oluşur. Birincil arıtımda atıksudaki katı maddeleri gidermek için genellikle ızgaradan geçirme ve yerçekimi etkisiyle çökeltme gibi fiziksel işlemler uygulanır. İkincil arıtmada organik maddeleri ve diğer nutrientleri biyolojik olarak parçalamak için mikroorganizmalar kullanılır. Bazı atıksu arıtma tesislerinde çıkış sularına deşarj edilmeden önce klorlama veya ultraviyole (UV) ışınları ile dezenfeksiyon uygulanır. Ayrıca azot, fosfor ve diğer kirleticiler veya partikülleri gidermek için ileri arıtım prosesleri uygulanır (Grady ve ark., 1999).

Farmasötik maddeler mide asidinde hidroliz olmaya karşı ve aynı zamanda enzim yapılarına da karşı dirençli bir formda tasarlanırlar. Bu durum farmasötik bileşiklerin tiplerine bağlı olarak biyolojik parçalanmaya karşı direnci de oluşturur.

Genel olarak ksenobiyotiklerin atıksu artımında üç tip davranış sergileme olasılıkları vardır;

- Madde tamamen CO_2 ve suya mineralize olur
- Madde lipofiliktir kolayca parçalanmaz ve maddenin bir kısmı çamura transfer olur

- Madde esas lipofilik formdan daha hidrofilik formlara metabolize olur fakat halen dirençlidir ve atıksu arıtma tesisi çıkışına transfer olur (Halling-Sorensen ve ark., 1998).

Çoğu durumda farmasötik bileşiklerin giderilmesi ve önemli seviyede çevreye girişinin önlenmesi için atıksu arıtma tesisleri ilk arıtma seçeneği olarak gösterilmektedir. İngiltere'de bazı atıksu arıtma tesis çıkışlarında düşük seviyelerde de olsa 17β-estradiyol, estron, ve sentetik östrojen (17α-etinilestradiyol) tespit edilmiştir. Atıksuların deşarj edildiği nehir sularına maruz bırakılan alabalıkların üreme sistemlerinde olumsuzluklar tespit edilmiştir (Hemming ve ark., 2001).

Penisilin gibi bazı antibiyotiklerin pek çok atıksu arıtma tesisinde parçalanabildiği görülmektedir. Penisilin kimyasal olarak kararsız bir p-lactam halkasına sahiptir ve hidrolize yatkınlıkları fazla olduğundan dolayı giderilebilmektedir (Christian ve ark., 2003). Pek çok farmasötik bileşiğin arıtma tesislerindeki gideriminin yetersiz olmasının nedeni bu arıtma tesislerinin bu tür bileşiklerin arıtılması için dizayn edilmemiş olması ile açıklanmaktadır (Kolpin ve ark., 2002).

Atıksu arıtma tesislerinde tam olarak giderilemeyen pek çok farmasötik bileşik vardır. Avrupa'da atıksu arıtma tesisi çıkış sularında karbamazepin, klofibrik asit, ibuprofen, gemfibrozil, naproksen, triclosan, diklofenak ve kafein tespit edilmiştir (Heberer, 2002, Singer ve ark., 2002). Yapılan çalışmalarda naproksen, diklofenak, klofibrik asit gibi farmasötik bileşiklerin arıtma proseslerinde kısmen giderildiği (%20-95) fakat karbamazepinin giderilmediği sonucuna varılmıştır (Kreuzinger ve ark., 2004).

1.7.4. Farmasötik Bileşiklerin Çevrede Akibeti ve Etkileri

İnsan amaçlı tüketilen farmasötik bileşiklerin çevresel ortamlara ulaşmasının en temel yolu kanalizasyon sistemleri ve atıksu arıtma tesisi çıkış sularıdır. Her farmasötik bileşik % 0-99 arasında değişen giderim verimlerine sahiptir. Farmasötik bileşiklerin vücut tarafından metabolize edilmesi farmasötik bileşik türüne göre

değişiklik göstermektedir. Örneğin karbamazepin %97 metabolize olurken bir antibiyotik olan amoksilin %80-90 arasında vücuttan ana formda atılmaktadır (Bound ve Voulvoulis, 2005). Farmasötik maddeler vücutta glukuronidasyon ile inaktif konjuge yapıya geldikleri zaman bu konjuge bağlar kanalizasyon ve arıtma tesislerinde kolayca parçalanabilir ve aktif olan ana madde ortama bırakılır (Ternes, 2001, Baronti ve ark., 2000).

Farmasötik bileşikler kompleks kimyasal yapılarından dolayı atıksu arıtma tesislerinde tam olarak giderilemezler ve sürekli olarak atıksu arıtma tesisi çıkış sularının deşarjı ile alıcı ortamlara verilirler. Yapılan son araştırmalarda 80'den fazla farmasötik olarak aktif madde ve bunların metabolitleri Amerika'da çeşitli sucul ortamlarda ve içme sularında tespit edilmiştir (Halling-Sorensen ve ark., 1998, Kinney ve ark., 2006, Kolpin ve ark., 2002).

1.8. Farmasötik Bileşiklerin Ekotoksikolojik Etkileri

Farmasötik bileşikler insan tedavi amaçlı ve veteriner amaçlı ilaçlarda yaygın ve giderek artan bir şekilde kullanılmakta ve acil müdahale edilmesi gereken çevresel kirleticiler içerisinde bir sınıf oluşturmaktadır. Bu kimyasallar özgün amaçlarla üretildiğinden ve birçoğu vücutta direnç gösterdiğinden özellikle sucul flora ve faunada potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (Ternes, 1998, 2001, Kolpin ve ark., 2002, Kümmerer ve ark., 2004).

Analitik teknikler ve metod geliştirmenin ilerlemesiyle daha düşük tespit limitlerine ulaşmak, farmasötik bileşikler ve metabolitleri gibi yeni kirleticilerin keşfedilmesine neden olmuştur. Bu bileşiklere karasal ve sucul ortamlarda, arıtma çamurlarının uygulandığı tarımsal araziler ve atıksu arıtma tesisinin yakınındaki çevrelerde yaygın olarak rastlanmıştır (Kinney ve ark., 2006). Atıksu arıtma tesislerinde bu bileşiklerin yetersiz giderilmesi çevrede ve yüzeysel sularda bulunmasına yol açar. Atıksu arıtma tesisi ve içme suyu arıtma tesisi teknolojilerindeki ilerlemeler bu bileşiklerin sucul ortam, karasal ortam ve içme sularında salınımını azaltmak için denetim altındadır.

Bu bileşikler biyolojik olarak aktif olacak şekilde tasarlandığı için, hedefte olmayan türlerde oluşturacağı olumsuz etkilerden dolayı ekolojik endişelere neden olmaktadır. Organizmaların bu farmasötik bileşiklerin bazılarına maruz kalması sonucunda endokrin sistemini bozarak sucul organizmalarda davranış değişikliği ve üreme sistemlerinin bozulmasına neden olmaktadır (Sumpter ve Johnson, 2005).

Çevrede düşük konsantrasyonlarda bulunan bu farmasötik bileşiklerin sürekli olarak çevresel ortamlara girmesi sonucu çok fazla kronik etkilere neden olurlar. Bu etkilerin neden olacağı sonuçları görmek için uzun zamana ihtiyaç olduğundan dolayı bu etkileri tahmin etmek çok zordur. Özellikle endokrin sistemi bozucu kimyasallar çok düşük konsantrasyonlarda bile organizmaların fonksiyonlarını olumsuz etkiler.

Endokrin sistemi bozucu bileşikler (örneğin, dietilstilbestrol ve 17-α etinilestradiyol) organizmanın belirli reseptörlerinde bir hormonun etkisini engelleyerek veya şaşırtarak doğal bir hormon gibi davranırlar ve büyük ekolojik etkilere neden olurlar. Suda 17 ng/L dozunda bulunan 17-α etinilestradiyol olgun erkek alabalıklarda %50 oranında testis gelişimini ve büyümesini geciktirebilir (Tyler ve ark., 1998). Zebra balığı atıksuda yaygın olarak bulunan estradiyollerden biri olan etinilestradiyole maruz kaldığında kontrol grubundaki diğer balıklarla karşılaştırıldığında bir erkek cinsiyet hormonu olan 11-ketotestosteron hormonunu daha az ürettiği görülmüştür (Coe ve ark., 2008). Organizmalarda biyolojik olarak birikim yapan farmasötik bileşiklerde vardır. Yapılan bir çalışmada antidepresan fluoksetin ve metaboliti norfluoksetinin bir balık üzerinde biyoakümülasyonu gösterilmiştir. Fakat bu bileşiklerin toksisite çalışmaları yapılmamıştır (Paterson ve Metcalfe, 2008). Bununla birlikte fluoksetinin beslenme hızında değişikliğe ve seratonin seviyesindeki azalmaya neden olması ile birlikte davranışsal değişikliklere de neden olduğu bildirilmiştir (Gaworecki ve Klaine, 2008).

Atıksu arıtma tesisi çıkış sularının deşarj edildiği alıcı ortamda bulunan farmasötik bileşiklerin hedefte olmayan sucul organizmalar üzerindeki etkileri çok önemlidir. Örneğin atıksulardaki antibiyotiklerin dirençli patojenlerin gelişimine neden olacağı bildirilmiştir (Daughton ve ark., 2001). Antibiyotikler ile ilgili elde edilen veriler belirli bir organizma türünü hedeflediğinden dolayı diğer tedavi amaçlı

kullanılan ilaçlardan daha yaygındır. Pek çok antibiyotiğin çevrede akut veya kronik toksisite oluşturması ve patojenler bakterilerde antibiyotik direncini geliştirmesi nedeniyle insan sağlığı için potansiyel tehlike oluşturduğu bildirilmiştir. Örneğin levofloksasin ve klaritromisin kabuklu hayvanlarda kronik toksisite, mikroalglerde ise yüksek toksisite göstermiştir (Yamashita ve ark., 2006).

Çizelge 1.4'de bazı farmasötik bileşiklerin bazı test organizmaları üzerindeki ekotoksikolojik etkileri verilmiştir.

Çizelge 1.4. Bazı farmasötik bileşiklerin ekotoksikolojik özellikleri

İlaç Sınıfı	İlaç	Test Organizmaları	Toksisite	Referans
Ağrıkesiler	Parasetamol	Vibrio fisheri (B)	EC50= 567mg/L (15 dak)	Kim ve ark, 2007
		Daphnia magna (K)	EC50= 30 mg/L (48 sa)	Kim ve ark, 2007
		B.rerio (F)	LC50=378 mg/L	Henschel ve ark,1997
		Daphnia magna (K)	EC50=41-136 mg/L	Lilius ve ark., 1994
		Scenedesmus sub-picatus (A)	EC50= 134 mg/L (72 sa)	Henschel ve ark, 1997
	İbuprofen	D.subspicatus (A)	EC50 = 72 mg/L	Cleuvers, 2003
		Daphnia magna (K)	EC50 = 10-100 mg/L (48 sa)	Heckamann ve ark,2007
		Staphylococcus aureus (B) Vibrio fisheri (B)	EC50 = 12,3 (5 dak)	Elvers ve Wright, 1995
			EC50 = 9,1-11,5 (48 sa)	Knoll, 1995
		Daphnia magna (K)	NOEC= 3 mg/L (48 sa)	Halling-Sorensen ve ark., 1998
		Leponismacrochirus (F)	LC50 = 173 mg/L (96 sa)	Halling-Sorensen ve ark., 1998
			NOEC = 10 mg/L	
	Diklofenak	Daphnia magna (K)	EC50 = 68 mg/L (48 sa)	Cleuvers, 2003
		D.subspicatus (A)	EC50 = 72 mg/L	Cleuvers, 2003
		Onchorynchus mykiss (F)	NOEC= 5µg/L(28 gün)	
		Vibrio fisheri (B)	EC50 = 11,455µg/L (30 dak)	
	Naproksen	Daphnia magna (K)	EC50 = 140 mg/L (24 sa)	Kümmerer, 2001
		D.subspicatus (A)	EC50= 625 mg/L	Cleuvers, 2003
		Leponis macrochirus (F)	LC50 = 560 mg/L	Kümmerer, 2001
		Onchorynchus mykiss (F)	LC50 = 690 mg/L	Kümmerer, 2001
Antibiyotik	Sülfametaksazol	P.subspicatus (A)	EC50 (72 sa)=0.52 mg/L	Kim ve ark, 2007
		Daphnia magna (K)	EC50 (48 saat)=189,2 mg/L	Kim ve ark, 2007
		Vibrio fisheri (B)	EC50 (15 min)=23,3 mg/L	Isidori ve ark, 2005

A=Algler, B=Bakteriler, K= Yengeçler, F= Balıklar, EC= Etki konsantrasyonu, LC= Öldürücü konsantrasyon, NOEC= Saptanamayan etki konsantrasyonunu ifade etmektedir.

Diklofenak, anti-inflamatuar ve analjezikler içinde en fazla kronik toksisiteye sahip bir kimyasaldır (Fent ve ark., 2006). Genellikle akarsu biyofilmlerini oluşturan mikroorganizmalar için yaklaşık 100 µg/L konsantrasyonları inhibisyona neden olmaktadır (Paje ve ark., 2002). Çiftlik hayvanlarının leşleri ile beslenen kuşlarda meydana gelen kısa süreli ölüm nedenlerinin çiftlik hayvanlarında ağrı kesici olarak kullanılan diklofenaktan ileri geldiği bildirilmiştir (Stülten ve ark., 2008). Diklofenak sodyumun düşük konsantrasyonlarında bile bazı zararlı etkileri gözlemlenmiştir. Örneğin balıklar için gözlenen en düşük etki konsantrasyonu (LOEC) 1 µg/L olarak belirlenmiştir (Triebskorn ve ark., 2004).

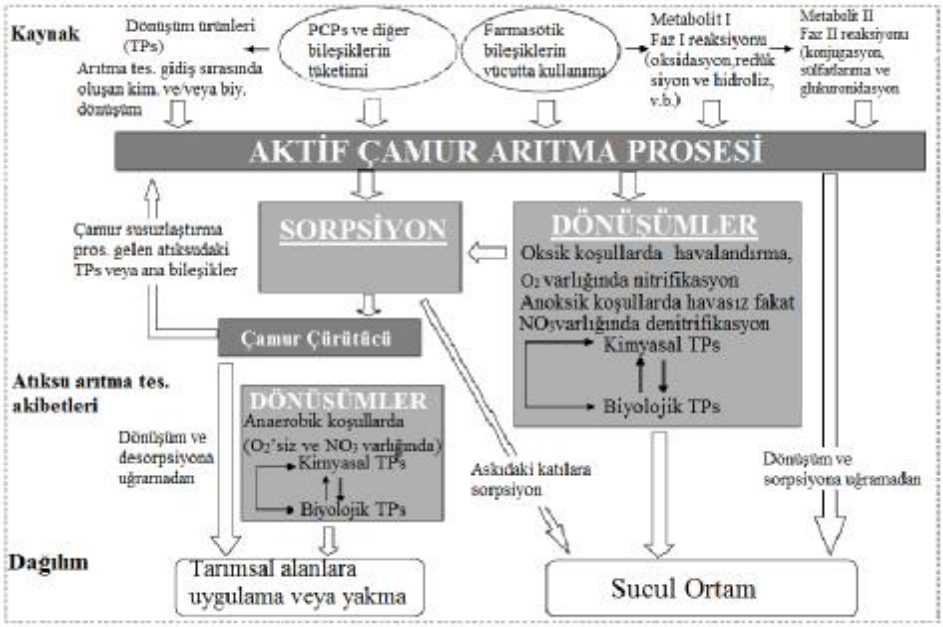
Sucul ortamlardaki ilaç kalıntılarına yeterince hassasiyetin gösterilmemesinin nedeni sularda çok düşük konsantrasyonlarda bulunmasıdır. Bundan dolayı akut değil uzun vadeli kronik etkiler araştırılmalı ve ön plana çıkarılmalıdır. Sıradan bir insanın günde 2 litre su içtiği farz edilirse kalıntı şeklinde alınması mümkün olan ilaç miktarları tedavi amaçlı alınan miktarların çok altında kalmaktadır. Ancak bu kalıntı miktarlarının sürekli alınması ayrıca bir ilaç kokteyli şeklinde alınması da önem arz etmektedir. Burada etken maddelerin birbirleriyle sinerjistik etki sergilemesi söz konusu olabilmektedir. Ayrıca bu durum yetişkinlerin yanında bebek ve çocuklarda daha büyük önem arz etmektedir Gelişmiş ülkelerde yavaş yavaş bu konu ile yönetmelikler düzenlenmeye başlanmıştır. Türkiye de bu konu ile yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Özellikle bölgesel olarak kalıntı ilaçların konsantrasyon tayini araştırması yapılıp ülkemizdeki mevcut durum bilim insanları tarafından ortaya konulmalıdır. Ortaya konulan bilgiler çerçevesinde gerekli düzenlemelerin yapılması için adımlar atılmaya başlanmalıdır.

1.9. Atıksu Arıtma Tesislerinde Farmasötik Bileşiklerin Giderim Yöntemleri

Günümüzde atıksu arıtımında fiziksel, kimyasal ve biyolojik arıtım yöntemleri uygulanmaktadır. Farmasötik bileşiklerin büyük çoğunluğu organik madde, azot, fosfor gibi nutrientlerin giderimi üzerine projelendirilmiş konvansiyonel atıksu arıtma prosesleri ile etkin olarak giderilmemekte ve olumsuz etkiler yapacak konsantrasyonlarda sucul ortamlara deşarj edilmektedirler. Gelişmiş

ülkelerde kullanılan farmasötik bileşiklerin arıtılması amacıyla ileri arıtma teknolojileri kullanılmaktadır. Bunlar ozonlama, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi yüksek basınçlı membran sistemleri, fiziksel kimyasal prosesler ve adsorpsiyondur. Ancak yapılan bazı değerlendirmeler, biyolojik arıtma ünitelerinde arıtılmayan bu maddeleri giderebilmek için başvurulan söz konu ileri arıtım yöntemlerinin çoğu zaman sorunu tam olarak çözemediğini ve hatta bunun yerine başka sorunları ürettiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle hali hazırda tüm dünyada yaygın olarak kullanılan mevcut biyolojik arıtma yöntemlerinin optimizasyonu, farklı işletim koşullarında çalıştırılmaları veya farklı biyolojik arıtma kombinasyonlarının denenmesi, arıtma maliyetini artırmadan mevcut sorunun çözümü açısından incelenmeye değer bir konudur. Ancak hali hazırda bu alanda yapılmış detaylı çalışmalar bulunmamaktadır.

Çok düşük seviyelerde (ng/L veya µg/L) farmasötik madde içeren atıksular arıtma tesisi çıkış sularının alıcı ortamlara deşarj edilmesi ile yüzeysel sulara kadar ulaşırlar. Yüzeysel su ortamında farmasötik maddelerin giderilmesinde fotodegredasyon, biyolojik parçalanma ve sedimentlere sorpsiyon gibi giderim mekanizmaları etkili olmaktadır. Örneğin yüzeysel sulardaki fotolitik parçalanmadan dolayı diklofenak konsantrasyonları önemli ölçüde azalmıştır. Ancak yüzeysel sulardaki farmasötik bileşiklerin giderimi gerçekleşirken pek çok farmasötik madde giderilmeye karşı direnç gösterir (Buser ve ark., 1998).



Şekil 1.6 Konvansiyonel atıksu arıtma sistemlerinde ilaç aktif maddelerinin giderim mekanizmaları (Wick, 2010)

Atıksuda bulunan farmasötik bileşiklerin bazı giderim mekanizmaları askıda katılara sorpsiyon, aerobik ve anaerobik biyolojik parçalanma, kimyasal (abiyotik) parçalanma (örneğin hidroliz), buharlaşma (uçuculuk) ve fotolitik bozunmadır (Metcalf ve Eddy, 2003). Katı maddelerin üzerine tutunan bileşiklerin toprak erozyonu, deponi alanlarında biriktirme veya arazi uygulanması yoluyla çevreye tekrar ulaşma riskleri vardır (Jones ve ark., 2005).

Uçuculuk (havalandırma ile) veya fotodegredasyon (güneş ışığı ile) gibi diğer giderim mekanizmaları ihmal edilebilir seviyelerdedir veya hiç gerçekleşmemektedir (Joss ve ark., 2006). Pek çok farmasötik bileşik düşük Henry sabitine sahip büyük moleküllerdir. Bu nedenle uçucuculuk giderim mekanizması olarak önemsiz kabul edilmiştir (Maurin ve Taylor 2000, Poiger ve ark., 2003).

Arıtma tesislerinde farmasötik maddelerin giderilmesi arıtma tesisinin işletme şartlarına bağlı olarak değişmektedir. Konvansiyonel aktif çamur tesislerinde çamur yaşının artırılması mikrobiyal olarak parçalanabilen bezafibrat gibi bazı farmasötik bileşiklerin gideriminde artış sağlarken karbamazepin gibi mikrobiyal parçalanmaya karşı dirençli olan farmasötik bileşiklerde etkili olmamaktadır (Clara ve ark., 2005).

Farmasötik bileşiklerin atıksu arıtma tesislerinde gideriminin artırılması için arıtma tesisinin biyolojik arıtımında katı alıkonma süresinin artırılması gibi modifikasyonlar önerilmiştir. Böylece ksenobiyotik bileşikleri parçalayabilen daha çok tür içeren biyolojik topluluklar sağlanır (Oppenheimer ve ark., 2007). Ancak bazı çalışmalarda test edilen ilaçların katı alıkonma süresinin arttırılmasıyla tüm ilaçlar için önemli bir giderim artışı sağlanmadığı bildirilmiştir. (Clara ve ark., 2005a).

Katı alıkonma süresi (KAS) veya çamur yaşı (mikroorganizmaların reaktörde kaldığı süre) atıksu arıtma tesislerinin dizaynında kullanılan önemli bir parametredir. KAS mikroorganizmaların büyüme hızıyla yakından ilgilidir. Bu süre zarfında organizmalar sistemde üreyerek çoğalırlar. Buna göre yüksek katı alıkonma süreleri sistemde daha çok bakterinin bulunmasını sağlayacağından bakteri populasyonunun artmasına neden olacaktır (Clara ve ark., 2005). Bazı farmasötik bileşiklerin giriş atıksularındaki konsantrasyonları ve giderim verimleri Çizelge 1.5' de gösterilmiştir.

Bu bileşiklerin akibetleri fizikokimyasal özelliklerinin yanı sıra (kimyasal yapı, suda çözünürlük, oktanol/su ayrılma katsayısı, Henry kanunu sabiti v.b) atıksu arıtma tesisinin işletme şartlarına bağlıdır.

Çizelge 1.5. Atıksu arıtma tesislerinde bazı farmasötik bileşiklerin konsantrasyonları ve giderim verimleri

Bileşik	Giriş kons. (µg/L)	Çıkış kons. (µg/L)	Maksimum giderim verimi (%)	Referans
Analjezik ve anti-inflamatuarlar				
Asetilsalisilik asit	3,2	0,6	81	Ternes ve ark.,1999
Diklofenak	3,0	2,5	17	Heberer, 2002
	0,33–0,49	n.r.	69	Ternes, 1998
	1,3	n.r.	75(10–75)	Andreozzi ve ark., 2003
	0,47–1,9	n.r.	53–74	Strenn ve ark., 2004
	1,9	23 ± 30		Buser ve ark., 1998
	0,4–1,9	0,4–1,9		Quintana ve ark., 2005
	0,35 ± 0,1	0,17–0,35	0	Tauxe-Wuersch ve ark., 2005
	1,0	0,29	9–60	Lindqvist ve ark., 2005
İbuprofen	3		96	Buser ve ark., 1999
	38,7	4	>90	Metcalfe ve ark., 2003
	9,5–14,7	0,01–0,02	99	Thomas ve Foster., 2005
	1,5	0,01	12–86	Strenn ve ark., 2004
	2,6–5,7	0,9–2,1	60–70	Carballa ve ark., 2004
	5,7	0,18	97 ± 4	Quintana ve ark., 2005
	28,0	3,0	98	Roberts ve Thomas, 2006
	2–3	0,6–0,8	53–79	Tauxe-Wuersch ve ark., 2005
Ketoprofen	0,41–0,52	0,008–0,023	98	Thomas ve Foster, 2005
	0,55	0,18–0,3	48–69	Stumpf ve ark., 1999
	0,47	0,18	62 ± 21	Quintana ve ark., 2005
	0,25–0,43	0,15–0,24	8–53	Tauxe-Wuersch ve ark., 2005
	2,0 ± 0,6	0–1,25	51–100	Lindqvist ve ark., 2005
Naproksen	40,7	12,5	40–100	Metcalfe ve ark., 2003
	0,6	0,1–0,54	15–78	Stumpf ve ark., 1999
	1,8–4,6	0,8–2,6	40–55	Carballa ve ark., 2004
	0,95	0,27	71 ± 18	Quintana ve ark., 2005
	4,9 ± 1,7	0,15–1,9	55–98	Lindqvist ve ark., 2005
Parasetamol	6,9	0	100	Roberts ve Thomas, 2006
	n.r.	n.r.	91	
Antibiyotikler				
Sülfametaksazol	0,6	0,2	67	Carballa ve ark., 2004
	n.r.	n.r.	23	Gobel ve ark., 2007
	0,39-1,0	0,31	20	Brown ve ark., 2006
	0,024-0,14	0-0,091	32-66	Clara ve ark., 2005a
Tetrasilin	0,096-1,3	0,18-0,62	7-73	Gulkowska ve ark., 2008
	0,27-1,2	0-0,37	67,9-100	Karthikeyan ve ark., 2006
Trimetoprim	n.r.	n.r.	74	Göbel ve ark., 2007
	0,59-1,4	0,18	69	Brown ve ark., 2006
	0,12-0,32	0,12-0,23	62	Gulkowska ve ark., 2008

	0,05-1,3	0-0,55	50-100	Karthikeyan ve ark., 2006
β- Blokerlar				
Metoprolol	n.r. n.r.	n.r. n.r.	83 10	Ternes, 1998 Andreozzi ve ark., 2003
Propranolol	n.r. 70	n.r. 304	96 0	Ternes, 1998 Roberts ve Thomas, 2006
Lipid düzenleyiciler				
Bezafibrat	1,18 n.r. 2,6 0,42 ± 0,3	0,6–0,84 n.r. 0,01 0,24 0–0,85	27–50 83 10-97 91 ± 4 15–100	Stumpf ve ark., 1999 Ternes, 1998 Strenn ve ark., 2004 Quintana ve ark., 2005 Lindqvist ve ark., 2005
Gemfibrozil	n.r. 0,3 0,7	n.r. 0,18–0,28 1,3	69 16–46 n.r.	Ternes, 1998 Stumpf ve ark., 1999 Metcalfe ve ark., 2003
Klofibrik asit	n.r. 1 0,15–0,25 n.r.	n.r. 0,68–0,88 0,15–0,25 n.r.	6-50 15–34 0 51	Stumpf ve ark., 1999 Stumpf ve ark., 1999 Tauxe-Wuersch ve ark., 2005 Ternes (1998)
Nöroaktif bileşikler				
Karbamazepin	n.r. 0,7 n.r. 1,5 n.r.	n.r 0,7 n.r. n.r. 1,5	7–8 <50 8 4 53 (0–53)	Ternes, 1998 Metcalfe ve ark, 2003 Heberer, 2002 Clara ve ark., 2004 Andreozzi ve ark., 2003
Diğer bileşikler				
Etilenestradiol Tamoxifen Röntgen ilaçları (X-ray contrast media)	0,003 0,15 0,18–7,5	0,0004 0,20 0,14–8,1	85 0 0	Baronti ve ark., 2000 Roberts ve Thomas, 2006 Ternes ve Hirsch, 2000

n.r.: rapor edilmemiştir.

Gobel ve ark. (2005), yaptıkları bir çalışmada antibiyotik olan siprofloksasinin ilk çökeltim çamurlarında %20, son çökeltim çamurlarında ise %60 oranında adsorbsiyona giderildiğini bildirmişlerdir. Antiepileptik bir ilaç olan karbamazepinin granüler aktif karbon ile etkili bir şekilde giderildiği gösterilmiştir (Ternes ve ark., 2002). Diğer taraftan, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (örneğin, ibuprofen) gibi asidik ilaçlar önemli ölçüde çamura adsorblanmazlar. pKa' nın yanı sıra oktanol / su dağılım katsayısı (K_{ow}), katı-sıvı dağılım katsayısı (K_d) ve

biyokatı/su dağılım katsayısı (K_p) gibi özellikler bir bileşiğin sorpsiyon yeteneklerinin belirlenmesinde iyi göstergelerdir.

1.9.1. Biyolojik Parçalanma

Biyolojik parçalanma mikroorganizmaların oksijenli (aerobik) veya oksijensiz ortamlarda organik maddeyi parçalama prosesidir. Atıksu arıtma tesisleri evsel kanalizasyon sistemlerinden gelen organik maddelerin parçalanmasını kolaylaştırmak için dizayn edilmiştir (biyotransformasyon ve mineralizasyon). Mikrobiyal çeşitliliğin çok fazla olduğu aktif çamur havalandırma tanklarında kapsamlı bir biyolojik parçalanma mevcuttur.

Atıksu arıtma tesislerindeki biyolojik parçalanma sırasında farmasötik bileşikler (1) Mineralizasyon (2) Aktif çamurun katı bölümü üzerine ayrışarak daha hidrofobik bileşiklere dönüşme (3) Sıvı fazda kalan ve sonuçta yüzeysel sulara deşarj edilen daha hidrofilik bileşiklere dönüşme(tranformasyon) gibi aşamalardan geçmektedirler (Halling-Sorensen ve ark., 1998, Kümmerer, 2003).

Bazı farmasötik bileşikler biyolojik olarak kullanılabilir durumda olduğu için biyolojik olarak parçalanmaları mümkündür. Genellikle kısa zincirli, dallanmamış yapıdaki bileşikler daha uzun zincirli dallanmış yapıdaki bileşiklere göre biyolojik parçalanmaları daha kolaydır (Schwarzenbach ve ark., 2003).

Arıtma prosesleri içerisinde ikincil biyolojik prosesin farmasötik bileşiklerin gideriminde en yüksek optimizasyon potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. İki tür ikincil biyolojik arıtma sistemi mevcuttur: askıda büyüyen sistemler (aktif çamur gibi) ve bağlı biyofilm sistemleridir (dönen biyodiskler veya damlatmalı filtreler). Her iki sistemdeki biyokütle oluşumu ve içeriği farklı olduğundan farmasötik bileşiklerle etkileşim yolları da farklı olacağından sorpsiyon ve biyodegredasyon verimleri farklılık gösterecektir.

Aktif çamur prosesi atıksuların arıtılmasında kulanılan en yaygın prosestir. Aktif çamur prosesinde iki giderim mekanizması vardır:

- Farmasötik bileşiklerin katılara sorpsiyonu
- Farmasötik bileşiklerin mikroorganizmalar tarafından biyolojik parçalanması

Giderim prosesi ksenobiyotik bileşiğin oktanol-su ayrım katsayısı gibi özelliklerine bağlıdır. İbuprofen ve mefenamik asit gibi bazı bileşikler için yapılan çalışmalarda sorpsiyonun önemli giderim mekanizması olmadığı, giderimin çoğunun biyolojik parçalanma yoluyla gerçekleştiği görülmüştür (Jones ve ark., 2007).

Aktif çamur prosesi yaygın olarak kullanılan biyolojik arıtma yöntemlerinden biridir. Aktif çamur sistemi aerobik bir ortamda bulunan mikroorganizmaların yeni hücre üretmeleri için atıksudaki karbonlu organik maddelerin bir enerji kaynağı olarak kullanıldığı biyolojik arıtma metodudur. Mikroorganizmalar karbonu hücre dokularına dönüştürürler ve CO_2 ve H_2O gibi son ürünlere oksitlerler. Nitrifikasyon prosesi olarak da bilinen amonyak azotunu nitrat azotuna dönüştürerek enerji elde eden belirli sayıda mikroorganizma da aktif çamurda bulunabilir. Bakteriler, aktif çamurda bulunan mikroorganizmaların çoğunluğunu oluştururlar. Aktif çamurda karbon ve enerji kaynağı olarak organik maddeleri kullanan heterotrofik bakteriler baskın olarak bulunur.

Aktif çamurda birçok mikroorganizma topluluklarının bulunmasına karşın atıksuda mikrokirleticiler olarak bulunan farmasötik bileşiklerin sadece biyolojik parçalanma ile verimli şekilde giderilmesi muhtemel değildir. Öncelikle atıksudaki diğer kirleticilere göre nispeten daha düşük konsantrasyonlarda bulunan farmasötik bileşikler, farmasötik bileşiklerin parçalanmasını sağlayacak enzimleri harekete geçirmek için yetersizdir. Ayrıca bu bileşiklerin birçoğu biyoaktif olduğundan mikroorganizmaların büyümelerini veya metabolizma faaliyetlerini engelleyebilir. Bu nedenle farmasötik bileşikler muhtemelen mikroorganizmalarca enerji veya karbon kaynağı olarak kullanılmayacaktır. Buna bağlı olarak biyolojik parçalanma verimi, her bir bileşik için faklı derecelerde gerçekleşecek ve atıksu arıtma tesisi işletim şartlarına bağlı kalacaktır (Sedlak ve ark., 2000).

Antibiyotik bir bileşik olan siproflaksasin için temel giderim mekanizmasının sorpsiyon olduğu bulunmuştur (Sungpyo ve Aga, 2007). Bir molekül ne kadar basit

yapıdaysa o kadar çok biyolojik parçalanmaya uğramaktadır (Jones ve ark., 2007). Biyolojik parçalanma sürecinde 3 farklı dönüşüm mekanizması vardır: mineralizasyon, hidrofilik veya hidrofobik dönüşüm mekanizmalarıdır. Eğer bileşik CO_2'e dönüşmüşse tam bir mineralizasyon gerçekleşmiştir. Eğer farmasötik bileşik hidrofobik yapıya dönüşürse çamura adsorbsiyonu artacaktır, hidrofilik yapıya sahipse de su ortamında kalacaktır.

Biyolojik dönüşümler sırasında oluşan metabolitler ana bileşikten daha stabil olmaktadır. Örneğin klofibrik asit literatürde genellikle klofibratın metaboliti olarak tanımlanan kolesterol düşürücülere örnek olarak verilmektedir. Metabolitlerin özelliği orijinal bileşikten farklı olarak toksisite ve çevrede akibet göstermesidir. Aynı durum konjugelerde de geçerlidir. Çevrede bulunan konjuge bileşiklerin tekrar orijinal bileşiğe dönüşebildiği yapılan çalışmalarda görülmüştür (Williams, 2005). Biyolojik parçalanma çalışmalarının birçoğu ana bileşiklerin giderilmeleri hakkında bilgi verirken benzer ekotoksikolojik etkilere sahip ve dirençli olabilen metabolitlerin oluşumlarını izah etmemektedirler. Atıksulardaki biyolojik parçalanma yan ürünlerinin tanımlanmasını amaçlayan günümüzdeki çalışmalarda birçok farmosetiğin metabolitlerinin ana bileşiklerinden çok da farklı olmadığı bildirilmiştir.

Örneğin Ingerslev ve Halling-Sorensen (2000), aktif çamurda çeşitli sülfanomid antibiyotiklerin giderimleriyle ilgili çalışma yapmışlar ancak transformasyon ürünlerinin tanımlarını ve miktarlarını rapor etmemişlerdir. Aktif çamurdaki trimethoprim antibiyotiğinin metabolitlerini inceleyen diğer bir çalışmada metabolitlerin ana bileşiklerle benzer yapıda oldukları bildirilmiştir (Eichhorn ve ark., 2005). Bu metabolitler ya ana bileşiklerin antibakteriyel özelliklerini göstermeye devam ederler ya da tespit limitinin altında kalırlar.

Kompleks ortamlardaki düşük konsantrasyonlarda bilinmeyen bileşiklerin ölçülmesini mümkün kılacak hassas analitik cihazların eksikliği, atıksu arıtma tesislerinde biyolojik parçalanma sırasında oluşan farmasötik metabolitlerinin tanımlanmasını maalesef sınırlandırmaktadır. Sadece ana bileşiklerin varlığını temel alarak yapılan risk değerlendirmelerinde bu durum, sucul ortama karşı oluşabilecek potansiyel risklerin ihmali nedeniyle kritik önem taşır (Aga, 2008).

Organik bileşikler mikroorganizmaların yaşamsal faaliyetlerini sürdürebilmeleri için enerji kaynağı olarak kullanılır. Bazı bileşiklerin biyolojik parçalanması hiçbir enerji kazanmadan gerçekleşebilir. Bu durumda enerji sağlayan başka bileşiklerin bulunması (kometabolizma) gereklidir. Kometabolizma AAT'lerde veya diğer doğal ortamlarda farmasötik bileşiklerin biyolojik parçalanmaları için önemlidir. Çünkü diğer organik bileşiklerle karşılaştırıldıklarında farmasötik bileşikler çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (Aga, 2008).

Bir maddenin biyolojik olarak parçalanabilirliğinin temel aşamalarından biri de canlı hücre tarafından adsorplanabilirliğidir. Hücre tarafından adsorplanabilen maddeler hücre içine transfer olarak, hücre içinde gerçekleşecek olan metabolik ve/veya ko-metabolik faaliyetlerde yer alabilirler (Basibuyuk ve Forster, 2003).

Farmasötik bileşiklerin mevcut biyokütle büyümesini desteklemek için yeterince yüksek konsantrasyonlarda olmamasından dolayı biyolojik parçalanma muhtemelen kometabolik aktiviteden dolayı gerçekleşmektedir. Farmasötik bileşiklerin kometabolizması ile ilgili yayınlanan raporlar sınırlı sayıdadır. Pek çok yayınlanmış rapor endüstriyel ve askeri faaliyetlerden (örneğin trikloretilen, nitroaromatic patlayıcı maddeler, boyalar, poliüretan gibi klorlu solventler) kaynaklanan ksenobiyotiklerin giderimine ışık tutan kometabolizma ile ilgilidir. Bu tür bileşikler farmasötik bileşiklere göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda ortamda mevcut olabilir fakat pek çok endüstriyel kirleticiler ve farmasötik bileşiklerin aynı yapısal özelliklere (poliaromatik halkalar gibi) ve ortak reaksiyon mekanizmalarına sahip olabilirler. Kometabolizmanın, biyolojik olarak daha iyi parçalanabilen ara ürünler üreten (bu nedenle metabolik sürecin merkezinde yer alan) bir başlatıcı reaksiyon olduğu bilinmektedir.

Alexy ve ark. (2005), 18 antibiyotiğin biyolojik olarak parçalanmadığını bildirmişlerdir, fakat ortamda sadece sodyum asetatın bulunması durumunda kısmi biyolojik parçalanma gözlemlemişlerdir. Bu durum sodyum asetatın birincil substrat olarak kullanıldığı durumlarda antibiyotiklerin kometabolizmaya maruz kalabileceğini düşündürmektedir. Çok farklı çeşitteki mono ve di-oksijenaz enzimleri, üstel büyüme şartlarında ksenobiyotikleri parçalayabilir (Schwarzenbach ve ark., 2005). Fakat bakteriyel büyümenin olmadığı durumlarda da kirleticilerin

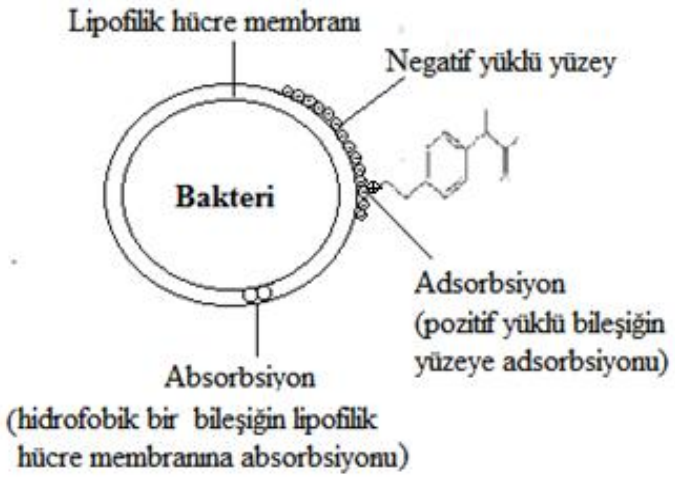
biyodönüşümleri ölü (cansız) bakteriler tarafından üretilen enzimlerce ve canlı bakteriler tarafından salgılanan hücre dışı enzimlerce gerçekleştirilebilir (Kragelund ve ark., 2005, Madigan ve Parker, 1997).

1.9.2. Çamura Sorpsiyon

Atıksu arıtma tesislerinde organik mikrokirleticilerin çamura sorpsiyonu, absorpsiyon ve adsorpsiyon gibi iki temel mekanizmaya bağlıdır. (Ternes ve ark., 2005). Sorpsiyon iki şekilde gerçekleşmektedir:

- **Absorbsiyon:** Bileşiklerin alifatik ve aromatik gruplarının mikroorganizmaların lipofilik hücre zarı ile ve çamurun lipid fraksiyonu ile hidrofobik etkileşimleridir.
- **Adsorbsiyon:** Pozitif yüklü kimyasal grupların yüzeyi negatif yüklü mikroorganizmalar ile elektrostatik etkileşimleri (Larsen ve ark 2004).

Askıdaki katılara sorpsiyon yoluyla giderim hidrofobik ve pozitif yüklü bileşikler için önemli bir mekanizmadır (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Bazı organik maddelerin çamura adsorbsiyon veya absorbsiyon mekanizması (Larsen ve ark., 2004, Schwarzenbach ve ark., 2003).

Farmasötik bileşikler çamura sorpsiyon tarafından atıksulardan giderilir. Farmasötik bileşiklerin sorplandığı atık çamur, bir termal proses (örneğin, kompost veya yakma) ile bertaraf edilir. Fakat farmasötik bileşikler termal olarak yok edilemezlerse daha sonra çamurdan desorbsiyon riski vardır. Düzenli depolama, çamurun araziye uygulanması, ve toprak erozyonu yoluyla sucul ortamlara (örneğin yeraltı suyu) tekrar girerek daha fazla kirlenme problemlerine yol açabilir (Jones ve ark., 2005).

Atıksu arıtma tesislerindeki sorpsiyon çoğunlukla, mikroorganizmalar yüzeyine veya mikrobiyal floklara iyonların bağlanması veya aktif çamur üzerine fiziksel yapışma olarak tanımlanan adsorbsiyon prosesi ile gerçekleşmektedir. Adsorpsiyon katsayısı (ayrışma katsayısı) K_d, adsorpsiyon mekanizmasında bir bileşiğin katı-sıvı ayrışma özelliklerini ifade etmektedir. Atıksu arıtımı sırasında çamur tarafından adsorplanan bir bileşiğin konsantrasyonunun aynı bileşiğin çözeltideki denge halindeki konsantrasyonu ile orantılı olduğu varsayılır (Ternes ve Von Gunten 2005., Carballa ve ark., 2008);

$$C_e = K_d \times q_e \times SS \quad (1.1)$$

Burada:

q_e: Birim adsorban üzerine adsorplanan madde miktarı (mg/g)

C_e: Adsorpsiyon sonrası çözeltide kalan maddenin konsantrasyonu (mg/L)

K_d: Adsorpsiyon katsayısı (L/g)

AKM: Askıdaki katı madde konsantrasyonu (mg/L)

Denklem 1.1 yeniden düzenlenirse;

$$K_d = \frac{q_e}{C_e \times SS} \quad (1.2)$$

K_d değeri 500 L/kgAKM'den daha yüksek bileşikler çamura daha iyi adsorblanmaktadır. $K_d \leq 500$ L/kgAKM olan bileşikler için sorpsiyon ihmal

edilebilir. Hidrofobik bileşikler ve pozitif yüklü iyonik bileşikler yüksek K_d değerlerine sahiptirler (Ternes ve ark., 2005).

1.9.3. Kimyasal (Abiyotik) Parçalanma

Kimyasal parçalanma düşük biyolojik parçalanmaya sahip maddeler için bir giderim mekanizmasıdır.

1.9.3.1. Hidroliz

Hidroliz konusunda çok az çalışma olmasına rağmen farmasötik bileşikler için başka bir giderim yöntemidir. Hidroliz, abiyotik parçalanmayı kontrol eden, su ile organik madde arasında kilit bir reaksiyondur. Kimyasal reaksiyon, hidroksil grubu ile kimyasal grubun yer değiştirme reaksiyonu ile meydana gelir. Hidroliz, bir organik molekülün hassasiyetine bağlı olarak kısmi veya tam kimyasal dönüşümlere yol açabilir (Velagaleti ve ark., 2002). Bazı durumlarda farmasötik bileşiklerin hidrolizi sonucunda esas bileşikten daha reaktif ve toksik ürünlerin oluştuğu kanıtlanmıştır (Halling-Sorensen ve ark., 1998).

1.9.3.2. Uçuculuk

Uçuculuk atıksu arıtma tesisinde uçucu bileşiklerin su fazından gaz fazına geçmesi ile gerçekleşir. Uçuculuk aktif çamurdaki aşırı havalandırma nedeniyle atıksu arıtma tesislerinin aerobik bölümlerinde oluşur. Havalandırma şiddeti ve bileşiğin Henry katsayısına bağlıdır. Pek çok farmasötik bileşik 250 g/mol'un üzerinde bir molekül kütlesine sahip olduğundan dolayı hidrofobiktir ve 0,005'in altında Henry katsayısına sahiptir. Bu nedenle uçuculuk önemli bir giderim mekanizması değildir (Larsen ve ark., 2004; Clara ve ark., 2005).

1.9.3.3. Fotodegredasyon

Fotodegredasyon (fotolitik parçalanma), farmasötik bileşikler için diğer bir giderim yöntemi olarak gösterilmiştir. Atıksudaki farmasötik bileşikler doğrudan veya dolaylı olarak fotodegredasyona veya güneş ışığına maruz kaldıklarında parçalanabilir. Güneş ışığının neden olduğu fotodegradasyon 280-290 nm aralığında absorbansa sahip farmasötik bileşiklerde meydana gelir. Fotodegredasyonun farmasötik bileşikler için önemli bir giderim mekanizması olmadığı düşünülmektedir. Havalandırma tanklarındaki yüksek askıda katı madde konsantrasyonlarından dolayı atıksu arıtma tesisleri çok düşük miktarda ışık geçirgenliğine sahiptir (Jones ve ark, 2005). Fotodegradasyonun verimi maddenin özelliklerine, güneş ışınları şiddetine dolayısıyla coğrafi yerine, iklime ve suda fotosentezi hızlandıran hidroksil radikallerin varlığına (nitrat ve hümik asitler) bağlıdır (Andreozz ve ark., 2003). Fotodegredasyon, yüzeysel sularda diklofenak için bir giderim prosesi olarak gösterilmiştir (Buser ve ark.,1998).

1.10. Atıksu Arıtma Tesisi İşletme Şartlarının Önemi

Biyolojik bir atıksu arıtma tesisinin performans verimi büyük ölçüde işletme şartlarına, dizaynına ve giriş atıksuyundaki potansiyel toksik kimyasallar veya yüksek konsantrasyonlardaki farmasötik bileşikler gibi faktörlerden etkilenebilir. Genellikle atıksuyun debisi ve kirletici konsantrasyonları zamana bağlıdır ve kontrolü zordur.

Örneğin yapılan bir çalışmada iki farklı atıksu arıtma tesisinde (Amherst, New York ve Holland, New York) kompozit ve anlık numunelerdeki antibiyotik konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Amherst ve Holland atıksu arıtma tesisleri sırasıyla 115000 ve 1750 nüfuslu yerleşimlere hizmet vermektedir. Anlık ve kompozit numuneler günde iki kez alınmıştır (08:00-16:00). Hem anlık hem kompozit numunelerde seçilen 4 antibiyotik (siproflaksin, sülfametaksazol, tetrasilin, trimethoprim) analiz edilmiştir (Aga, 2008).

Biyolojik atıksu arıtma tesislerinin giderim verimleri çamur yaşı ve hidrolik bekletme süresi gibi işletme parametreleri ile kontrol edilebilir. Bazı çalışmalarda yüksek çamur yaşına sahip (>10 gün) biyolojik atıksu arıtma prosesinin düşük çamur yaşı uygulanan prosese göre daha iyi giderim verimlerine sahip olduğu rapor edilmiştir (Drewes ve ark., 2002, Ternes ve ark., 2004). Bu gözlem yüksek çamur yaşına sahip çamurlarda mikrokirleticilerin daha iyi biyolojik parçalama kabiliyetine veya farklı sorpsiyon kapasitelerine sahip olduğunu gösterir.

Kim ve ark. (2005), 250 µg/L tetrasilin uygulanan sıralı kesikli reaktör (SBR) kullanarak aktif çamur prosesindeki tetrasilin giderimi üzerinde HBS ve KAS'ın etkisini bildirmiştir. Çalışma sırasında 3 farklı işletme şartı uygulanmıştır (faz 1- HBS 24 saat, KAS 10 gün; faz 2- HBS 7,4 saat, KAS 10 gün; faz 3- HBS 7,4 saat, KAS 3 gün). Faz 3' de elde dilen tetrasilin giderim verimi (%78,4±7,1) faz 1'de (%86,4±8,7) ve faz 2'de (%85,1±5,4) elde edilen değerlerden %95 güvenilirlikle daha düşüktür. Faz 3'de KAS'ın azaltılarak HBS'nin sabit tutulmasıyla tetrasilin sorpsiyonu azalarak giderim verimi azalmıştır. Literatürdeki mevcut bilgiye göre tetrasilinin biyolojik parçalanma yoluyla giderildiğine ilişkin çok az kanıt vardır. Tetrasilin çamura yüksek miktarda adsorblandığı için giderim veriminde daha büyük öneme sahip çamur yaşının değişmesiyle biyokütlenin sorbsiyon özellikleri değişebilir. Bazı araştırmacılar yüksek çamur yaşlarında artan biyokütle hidrofobisi gözlemlemişlerdir (Liao ve ark., 2001, Lee ve ark., 2003).

Tetrasilin bazı pH değerlerinde düşük oktanol/su ayrışma sabitine sahip olmasına karşın tetrasilin'in toprak veya kil üzerine sorbsiyonunda hidrofobik etkileşimler önemli bir rol oynar (Sithole ve ark., 1987).

Batt ve ark. (2007), 4 farklı tam ölçekli atıksu arıtma tesisinde siprofloksasin, sülfametaksazol, tetrasilin ve trimethoprim antibiyotiklerinin bulunuşlarını çalışmışlardır. Seçilen atıksu arıtma tesislerinde nitrifikasyon, uzun havalandırma, dönen biyolojik diskler ve saf oksijenli aktif çamur gibi ikincil arıtım prosesleri uygulanmaktadır. Atıksu arıtma tesislerinin tümünde en yüksek antibiyotik konsantrasyonu azalması ikincil arıtımdan sonra gerçekleşmiştir. Çünkü organik maddenin büyük çoğunluğu burada giderilir ve antibiyotik gideriminde çok önemli bir prosestir.

New York'da uzun havalandırmalı ve demir korür ile koagülasyon uygulanan arıtmada 4 antibiyotik için en yüksek giderim verimleri elde edilmiştir. Araştırılan tüm proseslerde uzun havalandırmalı sistemler en yüksek HBS ile işletilmektedir (1 ila 4 saat HBS'ye karşın 28-31 saat HBS). Araştırılan atıksu arıtma tesislerinden en uzun çamur yaşı ile işletilen Amherst tesisinde diğer iki tesisten (Holland, New York ve Lackawana, New York) daha yüksek giderim gözlenmiştir. Uzun çamur yaşında artan nitrifikasyon aktivitesinin farmasötik bileşikler gibi mikrokirleticilerin atıksu arıtma tesisisindeki gideriminde önemli bir rol oynadığı söylenebilir (Perez ve ark., 2005, Eichhorn ve ark., 2005).

Ayrıca trimethoprim antibiyotiğinin konvansiyonel aktif çamur (düşük çamur yaşı) sistemlerine kıyasla nitrifiye aktif çamur (yüksek çamur yaşı) sisteminde daha etkili şekilde giderildiği bildirilmiştir (Perez ve ark., 2005, Eichhorn ve ark., 2005, Batt ve ark., 2007).

Bu sonuçlara göre atıksu arıtma tesislerindeki farmasötik bileşiklerin biyolojik parçalanmalarının artırılmasında nitrifikasyon bakterilerinin önemli bir rol oynadığı söylenebilir (Perez ve ark., 2005, Eichhorn ve ark., 2005).

Mevcut bilgilere göre atıksudaki farmasötik bileşiklerin giderim verimlerini en yüksek seviyelere çıkarmak için atıksu arıtma tesisi işletiminin optimize edilmesi ihtiyacı açıkca görülmektedir. Mevcut atıksu arıtma tesisi işletme şartlarının birçok mikrokirleticiyi tam olarak gideremediği bilinmektedir. İçme suyu teminindeki bazı arıtma prosesleri (aktif karbon, ozonlama ve membran teknolojileri gibi) mikrokirleticilerin konsantrasyonlarını etkili bir şekilde azaltmaktadır, fakat bu teknolojilerin kentsel atıksu arıtma tesislerinde uygulanması kolay değildir (Ternes ve ark., 2002). Bu nedenle atıksu arıtma tesislerinde çamur yaşının artırılması, arıtılmış sudaki farmasötik konsantrasyonlarının azaltılmasında basit bir çözüm olabilir.

Diğer bir çalışmada diüretik ilaç furosemidin fotolitik parçalanma ürününün esas bileşeninden daha mutajenik olduğu görülmüş ve toksisite testlerinde ve risk analizlerine ara ürünlerin değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır (Isidori ve ark., 2006).

Daha gerçekci ekolojik ve insan sağlığı risk değerlendirmeleri temel alındığında, mevcut su kalitesi standartları, atıksuların deşarj edilmeden önce suyun ne kadar "temiz" su olmasına karar verecek kabul edilebilir bir mikrokirletici seviyesi belirlemek üzere düzenlenebilir. Eğer geri dönüşümü sağlanan su evsel su temininin önemli bir bölümünü oluşturacaksa farmasötik kirleticilerinin kaynağında azaltılması (atıksu arıtma tesisi çıkışı) gereklidir (Aga, 2008).

1.11. İleri Arıtma Yöntemleri

İleri arıtım yöntemleri olarak aktif karbon, klorlama, ozonla oksidasyon ve membran filtrasyon sistemleri kullanılmaktadır. Ozonla oksidasyon proseslerinde reaktif ve oksitleyici radikallerin üretilmesi ile farmasötik bileşikler parçalanır. Ozonlama, aktif zincir veya çift karbon zincirine sahip pek çok farmasötik bileşiğin giderilmesinde başarılı bir tekniktir (Nakada ve ark., 2007). Ozon ve klor ile oksidasyon neticesinde risk etkileri tam olarak bilinmeyen bazı yan ürünlerin oluşması bu uygulamada dezavantaj olarak ortaya çıkmaktadır. Maalesef bu ileri teknolojilerin maliyeti yüksektir ve bakım problemleri vardır (Jones ve ark.,2007). İçme suyu arıtılması uygulamalarında ozonlama ve ileri oksidasyon proseslerinin (AOP) farmasötik bileşiklerin oksidasyonunda çok etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Ternes ve ark., 2002). AOP'nin uygulanması (O_3/H_2O_2) klofibrik asit, ibuprofen ve diklofenak parçalanma verimini önemli ölçüde artırmıştır. Optimum koşullarda diklofenak ve ibuprofen için % 90 oranında giderim verimi elde edilmiştir (Zwiener ve ark., 2000). Fakat farmasötik bileşiklerin oksidasyonu sonucunda oluşan yan ürünlerin toksisitesinin araştırılması gerekmektedir.

Klorlama neticesinde oluşan naproksen yan ürünleri biyofilmler üzerine ölümcül etkilere sahiptir (Boyd ve ark.,2003). Bu durum biyofilmlerin önemli rol oynadığı bazı doğal sistemlerde negatif sonuçlar oluşturmaktadır Hidrofobik farmasötik bileşikler çamura tutunarak sudan ayrılabilir. Örneğin lipofilik farmasötik olan 17-α etinilestradiol atıksudan çamura tutunarak ayrılabilir. Ancak bu çamurların toprak alanlara serilmesi veya gübre amaçlı kullanılması neticesinde yeraltı sularının kirlenmesinde potansiyel bir risk ortaya çıkmaktadır (Bedner ve Maccrehan, 2006).

Bunlardan filtrasyon birçok ksenobiyotik organik bileşiğin su ortamından uzaklaştırılmasını sağlarken UV-radyasyonu ve ozonizasyon çoğunlukla ksenobiyotik organik bileşikleri metabolitlerine dönüştürmektedir. Bu mekanizmalar birçok farmasötik bileşik için yüksek giderim verimi sağlamakla birlikte, ozonizasyon atıksu arıtımında üçüncül ileri arıtma sağlamaktadır (Poseidon, 2005). Çizelge 1.6'da bazı ilaç gruplarının çeşitli arıtma prosesleri ile giderim performans özetleri verilmiştir.

Çizelge 1.6. Farmasötik bileşiklerin çeşitli arıtma prosesleri ile giderim performansları (Snyder ve ark., 2003; Ying ve ark., 2004)

Grup	Sınıflandırma	AC	O_3/AOPS	UV	Cl_2/ClO_2	Koagülasyon / Flokülasyon	NF	RO
Farmasötik Bileşik	Antibiyotikler	O-İ	D-M	O-İ	K-İ	K-D	İ	M
	Antidepresanlar	İ-M	D-M	O-İ	K-O	K-D	İ-M	M
	Ağrıkesiciler	M	M	M	K-O	K	İ-M	M
	Kalp İlaçları	M	M	O-İ	K-O	K	İ-M	M
	X-Ray Röntgen İlaçları	İ-M	D-M	O-İ	K-O	K-D	İ-M	M
	Psikiyatri Kontrol İlaçları	İ-M	D-M	O-İ	K-O	K-D	İ-M	M
	*M, Mükemmel(>%90);*İ,*İyi (%70-90); O,Orta (%40-70);D,Düşük (%20-40),K,Kötü (<%20) AC: Aktif Karbon,* O3/AOPS *: Ozonlama/İleri Oksidasyon Prosesi, UV: Ultra Viole Radyasyonu, Cl2/ClO2 : Klor/Klor Dioksit, NF:Nano Filtrasyon, RO: Ters Osmoz*							

1.12. Adsorbsiyon Teorisi

Adsorpsiyon, sıvı veya gaz fazda bulunan moleküllerin bir katı yüzeyine tranferi ile gerçekleşen ayırma prosesidir. Moleküllerin yüzeyine transfer olduğu maddeye adsorbent, yüzeye transfer olup birikim gösteren maddeye adsorbat denir. Adsorpsiyonun büyüklüğü suda çözünmüş olan maddenin sudaki çözünürlüğü ile yakından ilgilidir. Suda az çözünen maddelerin adsorplanması daha az gerçekleşmektedir. Yapısında hidrofilik ve hidrofobik gruplar içeren moleküllerde,

molekülün hidrofobik ucu yüzeye tutunma eğilimi göstermektedir. Adsorpsiyon ile absorpsiyon farklı iki olaydır. Absorpsiyonda, olay katı yüzeyinde birikme şeklinde olmayıp, katının veya sıvının içine (her tarafına) yayılma şeklindedir. İki olayın birbirine girdiği hallerde, yani absorpsiyon veya adsorpsiyon ayırımı yapılmazsa, genel bir deyim olan sorpsiyon terimi kullanılabilir (Atkins, 2001).

Adsorpsiyonu etkileyen faktörler, adsorbanın kimyasal ve fiziksel yapısı, adsorbatın kimyasal yapısı, molekül büyüklüğü, çözünürlüğü, polaritesi, derişim ya da basıncı, ortamın sıcaklığı ve pH' sıdır.

Adsorbat maddenin çözünürlüğü fazla ise, adsorban yerine çözücüye ilgi göstereceği için adsorpsiyon kapasitesi azalır. İyonlaşma eğilimi fazla olan bileşiklerin, çözünürlükleri fazla olacağından adsorpsiyon eğilimleri azdır. Bileşik daha karmaşık yapıya yaklaştıkça, iyonlaşma kabiliyeti azaldığından, adsorpsiyon eğilimi artar. Genelde, nötral haldeki bileşiklerin adsorpsiyonu, yüklü moleküllere nazaran daha kuvvetlidir (Atkins, 2001).

1.12.1. Adsorpsiyon Çeşitleri

Adsorpsiyon işlemi genellikle ısı veren bir işlemdir ve molekül ya da atomların yüzeye tutunması iki yolla gerçekleşir: Fiziksel ve kimyasal adsorpsiyon.

Fiziksel adsorpsiyonda, adsorbat ve adsorbent molekülleri arasında olan Van der Waals kuvvetleri etkin durumdadır. Van der Waals etkileşimleri uzaktan etkili olabilen zayıf etkileşimlerdir. Adsorbat adsorbanın yüzeyinde birikir ve gevşek bir tabaka oluşturur. Proses esnasında açığa çıkan ısı 2-5 kcal/mol'dür. Burada bir aktivasyon enerjisi mevcut değildir, ancak elektrostatik kuvvetler aracılık etmektedir. Fiziksel adsorpsiyon tersinir olmasından dolayı desorpsiyon mümkün olmaktadır.

Kimyasal adsorpsiyonda adsorbent ve adsorbat arasında elektron alışverişi söz konusudur. Adsorbent ile adsorbat birbirlerine daha kuvvetli kimyasal bağlar ile bağlıdır. Bu durum kimyasal ortamı gerektiği gibi değiştirmedikçe desorpsiyona imkan vermez. Adorbat, adsorbent yüzeyinde tek noktada kimyasal olarak bağlıdır. Kimyasal adsorpsiyonun gerçekleşebilmesi için ortama dışardan ilave enerji vermek gerekir (Smith, 1981).

1.12.2. Adsorpsiyon İzotermleri

Adsorpsiyon miktarını, sabit sıcaklıkta basınç veya derişime bağlayan bağıntı veya grafiğe adsorpsiyon izotermi denir. Adsorpsiyon bir denge tepkimesine benzer ve çözeltide kalan çözünen derişimi ile yüzeye tutulan çözünen derişimi arasında dinamik bir dengeye ulaşıncaya kadar sürer. Dengenin bu durumunda çözünenin katı ve sıvı fazları arasında belirli bir dağılımı vardır. Dağılım oranı adsorpsiyon işleminde denge durumunun bir ölçüsüdür. Adsorpsiyon izotermleri, birim adsorban kütlesi başına adsorplanan madde miktarı ile madde konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi verir ve başlangıç madde konsantrasyonu ile denge konsantrasyonu ölçülerek çizilir. (Aksu ve ark.,1993).

1.12.2.1. Langmuir İzotermi

Langmuir izoterminde adsorpsiyon, adsorbat konsantrasyonunun artışı ile doğrusal olarak artış gösterir. Denge halinde maksimum adsorpsiyon kapasitesine ulaşılmış ve yüzey tek tabakayla kaplanmış olur. Bu durumdan itibaren adsorbe edilen adsorbat miktarı sabitlenir. Langmuir izotermine göre, adsorban yüzeyinde sabit sayıda aktif adsorpsiyon merkezi vardır. Bu merkezlerin hepsi aynı enerji düzeyindedir ve adsorplanan bileşenler adsorban yüzeyinde doygun tek bir tabaka oluşturur (Mckay, 1996).
Langmuir ifadesi Eşitlik 1.3' de verilmiştir.

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L} + \left(\frac{a_L}{K_L}\right) C_e \qquad (1.3)$$

C_e: Adsorpsiyon sonrası çözeltide kalan maddenin konsantrasyonu (mg/L)
q_e: Birim adsorbent üzerine toplanan madde miktarı(mg/gr)
K_L: Adsorbatın adsorptivitesine bağlı olan sabit (L/gr)
a_L: Adsorpsiyon enerjisine bağlı olan sabit (L/mg)
Q_{max}: Adsorbentin maksimum adsorplama kapasitesi (mg/g)

Q_{max} (K_L/a_L) tek tabakalı adsorban kapasitesini göstermektedir (mg/g). C_e/q_e değerinin, C_e değerine göre değişimi grafiğe dökülmesiyle ortaya çıkan doğrunun eğimi ve kesim noktası sırasıyla a_L/K_L ve $1/K_L$ sabitlerinin değerini verecektir. Burada Q_{max} değeri adsorbanın maksimum adsorplama kapasitesini verecektir. Adsorpsiyonun elverişliliğini bulmak için boyutsuz R_L (dağılma) sabiti hesaplanır (Eşitlik.1.4) ve bu sabitin 0 ile 1 arasında değerler alması elverişlilik durumunun sağlandığına işaret eder (Aksu ve Yener, 2001, Basibuyuk ve Forster, 2003).

$$R_L = \frac{1}{1 + K_L C_0} \tag{1.4}$$

K_L: Langmuir sabiti (l/mg)

C_0: Maddenin çözeltideki başlangıç konsantrasyonu (mg/l)

Çizelge 1.3. R_L Değerleri ve İzoterm Tipleri

R_L Değerleri	İzoterm Tipi
$R_L>1$	Elverişli Olmayan
$R_L=1$	Lineer
$0<R_L<1$	Elverişli
$R_L=0$	Tersinmez

1.12.2.2. Freundlich İzotermi

Freundlich izotermi, derişim ile birim miktar adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı arasındaki ilişkiyi inceleyerek, adsorpsiyon kapasitesindeki değişimi gösterir (Atkins, 2001). Freundlich'e göre bir adsorbetin yüzeyi üzerinde bulunan adsorpsiyon alanları heterojendir yani farklı türdeki adsorpsiyon alanlarından teşkil edilmiştir.

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}} \tag{1.5}$$

C_e: Adsorpsiyon sonrasında çözeltide kalan maddenin konsantrasyonu (mg/L)
q_e: Birim adsorbent üzerine toplanan madde miktarı (mg/g)
K_F: Deneysel olarak hesaplanır. Adsorpsiyon kapasitesi (L/g)
n: Adsorpsiyon yoğunluğu (birimsiz)

Freundlich izoterm denkleminde eşitliğin her iki tarafının da logaritması alınarak doğrusal hale getirilir.

$$\log q_e = \log K_F + \frac{1}{n} \log C_e \qquad (1.6)$$

$\log q_e$'nin $\log C_e$'ye karşı değişimi grafiğe dökülmesiyle K_F ve n sabitleri bulunur. Grafikten elde edilen doğrunun y eksenini kesim noktası $\log K_F$'yi ve eğimi de 1/n'i vermektedir. n>1 değeri adsorpsiyon işleminin elverişli olduğunu göstermektedir (Chiou ve Li, 2002).

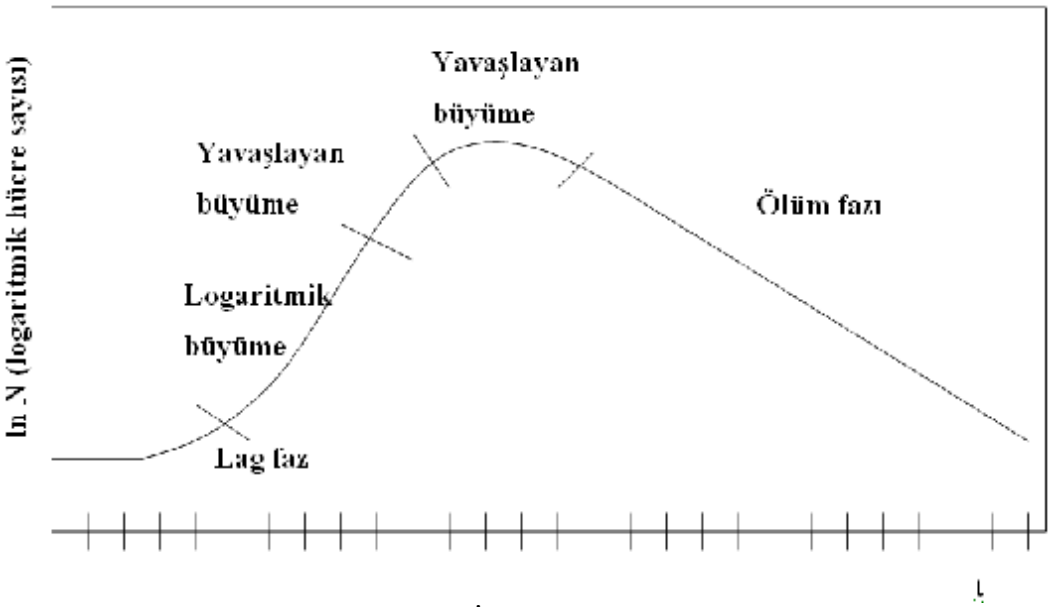
1.13. Biyolojik Arıtma

Biyolojik arıtma atıksuyun içinde bulunan askıda veya çözünmüş organik maddelerin bakterilerce parçalanması ve çökebilen biyolojik floklarla sıvının içinde kalan veya gaz olarak atmosfere kaçan sabit inorganik bileşiklere dönüşmesidir. Biyolojik arıtmanın esası organik kirleticilerin doğada yok edilmeleri için yer alan biyoflokülasyon ve mineralizasyon proseslerinin kontrolü ile çevrede ve optimum şartlarda tekrarlanmasıdır. Böylece doğadaki reaksiyonların hızlandırılarak daha kısa bir sürede, emniyetli ortamda gerçekleştirilmeleri sağlanmaktadır. Biyolojik arıtma sistemleri değişik şekillerde sınıflandırılabilirler. Ortamda oksijen varlığına göre havalı (aerobik) ve havasız (anaerobik) olarak sınıflandırılan bu sistemler kullanılan mikroorganizmaların sistemdeki durumuna göre askıda ve sabit film (biyofilm) prosesleri olarak da sınıflandırılabilirler. (Arceivala, 2002)

1.13.1. Biyolojik Arıtımda Mikrobiyal Büyüme

Organizmalar, büyüme ortamına konduklarlında ortamdaki besi maddelerini (C, N, O, H, P, S, mineral vb.) kullanarak büyürler. Kesikli beslenen reaktörde büyümede hemen hemen dört dönem gözlenir.

- Adaptasyon dönemi (lag fazı): organizmaların yeni ortama uyum için geçirdikleri bekleme dönemidir. Bu dönemde, besi ortamının bileşimine ve şartlara göre organizmaların içyapısında bazı değişiklikler olur. Organizmaların yeni çevreye uymaları ve daha sonra bölünmeleri için belli bir zaman gerekecektir.
- Logaritmik büyüme dönemi: Ortama adapte olan organizmalar, bu dönemde maksimum hızla büyürler. Bu döneme kararlı büyüme dönemi de denir.
- Kararlı büyüme dönemi: Bu dönemde hücre konsantrasyonu sabit kalır. Net büyüme hızının sıfır olduğu bu dönemde, büyüme hızı ölüm hızına eşittir. Net büyüme sıfır olmakla birlikte, hücreler metabolik olarak aktiftirler ve ikincil ürünleri üretirler. Bu dönemde hücreler, ortamda büyüme için gerekli olabilecek substrat ve besi maddelerini tüketmiştirler.
- Ölüm dönemi: Bu dönemde bakteri ölüm hızı yeni hücre üreme hızının üzerindedir ve hücre konsantrasyonu zamanla düşer. Ölüm hızı çevre şartları ve canlı populasyonun bir sonucudur.



Şekil 1.8. Bakterilerin çoğalma eğrisi (İleri, 2000)

Bakterilerin çoğalma fazlarını atıksuların biyolojik olarak tasfiyesi işlemlerine tatbik etmek önemlidir. Yeni bir çamur çürütme yapısı, çamur aktifleştirme veya damlatma filtre tesisi işletmeye açıldığı zaman, bakterilerin yeterli sayıda olmaması sebebiyle, tasfiye işlemi yavaş bir tempoyla başlar. Her tasfiye sisteminde, optimum şartlar korunduğu ve besin maddeleri sürekli olarak ilave edildiği zaman, bakteriler önce yavaş sonra hızlı çoğalırlar. Bakterilere lüzumlu olan besi maddeleri sabit bir hızla verildikçe ve çevre şartları optimum bir değerde tutulduğu sürece bakteriler gecikme fazına tekrar geri dönmezler veya maksimum sükunet fazında kalırlar. Etkili bir biyolojik tasfiye işemi için lüzumlu şart, çok sayıda bakteriyi, aktif çoğalma şartları içerisinde tutmaktır (logaritmik faz). Çamur çürütme yapılarında bu şart, çok sayıda bakteri ihtiva eden canlı çamurların tankın içerisinde kafi miktarda bulunmasını sağlamak ve devamlı olarak tesise taze çamur ilave etmek suretiyle yerine getirilir. Çamur aktifleştirme işleminde ise, canlı çamurların tekrar atıksuyun içine geri döndürülmesi aynı maksada hizmet eder. (İleri, 2000)

1.13.2. Aktif Çamur Teorisi

Aktif çamur süreci, arıtımı gerçekleştiren mikroorganizmaların askıda büyüme özelliklerine sahip olduğu bir aerobik biyolojik arıtma yöntemleridir. Aktif çamur süreci ilk defa 1900'lü yılların başında İngiltere'nin Manchester kentinin atıksularının arıtılması amacı ile uygulanmıştır. Yaygın olarak kullanılması ise 1940'lı yıllara dayanmaktadır (Toprak, 2000).

Aktif çamur proseslerinde ızgaradan geçirilmiş veya çöktürülmüş atıksu son çöktürmeden gelen konsantre çamurun değişik miktarlarıyla (%20-100) karıştırılır. Bu karışım bir havalandırma tankına verilerek burada organizmalar ve atıksu havalandırılır. Mikroorganizmalar enerji kaynağı olarak oksijeni ve karbon kaynağı olarak atıksudaki organik maddeleri karbondioksit ve suya dönüştürürler, kalan kısmını ise oksidasyonda elde edilen enerjiyi kullanarak yeni hücreler üretmek için kullanırlar (Vesilind ve ark., 2011)

Havalandırma havuzunun içeriği karışık sıvı olarak adlandırılır. Karışık sıvı askıda katı madde konsantrasyonu (MLSS) veya karışık sıvı uçucu askıda katı madde konsantrasyonu (MLVSS) olarak tanımlanan biyolojik kütle, mikroorganizmalardan, inert askıdaki maddelerden ve biyolojik olarak ayrıştırılamayan akıda katı maddelerden ibarettir.

Havalandırma havuzundan alınan karışık sıvı, çökeltme havuzuna verilir. Çökeltme havuzunun tabanına çökelmiş sıvı fazdan ayrılmış mikroorganizmalar, çökeltme tankının altından sistemden alınırlar. Bu mikroorganizmalar aktifleştirilmiş mikroorganizmalardır. Bu yüzden de terminolojik olarak aktif çamur adı verilmektedir (Muslu, 1996).

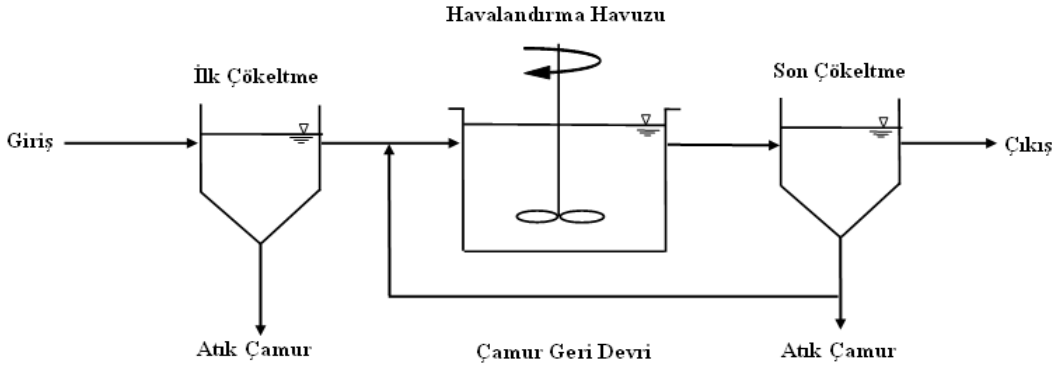
Çökeltme havuzundaki çökelmiş konsantre haldeki askıdaki katılar havalandırma havuzundaki mikroorganizmaların konsantrasyonunu belirli bir seviyede tutmak amacıyla havalandırma tankının başına geri devrettirilir. Son çökeltmenin tabanından alınıp havalandırma havuzuna pompalanan çamur, geri devir çamuru adını almaktadır. Süreçte sürekli olarak bir mikroorganizma büyümesi olduğundan, aşırı biyokütlenin belirli aralıklarla sistemden uzaklaştırılması gerekir.

Bu katılar ya geri devir hattından ya da havalandırma havuzundan atılır (Toprak, 2000).

1.13.3. Aktif Çamur Modifikasyonları

1.13.3.1. Tam Karışımlı Aktif Çamur

Tam karışımlı aktif çamur sisteminde çöktürülmüş atıksu ve geri devir aktif çamur tipik olarak birkaç noktadan havalandırma tankı içine verilmektedir. Havalandırma tankındaki organik yük ve oksijen ihtiyacı tank uzunluğu boyunca üniformdur. Tankın içeriği aynı kalitede olduğundan mikroorganizmalara sunulan besin maddesi oldukça azdır. Tam karışımlı reaktörlerin en olumsuz yönü, ipliksi şişkin çamur oluşumuna daha açık olmalarıdır (Toprak, 2000).

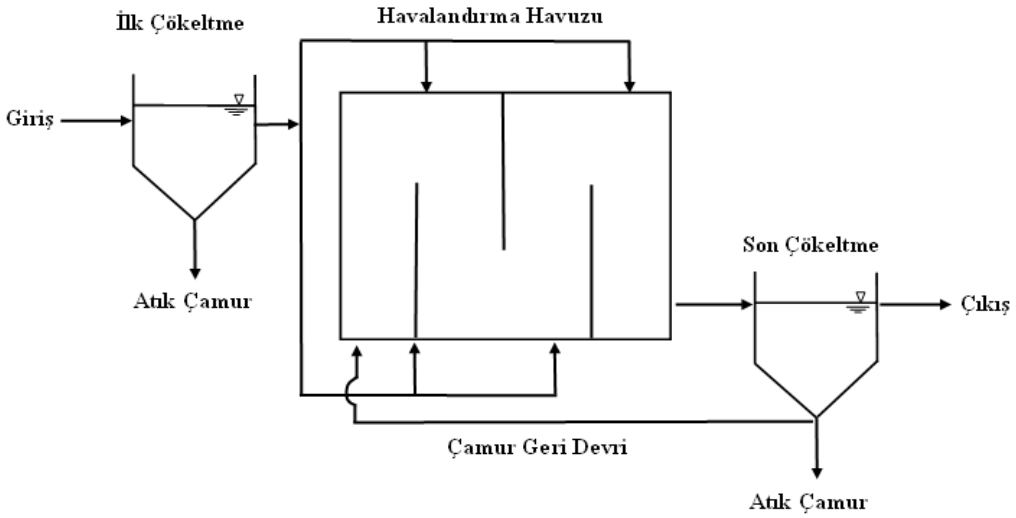


Şekil 1.9. Tam karışımlı aktif çamur sisteminin şematik görünümü (Metcalf ve Eddy, 2003).

1.13.3.2. Kademeli Havalandırma

Kademeli besleme olarak da adlandırılan bu süreç bir piston akım modifikasyonudur. Atıksu havuzun uzunluğu boyunca iki veya daha fazla noktadan verilir. Bu işlem, F/M oranının dengelenmesini sağlar ve oksijen gereksinimi daha düşüktür. Genellikle üç veya daha çok paralel kanal kullanılır. Bu prosesin önemli özelliklerinden biri işletme esnekliğidir. Kademeli havalandırmanın konvansiyonel

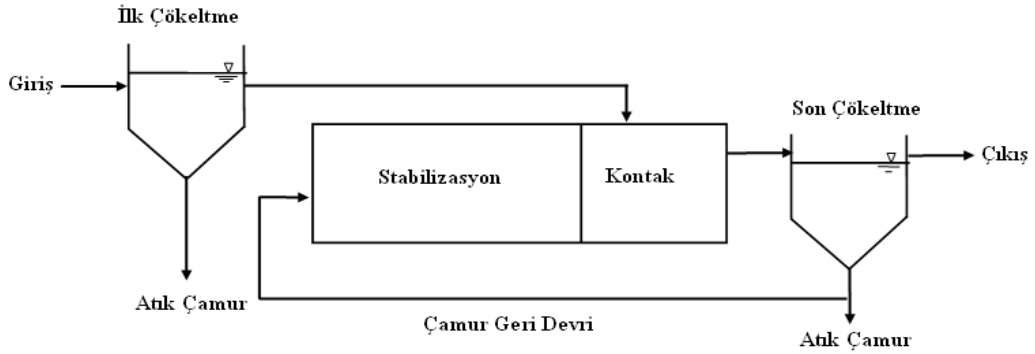
piston akımlı sürece kıyasla daha iyi bir çamur çökelmesi sağladığı saptanmıştır (Metcalf ve Eddy, 2003).



Şekil 1.10. Kademeli havalandırma sisteminin şematik görünümü (Metcalf ve Eddy, 2003).

1.13.3.3. Kontak (Temas) Stabilizasyon

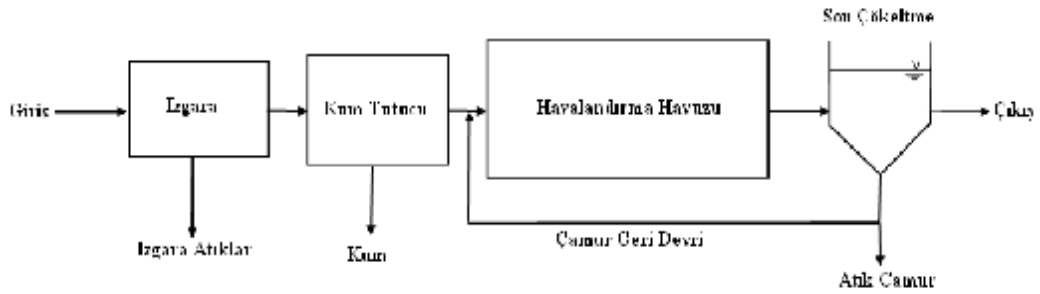
Kontak stabilizasyonda atıksuyun arıtımı ve aktif çamurun stabilizasyonu için iki ayrı tank veya kompartman kullanılır. Stabilize edilmiş aktif çamur bir temas tankına giriş atıksuyuyla (ham veya çöktürülmüş) karıştırılır. Son çöktürme tankında çöktürülen ve geri devir ettirilecek aktif biyokütle, organik madde stabilizasyonu için temas reaktörüne verilmeden önce başka bir havalandırma tankında havalandırılır. Geri devredilen aktif biyokütlenin havalandırması ile gerekli havuz hacmi, konvansiyonel aktif çamur sistemlerine kıyasla %30 ile 40 oranında azaltılabilir. Stabilizasyon tankındaki alıkonma süresi, genelde kontak tankındaki alıkonma süresinin iki katı kadardır (Metcalf ve Eddy,2003).



Şekil 1.11 Kontak stabilizasyon prosesinin şematik görünümü (Metcalf ve Eddy, 2003).

1.13.3.4. Uzun Havalandırma

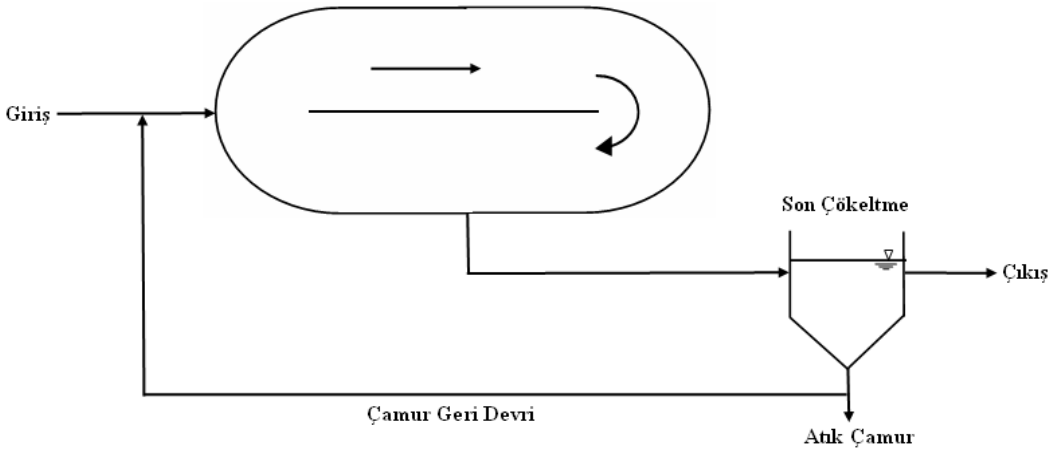
Uzun havalandırmalı aktif çamur prosesi piston akımlı proses olarak tasarımlanır. Tek farkı hidrolik alıkonma süresinin en az 18 saat olmasıdır. Proses yüksek katı alıkonma sürelerinde (düşük F/M'de) işletilir ve tüm mikroorganizmalar için yeterli substrat yoktur. Eğer F/M oranı küçük ve havalandırma süresi (atıksuyun havalandırma tankında alıkonma süresi) uzunsa, mikroorganizmalar organik maddeleri maksimum düzeyde kullanırlar ve substrat yokluğunda iç solunuma girerek kendi hücrelerini tüketirler. Bu durum yüksek seviyede bir arıtma sağlar. Uzun havalandırmalı sistemlerde havalandırma tankındaki bakteri çeşitliliğinin fazla olması ve az miktarda çamur oluşması bu sistemin avantajlarındandır. Az miktarda çamur oluşumu nedeniyle, bertaraf edilmesi gereken atık çamur miktarı da çok azdır. Bu durum atıksu arıtma tesislerinde işletme maliyetinden ve iş gücünden ciddi miktarda tasarruf sağlamaktadır. Sistemin olumsuz yanları yüksek oksijen gereksinimine sahip olması ve gerekli alıkonma süresinin sağlanması için büyük havuz hacmi gerektirmesidir (Toprak, 2000).



Şekil 1.12 Uzun havalandırma sisteminin şematik görünümü (Metcalf ve Eddy, 2003).

1.13.3.5. Oksidasyon Hendekleri

Oksidasyon havuzu daire veya oval biçimli kanaldan oluşmaktadır ve havalandırma fırça tip yüzeysel mekanik havalandırıcılar ile gerçekleştirilir. Izgaradan geçirilmiş atıksu havuza girer, havalandırılır ve geri devredilen çamur ile karıştırılır. Atıksuyun yatay akış hızı, askıdaki maddelerin çökelmesini önlemek amacıyla 0,2 ile 0,4 m/sn arasında tutulur. Oksidasyon havuzları yüksek hidrolik alıkonma zamanları ve çamur bekletme süreleriyle tipik uzun havalandırma modunda işletilir. Son çöktürme tankları uygulamaların çoğunda kullanılır (Muslu, 1996).



Şekil 1.13**.** Oksidasyon havuzunun şematik görünümü (Metcalf ve Eddy,2003)

Çizelge 1.7. Seçilen aktif çamur prosesinde dizayn parametreleri için tipik değerler (Crites ve Tchobanoglous., 1998) (Metcalf ve Eddy., 2003).

Proses modifikasyonu	Qc, gün	F/M kgBOİ$_5$/kgMLVSS.gün	Hacimsel yük kgBOİ/m^3.gün	MLSS mg/L	V/Q saat
Klasik piston akımlı	3-15	0,2-0,4	0,3-0,7	1000-3000	4-8
Tam karışımlı	3-15	0,2-0,6	0,3-1,6	1500-4000	3,5
Kademeli besleme	3-15	0,2-0,4	0,7-1,0	1500-4000	3-5
Tek kademeli nitrifikasyon	8-20	(0,10-0,20) (0,02-0,15)	0,1-0,4	1500-3500	6-15
Ayrı-kademede nitrifikasyon	15-100	0,05-0,20 (0,04-0,15)	0,06-0,18	1500-3000	3-6
Uzun havalandırma	20-40	0,04-0,10	0,1-0,3	2000-5000	20-30
Oksidasyon havuzu	15-30	0,04-0,10	0,1-0,3	3000-5000	15-30
Kesikli boşaltmalı uzun havalandırma	12-25	0,04-0,08	0,1-0,3	2000-8000	20-40
Ardışık kesikli reaktör	10-30	0,04-0,10	0,1-0,3	2000-5000	15-40
Ters akışlı havalandırma sistemi	10-30	0,04-0,10	0,1-0,3	2000-4000	15-40
Yüksek hızlı havalandırma	0,5-2	1,5-2,0	1,2-2,4	1,2-2,4	1,5-3
Saf oksijen	1-4	0,5-1,0	1,3-3,2	2000-5000	1-3

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Farmasötik bileşiklerin çevresel kirlilik olarak ilk ortaya çıkışı 1970'lere dayanır (Tabak ve Brunch, 1970). 1980' lerde yüzey sularında farmasötik kalıntıları ölçmek için analizler yapılmaya başlanmıştır (Richardson ve Bowron, 1985). Ancak 1990'larda farmasötik kalıntıların sucul ortamlarda µg/L ve ng/L seviyelerindeki konsantrasyonlarını tespit edebilecek teknolojiler geliştirilmiştir (Stan ve Heberer, 1997). 1996 itibariyle 25 farmasötik bileşik sucul ortamda tespit edilmiştir (Jorgensen ve Sorensen, 2000). Ancak bu rakam 1999' da 68'i 2002'de ise 80'i geçmiştir. Bu artış analitik metotların ve teknolojilerin artmasıyla ilişkili olsa da ilaç tüketiminin artması da bu artışa katkıda bulunmuştur (Heberer, 2002).

Laboratuar ölçekli bir ardışık kesikli reaktör (SBR)' de beta bloker atenolol %36-90 arasında değişen giderim verimi gösterirken; ranitidin, %16-27 arasında değişen giderme verimi göstermiştir (Carucci ve ark., 2006). Asidik farmasötik bileşikler gibi polar bileşiklerin atıksu arıtımında sorpsiyon ile giderilmesi daha az gerçekleşirken başka bir giderim prosesi olan mikrobiyal degradasyon daha fazla gerçekleşmektedir (Quintana ve ark., 2005).

Pilot ölçekteki nitrifikasyon/denitrifikasyon aktif çamur sistemlerinde ibuprofen için çoğunlukla biyolojik parçalanmadan kaynaklanan yüksek giderim verimleri (%82) elde edilmiştir (Suarez ve ark., 2005).

Farmasötik bileşiklerin özelliklerinin yanı sıra atıksu arıtma tesislerindeki arıtma proseslerinde (aerobik veya anaerobik, biyofilm, aktif çamur) faaliyet gösteren biyolojik ortam, atıksu arıtma tesisi işletim parametreleri (örneğin, katı alıkonma süresi, KAS) farmasötik bileşiklerin biyolojik parçalanmasını etkileyen diğer faktörlerdir. Yapılan bir çalışmada antibiyotik tylosinin aktif çamur reaktöründe sadece %63 oranında giderimi sağlanırken yukarı akışlı bir anaerobik reaktörde tylosin gideriminin %95 oranında olduğu gösterilmiştir (Chelliapan ve ark., 2006). Başka bir çalışmada ketoprofen ve diklofenak, katı alıkonma süresi (KAS) 65 gün olarak işletilen membran biyoreaktörde (MBR), katı alıkonma süresi 15 gün olana göre daha fazla biyolojik parçalandığı gösterilmiştir (Kimura ve ark., 2007).

Bu durumun nedeni uzun katı alıkonma zamanlarında daha yavaş büyüyen bakterilerin büyümesine olanak sağlanmasıdır.

Bendz ve ark. (2005), İsviçre'de bir nehirde ilaç etken maddelerinin bulunuşu ve arıtma tesislerinde giderimlerini araştırdıkları çalışmada sülfametoksazolün sucul ortamda dayanıklılığının çok yüksek olduğunu (yarı ömür >1 yıl) saptamışlardır.

Aynı zamanda bir antibiyotik olan TMP' nin (trimethoprim) atıksu arıtma tesislerinde elde edilen giderim verimleri sulfonamidlerden daha düşüktür. TMP biyolojik parçalanmaya karşı yüksek direnç göstermiştir. Sonuçlar stabil değildir ve aktif çamurda yaklaşık %20 civarında en yüksek giderim verimleri elde edilmiştir (Gobel ve ark., 2007). TMP gideriminde sorpsiyonla giderim mekanizmasının ihmal edilecek kadar düşük olduğu görülmüştür. Fakat nitrifiye bakterileri TMP' nin parçalanmasında yaklaşık %75 oranında giderim verimi göstermiştir (Eichhorn ve ark., 2005).

Carballa ve ark. (2004), İspanya evsel atıksu arıtma tesislerinde iki kozmetik madde (galaksolid, tonalid), sekiz farmasötik bileşik (karbamazepin, diazepam, diklofenak, ibuprofen, naproksen, roksitromisin, sülfametaksazol ve iopromid) ve üç hormon (estron, 17-β östradiol ve 17-α etinilestradiol) incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, 17β-östradiol için yaklaşık % 65 sülfametaksazol için % 60, koku etken maddeleri için % 70-90 anti-inflamatuar ilaçlar için % 40-65 arasında değişen giderim verimleri elde etmişlerdir.

Nakada ve ark. (2006), Tokyo evsel atıksu arıtma tesislerinin ikincil arıtım çıkış suları ve tesise giren atıksulardan 24 saatlik kompozit numuneler alarak; altı asidik analjezik veya anti-inflamatuar ilaç (aspirin, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen, metafenamik asit), iki fenolik antiseptik (timol, triklosan), dört amid farmasötik (propyphenazone, crotamiton, karbamazepin, diethyltoluamide), üç fenolik endokrin bozucu kimyasal (nonilfenol, octylphenol, bisfenol A), ve üç doğal östrojen (17-β östradiol, estron, östriol) dahil olmak üzere bir çok bileşiği analiz etmişlerdir. Aspirin, ibuprofen ve timolün ikincil arıtım sırasında (>% 90 verimlilik) etkin bir şekilde giderildiğini bulmuşlardır. Ayrıca, amid tipi farmasötik bileşikler, ketoprofen, ve naproksenin muhtemelen hidrofobik özelliklerinin düşük olması (log K_{ow} <3) nedeniyle giderim verimlerinin (<% 50 verimlilik) düşük olduğunu

bulmuşlardır. Bu sonuçlar çeşitli farmasötik bileşikler için giderim verimlerinin farklı olacağını göstermektedir. Ayrıca bileşiklerin kimyasal özellikleri de biyolojik atıksu arıtımında her bileşiğin akibetinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

Lishman ve ark. (2006), Bazı atıksu arıtma tesislerinde farmasötik bileşiklerin giderimi ile ilgili yaptıkları deneylerde diklofenak için 3 ve 30 günlük çamur alıkonma zamanlarında giderimin % 34' de kaldığını ve KAS' dan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ibuprofen ve naproksenin atıksu arıtma tesislerinde yüksek oranlarda giderildiğini ve giderim verimlerinin sırasıyla ibuprofen için %91-98 ve naproksen için % 79-98 aralığında değişim gösterdiği bildirilmiştir.

Kreuzinger ve ark. (2004), Avrupa'daki arıtma tesislerinde naproksen, klofibrik asit ve diklofenağın arıtma tesislerinde kısmen giderildiğini (%20-95), karbamezepinin yeterince giderilemediğini bildirmişlerdir.

Carballa ve ark. (2003), İspanya'da koagülasyon-flokülasyon ve flotasyon fizikokimyasal prosesleri atıksularından seçilen yedi farmasötik bileşiğin giderim verimlerini karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada 3 antipholijistik (ibuprofen, naproksen ve diklofenak), 2 antiepileptik ilaç (karbamazepin, diazepam) ve iki koku etken maddesi (galoksilid, tanolid) koagülasyon flokülasyon prosesinde sıcaklık, koagülant miktarı ve koagülant türü farmasötik bileşiklerin giderimi için çalışılan değişkenler olarak ele alınmıştır. Bu prosesin yalnızca koku etken maddesi için etkili olduğu (%60-70 giderim) ve diklofenağın 25 ^{o}C de %50 giderildiği ancak diğer bileşikler için kayda değer bir giderim elde edilemediği bildirilmiştir.

Carballa ve ark. (2005), on üç farmasötik ve kozmetik bileşiğin atıksu arıtma tesisinin farklı ünitelerindeki davranışlarını araştırmışlardır. Bu maddeler sırasıyla galaksolid, tonalid, karbamazepin, diazepam, ibuprofen, naproksen, estron, estradiol, etinilestradiol, roksitromisin, sülfametaksazol ve iopromid'dir. Birincil arıtımda galaksolid ve tonalidin % 20-50'sinin etkili bir şekilde giderildiği tespit edilmiştir. Atıksu arıtma tesisinin giderim etkisi, asidik bileşikler için % 45-70, estradiol için % 67, antibiyotikler için % 57 olarak belirtilmiştir.

Joss ve ark. (2006), 25 farklı farmasötik bileşiğin biyolojik parçalanmasını araştırmak için nutrient giderimi için tasarlanan evsel atıksu arıtma tesisinden alınan aktif çamur ile 3 farklı kesikli deneysel çalışma yapmışlardır: 1- Çamur olmayan

kesikli kontrol reaktörü. 2- Seyreltilmiş çamur ile yapılan deney. 3- Seyreltilmiş ve substrat eklenmiş (ilk çökeltme çıkış suyunun eklenmesi ile) yapılan deney. Bu üç kesikli deneysel çalışmalar karşılaştırdıklarında aktif çamur içermeyen denemede hiçbir farmasötiğin giderimine rastlanmamıştır, fakat aktif çamurla yapılan denemelerde bütün bileşiklerin konsantrasyonlarında zamanla sürekli bir azalma olduğu görülmüştür.

Nakada ve ark. (2006), Tokyo'da beş atıksu arıtma tesisinin ikincil atıksularını mevsimlik olarak toplamışlar ve atıksuların 24 saatlik kompozit örneklerinde altı asidik ağrı kesici (aspirin, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen, metafenamik asit), iki fenolik antiseptik (timol, triklosan), dört amid farmasotik (propyphenozone, crotamiton, karbamazepin, diethyltoluamide) ve üç doğal östrojeni (17-β estrodiol, estron, estriol) tespit etmişlerdir. Ketoprofen ve naproksen düşük hidrofobik özelliklerinden dolayı zayıf giderim gösterirken, aspirin, ibuprofen ve thymol'un birincil ve ikincil arıtım süresince etkili bir şekilde giderildiği tespit edilmiştir (>%90).

Yapılan birkaç araştırmada atıksu arıtma tesisi giriş sularındaki ibuprofen konsantrasyonunun 3-39 µg/L arasında olduğu görülmektedir (Fent ve ark., 2006). İbuprofenin %90' dan daha fazlası atıksu arıtma tesislerinde giderilebilir. Ama yine de yüzeysel sularda ve içme sularında bu bileşiğin varlığından söz edilmektedir, çünkü arıtma tesislerine sürekli olarak farmasötik bileşiklerin girişi muhtemeldir. Atıksu arıtma tesisi çıkış sularında ve yüzeysel sularda yaklaşık olarak 4 ng/L'den 10 µg/L'ye kadar ibuprofen konsantrasyonları ölçülmüştür (Jones ve ark., 2001).

Joss ve ark. (2006), konvansiyonel atıksu arıtma tesisinde ibuprofen için biyolojik parçalanma sabitini (k_{biyol}) 21 ile 35 L/gAKM.gün aralığında membran sistemlerde ise 9 ile 22 L/g AKM.gün aralığında bulmuşlardır. Avrupa Birliği projesi POSEIDON' a göre, 10 veya daha yüssek bir k_{biyol} %95 oranında bir biyolojik parçalanma verimini gösterir. POSEIDON projesinde ibuprofen için (23 ± 10) L/gAKM.gün değerinde bir k_{biyol} hesaplanmıştır.

Diğer çalışmalarda, atıksu arıtma tesisinin yapısı ve ikincil arıtmanın türüne bağlı olarak ibuprofen giderim verimleri % 60 ile % 99 arasında değişmektedir. Genellikle, tam ölçekli atıksu arıtma tesisleri, pilot ölçekli tesislerden daha yüksek

ibuprofen giderim verimine sahiptir. Askıda büyüyen biyolojik arıtma prosesleri (örneğin, aktif çamur) bağlı büyüme proseslerine göre (sabit film reaktörleri) daha yüksek giderim verimlerine sahiptir (Buser ve ark., 1999, Thomas ve Forster, 2005).

Strenn ve ark. (2004), laboratuar ölçekli kesikli reaktörlerde (SBR) sentetik atıksu kullanarak karbamazepin ve diklofenak giderim verimlerini araştırmışlardır. 1 ile 30 gün arasındaki KAS'larda kayda değer bir giderimin olmadığını bildirmişlerdir. Kolesterol düşürücü farmasötik olan bezafibrat ile yaptıkları çalışmada yüksek KAS'larda farmasötik madde gideriminin %97'ye ulaştığı bildirilmiştir ve yaklaşık 20 günde en yüksek giderme verimine ulaşılmıştır.

Heberer ve ark. (1998), Almanya'da yüzeysel sularda farmasötik bileşikler ile ilgili yaptıkları çalışmalarda atıksu arıtma tesisi çıkış sularının deşarj edildiği nehir sularında 960 ng/L konsantrasyonunda diklofenak, klofibrik asit ve ibuprofen tespit etmişlerdir.

Stumpf ve ark. (1999), Brezilya' da bir atıksu arıtma tesisinde aktif çamur prosesi (askıda büyüyen sistem) ile damlatmalı filtre (bağlı büyüyen sistem) atıksudan farmasötik bileşikleri giderme verimleri açısından karşılaştırılmıştır. Farmasötik bileşiklerin aktif çamur prosesinde %34-%83 arasında verimle daha iyi giderildiğini, damlatmalı filtrelerde ise bu verimin %6-%71 arasında olduğunu göstermişlerdir. Analiz edilen farmasötik bileşikler asetilsalisilik asit, klofibrik asit, ibuprofen, gemfibrozil, ketoprofen, diklofenak, fenoprofen, fenofibrik asit, bezafibrat, indometasin, naproksen, meklofenamik asit ve tolfenamik asittir. Son iki bileşik veteriner amaçlı kullanılan ilaçtır. Tüm ilaçlarda aktif çamur (%34-83 aralığında) damlatmalı filtreye göre (%6-71 aralığında) daha iyi bir farmasötik giderimi göstermiştir.

Petrovic ve ark. (2003), aktif çamur arıtımında atıksudaki farmasötik bileşiklerin giderimi ile ilgili Avrupalı araştırmacıların yaptıkları verileri derlemiştir. Çalışmada atıksu arıtma tesisi çıkış sularındaki PPCP'lerin büyük bir kısmını asidik ilaçların oluşturduğu görülmüştür. Asidik ilaçlardan bezafibrat, naproksen, ibuprofen, karbamazepin ve diklofenak en çok bulunanlarıdır.

KAS, HBS ve reaktör şeklinin farmasötik bileşiklerin giderim verimi üzerine etkisini belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Joss ve arkadaşları 2005'de

yaptıkları çalışmada HBS değişiminin ibuprofen, diklofenak ve karbamazepin gibi farmasötik bileşiklerin giderim kapasitesi üzerine etki etmediğini bildirmişlerdir. Farklı KAS değerleri için de aynı sonuçları elde etmişlerdir. Yani çamur yaşını 10-60 gün arasında değiştirerek söz edilen bileşiklerin giderimi üzerine önemli bir etkinin olmadığını bildirmişlerdir. Clara ve ark. (2005)' de yaptıkları çalışmada diklofenak için benzer sonuçları elde etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada karbamazepinin adsorpsiyon ve biyolojik parçalanma yoluyla giderilemediğini bildirmişlerdir (Clara ve ark., 2004, 2005). Berlin' de yapılan diğer bir çalışmada karbamazepin giderim veriminin % 8 olduğu benzer sonuçlar elde edilmiştir (Heberer, 2002).

Brezilya' da yapılan bir çalışmada farmasötik bileşikler ve metabolitlerinin giderim verimleri aktif çamur prosesi ve biyolojik filtrede karşılaştırılmıştır. Farmasötik bileşiklerin gideriminde aktif çamur prosesinin biyolojik filtreye kıyasla daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır. İbuprofen ve diklofenak için aktif çamur prosesinde %75 giderim verimleri elde edilirken biyolojik filtrede ibuprofen için %22, diklofenak için %9 oranında giderim verimleri elde edilmiştir (Stumpf ve ark., 1999).

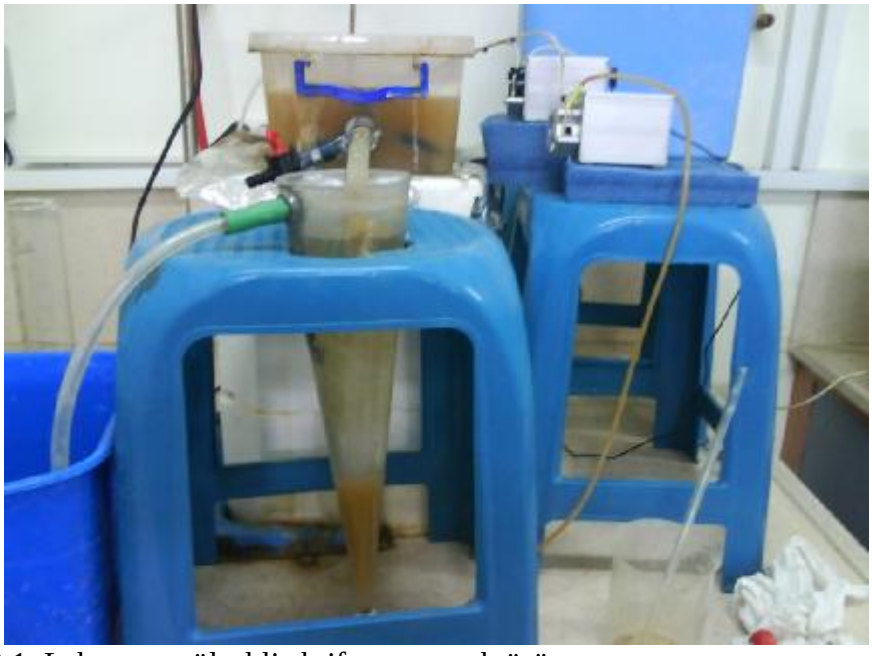
Kim ve ark. (2005), aktif çamur prosesinde tetrasilin giderimine KAS ve HBS'nin etkisini incelemek üzere bir çalışma yapmışlardır. Labaratuar ölçekli sıralı kesikli iki aktif çamur reaktörü kullanarak yaptıkları bu çalışmada 3 farklı işletme koşullarında deney yapmışlardır (faz 1 HBS 24 saat ve KAS 10 gün; faz 2 HBS 7.4 saat ve KAS 10 gün; ve faz 3 HBS 7.4 saat ve KAS 3 gün). Tetrasilin giderme verimleri faz1 için %86,4± 8,7, faz 2 için %85,1 ± 5,4 ve faz 3 için %78,4± 7,1 elde edilmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

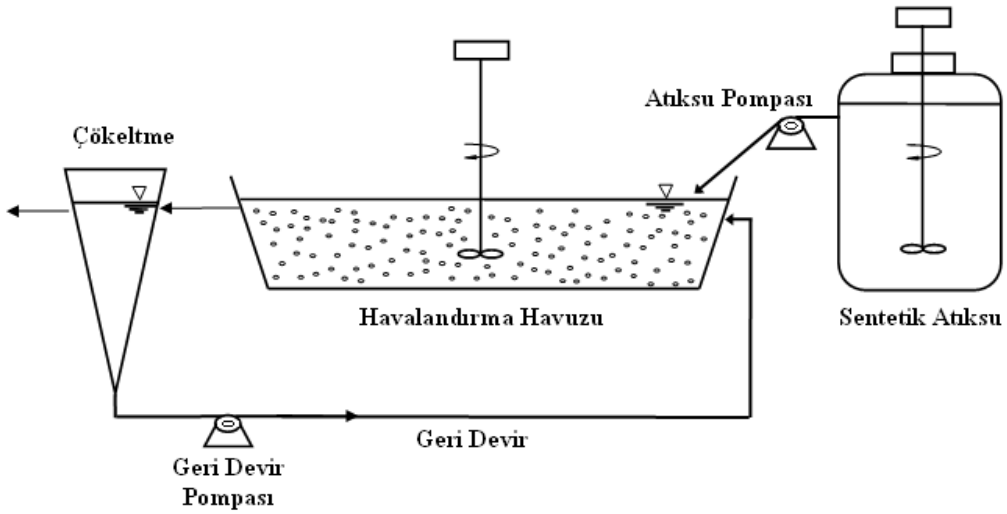
3.1. Materyal

3.1.1. Aktif Çamur Sistemi

Çalışmada kullanılan fotoğrafı Şekil 3.1 ve akım şeması Şekil 3.2 de görülen laboratuar ölçekli aktif çamur reaktörü 6 L hacminde havalandırma ve imhoff tipi 1,5 L hacminde çökelme havuzu bölümlerinden oluşmaktadır. Reaktöre atıksuyun beslenmesi ve çamur geri devri için iki adet peristaltik pompa kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan aşı aktif çamur Adana'da bulunan bir içecek sanayine ait uzun havalandırmalı aktif çamur tesisinden temin edilmiştir. Reaktör ilk aşamada 24 saat bekletme süresinde uzun havalandırmalı olarak işletilmiştir. Bu hidrolik bekletme süresinde reaktöre sırası ile 10, 20 ve 30 günlük çamur yaşı uygulanmıştır. İkinci aşamada ise hidrolik bekletme süresi 12 saate düşürülerek aynı çamur yaşları uygulanmıştır.



Şekil 3.1. Laboratuar ölçekli aktif çamur reaktörü



Şekil 3.2. Aktif çamur düzeneği

3.1.2. Sentetik Atıksu

Çalışmada kullanılan sentetik evsel atıksu bileşimi Çizelge 3.1' de verilen ISO11733 standardına göre hazırlanmıştır. Hazırlanan sentetik evsel atıksuyun KOİ değeri 450-500 mg/L arasında değişmektedir. Sentetik evsel atıksuyun bileşimindeki değişimi engellemek için günlük olarak hazırlanmıştır.

Çizelge 3.1. ISO Standart taslağında verilen sentetik atıksu reçetesi (ISO 11733)

Pepton	192 mg
Et ekstraktı	138 mg
Glikoz monohidrat	19 mg
Amonyum klorit (NH_4Cl)	23 mg
Anhydrous potasyum monohidrojenfosfat (K_2HPO_4)	16 mg
Disodyum hidrojenfosfat dihidrat ($Na_2HPO_4.2H_2O$)	32 mg
Sodyum hidrojen karbonat ($NaHCO_3$)	294 mg
Sodyum klorit (NaCl	60 mg
Demir(III) klorit hekzahidrat ($FeCl_3.6H_2O$	40 mg
Musluk suyu	1 L

Bu çalışmada bileşimi Çizelge 3.1'de verilen sentetik evsel atıksuya naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve sülfametaksazol ilaç etken maddeleri ilave edilmiştir. Bu ilaç etken maddelerinin KOİ eşdeğerleri Çizelge 3.2'de verilmiştir.

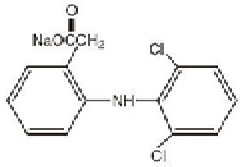
Çizelge 3.2. İlaç etken maddelerin hesaplanan ve ölçülen birim KOİ eşdeğerleri

Bileşik	x	y	z	Hesaplanan Teorik mgKOİ	Ölçülen mgKOİ
Diklofenak	14	11	2	2,38	2,19
Parasetamol	8	9	2	2,16	2,06
Naproksen	14	14	3	2,22	2,1
Sülfametaksazol	10	11	3	2,01	1,95
İbuprofen	13	18	2	2,56	2,41

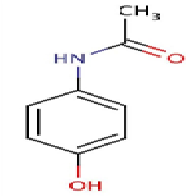
3.1.3. İlaç Etken Maddelerinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Çalışmada kullanılan diklofenak, parasetamol, ibuprofen, naproksen ve sülfametaksazolün fiziksel ve kimyasal özellikleri sırası ile Çizelge 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, ve 3.7'de verilmiştir. Saf ilaç etken maddeleri Sigma Aldrich' den temin edilmiştir.

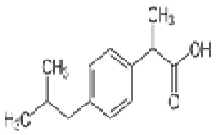
Çizelge 3.3. Diklofenak fiziksel-kimyasal özellikleri

DİKLOFENAK	
İlaç sınıfı	Analjezik, antipiretik ve antienflamatuar
CAS numarası	15307-79-6
Kimyasal ismi	2-[2-(2,6 -diklorofenil)aminofenil]asetik asit-
Molekül formülü	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_{2-}$
Kimyasal formülü	
Molekül kütlesi [g/mol]	318,14
Sudaki çözünürlüğü [mg/L]	21,3
Erime noktası [^oC]	283-285
Log_{kow}	4,5
PKa	4,2
Henry yasası sabiti [atm-m^3/mol]	4,7*10-12
Yarılanma ömrü [sa]	1-2
UV Spektrumu(Dalgaboyu) (λ_{max}) nm	232-272
Kokusu	Kokusuz
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Çözünürlüğü	Metanol ve etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünür, suda az çözünür.

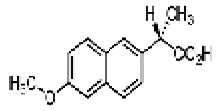
Çizelge 3.4. Parasetamolün fiziksel-kimyasal özellikleri

PARASETAMOL (ASETOMİNOFEN)	
İlaç sınıfı	Analjezik ve Antipiretik
CAS numarası	103-90-2
Kimyasal ismi	N-(4-hidroksifenil) asetamid
Molekül formülü	$C_8H_9NO_2$
Kimyasal formülü	
Molekül kütlesi [g/mol]	151,17 g/mol
Sudaki çözünürlüğü [mg/L]	14
Erime noktası [^oC]	169
Log_{kow}	0,46
PKa	9,5
Henry yasası sabiti [atm-m^3/mol]	$4,4*10^{-9}$
Yarılanma ömrü [sa]	4
UV Spektrumu(Dalgaboyu) (λ_{max}) nm	245-257
Metabolitleri	Glukoronid (%55) ve sülfat (25)
Kokusu	Kokusuz
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Çözünürlüğü	Organik çözücülerde kolayca çözünür, suda ve eterde az çözünür.

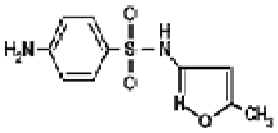
Çizelge 3.5. İbuprofenin fiziksel ve kimyasal özellikleri

İBUPROFEN	
İlaç sınıfı	Analjezik, antipiretik ve antienflamatuar
CAS numarası	15687-27-1
Kimyasal ismi	2-4-[(2-metilpropil)fenil]propiyonik asit
Molekül formülü	$C_{13}H_{18}O_2$
Kimyasal formülü	
Molekül kütlesi [g/mol]	206,3
Sudaki çözünürlüğü [mg/L]	21
Erime noktası [^oC]	76
Log_{kow}	2,8-4,5
PKa	4,4-5,7
Henry yasası sabiti [atm-m^3/mol]	$1,5*10^{-7}$
Yarılanma ömrü [sa]	1,8-2
UV Spektrumu(Dalgaboyu) (λ_{max}) nm	254-272
Metabolitleri	İbuprofen-OH, İbuprofen-COOH
Kokusu	Karakteristik meyve kokusunda
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Çözünürlüğü	Metanol ve etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünür, suda çözünmez.

Çizelge 3.6. Naproksenin fiziksel-kimyasal özellikleri

NAPROKSEN	
İlaç sınıfı	Analjezik, antipiretik ve antienflamatuar
CAS numarası	22204-53-1
Kimyasal ismi	2-(6-metoksinaftalin-2-yl) propiyonik asit
Molekül formülü	$C_{14}H_{14}O_3$
Kimyasal formülü	
Molekül kütlesi [g/mol]	230,27
Sudaki çözünürlüğü [mg/L]	16
Erime noktası [^oC]	153
Log_{kow}	3,1
PKa	4,2
Henry yasası sabiti [atm-m^3/mol]	3,39*10-10
Yarılanma ömrü [sa]	12-15
UV Spektrumu(Dalgaboyu) (λ_{max}) nm	232-272
Metabolitleri	O-desmetil-naproksen
Kokusu	Kokusuz
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Çözünürlüğü	Metanol ve etanol' de kolayca çözünür, suda çözünmez.

Çizelge 3.7. Sülfametoksazolün fiziksel-kimyasal özellikleri

SÜLFAMETOKSAZOL	
İlaç sınıfı	Antibiyotik
CAS numarası	723-46-6
Kimyasal ismi	4-amino-N-(5-metil-3 izoksazolil)benzensülfonamid
Molekül formülü	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$
Kimyasal formülü	
Molekül kütlesi [g/mol]	253,3 g/mol
Sudaki çözünürlüğü [mg/L]	600 mg/L
Erime noktası [^oC]	169^oC
Log_{kow}	0,9
PKa	1,7
Henry yasası sabiti [atm-m^3/mol]	$1,09*10^{-11}$
Yarılanma ömrü [sa]	10
UV Spektrumu(Dalgaboyu) (λ_{max}) nm	240-310
Metabolitleri	N-4-asetil sulfametoksazol N-1-glukuronid sulfametoksazol
Kokusu	Kokusuz
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Çözünürlüğü	Aseton ve metanolde çözünür, suda çözünmez

3.2. Metod

Biyolojik olarak parçalanması zor olan ilaçların parçalanmasını araştırmak için aktif çamur arıtma yönteminin farklı çamur yaşı, farklı hidrolik bekletme süresi gibi farklı işletim koşullarında işletilerek performansı değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılacak farmasötik bileşikler, daha önce yapılan çalışmalarda içme sularında tespit edilmiş, atıksu arıtma tesisi çıkış sularında ve arıtma çamurunda yüksek miktarlarda bulanan, dolayısıyla konvansiyonel arıtma tesisi dizaynlarında biyolojik parçalanmaya dirençli olan bileşiklerden seçilmiştir.

Çalışmada aktif çamur reaktörünün verimini kontrol etmek için KOİ, AKM, UAKM, pH, çözünmüş oksijen analizleri yapılmıştır. Bu analizler Standart Metotlara (1998) göre yapılmıştır. Aktif çamur havalandırma havuzunda yeterli havalandırma ve karıştırma ile çözünmüş oksijen değerinin ÇO≥2 mg/L olması sağlanmıştır. Çözünmüş oksijen değerini belirlemek için YSI 55 marka çözünmüş oksijen metre kullanılmıştır. pH ve sıcaklık ölçümlerinde Hanna pH 2.11 marka cihaz kullanılmıştır. İlaç etken maddelerinin ölçümü UV detektöre sahip Perkin Elmer marka HPLC' de (yüksek basınçlı sıvı kromotografisi) yapılmıştır. Ölçümlerde kullanılan HPLC Şekil 3.3'de görülmektedir. Adsorbsiyon testlerinde optic ivymen system 125 rpm orbital çalkalayıcı ve santrifüj işleminde Pselecta 5000 rpm santrifüj cihazı kullanılmıştır.



Şekil 3.3. Ölçümlerde kullanılan HPLC

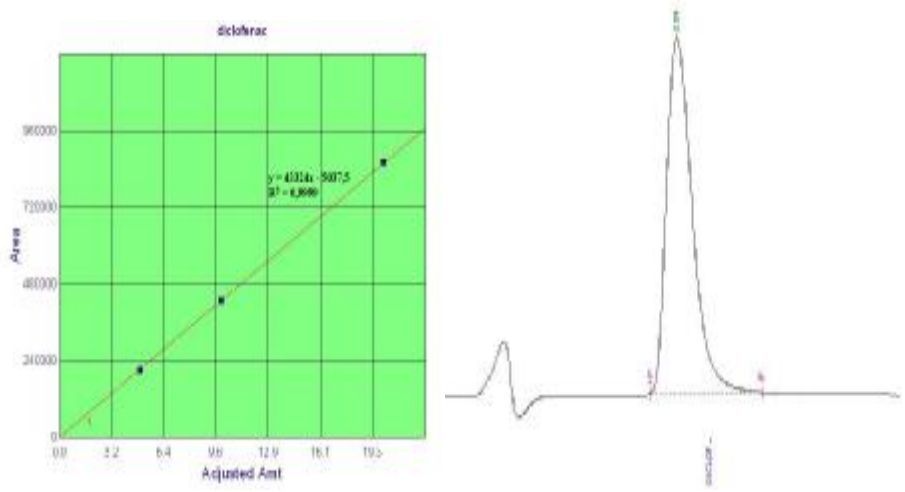
Her bir ilaç için dalga boyu taraması yapılmış maksimum adsorbans veren dalga boyları seçilmiş bunların literatüre uygunluğu kontrol edilmiştir. Hazırlanan standart çözeltilerden belirli konsantrasyonlarda (5, 10, 20, mg/L) hazırlanan ilaç etken maddeleri HPLC'de belirlenen dalga boylarında kalibrasyon eğrileri hazırlanarak ilaç konsantrasyonları ölçülmüştür (Şekil 3.4-3.8). Hedef bileşikler için HPLC-UV belirleme sınırı (LOD) ve kantitasyon sınırı (LOQ) ile hesaplanmıştır. Kromatografik analizlerde kullanılan dedektörün konsantrasyona karşı cevabı, dedektörün hassasiyetine ve fiziki yapısına bağlıdır. Bu sebepten dolayı, LOD kavramının göreceli bir kavram olduğu ve kullanılan teknik imkânlara bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. Taylor (1987)'a göre, numune içindeki hedef bileşiklerin tayin edildiği minimum konsantrasyonu ifade eden LOQ ise LOD değerleri arasında; LOQ = 3.33 x LOD bağıntısı bulunduğunu bildirmiştir.

Aktif çamur reaktörünün çıkışından ve girişinden sürekli olarak örnekler alınmıştır ve analiz edilinceye kadar –25 ^{o}C' de saklanmıştır. İlaç konsantrasyonunu tespit etmek için HPLC (UV detektöre ve RP_{18} 5 µm kolona sahip) kullanılmıştır. HPLC' de analizi yapılacak maddelerin kalibrasyonları

hazırlanmış ve bunun için çeşitli HPLC metotları denenmiştir. Uygulanan metotlar arasında en uygun olanı seçilip bu metoda göre önce kalibrasyon eğrisi hazırlanıp daha sonra konsantrasyonlar okunmuştur.

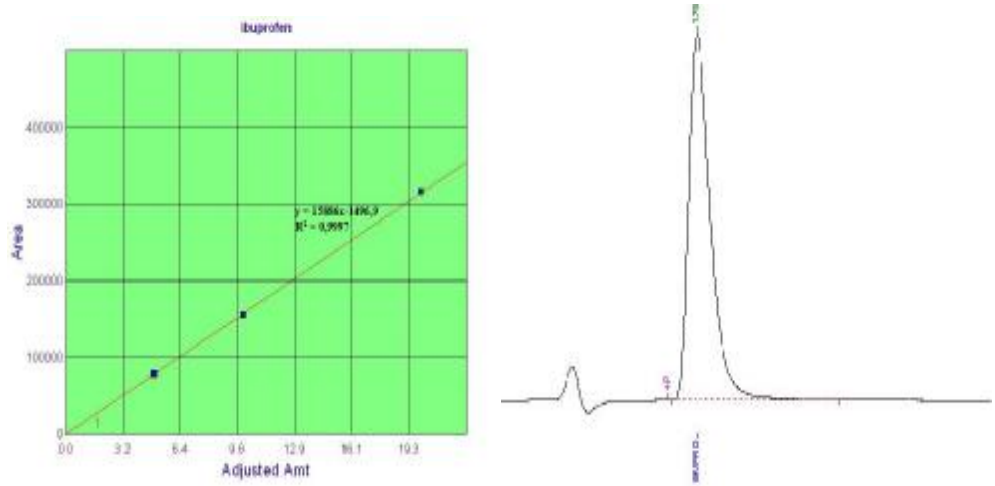
Çizelge 3.8. HPLC analiz şartları

HPLC	Perkin ElmerSeries 2000 UV/Vis Detector				
Kolon	Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6x150 mm 5 µm				
Enjeksiyon hacmi	10 µl				
Akış hızı	1 ml/dak				
	Naproksen	Diklofenak	Parasetamol	İbuprofen	Sülfametoksazol
Mobil Faz	%100 metanol	%80 metanol %20 KH_2PO_4	%100 metanol	%75 metanol %25 KH_2PO_4	%50 metanol %50 su
UV dalgaboyu (nm)	230	220	254	230	270
Alıkonma süresi (dak)	1,37	2,04	1,4	1,78	1,35
LOD	0,255	0,177	0,257	0,262	0,096
LOQ	0,851	0,592	0,856	0,873	0,322
RSD(%)	0,852	0,583	0,855	0,866	0,302
R^2(Korelasyon katsayısı)	0,9996	0,9999	0,9998	0,9997	0,9999



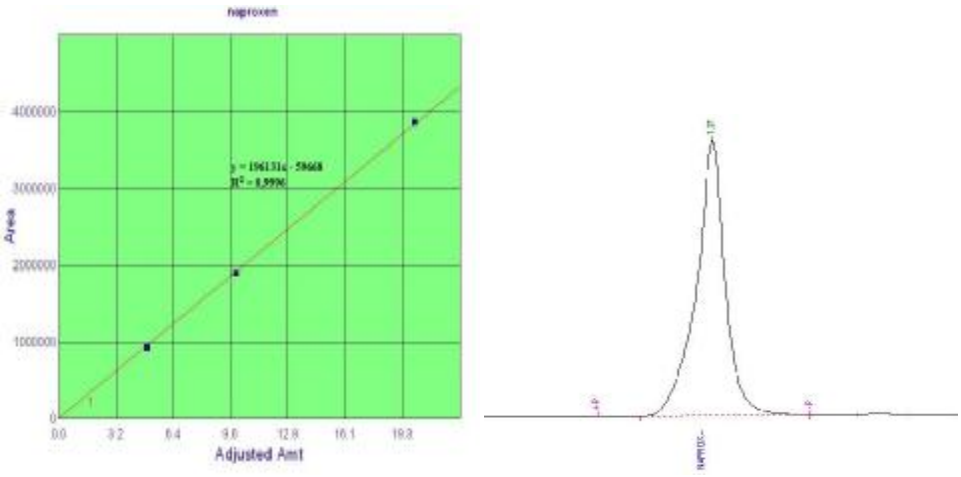
(a) (b)

Şekil 3.4. (a) Diklofenak için kalibrasyon eğrisi
(b) Diklofenak HPLC piki



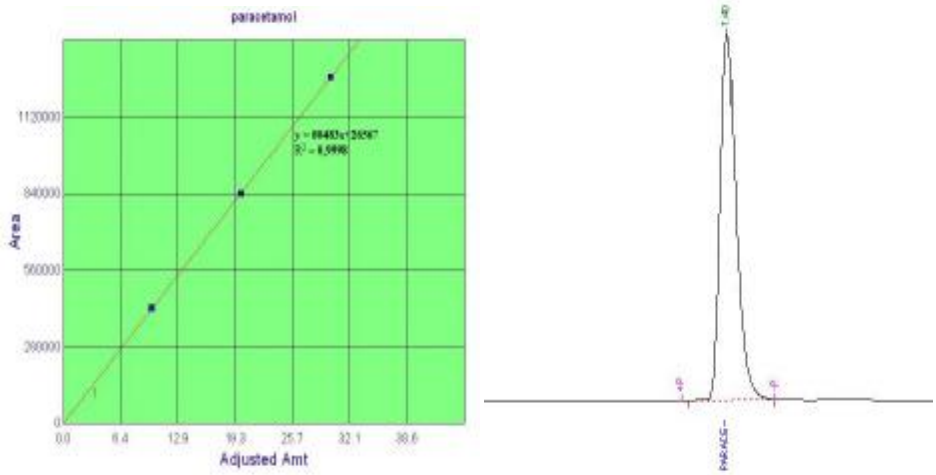
(a) (b)

Şekil 3.5. (a) İbuprofen için kalibrasyon eğrisi
(b) İbuprofen HPLC piki



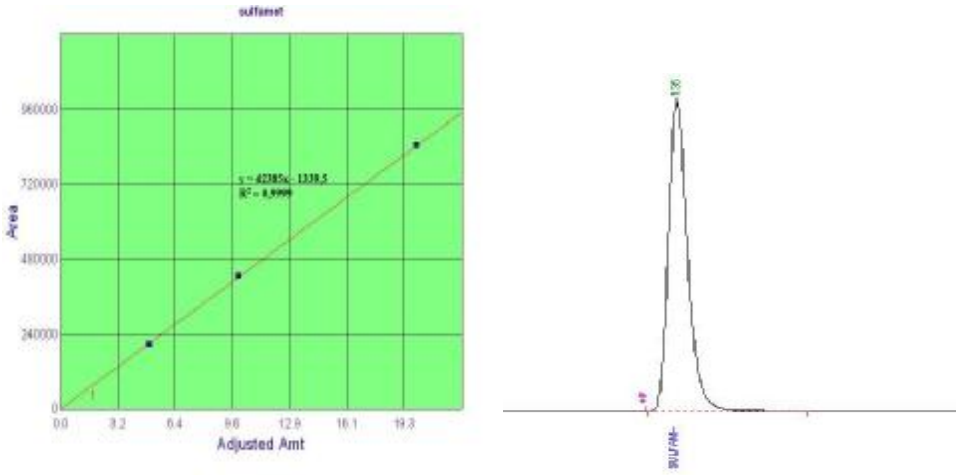
(a) **(b)**

Şekil 3.6. (a) Naproksen için kalibrasyon eğrisi
(b) Naproksen HPLC piki



(a) (b)

Şekil 3.7. (a) Parasetamol için kalibrasyon eğrisi
(b) Parasetamol HPLC piki



(a) (b)

Şekil 3.8. (a) Sülfametaksazol için kalibrasyon eğrisi
(b) Sülfametaksazol HPLC piki

3.2.1. Standart Stok Çözeltilerin Hazırlanması

Kullanılan her bir ilaç etken maddesi (naproksen, parasetamol, ibuprofen, diklofenak, sülfametaksazol) suda çözünmemeleri nedeniyle metanolde çözülmüştür. Her bir ilaç etken maddesinden 1g/L stok standart çözeltiler hazırlanmışır.

3.2.2. Adsorpsiyon Çalışması

2500 3000 3500 4000 4500 mg/L AKM konsantrasyonlarındaki aktif çamurdan 200 ml alınmıştır ve ilaçların fotolitik parçalanmalarını önlemek amacıyla alimunyum folyo ile sarılan 250 ml'lik erlenlere konulmuştur. İlaçların biyolojik parçalanma ile giderimini önlemek ve aktif çamur bakterilerinin canlılığını kaybetmesi için her bir erlenmayere %0,1'lik sodyum azid (NaN_3) eklenmiştir. Daha sonra orbital çalkalayıcı ile 125 rpm' de çalkalanmaya tabii tutulmuştur. 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 saat aralığında numuneler alınmıştır. Bu işlemlerden sonra alınan numuneler santrifüjlenerek (5000 rpm 10 dakika) üstteki duru faz alınmıştır. Numunelere örnek hazırlama basamağı olan katı faz

ekstraksiyonu uygulandıktan sonra HPLC'de analiz edilmek üzere viallere alınmıştır.



Şekil 3.9. Adsorbsiyon çalışması

3.2.3. Katı faz Ayırma Metodu

Katı faz ekstraksiyonu (SPE) yöntemi, sıvı-sıvı ekstraksiyon (LLE) yöntemine göre; daha kısa sürede uygulanabilmesi ve daha yüksek geri kazanım oranına sahip olmasından dolayı tercih edilmiştir. SPE tekniğinin geleneksel sıvı-sıvı prosedürüne göre üstünlükleri şunlardır:

- Yüksek geri kazanım
- Daha verimli konsantrasyon
- Daha az organik çözücü kullanımı
- Köpük oluşumu ve emülsiyon sorunlarının olmaması
- Daha kısa numune hazırlama süresi
- Kolay işletim
- Otomatikleştirilmiş proseslere daha kolay bağlanabilmesi

Atıksu numuneleri katı faz ekstraksiyonu (SPE) kullanılarak numune ön hazırlama basamağı gerçekleştirilmiştir ve daha sonra yüksek basınçlı sıvı kramotagrafisinde analiz edilmiştir (HPLC-UV).

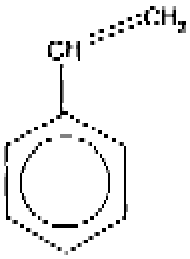
Katı faz ekstraksiyonunu kullanmamızın nedeni örneklerin istenmeyen bileşiklerden temizlenmesi ve yoğunlaştırılmasıdır. Temizleme işlemi ile analizin yanlış sonuçlanmasına neden olabilecek, aranan maddenin tespit edilmesini engelleyebilecek veya analiz cihazının kirlenmesine neden olabilecek kirliliklerin uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Numunelerdeki yoğunlaştırma işlemi ise atıksudaki ilaç konsantrasyonlarının HPLC/UV sisteminde doğrudan tespitini mümkün kılmayacak düşük seviyelerde olmasından (özellikle çıkış sularında) kaynaklanmaktadır.

HPLC analizlerinden önce numuneler Oasis HLB 3 cc 60 mg SPE kartuşu kullanılarak ekstrakte edilmekte, böylece analizlerde girişim yapacak diğer organik bileşiklerden ve kolonu tıkayabilecek inorganik iyonlardan arındırılmaktadır.

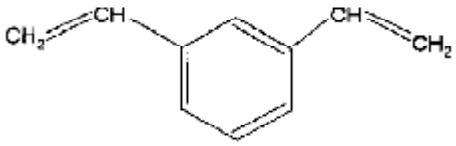
Oasis HLB 60 mg kartuş ekstraksiyon için seçilmiştir. Yedi farklı SPE sorbent materyali ile yapılan bir çalışmada asidik farmasötik bileşiklerin katı faz ekstraksiyonunda Oasis HLB kartuşlarının en yüksek geri kazanım sağladığı bulunmuştur (Weigel ve ark., 2004).

Oasis HLB kartuşu, hidrofilik ve lipofilik özelliklere sahip polimerize monomerden oluşan fonksiyonlu bir polimer olan polistiren-divinilbenzen-N-vinilpirrolidon terpolimeri içerir. Vinilpirrolidon monomer, polar ve çok iyi su tutma kapasitesine sahip hidrofilik yapıdadır. Bu sonuçlar hedef bileşenle etkileşim için ilave bir potansiyel sağlar ve kütle transferini artırır dolayısıyla hedef bileşenin daha fazla alıkonmasını sağlar. Vinilpirrolidon monomerin kimyasal yapısı Şekil 3.10’ da gösterilmiştir.

Polistiren ve divinilbenzen monomerler lipofilik (non-polar) yapıya sahiptirler (Şekil 3-11).



Şekil 3.10. Vinilpirrolidon monomerin kimyasal yapısı



Şekil 3.11. Divinil benzen monomerin kimyasal yapısı

Katı faz ekstraksiyon kartuşunun tıkanmasına neden olan ve HPLC' de girişim yapan partiküler maddeleri gidermek için numuneler Whatman GFC (1,2 µm) ile filtre edilmiştir. Daha sonra numuneler 1 N hidroklorik asit (HCL) ile pH 2'ye ayarlanmıştır. Seçilen farmasötik bileşikler asidik olduklarından atıksu numunelerinin pH' ını düşürmek bu maddelerin ekstraksiyon kartuşu üzerinde daha fazla tutunmasını sağlayarak geri kazanımını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda asidik ilaçların katı faz ekstraksiyonunda en iyi geri kazanımı pH=2'de sağlanmıştır (Ollers ve ark., 2001, Koutsouba ve ark., 2003). pH'ı ayarlanan numuneler analiz edilinceye kadar –25 ^{o}C' de saklanmıştır.

İlk adımda ekstraksiyon kartuşunun, kullanımından önce, temizlenmesi ve şartlandırılması için sırası ile 3 mL metanol ve 3 mL saf su (pH 2) çok düşük akış hızında kartuştan geçirildi. İkinci adımda kartuş kurumadan atıksu numunesi ekstrakte edilmeye başlandı. Oda sıcaklığına getirilmiş atıksu numunesi akış hızı yaklaşık 3ml/dak olacak şekilde düşük vakum uygulayarak kartuştan geçirildi. Üçüncü adımda %5'lik metanol kartuştan geçirilerek yıkama işlemi gerçekleştirildi (sorbent materyaline gevşek olarak bağlanan diğer kirleticilerin yıkanması için). Dördüncü adımda kartuşlar düşük vakum uygulayarak yaklaşık 10-15 dakika kurutuldu. Son olarak 5 dakikada 3 ml akış

hızı sağlayacak şekilde çok düşük vakum ile kartuştan 3 ml metanol geçirilerek elusyon basamağı gerçekleştirildi.

Daha sonra metanolde ekstrakte edilen analitler ölçüm yapılmak üzere viallere alınarak HPLC' de analiz edildi.

Çizelge 3.9. Non-steroidal anti-inflamatuar, analjezik ve antibiyotik ilaçların fiziksel/kimyasal ve ekotoksikolojik özellikleri (Advanced Chemistry Development, 2004).

İlaç	Molekül ağırlığı	Buhar basıncı	Çözünürlük	pKa	$\log K_{ow}$	Henry sabiti	EC_{50} (mg/L)	
	(g/mol)	(mmHg)	(mg/L)			(atm m^3/mol)	Daphnia	Alg
Diklofenak	296,2	$6,14\times10^{-8}$	2,37	4,1-4,5	1,9-4,5	$4,7\times10^{-12}$	22-68	72
İbuprofen	206,3	$1,86\times10^{-4}$	21	3,5-4,9	2,5-4,0	$1,5\times10^{-7}$	9-101	342
Naproksen	230,3	$1,27\times10^{-6}$	144	4,2-4,5	3,2-3,3	$3,4\times10^{-10}$	166,3	625
Parasetamol	151,2	$5,20\times10^{-6}$	1400-2400	2,3	2,0	$6,4\times10^{-13}$	50	133
Sülfametoksazol	253,3	$1,87\times10^{-9}$	600	1,7	0,9	$1,09\times10^{-11}$	19-33	

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışma aktif çamur prosesinde bazı farmasötik bileşiklerin (naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve sülfametaksazol) giderimine katı alıkonma süresi (KAS) ve hidrolik bekletme süresinin (HBS) etkisini belirlemek için yapılmıştır. Aktif çamur prosesinde katı alıkonma süresi (KAS) gibi işletme parametreleri arıtma süresince kirleticilerin adsorbsiyonu ve biyolojik olarak parçalanması üzerinde önemli etkilere sahiptir.

Aktif çamur prosesinde kimyasal dönüşümler organik bileşiklerin biyolojik parçalanması sırasında gözlenen en önemli olaydır. Biyolojik parçalanma hızları hedeflenen bileşiklere göre farklılıklar gösterir ve bu aşamada en önemli faktör olan çamur yaşından etkilenir. Parçalanma derecesi sadece organik bileşiklerin fiziksel-kimyasal özelliklerine bağlı değil aynı zamanda ortamdaki gerekli substratlar ve makro-mikro elementlere erişim kolaylığına da bağlıdır. Ayrıca sıcaklığın ve oksijenin yüksek olduğu durumlar proses performans etkinliği üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu nedenle biyolojik parçalanma çamurun özelliklerine göre her biyolojik reaktörde her bir bileşik için oldukça farklıdır ve deneysel olarak belirlenmesi gerekmektedir (Ternes ve ark., 2005). Yüksek KAS değerleri yavaş büyüyen bakterilerin çoğalmasına izin verir ve böylece fizyolojik kabiliyetleri daha geniş daha çeşitli biyolojik ortam sağlanır. Ancak atıksu arıtma tesisleri düşük KAS değerleri için dizayn edilmiştir (Kreuzinger ve ark., 2004, Clara ve ark., 2005).

4.1. Aktif Çamur Reaktöründe İlaç Etken Maddelerinin Arıtılabilirliği

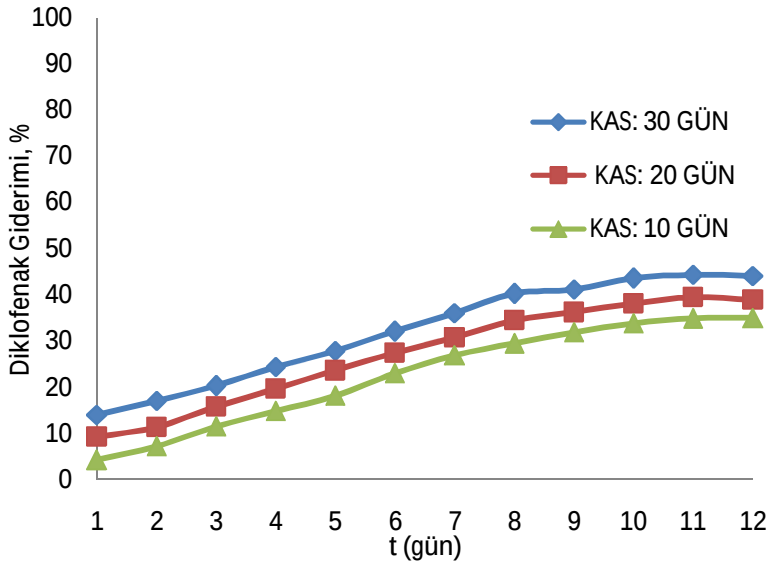
Bölüm 3.1'de anlatılan aktif çamur sisteminde sentetik atıksuya 10 mg/L konsantrasyonunda ilave edilen ağrı kesici ilaçlardan naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve antibiyotiklerden sülfametaksazol giderim verimleri incelenmiştir. Aktif çamur prosesinin farklı çamur yaşı ve hidrolik bekletme süreleri gibi işletim parametrelerinde sistemin arıtma performansı ve ilaç etken maddelerinin giderim verimleri incelenmiştir. Her bir ilaç için elde edilen sonuçlar çizelge 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5'de verilmiştir.

4.1.1. Diklofenak

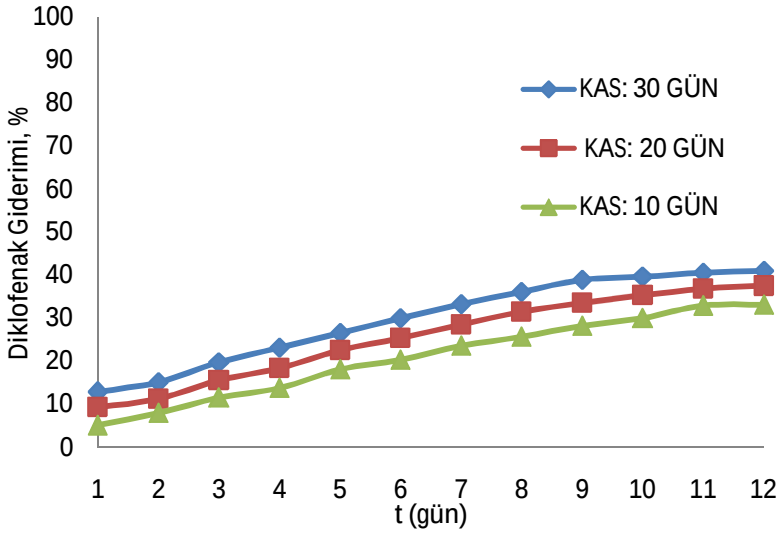
Diklofenağın aktif çamur sistemlerinde arıtılabilirliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HBS ve KAS değişimlerinin diklofenak giderimine etki etmediği bildirilmiştir (Joss ve ark., 2005, Clara ve ark., 2005, Lishman ve ark., 2006). Bu çalışmada uygulanan 12 ve 24 saat bekletme sürelerinin giderim verimlerini etkilemediği görülmektedir. Ancak 10, 20 ve 30 olarak uygulanan çamur yaşının diklofenak giderim verimini bir miktar artırdığı tespit edilmiştir. Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'de görüldüğü gibi 10 günlük çamur yaşında %35 olan diklofenak giderimi 30 günlük çamur yaşı uygulamasında %44'e ulaşmıştır. Diklofenak gibi ilaç etken maddelerinin çevresel ortamlarda çok düşük konsantrasyonlarda bile toksik etkiler gösterdiği bilinmektedir (Fent ve ark., 2006). Bu nedenle giderim verimlerindeki %10'luk artışın kayda değer bir artış olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 4.1. Diklofenak için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri

KAS (Gün)	HBS (Saat)	AKM (mg/L)	UAKM (mg/L)	Diklofenak Giderimi %
10	24	2000-2090	1400-1485	4-35
20	24	3300-3380	2300-2350	9-39
30	24	3800-3890	2710-2800	14-44
10	12	2100-2190	1420-1490	5-33
20	12	3400-3495	2400-2480	9-38
30	12	3960-4060	2850-2935	13-41



(a)



(b)

Şekil 4.1. Diklofenak giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

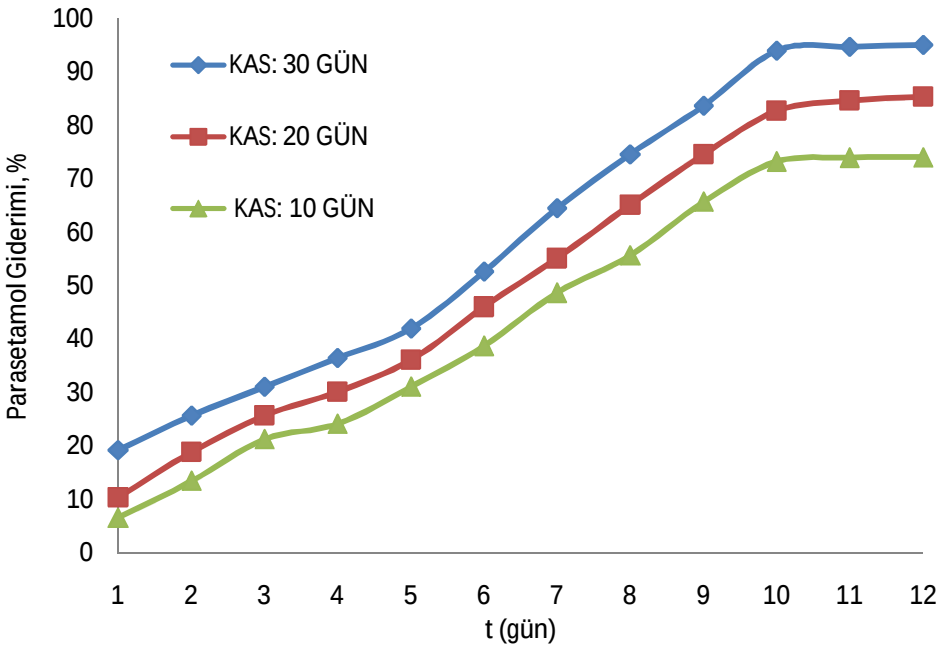
4.1.2. Parasetamol

Çalışma süresince farklı HBS ve KAS'larda işletilen aktif çamur reaktöründeki işletme şartları ve parasetamol için giderim verimleri Çizelge 4.2'de ve Şekil 4.2' de gösterilmiştir. 12 ve 24 saat HBS'lerde işletilen aktif çamur reaktöründe parasetamol gideriminin yüksek olduğu görülmüştür. HBS' nin artırılması parasetamol giderimini büyük oranda etkilememiştir. Ancak çamur yaşının artırılmasının giderim verimini artırdığı görülmektedir. Parasetamolün aktif çamur sistemlerinde arıtılabilirliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HBS ve KAS değişiminin parasetamol giderimini etkilediği bildirilmiştir (Lin ve ark., 2009, Yu ve ark., 2006)

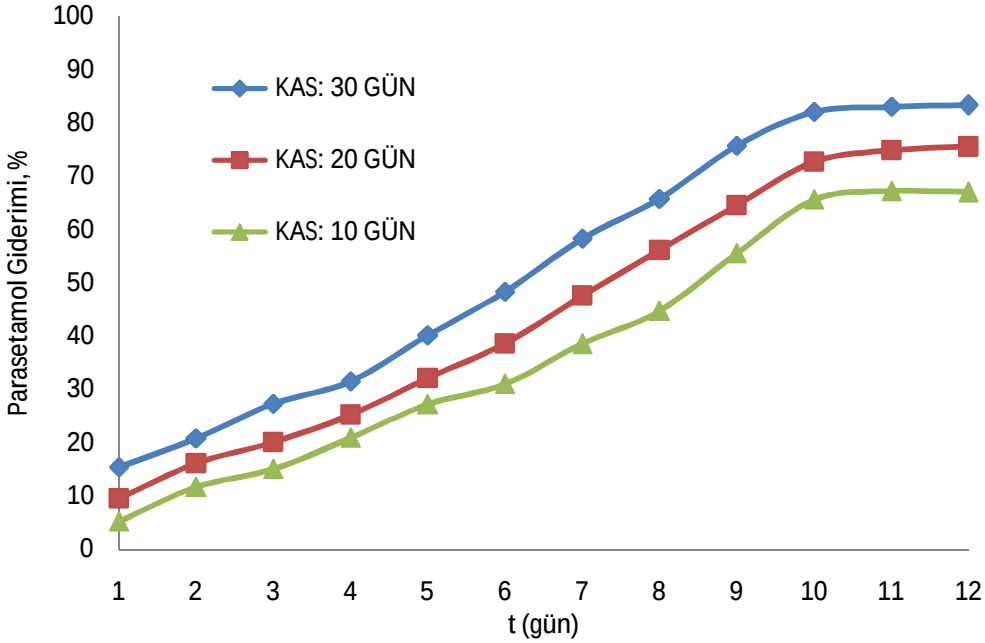
Çalışmada aktif çamur reaktörüne uygulanan 3 farklı KAS değerlendirildiğinde 10 günlük çamur yaşında %74 olan parasetamol giderimi 30 günlük çamur yaşı uygulamasında %95'e ulaşmıştır.

Çizelge 4.2. Parasetamol için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri

KAS (Gün)	HBS (Saat)	AKM (mg/L)	UAKM (mg/L)	Parasetamol Giderimi %
10	24	2000-2040	1400-1429	7-74
20	24	3310-3350	2300-2349	10-85
30	24	3870-3922	2700-2780	19-95
10	12	2000-2100	1400-1490	5-67
20	12	3400-3480	2400-2486	10-76
30	12	3920-4080	2750-2960	15-83



(a)



(b)

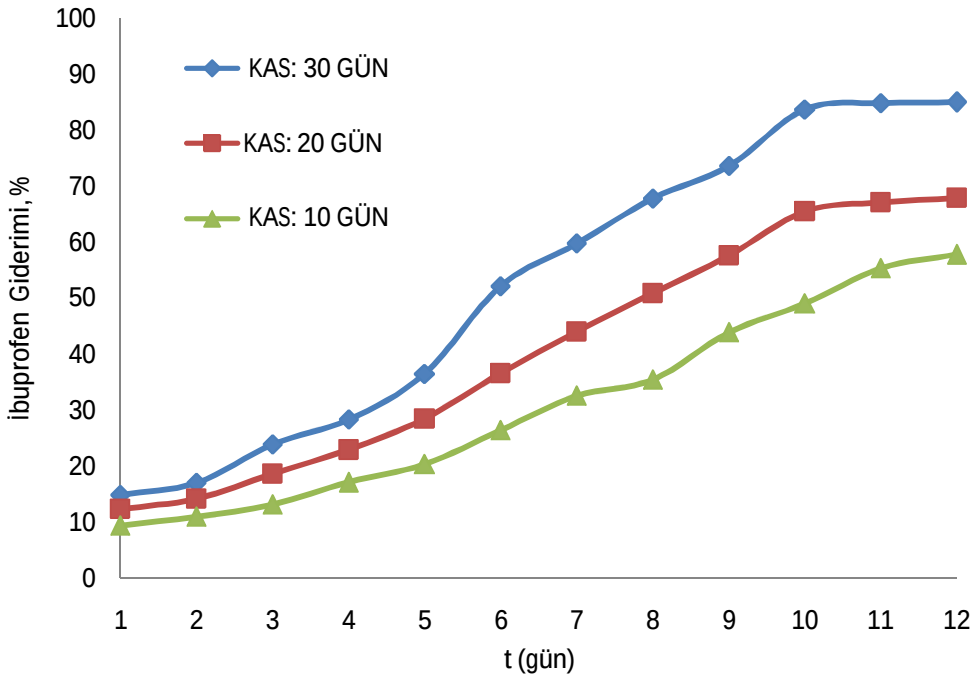
Şekil 4.2. Parasetamol giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

4.1.3. İbuprofen

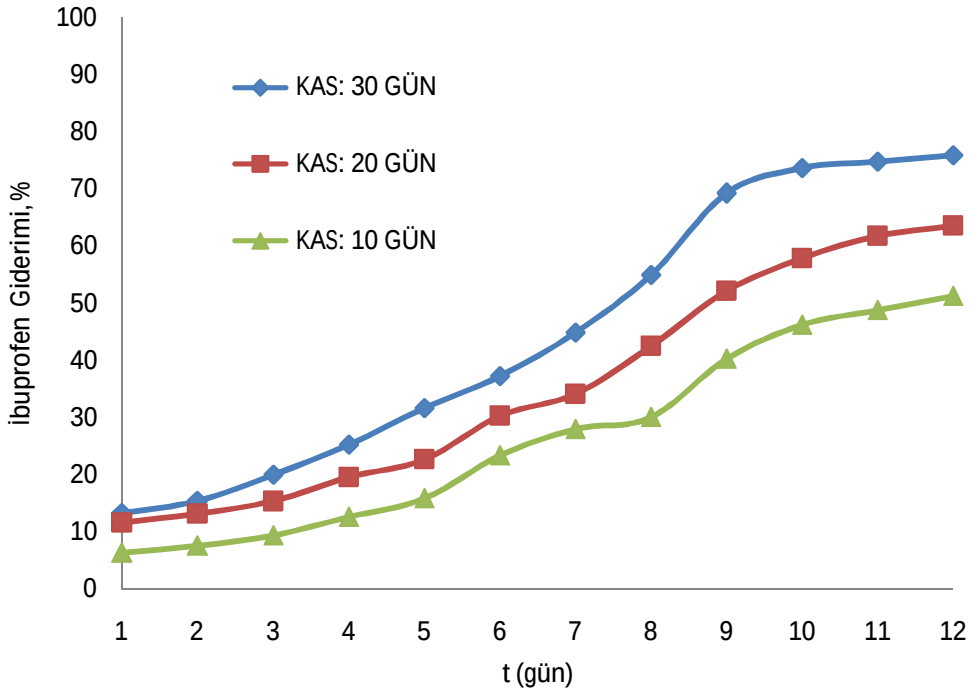
İbuprofenin aktif çamur sistemlerinde arıtılabilirliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HBS ve KAS değişimlerinin ibuprofen giderimini önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir (Clara ve ark., 2005a, Carballa ve ark., 2004, Lin ve ark., 2009). Bu çalışmada uygulanan 12 ve 24 saat bekletme sürelerinin giderim verimlerini önemli derecede etkilemediği görülmektedir. Ancak 10, 20 ve 30 olarak uygulanan çamur yaşının ibuprofen giderim verimini değiştirdiği tespit edilmiştir. Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'de görüldüğü gibi 10 günlük çamur yaşında %58 olan diklofenak giderimi 30 günlük çamur yaşı uygulamasında %85'e ulaşmıştır.

Çizelge 4.3. İbuprofen için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri

KAS (Gün)	HBS (Saat)	AKM (mg/L)	UAKM (mg/L)	İbuprofen Giderimi %
10	24	1963-2035	1400-1460	9-58
20	24	3260-3335	2300-2382	12-68
30	24	3700-3860	2700-2756	15-85
10	12	2000-2110	1400-1470	6-51
20	12	3340-3430	2400-2525	12-64
30	12	3820-3976	2750-2890	13-76



(a)



(b)

Şekil 4.3. İbuprofen giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

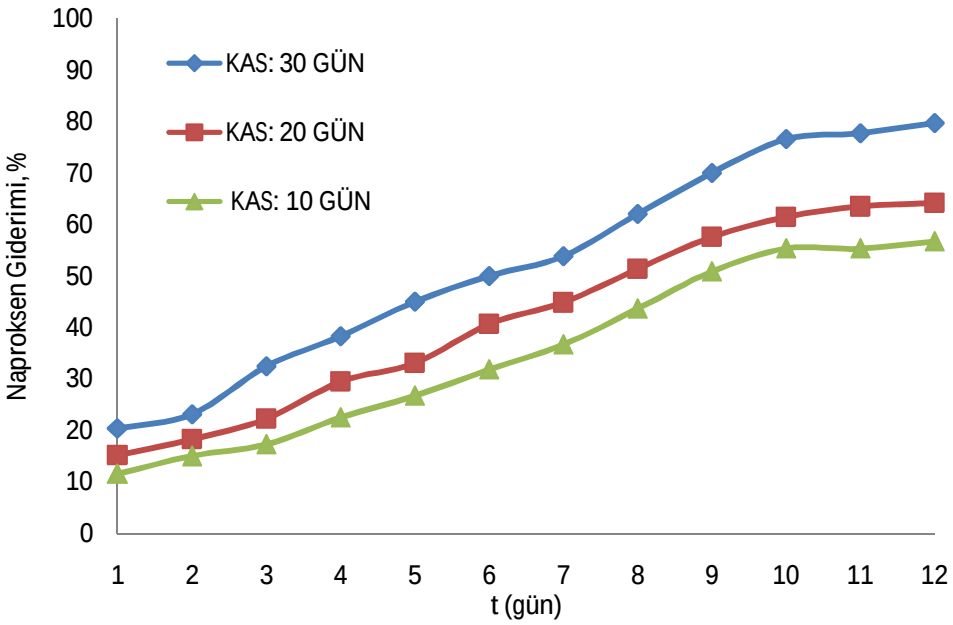
4.1.4. Naproksen

Bu çalışmada farklı HBS ve KAS'larda işletilen aktif çamur reaktöründeki işletme şartları ve naproksen için giderim verimleri Çizelge 4.4'de ve Şekil 4.4' de gösterilmiştir. Bu çalışmada uygulanan 12 ve 24 saat bekletme sürelerinin giderim verimlerini önemli derecede etkilemediği görülmektedir. HBS' nin artırılması naproksen giderimini büyük oranda etkilememiştir. Ancak çamur yaşının artırılmasının giderim verimini artırdığı görülmektedir. Naproksenin aktif çamur sistemlerinde arıtılabilirliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HBS ve KAS değişiminin naproksen giderimini etkilediği bildirilmiştir (Lin ve ark., 2009, Radjenovic ve ark., 2009, Ghosh ve ark., 2009)

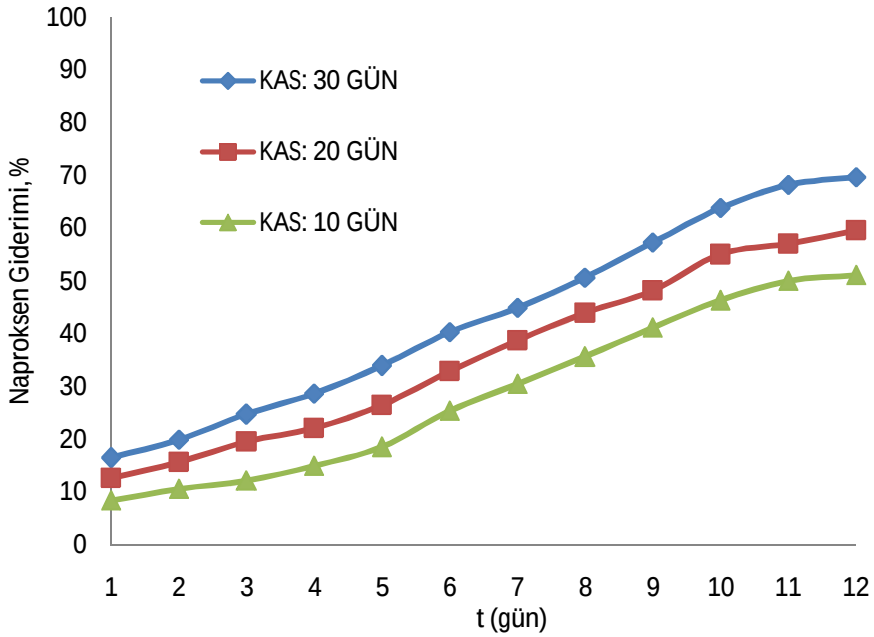
Çalışmada aktif çamur reaktörüne uygulanan 3 farklı KAS değerlendirildiğinde 10 günlük çamur yaşında %57 olan naproksen giderimi 30 günlük çamur yaşı uygulamasında %80' e ulaşmıştır.

Çizelge 4.4. Naproksen için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri

KAS (Gün)	HBS (Saat)	AKM (mg/L)	UAKM (mg/L)	Naproksen Giderimi %
10	24	1970-2030	1420-1490	12-57
20	24	3300-3405	2300-2400	15-64
30	24	3730-3810	2700-2810	20-80
10	12	2010-2090	1420-1490	8-51
20	12	3400-3500	2420-2520	13-60
30	12	3810-3906	2800-2860	17-70



(a)



(b)

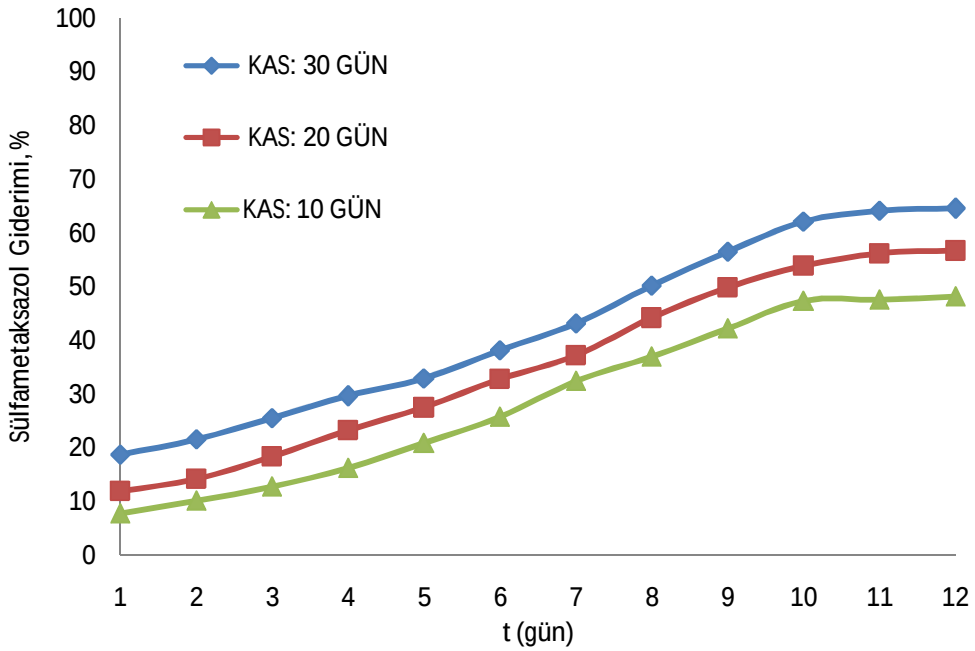
Şekil 4.4. Naproksen giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

4.1.5. Sülfametaksazol

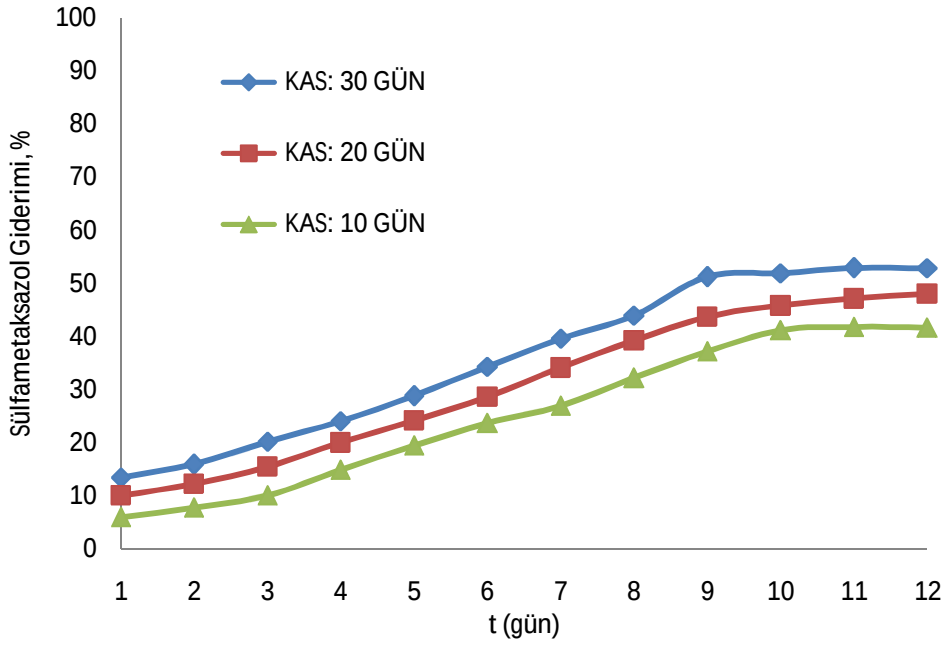
Bu çalışmada uygulanan 12 ve 24 saat bekletme sürelerinin sülfametaksazol giderim verimlerini etkilemediği görülmektedir. Ancak 10, 20 ve 30 olarak uygulanan çamur yaşının sülfametaksazol giderim verimini artırdığı tespit edilmiştir. Çizelge 4.5 ve Şekil 4.5'de görüldüğü gibi 10 günlük çamur yaşında %48 olan diklofenak giderimi 30 günlük çamur yaşı uygulamasında %65'e ulaşmıştır. Pek çok antibiyotiğin çevrede akut veya kronik toksisite oluşturması ve patojen bakterilerde antibiyotik direnç geliştirmesi nedeniyle potansiyel tehlike oluşturduğu bildirilmiştir (Yamashita ve ark., 2006). Bu nedenle giderim verimlerindeki %17'lik artışın kayda değer bir artış olduğu düşünülmektedir. Sülfametaksazolün aktif çamur sistemlerinde arıtılabilirliği ile ilgili yapılan çalışmalarda sülfametaksazol gideriminin HBS ve KAS değişimine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir Bazı araştırmacılar giderim verimlerinin KAS ve HBS'lerine bağlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Radjenovic ve ark., 2009, Batt ve ark., 2007). Fakat diğer araştırmacılar negatif giderim verimlerinden söz etmektedirler (Gobel, ve ark., 2007). Negatif giderim verimlerini N-4-acetylsulfamethoxazole gibi sülfametaksazolün metabolitinin tekrar esas maddeye (sülfametaksazol) dönüşmesi ile açıklamışlardır.

Çizelge 4.5. Sülfametaksazol için aktif çamur reaktöründe uygulanan işletim parametreleri ve giderim verimleri

KAS (Gün)	HBS (Saat)	AKM (mg/L)	UAKM (mg/L)	Sulfametaksazol Giderimi %
10	24	1970-2030	1420-1490	8-48
20	24	3300-3405	2300-2400	12-57
30	24	3730-3810	2700-2810	19-65
10	12	2010-2090	1420-1490	6-42
20	12	3400-3500	2420-2520	10-48
30	12	3810-3906	2800-2860	14-53



(a)



(b)

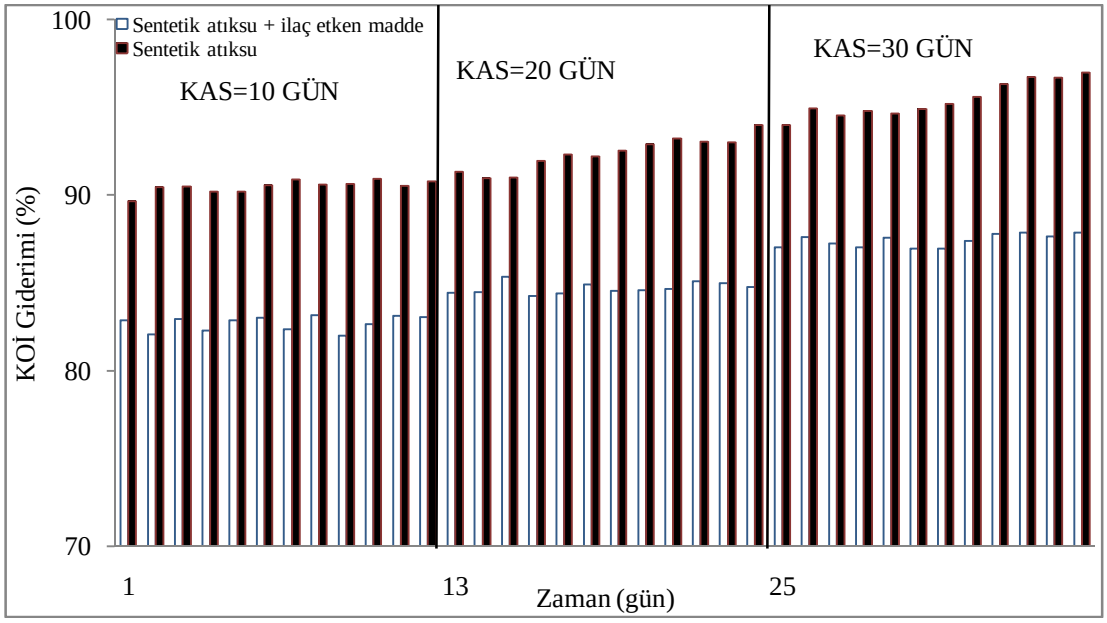
Şekil 4.5. Sülfametaksazol giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

4.2. İlaç Etken Maddelerinin KOİ Giderimine Etkisi

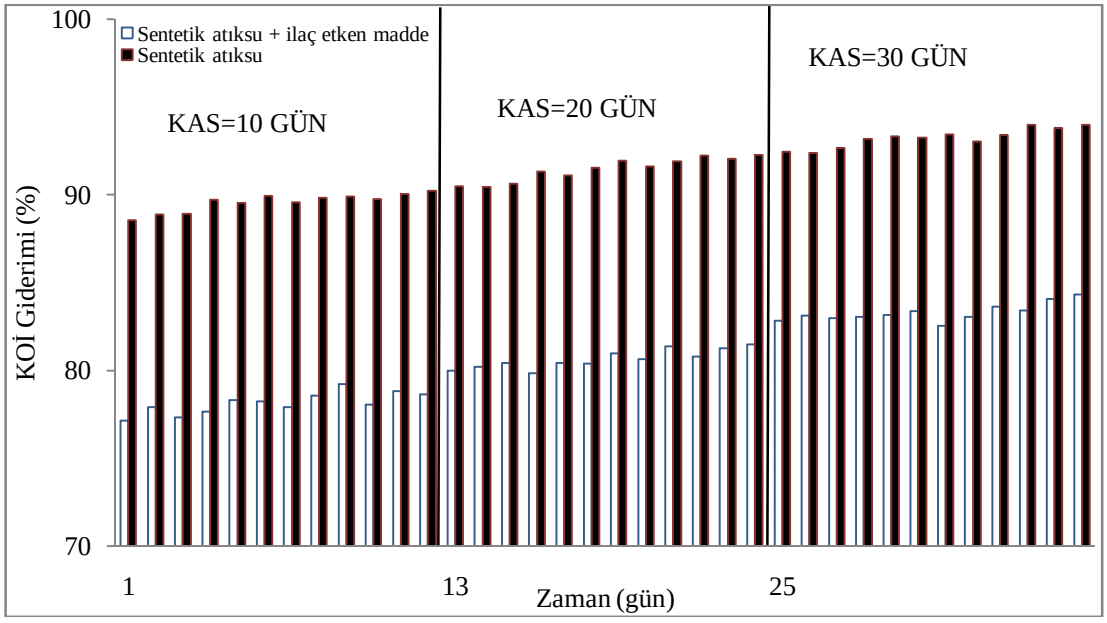
Bu çalışmada aktif çamur reaktörüne 10 mg/L konsantrasyonunda verilen ilaç etken maddelerinin (diklofenak, parasetamol, ibuprofen, naproksen ve sülfametaksazol) KOİ giderimine etkileri aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir. Giriş atıksuyundaki KOİ konsantrasyonları 460-490 mg/L arasındadır. Aktif çamur prosesinin çıkış sularında ise KOİ konsantrasyonları 30-60 mg/L aralığında değişmektedir.

Diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksenin KOİ giderim verimi %87-95 arasındadır. Çamur alıkonma süresi arttıkça sistemin KOİ giderim verimi de artmaktadır. Ancak 10, 20 ve 30 gün olarak işletilen KAS'larda elde edilen giderim verimleri birbirine yakındır. Yani çalışılan bütün KAS'larda yüksek KOİ giderim verimleri tespit edilmiştir. Biyolojik parçalanma giderimi büyük bir aralıkta değişirken KOİ konsantrasyonları çok dar bir aralıkta kalmıştır. Seçilen ilaç etken madde konsantrasyonu (10 mg/L) düşük olduğu için KOİ konsantrasyonlarını önemli derecede etkilememiştir. Düşük konsantrasyonlardaki ilaç etken maddelerinin KOİ giderimi üzerinde önemli etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir (Thompson, 2005).

İlaç etken maddelerinin her biri için teorik kimyasal oksijen ihtiyacı ayrı ayrı hesaplanmış ve deneysel olarak elde edilen KOİ değerleri ile karşılaştırılmıştır. İlaç etken maddelerinin hesaplanan ve ölçülen birim KOİ eşdeğerleri Çizelge 3.2' de verilmiştir. İlaç etken maddeleri sularda çok düşük konsantrasyonlarda (µg/L veya ng/L) bulunmaktadır. Ancak ilaç etken maddeleri çok düşük konsantrasyonlarda bile sucul ortamdaki canlılar için zararlı etkilere neden olabilir.

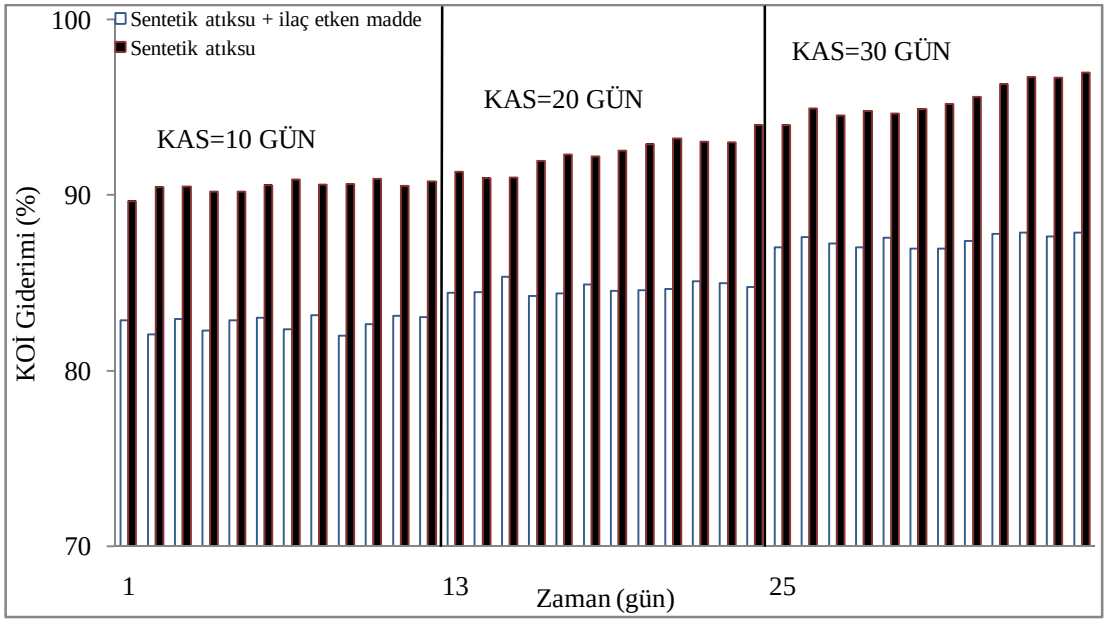


(a)

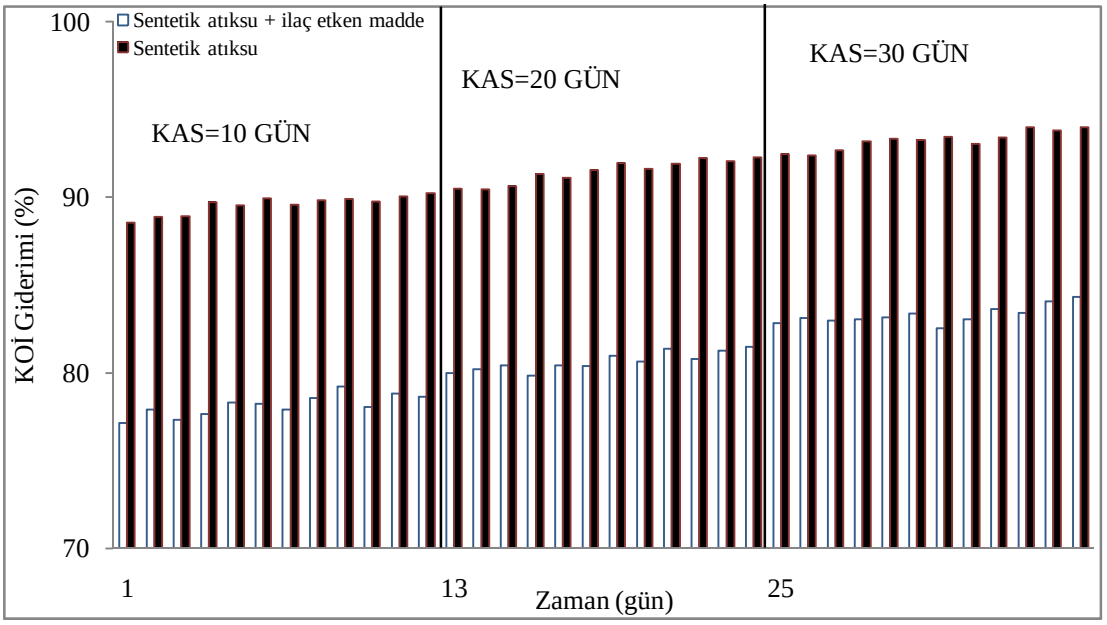


(b)

Şekil 4.6. Parasetamol için KOİ giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları



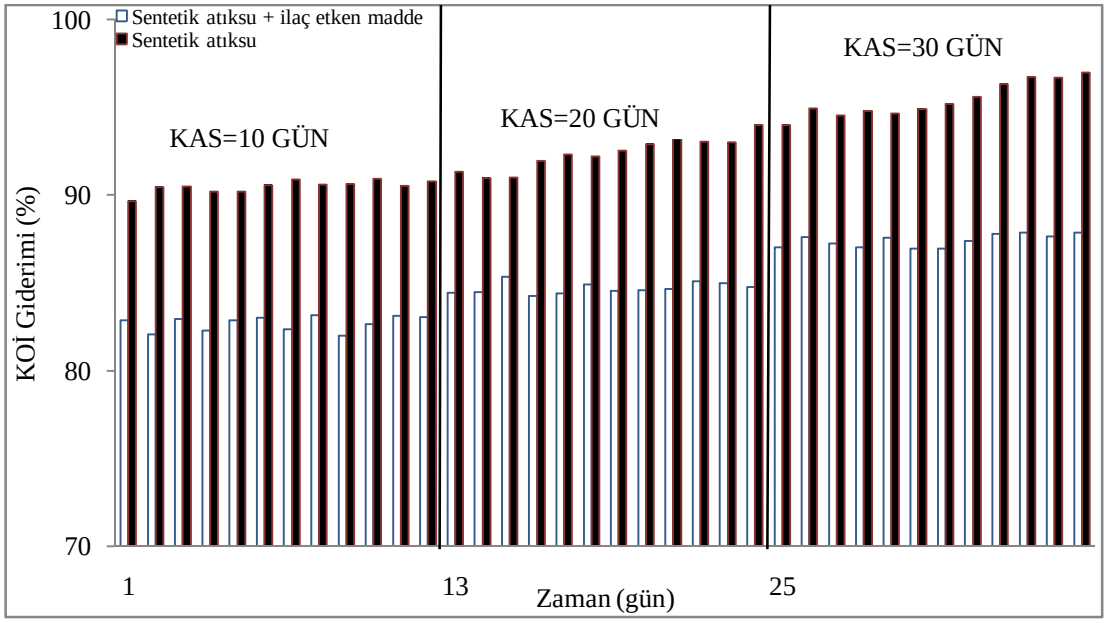
(a)



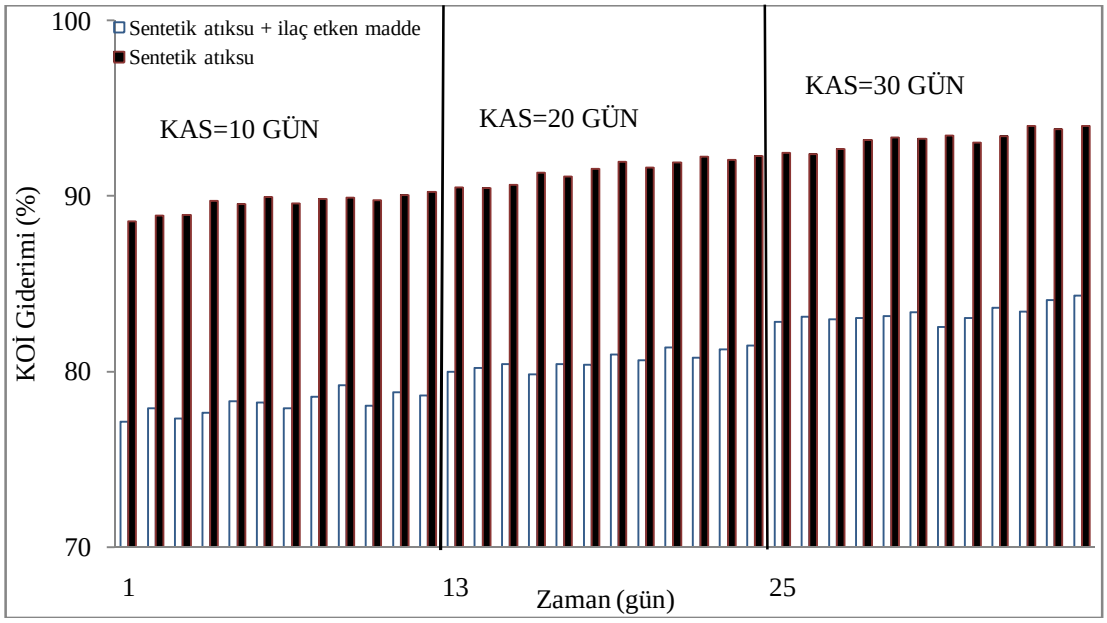
(b)

Şekil 4.7. Diklofenak için KOİ giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

Diklofenak için KOİ giderim verimi %87-95 arasında değişmektedir. KAS değişimi KOİ giderimini büyük oranda etkilememiştir. Genel olarak 10, 20 ve 30 gün olarak uygulanan KAS'larda birbirine yakın KOİ giderim verimleri elde edilmiştir. Bu sonuca göre diklofenak giderimi ile KOİ gideriminin doğrudan ilşkilendirilemeyeceği görülmektedir. Çünkü diklofenağın aktif çamur reaktöründe düşük oranda giderilmesine rağmen reaktörde yüksek KOİ giderim verimleri elde edilmiştir.

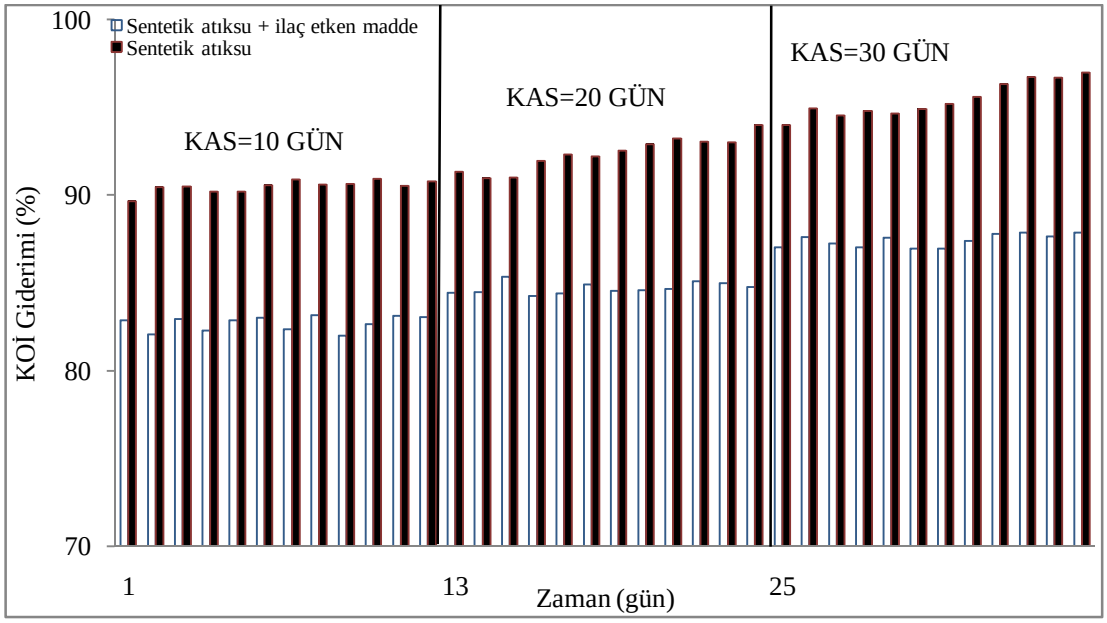


(a)

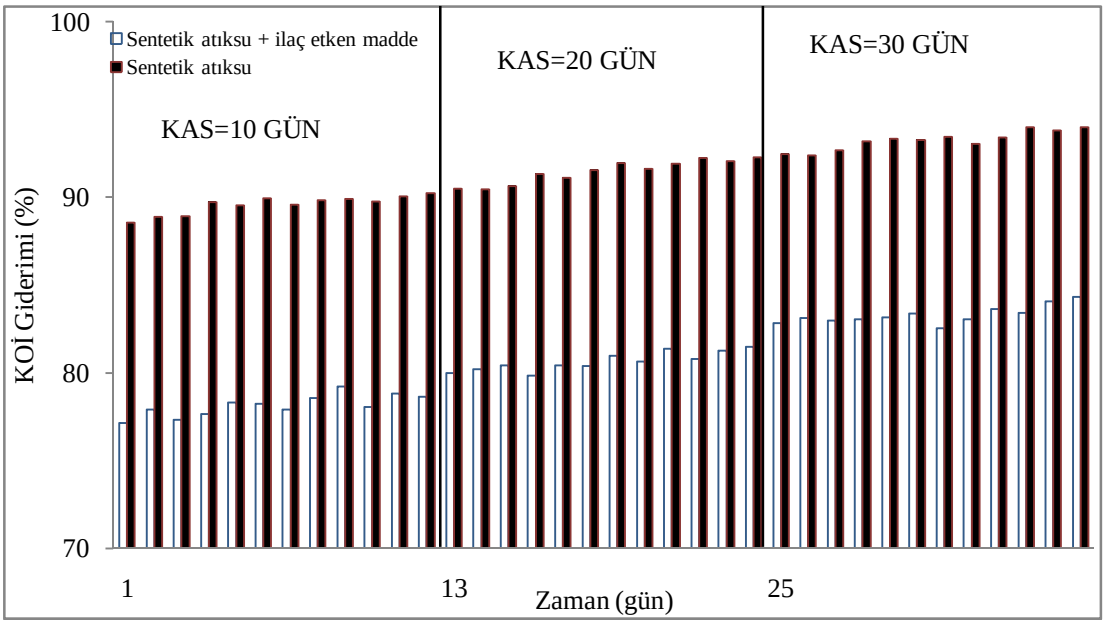


(b)

Şekil 4.8. Naproksen için KOİ giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

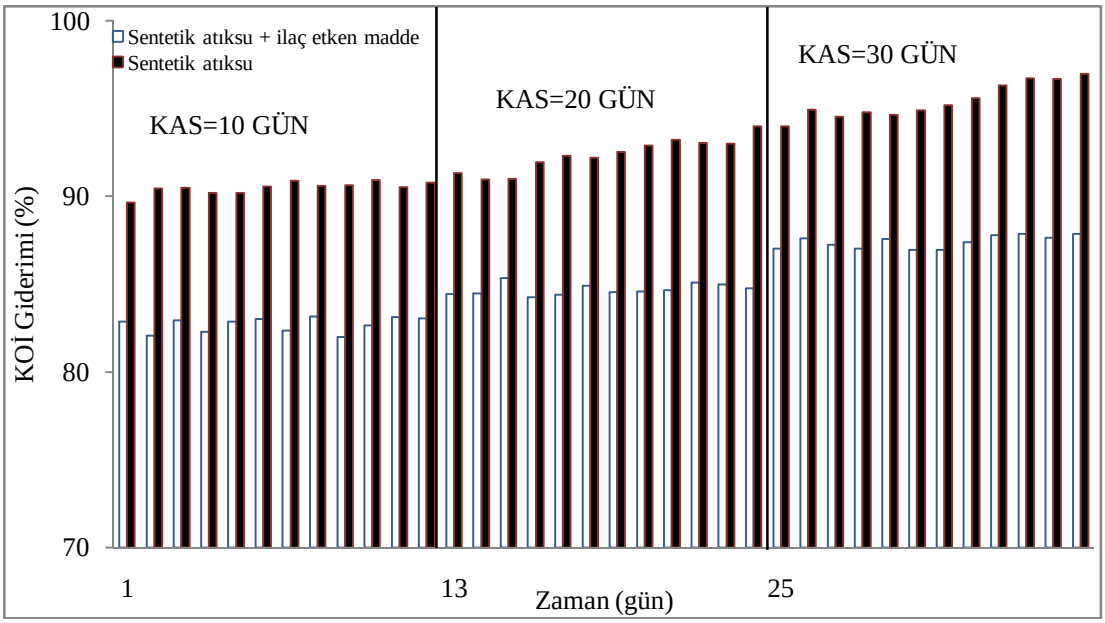


(a)

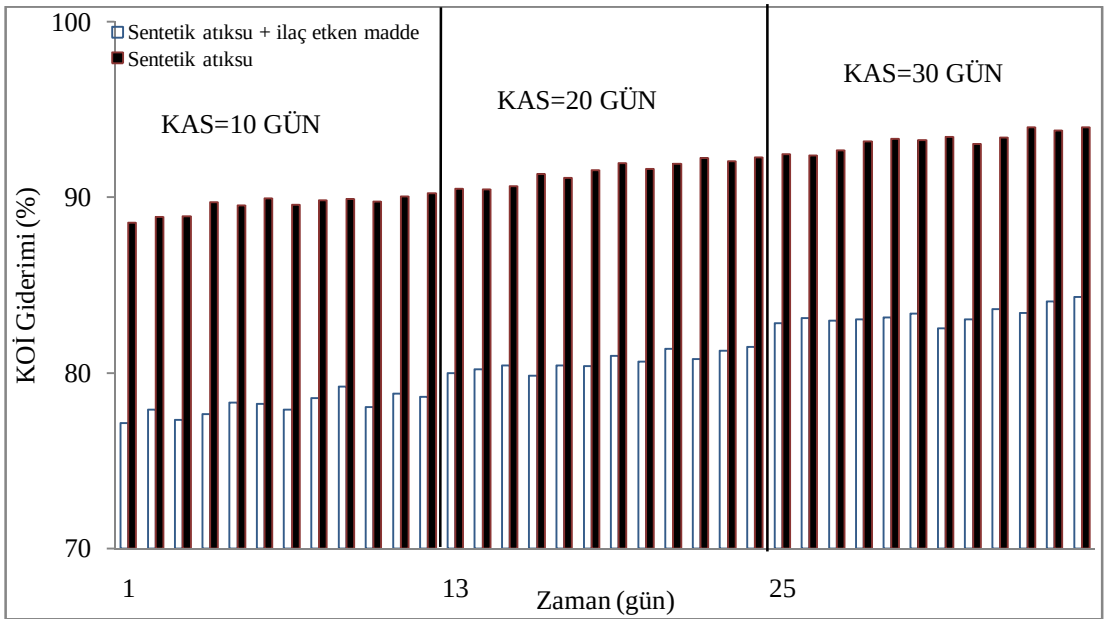


(b)

Şekil 4.9. İbuprofen için KOİ giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları



(a)



(b)

Şekil 4.10. Sülfametaksazol için KOİ giderim verimleri
(a) HBS 24 saat işletme şartları
(b) HBS 12 saat işletme şartları

Sülfametaksazolün KOİ giderim verimlerine bakıldığında en yüksek giderim verimi HBS: 24 saat ve KAS: 30 günde %88 olarak elde edilmiştir. HBS ve KAS değişimi KOİ giderim verimini etkilemektedir. Sülfametaksazol çalışılan diğer ilaç etken maddelerden farklı olarak daha düşük KOİ giderim verimlerine sahiptir. Antibiyotikler sucul ortamlarda çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Ancak antibiyotiklerin düşük konsantrasyonlarda bulunuşu bakterilerin antibiyotik dirençliliği kazanmasında önemli bir faktördür. Antibiyotikler, aktif çamur bakterileri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle biyolojik aktiviteyi engelleyici etkilere sahiptirler (Kümmerer, 2001). Dolayısıyla bir antibiyotik olan sülfametaksazolün aktif çamur reaktöründe KOİ giderim verimini düşürdüğü görülmektedir. Antibiyotiklerin atıksu arıtma tesislerindeki aktif çamur mikroorganizmalarını etkileyerek organik madde parçalanmasını, nitrifikasyonu ve denitrifikasyon prosesini etkilediği bildirilmiştir (Jones ve ark., 2005).

4.3. Biyolojik Parçalanma Sabiti (K_{biyol}) Değerinin Hesaplanması

Biyolojik parçalanma oranları her bileşiğe göre farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar yalnızca moleküler yapı veya kantitatif yapıya bağlı değildir. Bu nedenle her bir bileşiğin parçalanma hızı deneylerle tespit edilmelidir. Farmasötik bir bileşiğin çıkış sularındaki konsantrasyonu yalancı birinci dereceden reaksiyona göre aşağıdaki şekilde modellenebilir (Ternes ve Von Gunten, 2005).

$$\frac{C_{i,giriş}}{C_{i,çıkış}} = e^{-k_{biyol}*AKM*HBS} = e^{-k_{biyol}*SP*KAS} \quad (1.7)$$

Burada;

$C_{i,giriş}$: i bileşiğinin girişteki konsantrasyonu (µg/L)

$C_{i,çıkış}$: i bileşiğinin çıkış konsantrasyonu (µg/L)

HBS: Tüm reaktörün hidrolik bekletme süresi veya kesikli reaktörün süresi (gün)

AKM: Askıdaki katı madde konsantrasyonu (mg/L)

SP: Arıtılan atıksu miktarı için üretilen spesifik çamur üretimi (gAKM/m^3atıksu)

KAS: Çamur yaşı (gün)

(1.7) eşitliğini lineer forma dönüştürürsek;

$$ln\frac{C_{i,giriş}}{C_{i,çıkış}} = -k_{biyol} * AKM * HBS \quad (1.8)$$

elde edilir. $Ln(C_{i,giriş}/C_{i,çıkış})$değerinin, zamana karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun eğimi $–k_{biyol}$ * AKM değerini verecektir.

Yukarıda verilen modellere göre AAT'nin biyolojik kısmında seçilen bileşiklerin davranışları aşağıdaki gibi değerlendirilebilir.

- Karbamazepin: k_{biyol}<0,1 L/gAKM.gün, (önemli bir giderim beklenmemektedir)
- Diklofenak: k_{biyol}: (0,25±0.2 L/gAKM.gün), (KAS'ın 2 günden büyük veya eşit olduğu havalandırma tankında %15-40 giderim)
- İbuprofen: k_{biyol}: 23±10 L/gAKM.gün, (KAS'ı 5 günden büyük veya eşit olduğu aerobik reaktörde %90'dan büyük biyolojik giderim (Ternes ve Von Gunten 2005).

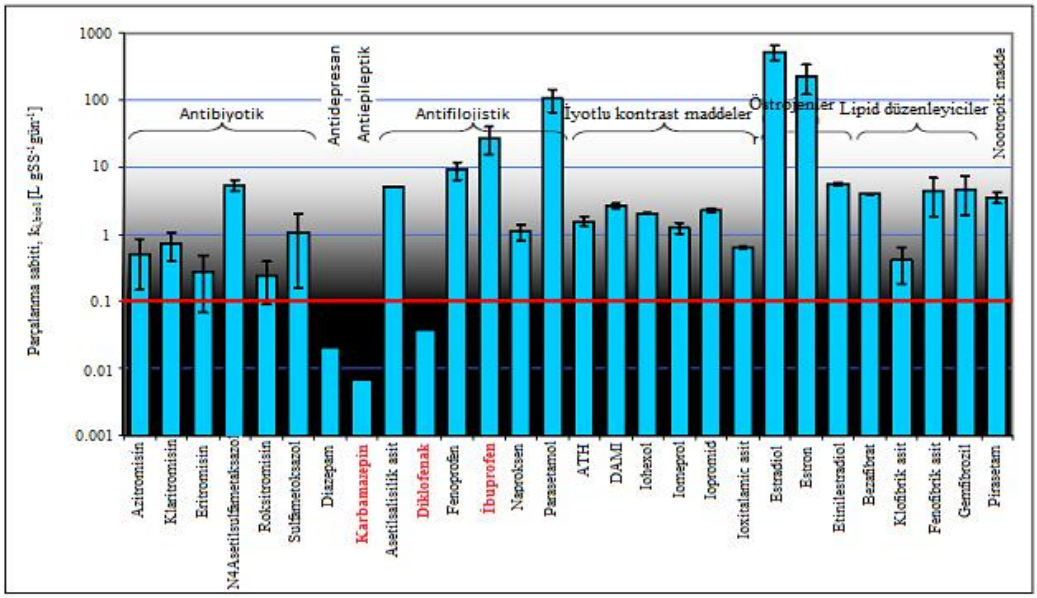
Askıda katı konsantrasyonları kısa süreli kesikli deneylerde sabit olarak ele alındığı için, tanıma "yalancı" ifadesi eklenmiş ve çözünmüş madde konsantrasyonunun (C_i) dönüşüm hızı ile doğrudan ilişkilendirildiği için "birinci derece" olarak ifade edilmiştir. Aerobik kesikli deneylerde farmasötik bileşiklerin k_{biyol} kinetik parçalanma katsayısı ile giderim kapasitesi arasında bir ilişki kurabilmek için çalışmalar yapılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır (Ternes ve Von Gunten 2005).

- k_{biyol} <0,1 olduğunda biyolojik parçalanmaya bağlı esas giderim olmamaktadır.
- 0,1 < k_{biyol} <10 arasında ise giderim büyük ölçüde reaktör konfügrasyonuna bağlıdır.
- k_{biyol} >10 ise %95'ten daha fazla giderim biyolojik parçalanma yoluyla sağlanmıştır.

Maurer ve ark. (2007), evsel atıksu arıtma tesislerinde Sotalol, atenolol, metoprolol ve propanolol β-bloker' larının parçalanabilirliğini çalışmışlardır. Yalancı birinci dereceden parçalanma hız sabitleri (k_{biyol}), sırasıyla 0,29, 0,69, 0,58 ve 0,39 L/gAKM.gün olarak bulunmuştur. Bu dört β-bloker'ın k_{biyol} değerlerinin 0,1 ile 10 L/gAKM.gün arasında çıkması bu bileşiklerin atıksu arıtma prosesi sırasında tamamen parçalanmadığını ifade eder.

Düşük k_{biyol} değeri (<0.1 L/gAKM.gün) karbamazepin gibi bazı farmasötik bileşiklerin önemli bir parçalanmaya uğramadığını gösterir.

Şekil 4.11'de birçok farmasötik bileşiğin k_{biyol} parçalanma sabitleri kesikli testler temel alınarak verilmiştir. Şekildeki yatay çizgiler herhangi bir parçalanmanın meydana gelebilmesi için gerekli olan en düşük k_{biyol} (0,1 L/gAKMgün) değerlerini göstermektedir. Seçilen bileşiklerden yalnızca ibuprofenin atıksu arıtma tesislerinde önemli derecede parçalanma potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.

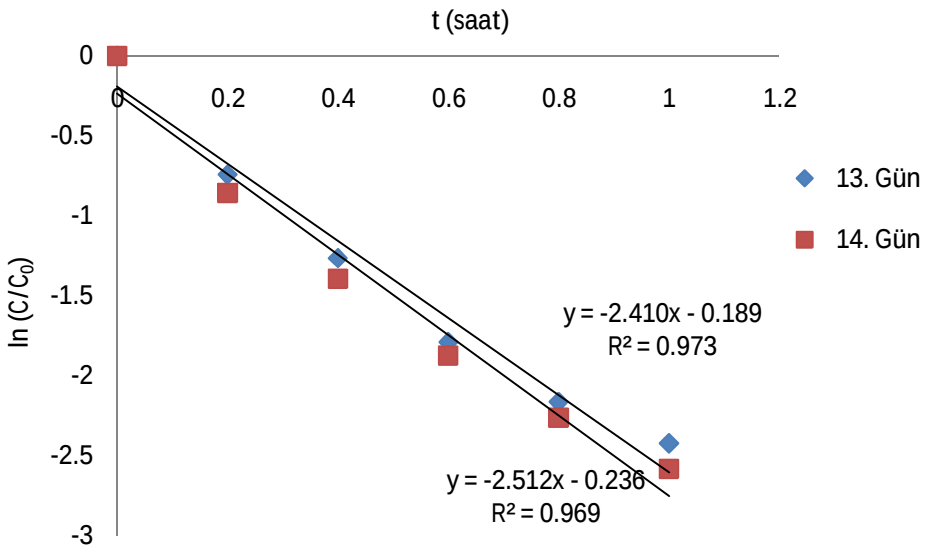


Şekil 4.11. Bazı farmasötik bileşiklerin aktif çamurda aerobik kesikli testler ile belirlenen yalancı birinci dereceden parçalanma sabiti, k_{biyol} (Ternes ve Von Gunten, 2005).

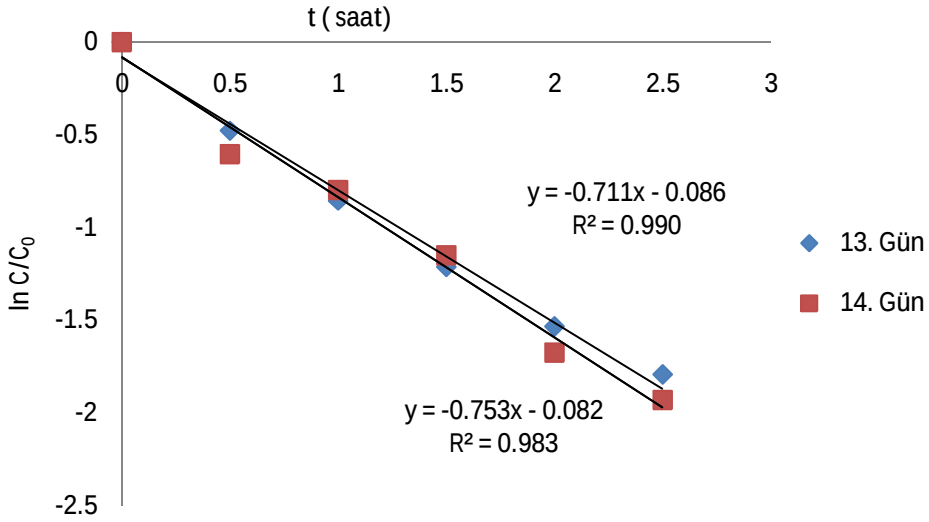
Ingerslev ve ark. (2000), yaptıkları çalışmada anlatıldığı gibi; biyolojik parçalanma hızını (k_{biyol}) tespit edebilmek amacıyla sürekli besleme ile yapılan çalışmanın 12. gününden sonra sentetik atıksuya uygulanan ilaç konsantrasyonları

eklenmeyerek HBS süresince sistem işletilmiş ve ilaç konsantrasyonları 12. ve 13. günlerde havalandırma havuzuna doğrudan ani şekilde eklenmiştir.

Bir saat süreyle yirmişer dakikalık aralıklarla numune alınarak giriş ve çıkış konsantrasyonları bulunmuştur. Elde edilen k_{biyol} değerleri her bir ilaç için Çizelge 4.6'da sunulmuştur. Kesikli deneysel çalışmalar süresince zamana bağlı olarak elde edilen biyolojik parçalanma değişimi aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (Şekil 4.12-4.16).

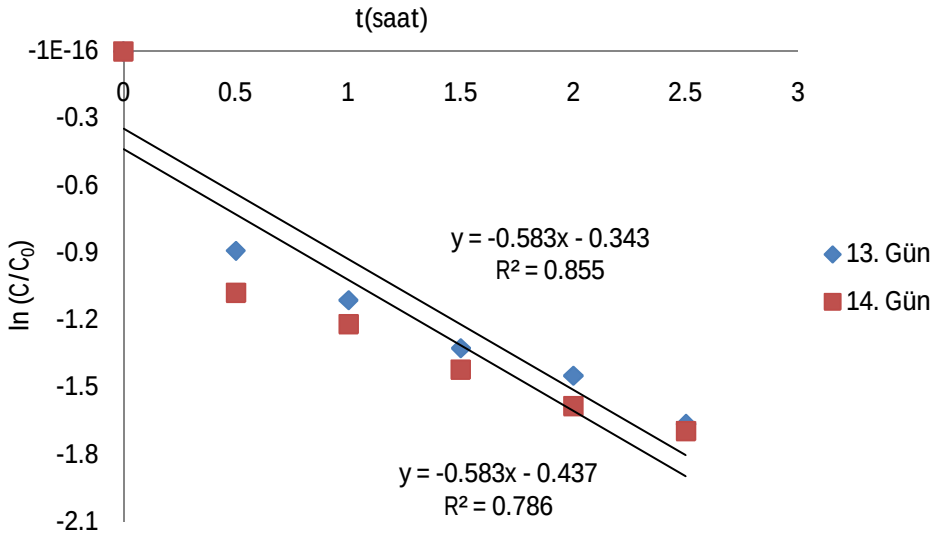


Şekil 4.12. Parasetamol için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri

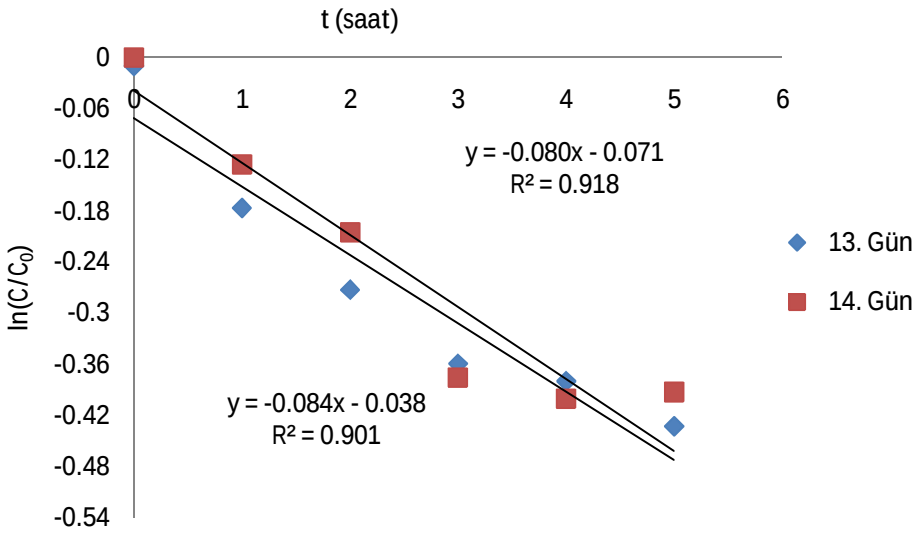


Şekil 4.13. İbuprofen için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri

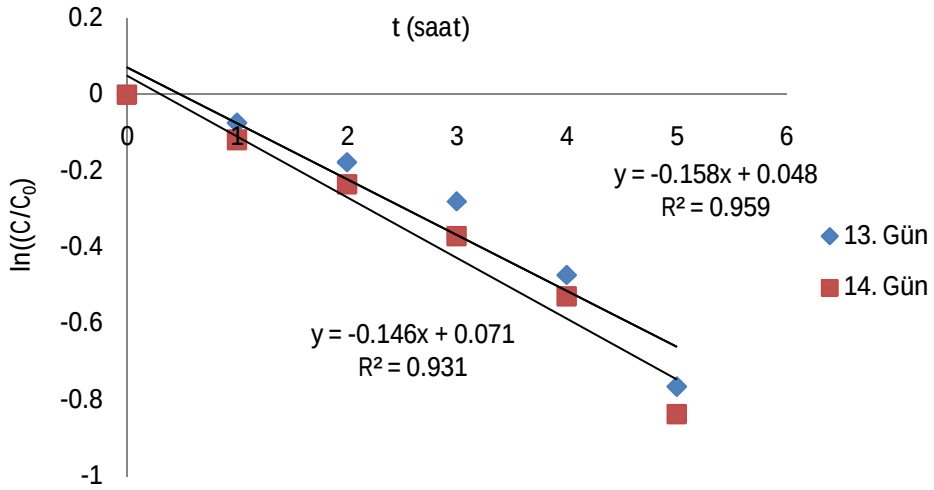
İbuprofenin diğer ilaç etken maddelerine göre molekül yapısından dolayı (tek zincirli) atıksularda daha kolay biyolojik olarak parçalanabildiği bildirilmiştir (Joss ve ark., 2006). Konvansiyonel sistemlerde ibuprofen için biyolojik parçalanma sabitini (k_{biyol}) 21-35 L/gAKM.gün arasında, biyolojik membran sistemlerinde ise k_{biyol} değerini 9-22 L/gAKM.gün arasında bulmuşlardır. Avrupa birliği POSEIDON projesinde 10' dan büyük k_{biyol} değerleri biyolojik parçalanma giderim veriminin %95 olduğunu göstermektedir. POSEIDON projesinde ibuprofen için k_{biyol} değeri 23 ±10 L/gAKM.gün olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.14. Naproksen için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri



Şekil 4.15. Diklofenak için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri



Şekil 4.16. Sülfametaksazol için kesikli deneylerle elde edilen giderim verimleri

Bu çalışmada elde edilen k_{biyol} değerleri, ibuprofen, naproksen, diklofenak , sülfametaksazol ve parasetamol için sırasıyla 4,61 L/gAKM.gün , 3,35, 0,49, 0,94 ve 15,13 L/gAKM.gün olarak elde edilmiştir. İlk dört bileşik için bulunan k_{biyol} değerleri 0,4 ile 5 L/gAKM.gün aralığında değişmektedir. Bu durum bu bileşiklerin aktif çamur prosesinde tamamen parçalanmadığını ifade eder. Diklofenak için düşük k_{biyol} değeri (0,49 L/gAKM.gün) biyolojik parçalanmanın az oranda gerçekleştiğini

göstermektedir. Parasetamol için ise elde edilen k_{biyol} değerleri (15,13 L/gAKM.gün) biyolojik parçalanmanın büyük oranda gerçekleştiğini göstermektedir.

Bu çalışmada bu bileşiklerin aktif çamur prosesi ile ile giderim verimleri ve k_{biyol} değerleri karşılaştırıldığında parasetamol>ibuprofen>naproksen>sülfametaksazol> diklofenak olduğu görülmektedir. Parasetamol için elde edilen yüksek giderim veriminden en iyi biyolojik parçalanmaya sahip olduğu, diklofenakın ise en az oranda biyolojik olarak parçalandığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada bulunan k_{biyol} değerleri ile literatürdeki çalışmalarda bulunan k_{biyol} değerleri karşılaştırılmış ve Çizelge 4.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Evsel atıksu arıtma tesisi aktif çamur prosesinde kesikli testlerle belirlenen parçalanma hız sabiti (k_{biyol}) değerleri

İlaç aktif madde	k_{biyol} (L/gAKM.gün)	Referans
Parasetamol	15,13	Bu çalışma
	58-80	Joss ve ark., 2006[e]
İbuprofen	4,61	Bu çalışma
	21-35	Joss ve ark., 2006[e]
	20	Suarez ve ark., 2010[c]
	23±10	Poseidon, 2005
	0,209	Urase ve Kikuta, 2005 [a]
	3,21-4,05	Tran ve ark., 2009 [b]
	9-22	Joss ve ark., 2006[d]
Diklofenak	0,49	Bu çalışma
	≤ 0,1	Joss ve ark., 2006[e]
	1,3	Suarez ve ark., 2010[c]
	0,25±0,2	Poseidon, 2005
	≤ 0,1	Joss ve ark., 2006[d]
	0,31-0,52	Tran ve ark., 2009 [b]
	0,01	Urase ve Kikuta, 2005 [a]
Naproksen	3,35	Bu çalışma
	1,0-1,9	Joss ve ark., 2006[e]
	0,005	Urase ve Kikuta, 2005 [a]
	0,39-0,93	Tran ve ark., 2009 [b]
	9	Suarez ve ark., 2010 [c]
	0,4-0,8	Joss ve ark., 2006[d]
Sülfametaksazol	0,94	Bu çalışma
	0,3	Suarez ve ark., 2010[c]
	0,1-10	Poseidon, 2005

a tam ölçekli sistemdeki aktif çamur
b nitrifiye bakterice zengin aktif çamur
c sentetik atıksu kullanılan labaratuar ölçekli reaktöredeki aktif çamur
d pilot ölçekli membran biyoreaktördeki çamur
e tam ölçekli sistemdeki aktif çamur

4.4. Kinetik Analizler

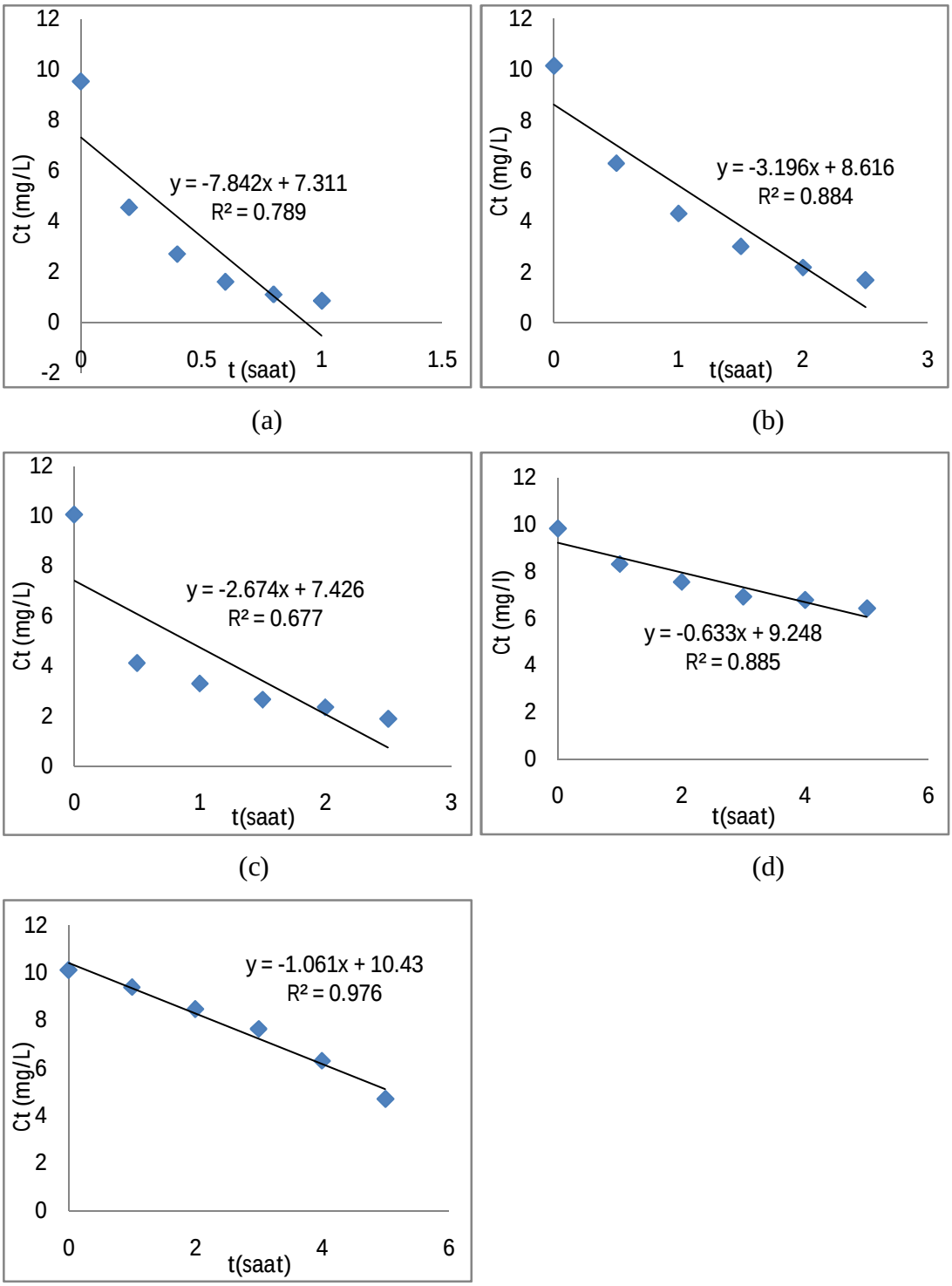
Aktif çamur ile yapılan kesikli deneylerden elde edilen veriler Çizelge 4.7'de verilen kinetik modellere uygulanmıştır.

Çizelge 4.7. Kinetik modeller ve lineer ifadeleri

Modeller	**Denklem**	**Lineer açıklaması**	**Plot**	**Parametreler**
Sıfırıncı derece	$Ct=Ce-k_0t$	$Ct=Ce-k_0t$	C_t vs t	$C_e=KN$ $k_0=-E$
Birinci Derece	$C_t=C_e \exp(k_1t)$	$ln\frac{C_e}{C_t} = k_1t$	LnC_t vs t	$C_e=KN$ $k_1=-E$
İkinci Derece	$C_t = \frac{C_e}{(1 + C_e k_2 t}$		$1/C_t$ vs t	$C_e=KN^{-1}$ $k_2=-E$
Pseudo İkinci Derece	$\frac{C_t}{} = \frac{k_{2p}C_e^2t}{(1 + C_e k_{2p}t)}$	Tip(I) $\frac{t}{C_t} = \frac{1}{k_{2p}C_e^2} + \frac{t}{C_e}$	t/C_t vs t	$C_e=E^{-1}$ $k_2=E^2/KN$
		Tip(II)	$1/C_t$ vs 1/t	$C_e=KN^{-1}$ $k_{2p}=KN^2/E$
		Tip(III) $C_t = C_e - (\frac{1}{k_{2p}C_e})\frac{C_t}{t}$	Ct vs Ct/t	$C_e=KN^{-}$ $k_{2p}=1/E*KN$
		Tip(IV) $\frac{C_t}{t} = (k_{2p}C_e^2) - k_{2p}C_eC_t$	Ct/t vs Ct	$C_e= -KN/E$ $k_1=-E^2/KN$

4.4.1. Sıfırıncı Derece

Sıfırıncı derece tepkimelerindeki tepkime hızı konsantrasyondan bağımsızdır ve tepkime hızı, hız sabiti k'ya eşittir. Farmasötik bileşikler için sıfırıncı derece grafikleri şekil 4.17'de verilmiştir.

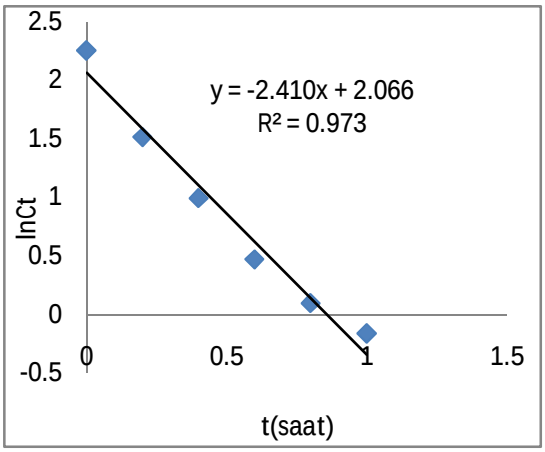


Şekil 4.17. Farmasötik bileşiklerin sıfırıncı derece grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak, (e) Sülfametaksazol

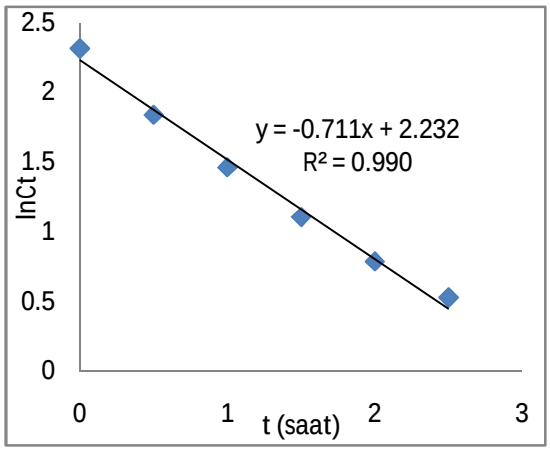
Şekil 4.17'de farmosetik bileşikler için sıfırıncı derece grafiklerine bakıldığında farmasötik bileşikler için yapılan biyolojik parçalanma giderimlerinin sıfırıncı dereceye uymadığı görülmektedir. Ancak sülfametaksazolün sıfırıncı dereceden yani konsantrasyondan bağımsız şekilde sisteme toksik etki gösterdiği anlaşılmaktadır.

4.4.2. Birinci Derece

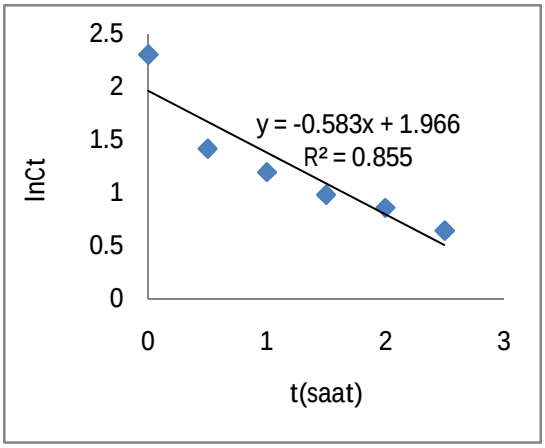
Birinci derece tepkimelerinde, tepkime hızı konsantrasyona bağlıdır. Farmasötik bileşikler için birinci derece grafikleri şekil 4.18'de verilmiştir.



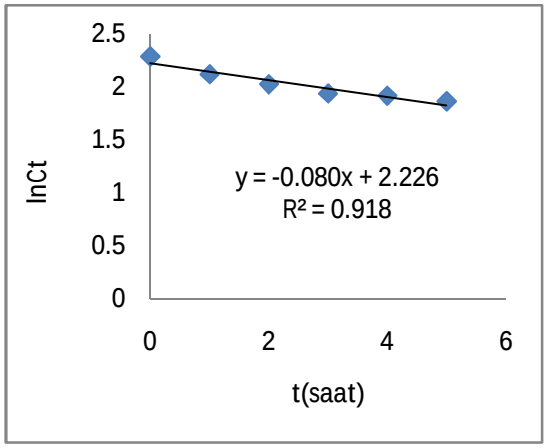
(a)



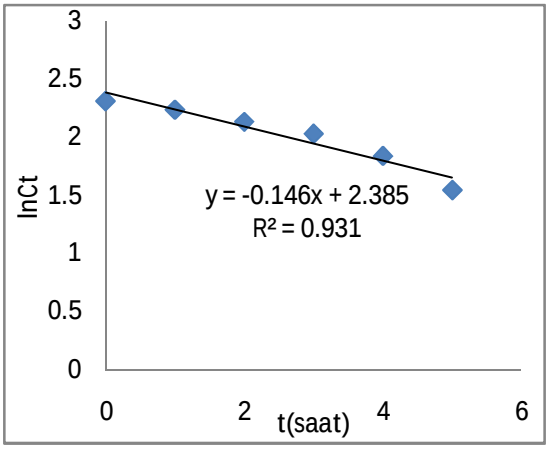
(b)



(c)



(d)



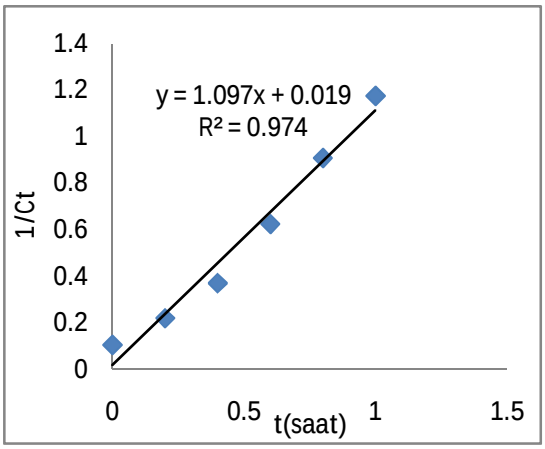
(e)

Şekil 4.18. Farmasötik bileşiklerin birinci derece grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

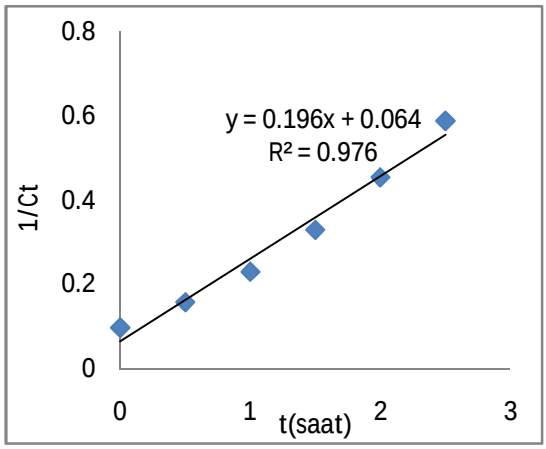
Farmasötik bileşiklerin birinci ve ikinci derece grafiklerine bakıldığında farmasötik bileşiklerin biyolojik parçalanma giderimlerinin birinci ve ikinci dereceye uyduğu görülmektedir.

4.4.3. İkinci Derece

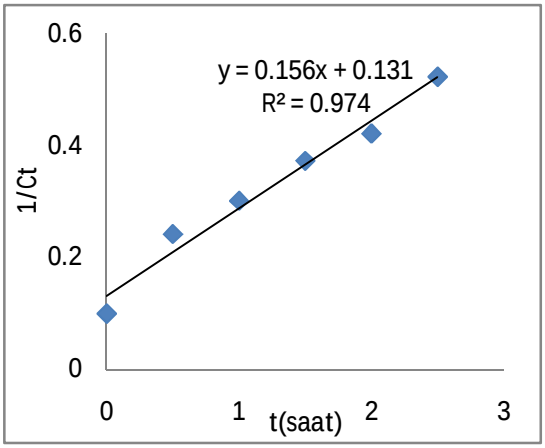
İkinci derece tepkimelerinde, tepkime hızı substrat konsantrasyonunun karesine bağlıdır. Farmasötik bileşikler için ikinci derece grafikleri şekil 4.19'da verilmiştir.



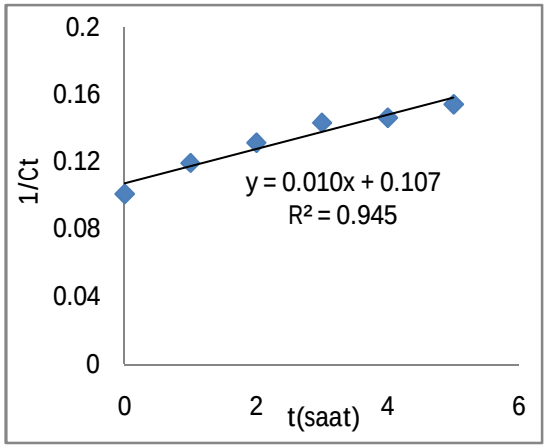
(a)



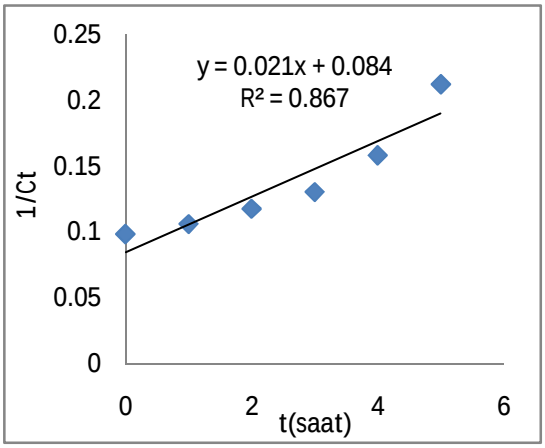
(b)



(c)



(d)



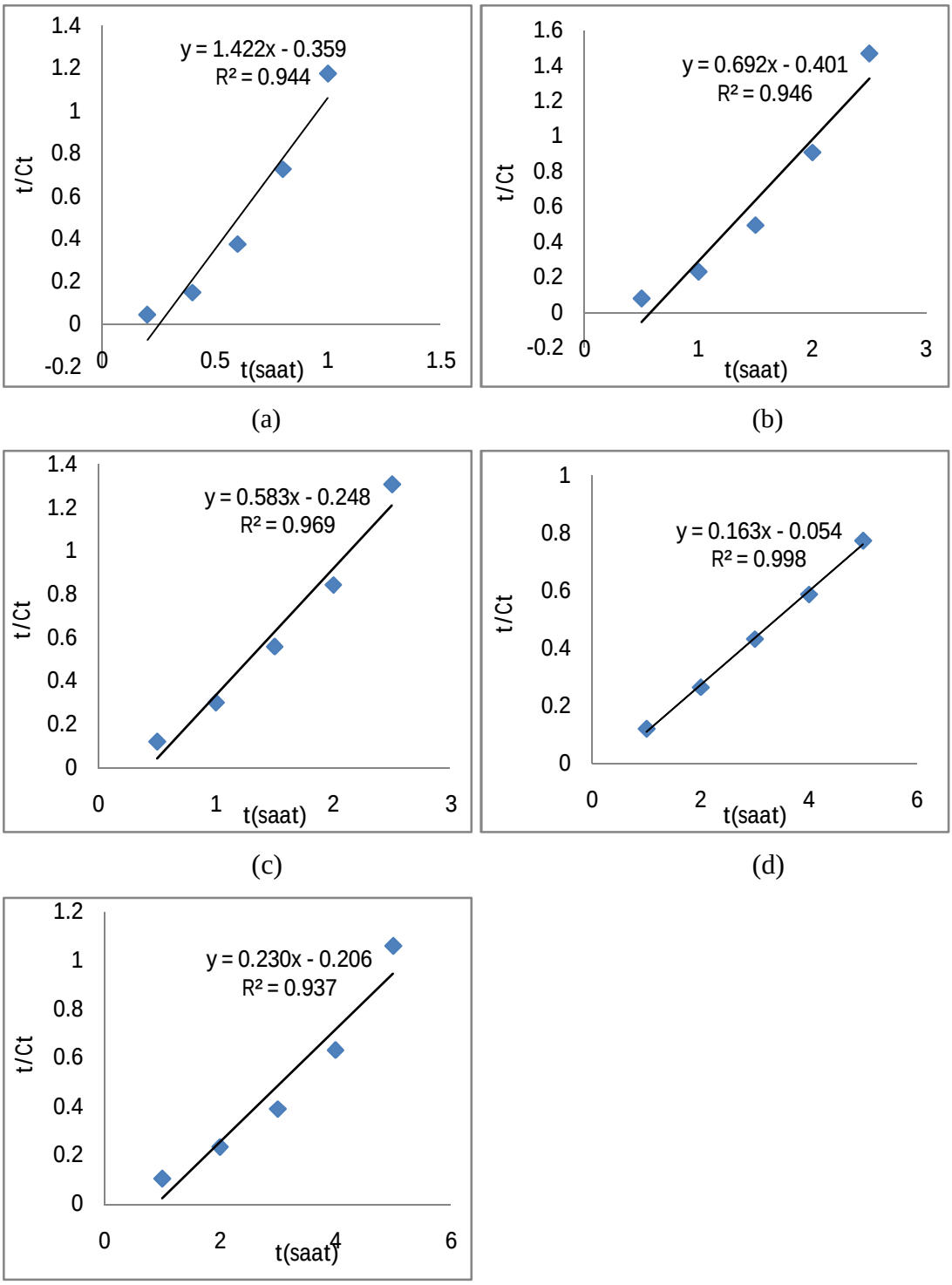
(e)

Şekil 4.19. Farmasötik bileşiklerin ikinci derece grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

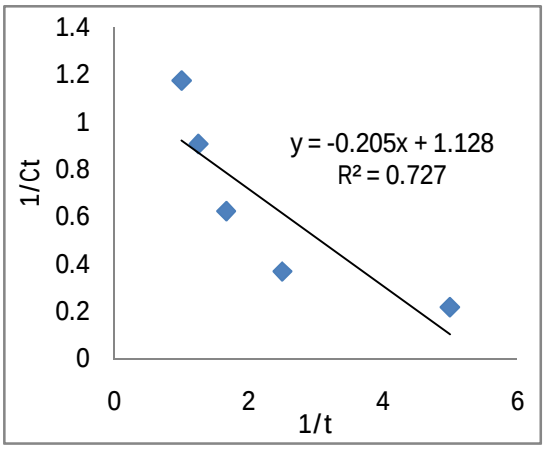
4.4.4. Yalancı İkinci Derece

Üçüncü derece tepkimelerin uygun koşullarda iki dereceli gibi gösterildiği kinetik model yalancı ikinci derece olarak adlandırılır.

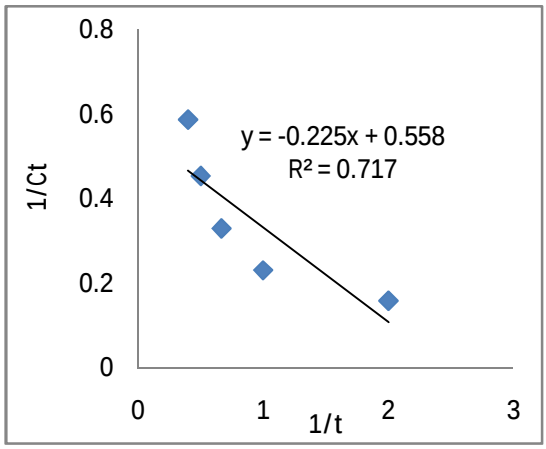
Farmasötik bileşikler için pseudo ikinci derece 4 lineer form grafikleri şekil 4.20, 4.21, 4.22 ve 4.23 ’de verilmiştir



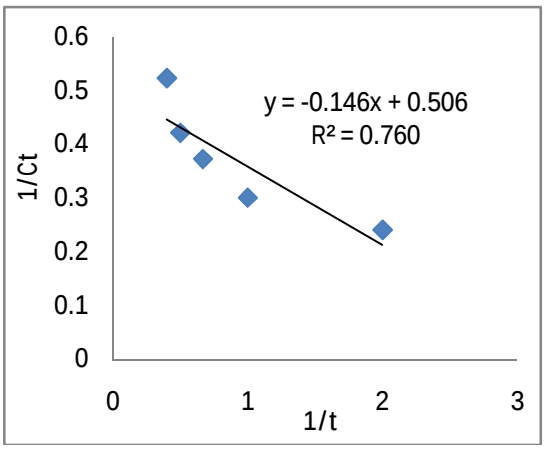
Şekil 4.20. Farmasötik bileşiklerin pseudo ikinci derece tip I grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak ,
(e) Sülfametaksazol



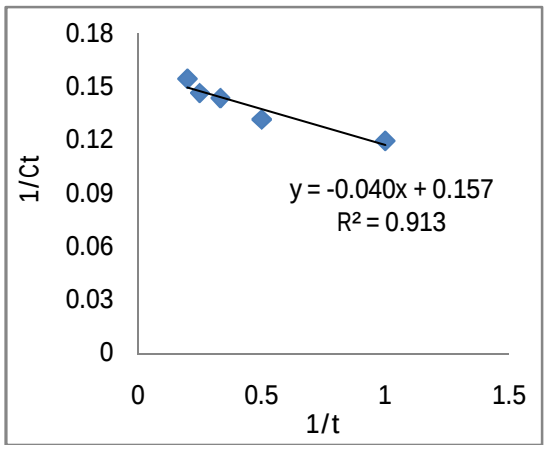
(a)



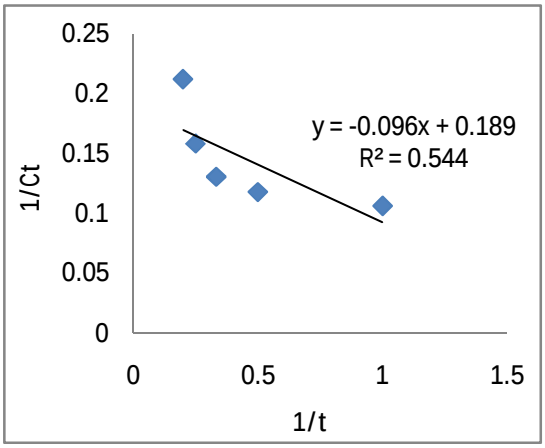
(b)



(c)

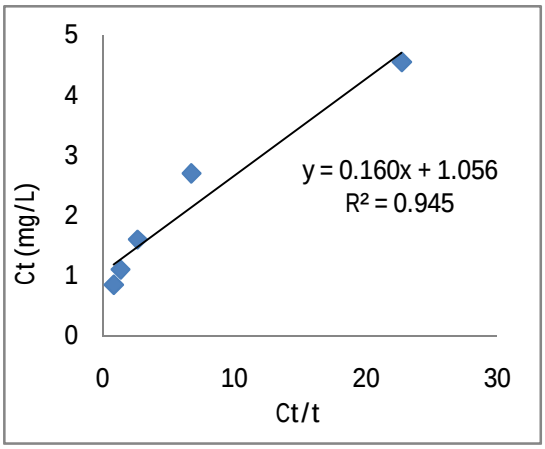


(d)

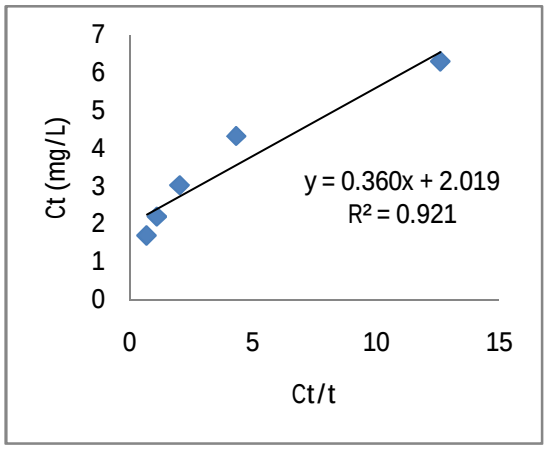


(e)

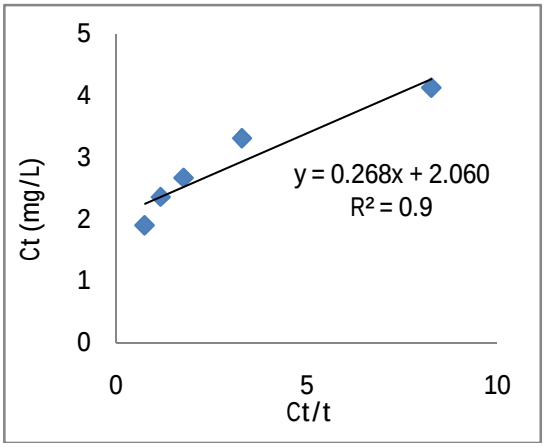
Şekil 4.21. Farmasötik bileşiklerin pseudo ikinci derece tip II grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol



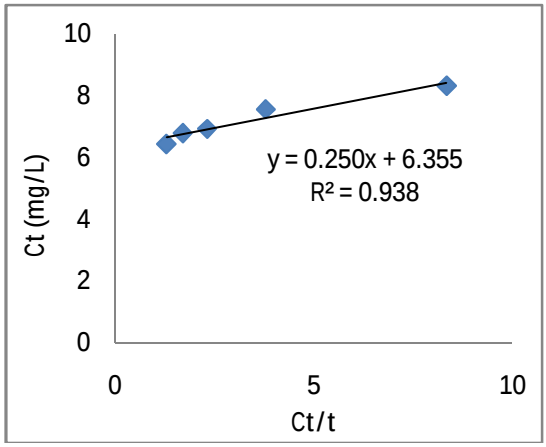
(a)



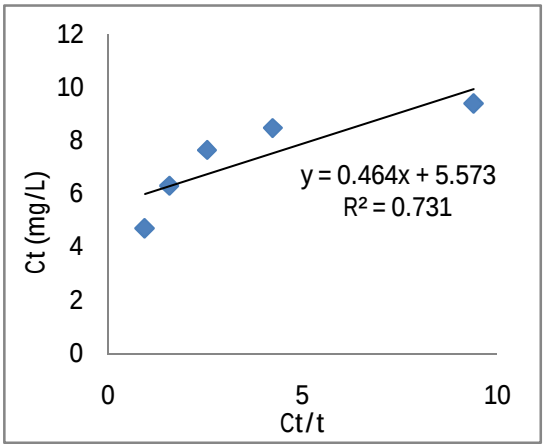
(b)



(c)

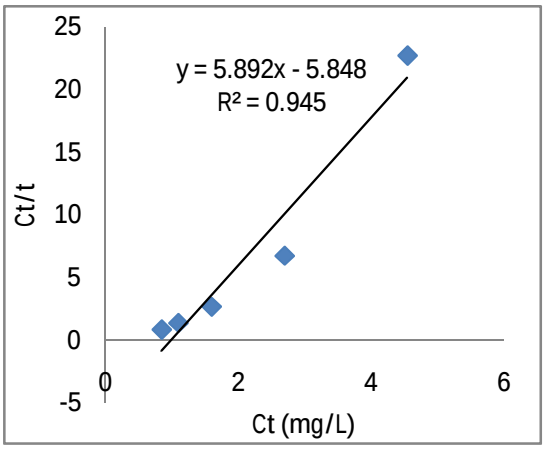


(d)

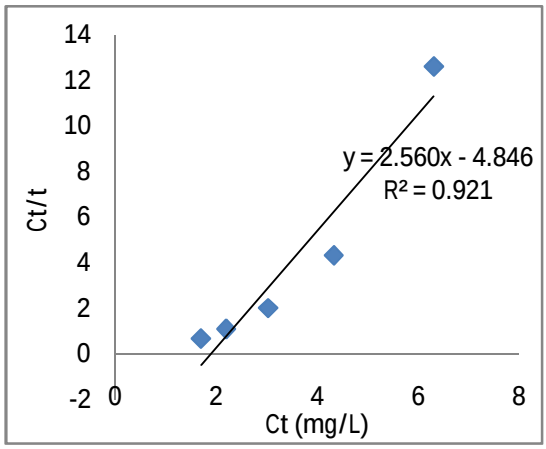


(e)

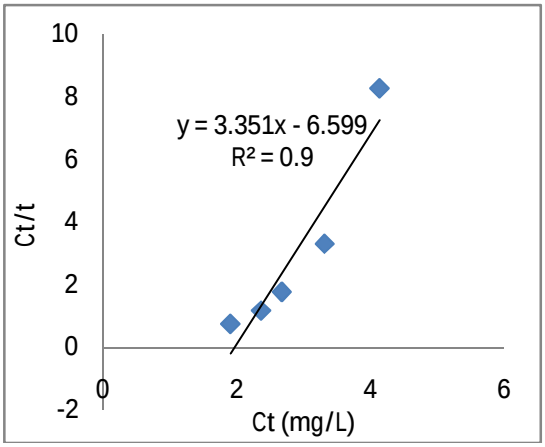
Şekil 4.22. Farmasötik bileşiklerin pseudo ikinci derece tip III grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol



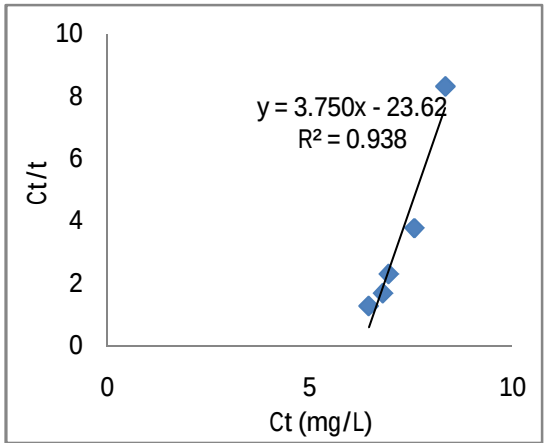
(a)



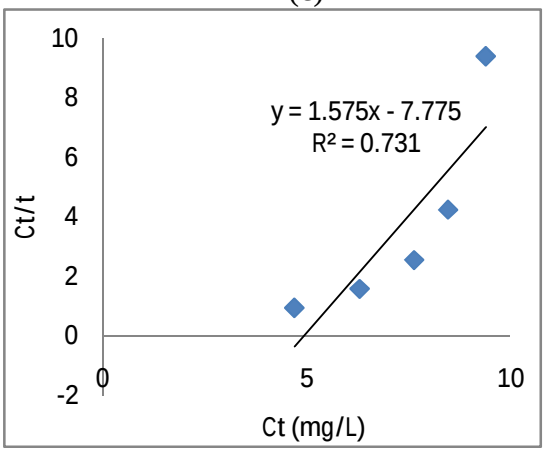
(b)



(c)



(d)



(e)

Şekil 4.23. Farmasötik bileşiklerin pseudo ikinci derece tip IV grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

4.5. Adsorbsiyon Denge İzotermleri

Abiyotik biyokütle ile yapılan deneylerde elde edilen veriler Çizelge 4.8'de tanımlanan Langmur izoterminin 4 farklı lineer formu ve Freundlich izoterm modellerine uygulanmıtır.

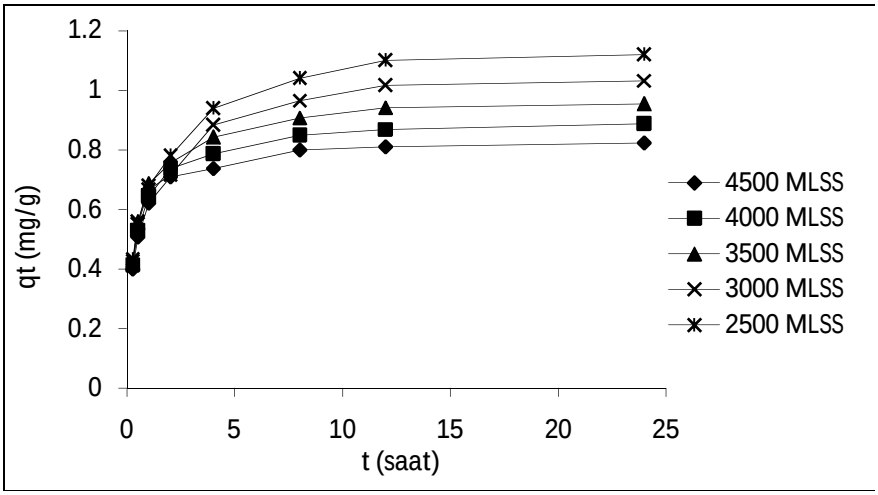
Çizelge 4.8. Adsorpsiyon Denge İzotermleri ve Lineer İfadeleri

İzotermler	Eşitlikler	Lineer İfade	Plot	Parametreler
Freundlich	$q_e = K_f(C_e)^{1/n}$	$\ln q_e = \ln K_f + n^{-1} \ln C_e$	$ln\ q_e$ vs $ln\ C_e$	$K_f = e^{KN}$ $1/n = E$
Langmuir	$q_e = \frac{q_m K_L C_e}{(1 + K_L C_e)}$	Tip (I) $Ce/q_e = (1/K_L q_m) + (C_e/q_m)$	C_e/q_e vs C_e	$q_m = E^{-1}$ $K_L = E/KN$
		Tip (II) $1/q_e = (1/K_L q_m C_e) + (1/q_m)$	$1/q_e$ vs $1/C_e$	$q_m = (KN)^{-1}$ $K_L = \frac{KN}{E}$
		Tip (III) $q_e = q_m - (1/K_L)q_e/C_e$	q_e vs q_e/C_e	$q_m = KN$ $K_L = E^{-1}$
		Tip (IV) $q_e/C_e = K_L q_m - K_L q_e$	q_e/C_e vs q_e	$q_m = \frac{KN}{E}$ $K_L = -E$

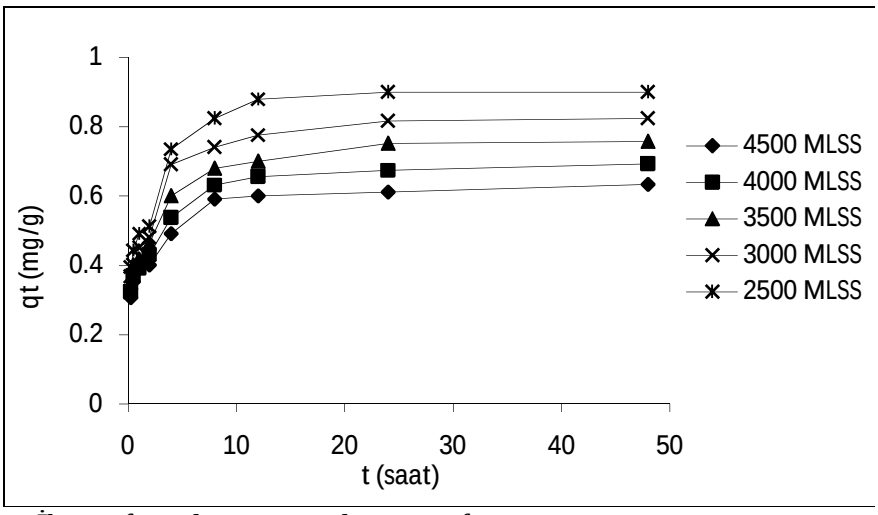
KN= Kesim Noktası
E= Eğim

4.5.1. Adsorbsiyon Testleri

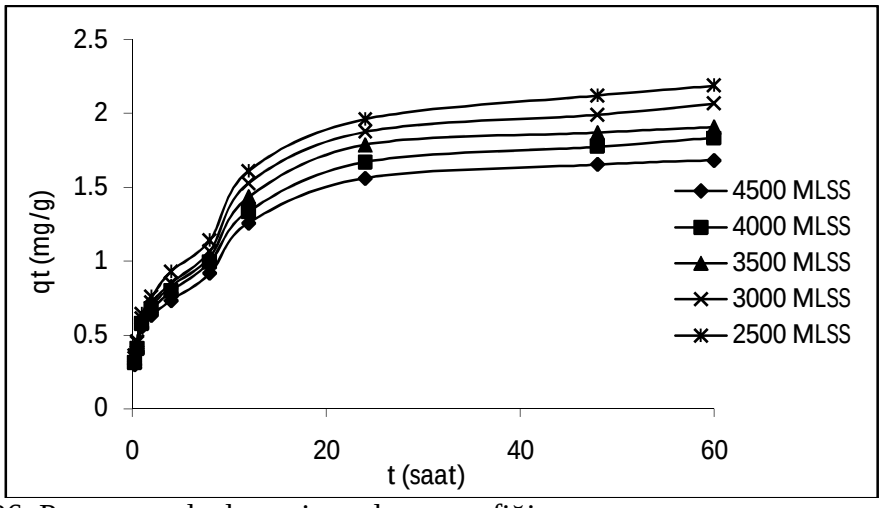
Bu çalışmada 2500 3000 3500 4000 4500 mg/L AKM konsantrasyonlarındaki abiyotik biyokütle ile yapılan adsorbsiyon testlerinde 10 mg/L başlangıç konsantrasyonlarına sahip her ilacın (naproksen, ibuprofen, diklofenak, parasetamol ve sülfametaksazol) aktif çamur tarafından adsorblanma temas süreleri tespit edilmiştir. Diklofenak, ibuprofen ve sülfametaksazolün dengeye ulaşma süreleri 8 saat, naproksen için 12 saat ve parasetamol için 24 saat olarak belirlenmiştir. Her ilacın adsorbsiyon denge grafikleri Şekil 4.24, 4.25, 4.26, 4.27 ve Şekil 4.28'de verilmiştir.



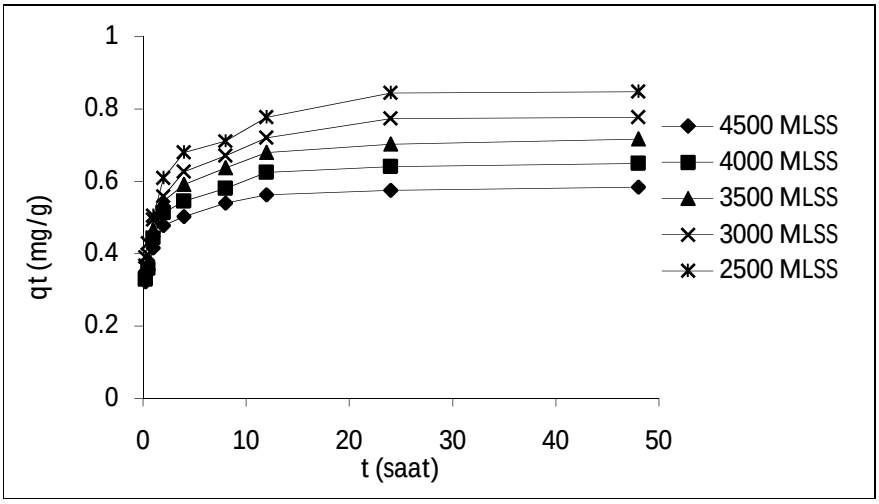
Şekil 4.24. Naproksen adsorpsiyon denge grafiği



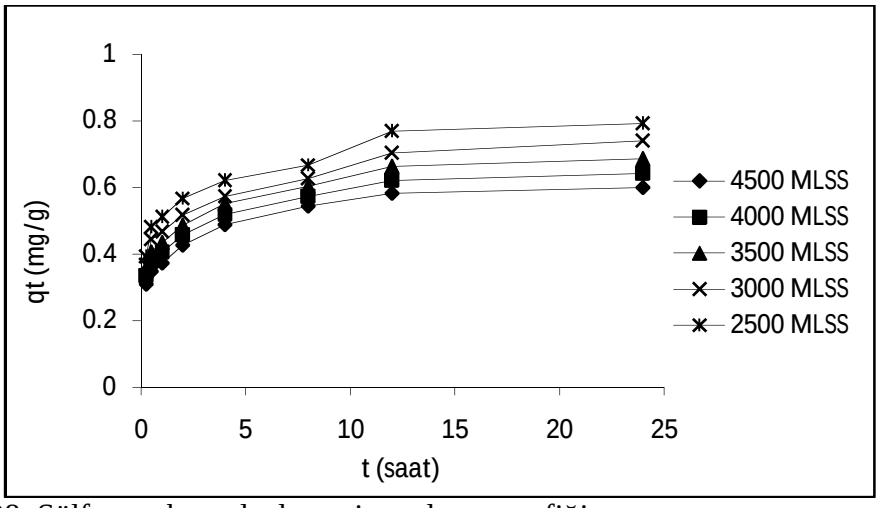
Şekil 4.25. İbuprofen adsorpsiyon denge grafiği



Şekil 4.26. Parasetamol adsorpsiyon denge grafiği



Şekil 4.27. Diklofenak adsorpsiyon denge grafiği



Şekil 4.28. Sülfametaksazol adsorpsiyon denge grafiği

4.5.2. Adsorpsiyon İzotermlerinin ve Kinetik Modellerin Geçerliliği

Adsorpsiyon izotermlerinin ve kinetik modellerin geçerliliğini belirlemek için çeşitli hata analiz metotları bulunmaktadır. Bu çalışmada korelasyon katsayısı (R^2) dışında ortalama rölatif hata (ARE) ve standart sapma (NSD) hesaplamaları, elde edilen verilere uygulanarak en uygun adsorpsiyon izotermi belirlenmiştir. ARE ve NSD analizlerinin formülleri aşağıda verilmiştir.

$$NSD = 100 \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{q_t^{exp} - q_t^{cal}}{q_t^{exp}}\right]_i^2} \quad (4.1)$$

$$ARE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \left[\frac{q_t^{exp} - q_t^{cal}}{q_t^{exp}}\right]_i \quad (4.2)$$

İlaç etken maddeleri için bulunan korelasyon katsayıları (R^2) ve hata analizleri adsorbsiyon katsayıları ile birlikte her ilaç etken madde için çizelge 4.9-4.13'de verilmiştir.

4.5.3. Aktif Çamurun Seçilen İlaç Türleri İçin Denge (İzoterm) Modellemesi

Aktif çamur ile yapılan adsorbsiyon çalışmalarında Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri uygulanmıştır. Her ilaç için 10 mg/L başlangıç konsantrasyonunda beş farklı AKM konsantrasyonuna sahip aktif çamurda yapılan ölçümler yardımıyla Langmuir ve Freundlich izotermleri incelenmiştir. Langmuir izotermlerine (Tip I, II, III, IV) ait katsayılar sırasıyla Çizelge 4.9, 4.10, 4.11, 4.12'de , Freundlich izotermine ait katsayılar ise Çizelge 4.13'de verilmiştir. İlaç aktif maddelerinin Langmuir ve Freundlich izotermlerine uygunluğu korelasyon katsayısı (R^2) ile değerlendirilmiştir. Bilindiği gibi korelasyon katsayısının 1'e yakınlığı uygunluğun ölçüsüdür. Korelasyon katsayısı 1'e yaklaştıkça uygunluğun artmakta olduğu bilinmektedir (Chio ve Li, 2002, Başıbüyük ve Forster, 2003). Denge derişimi (C_e) ve dengede birim adsorbent kütlesine adsorplanan ilaç miktarı (q_e) değerleri kullanılarak sonuçların Langmuir ve Freundlich izotermlerine uygunluğu incelenmiştir.

Çizelge 4.9'da Langmuir izotermi tip I katsayılarına bakıldığında aktif çamur ile adsorbsiyonda naproksen, diklofenak, ibuprofen ve sülfametaksazol langmuir izoterm modellerine uyum sağlamamıştır (eğim negatif çıkmıştır). Bu durum diklofenak, ibuprofen, naproksen ve sülfametaksazol ilaç adsorpsiyonlarının, tek tabaka adsorpsiyon olmadığını göstermektedir. Parasetamolün langmuir izoterm modeli tip I'e uyum sağladığı görülmektedir.

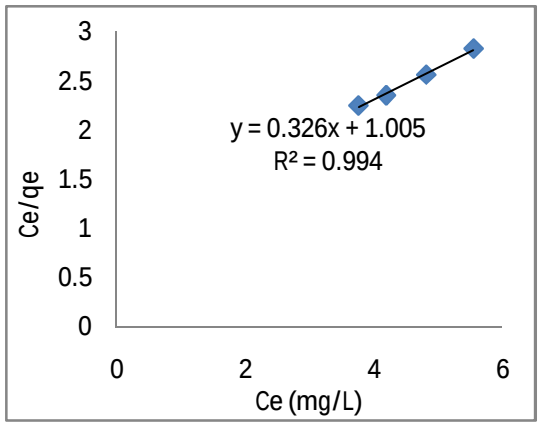
İlaç etken maddeleri için yüksek korelasyon katsayıları tespit edilmesine rağmen maksimum adsorbsiyon katsayısının negatif değer alması izoterm modeline uyum sağlamadığını göstermektedir.

Çizelge 4.9. Langmuir izotermi tip I katsayıları

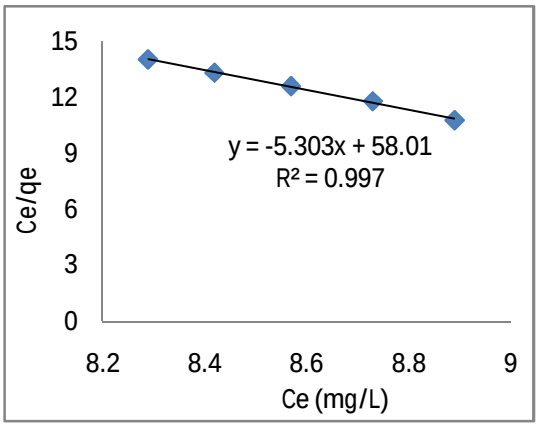
Adsorban	İlaç etken madde	K_L (l/g)	Q_{max} (mg/g)	R^2	NSD	ARE
Abiyotik biyokütle[1]	Parasetamol	0,325	3,059	0,99	1,15	1,17
Abiyotik biyokütle[1]	İbuprofen	-0,189	-0,188	0,99	0,42	0,26
Abiyotik biyokütle[1]	Naproksen	-0,062	-0,604	0,96	1,16	0,72
Abiyotik biyokütle[1]	Diklofenak	-0,084	-0,252	0,85	2,35	1,54
Abiyotik biyokütle[1]	Sülfametaksazol	-0,062	-0,492	0,96	0,62	0,34
Canlı biyokütle[2]	Diklofenak	0,390	-48,75	0,88		
Canlı biyokütle[3]	Diklofenak	0,20	-19,72	0,71		
Canlı aktif çamur[3]	Parasetamol	0,37	52,08	0,33		
Canlı aktif çamur[3]	İbuprofen	0,17	-2,39	0,51		
Canlı aktif çamur[3]	Naproksen	0,29	-25,44	0,77		

Kaynaklar: [1]Bu çalışma, [2]Naz ve ark., (2008), [3]Kabak (2008)

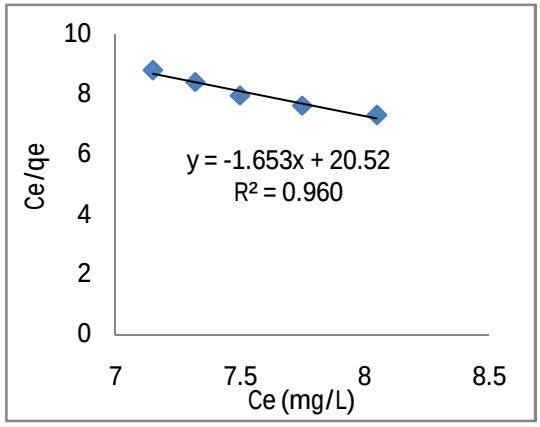
Bu çalışmada Langmuir eşitliğinin dört farklı lineer formu değerlendirilmiştir. Farmasötik bileşikler için Langmuir izoterminin dört faklı lineer grafikleri şekil 4.29-4.32'de verilmiştir.



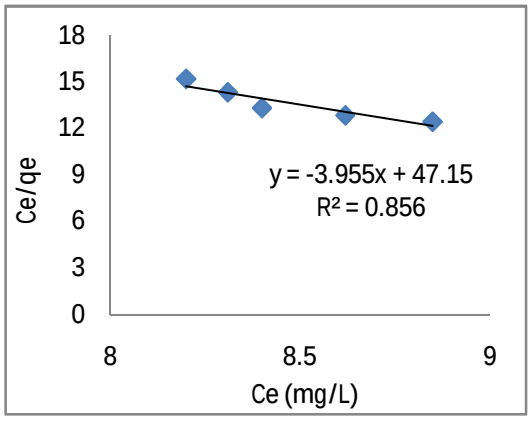
(a)



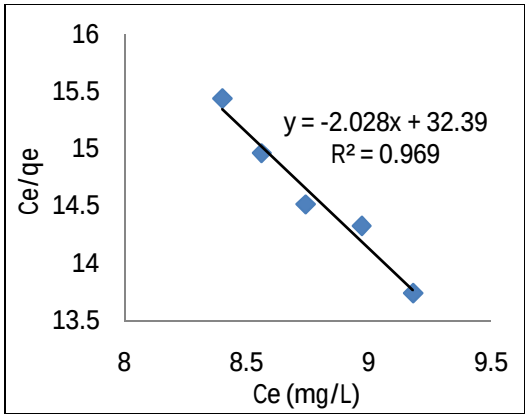
(b)



(c)



(d)



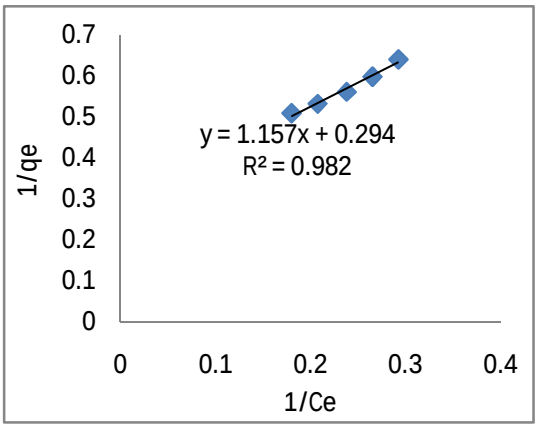
(e)

Şekil 4.29. Farmasötik bileşikler için Langmuir izoterm tip I grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

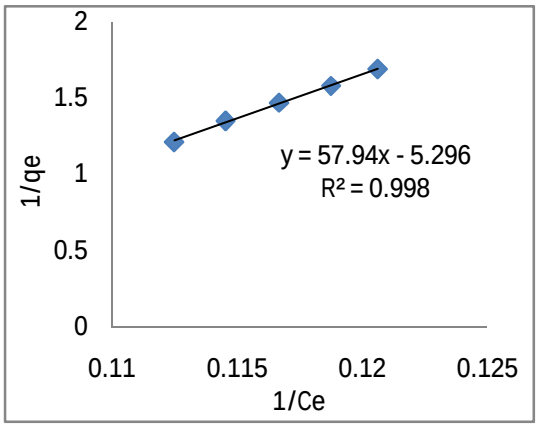
Çizelge 4.10'da gösterilen Langmuir izotermi tip II katsayılarına göre parasetamol dışında diğer ilaç etken maddelerinin langmuir izotermi tip II katsayılarının negatif değerler aldığı dolayısıyla adsorbsiyon modelinin açıklanmasında izotermin yetersiz kaldığı görülmüştür.

Çizelge 4.10. Langmuir izotermi tip II katsayıları

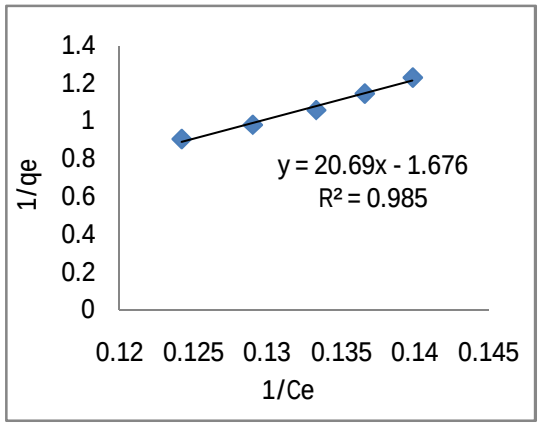
Adsorban	İlaç etken madde	K_L (l/g)	Q_{max} (mg/g)	R^2	NSD	ARE
Abiyotik biyokütle	Parasetamol	0,254	3,39	0,98	0,99	0,5
Abiyotik biyokütle	İbuprofen	-0,091	-0,188	0,99	0,42	0,27
Abiyotik biyokütle	Naproksen	-0,081	-0,596	0,98	1,17	0,73
Abiyotik biyokütle	Diklofenak	-0,084	-0,248	0,92	2,34	1,58
Abiyotik biyokütle	Sülfametaksazol	-0,062	-0,491	0,99	0,61	0,35



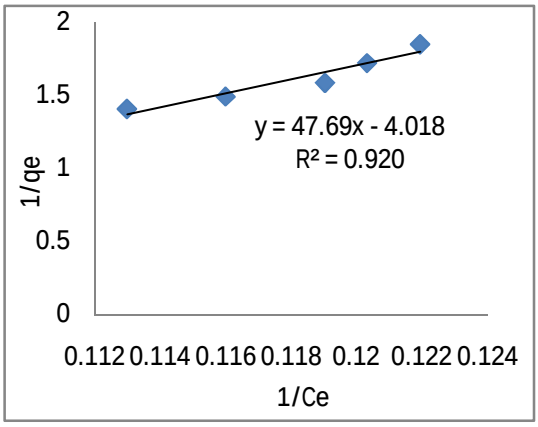
(a)



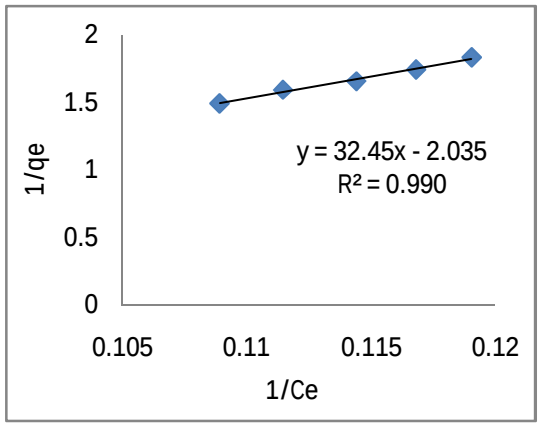
(b)



(c)



(d)



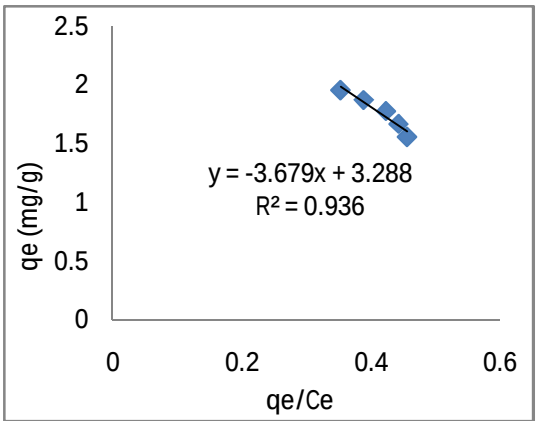
(e)

Şekil 4.30. Farmasötik Bileşikler için Langmuir izoterm Tip II grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

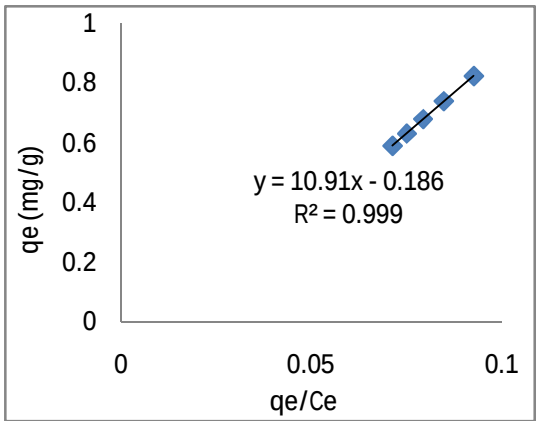
Çizelge 4.11. Langmuir izotermi tip III katsayıları

Adsorban	İlaç etken madde	K_L (l/g)	Q_{max} (mg/g)	R^2	NSD	ARE
Abiyotik biyokütle	Parasetamol	0,271	3,288	0,93	1,84	1,12
Abiyotik biyokütle	İbuprofen	-0,091	-0,186	0,99	0,11	0,05
Abiyotik biyokütle	Naproksen	-0,081	-0,593	0,99	0,73	0,44
Abiyotik biyokütle	Diklofenak	-0,086	-0,225	0,98	0,86	0,64
Abiyotik biyokütle	Sülfametaksazol	-0,063	-0,479	0,99	0,47	0,32

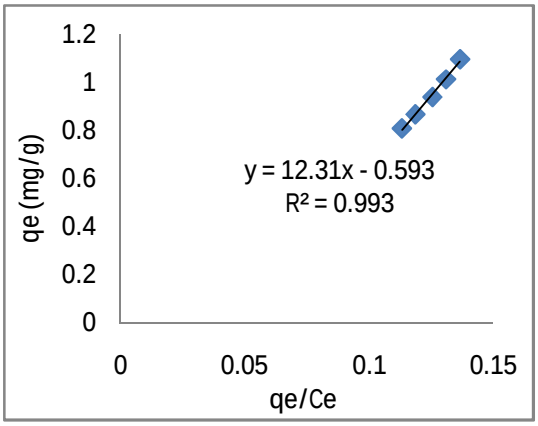
İbuprofen, Naproksen ve Sülfametaksazolün çok yüksek (R^2=0.99) korelasyon katsayısına sahip olmasına rağmen maksimim adsorpsiyon katsayısının (Q_{max}) negatif değer alması sistemin izoterm modeline uyum sağlamadığını göstermektedir.



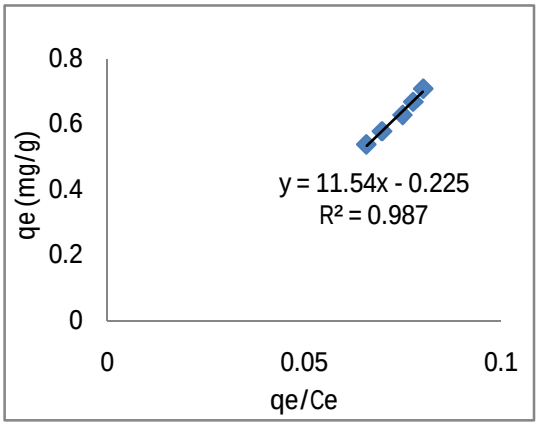
(a)



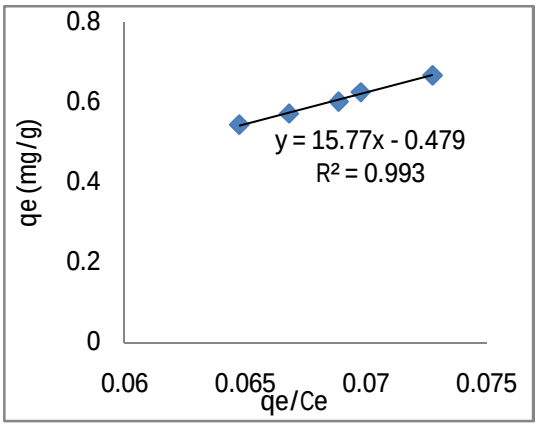
(b)



(c)



(d)



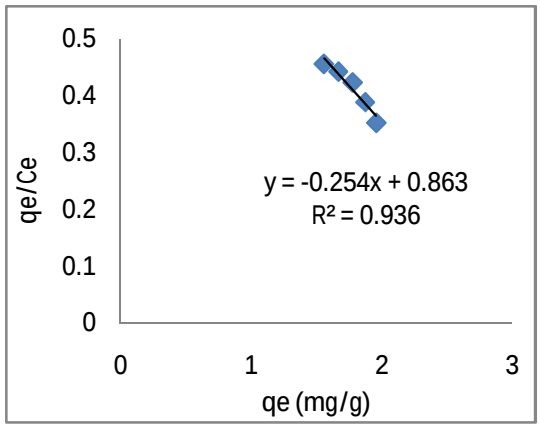
(e)

Şekil 4.31. Farmasötik bileşikler için Langmuir izoterm tip III grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

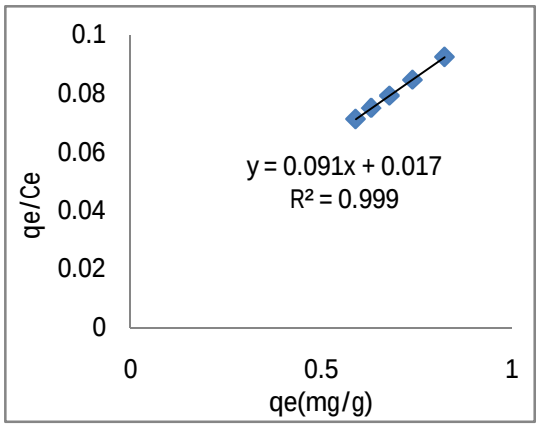
Çizelge 4.12'de gösterildiği gibi parasetamol dışında diğer ilaç etken maddelerinin langmuir izotermi tip IV sabitlerinin negatif değerler alması adsorpsiyon prosesinin açıklanmasında izoterm modelinin yetersizliğini göstermiştir.

Çizelge 4.12. Langmuir izotermi tip IV katsayıları

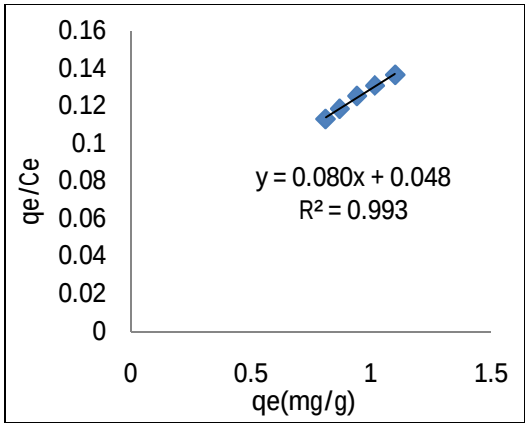
Adsorban	İlaç etken madde	K_L (l/g)	Q_{max} (mg/g)	R^2	NSD	ARE
Abiyotik biyokütle	Parasetamol	0,254	3,39	0,93	2,1	1,12
Abiyotik biyokütle	İbuprofen	-0,091	-0,186	0,99	0,15	0,1
Abiyotik biyokütle	Naproksen	-0,080	-0,607	0,98	0,45	0,27
Abiyotik biyokütle	Diklofenak	-0,085	-0,236	0,99	0,64	0,47
Abiyotik biyokütle	Sülfametaksazol	-0,063	-0,485	0,99	0,28	0,15



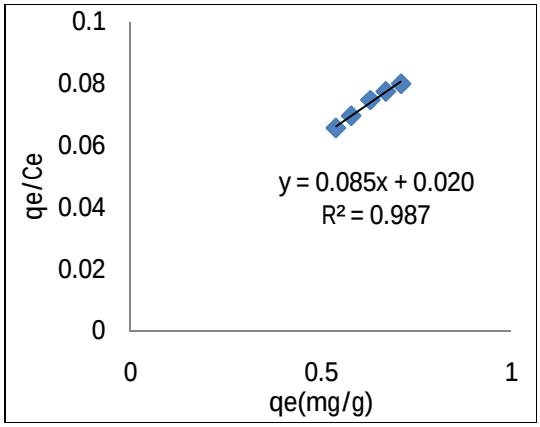
(a)



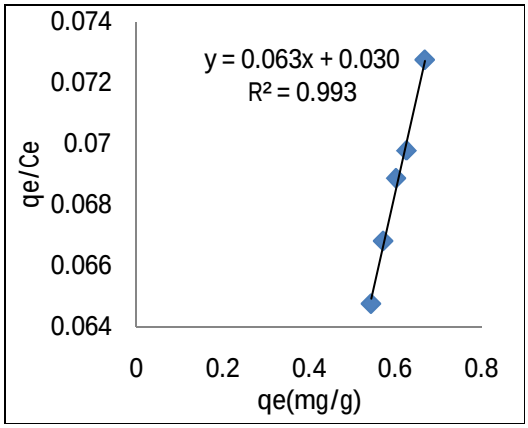
(b)



(c)



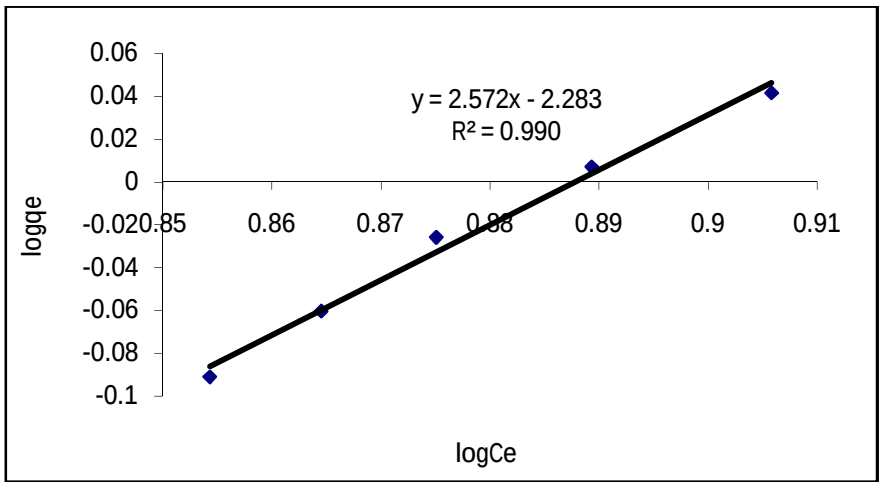
(d)



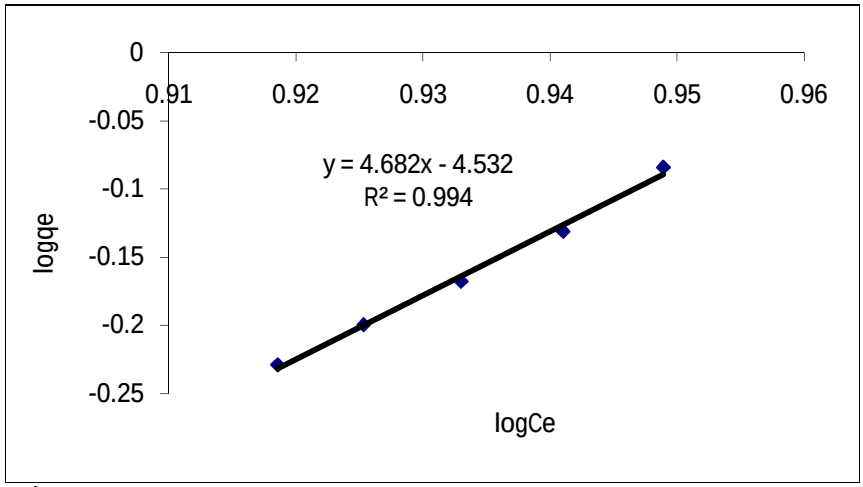
(e)

Şekil 4.32. Farmasötik bileşikler için Langmuir izoterm tip IV grafikleri
(a) Parasetamol, (b) İbuprofen, (c) Naproksen, (d) Diklofenak,
(e) Sülfametaksazol

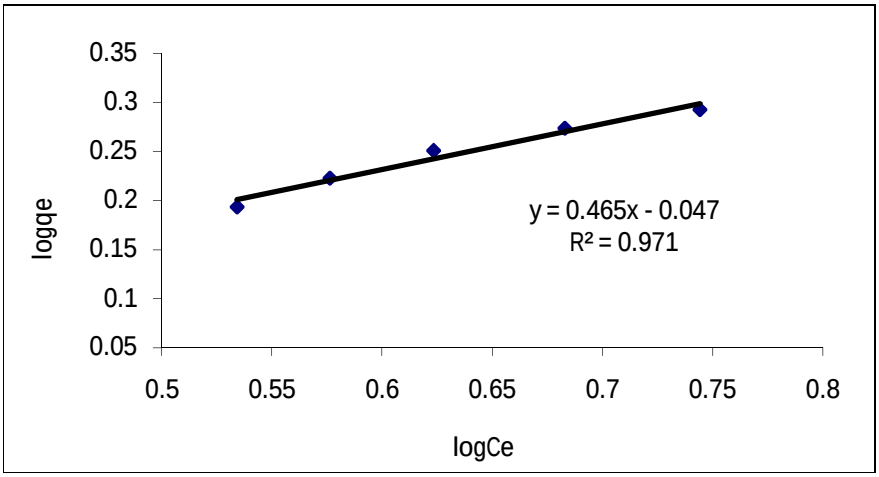
İlaç etken maddelerinin adsorplanabilme kabiliyetini anlamak için Freundlich izotermine uygunluğuna da bakılmalıdır. Freundlich izoterm grafikleri her bir ilaç etken madde için Şekil 4.33, 4.34, 4.35, 4.36 ve Şekil 4.37'de gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile diğer çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla Freundlich izoterm katsayıları ise Çizelge 4.13'de verilmiştir.



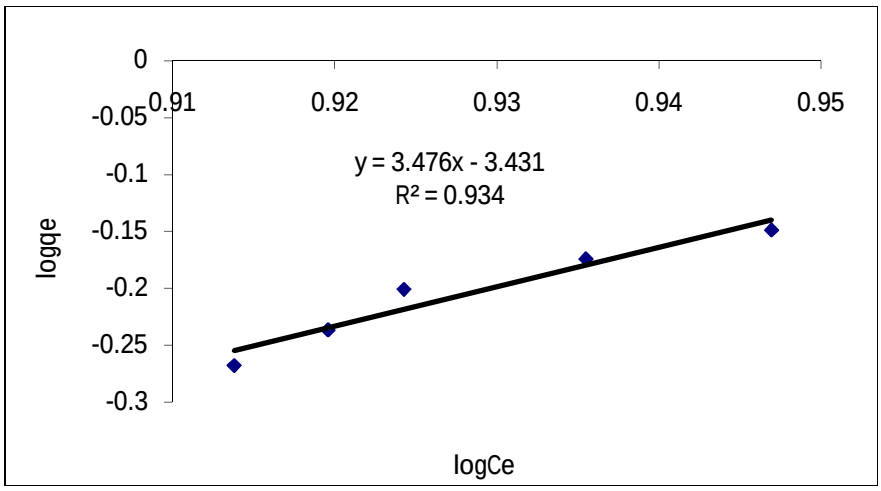
Şekil 4.33. Naproksen için Freundlich izotermi modeli



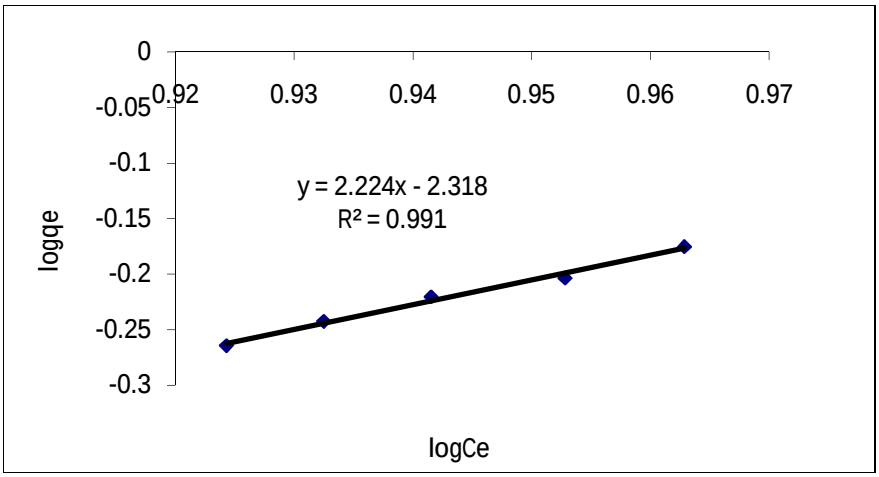
Şekil 4.34. İbuprofen için Freundlich izotermi modeli



Şekil 4.35. Parasetamol için Freundlich izotermi modeli



Şekil 4.36. Diklofenak için Freundlich izotermi modeli



Şekil 4.37. Sülfametaksazol için Freundlich izotermi modeli

Abiyotik biyokütlenin ilaçlarda Freundlich izotermine olan uygunluğu Langmuir izotermine göre daha iyidir. Parasetamol için n değerinin 1'e yakın olduğu görülmüştür (Çizelge 4.13). Bu durum parasetamolün aktif çamur tarafından diğer ilaç türlerine göre daha iyi adsorplanabildiğini göstermektedir. Kabak (2008), canlı aktif çamur ile paresetamolün giderimi ile ilgili çalışmasında n değerinin 1'den büyük olduğunu bildirmiştir.

Scheytt ve ark. (2006), çeşitli sediment tiplerinde, diklofenak, ve ibuprofenin laboratuar şartlarında sorpsiyonunu araştırmak için yaptıkları çalışmada, genellikle düşük sorpsiyon katsayıları elde etmişlerdir.

Yaptıkları çalışmaların sonucunda sorpsiyon izotermlerinden en iyi Freundlich izotermine uygun olduğunu bildirmişlerdir. Farklı sediment tiplerinde elde edilen Freundlich izoterm katsayıları diklofenak için K_f = 0,57 (L/g), n=0,69, R^2=0,97 bulunurken ibuprofen için K_f=0,21 (L/g), n= 0,99, R^2=0,84 sonuçları bildirilmiştir.

Çizelge 4.13. Freundlich izoterm katsayıları

Adsorban	İlaç etken madde	K_f (L/g)	n	R^2	NSD	ARE
Abiyotik biyokütle[1]	Naproksen	0,388	0,0052	0,99	3,4	2,4
Abiyotik biyokütle[1]	İbuprofen	0,21	0,000029	0,99	2,63	2,17
Abiyotik biyokütle[1]	Parasetamol	2,14	0,895	0,97	2,3	1,22
Abiyotik biyokütle[1]	Diklofenak	0,28	0,000370	0,93	4,69	2,88
Abiyotik biyokütle[1]	Sülfametaksazol	0,44	0,0048	0,99	1,21	0,69
Canlı aktif çamur[2]	Diklofenak	0,16	0,87	0,98		
Canlı aktif çamur[2]	Parasetamol	0,56	1,24	0,82		
Canlı aktif çamur[2]	Naproksen	0,22	0,86	0,99		
Canlı aktif çamur[2]	İbuprofen	0,02	0,39	0,65		
Sediment[3]	Diklofenak	0,57	0,69	0,97		
Sediment[3]	İbuprofen	0,21	0,99	0,84		

Kaynaklar: [1]Bu çalışma, [2]Kabak (2008), [3]Scheytt ve ark., (2005)

4.5.4. Adsorpsiyon Katsayıları (K_d) Değerlerinin Hesaplanması

Hidrofobik bileşikler için aktif çamur ile adsorpsiyon önemli bir giderim mekanizmasıdır. Örneğin siprofloksasin ve tetrasilin genel olarak çamur yüzeyine sorbsiyon yoluyla giderilir (Golet ve ark., 2003, Kim ve ark., 2005). Kim ve ark. (2005) tarafından yapılan bir çalışmada aktif çamurda tetrasilinin gideriminde biyolojik parçalanma ve sorpsiyon deneyleri yapılmıştır. Çalışmada biyolojik aktiviteyi önlemek için sodyum azid (NaN_3) eklenen iki farklı biyoreaktör kullanılmıştır. Aktivasyonun inhibe edildiği kontrol şartlarında bile tetrasilin konsantrasyonunun zamanla azaldığı görülmüştür. Buradan konsantrasyondaki azalmanın biyolojik parçalanmaya bağlı olmadığı sonucu çıkarılabilir. Gerçektende bu biyoreaktörlerdeki sıvı fazın kimyasal analizlerinde herhangi bir biyolojik parçalanma ürününün oluşmadığı görülmüştür. Yapılan biyojik parçalanma testindeki inhibe edilen (tetrasilin+0,1NaN_3) ve inhibe edilmeyen biyokütledeki (sadece tetrasilin) tetrasilin giderimindeki büyük benzerlik ve metabolitlerinin yokluğu aktif çamur sisteminde tetrasilin'in esas giderim mekanizmasının sorpsiyon olduğunu gösterir (Aga, 2008).

Aktif çamurda seçilen 4 farklı antibiyotiğin sorpsiyon kinetiklerini karşılaştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Mikrobiyal aktiviteyi inhibe etmek için karışık sıvıya sodyum azid eklenmiştir. Ayrıca kalıntı biyolojik aktivitenin indikatörü olarak deney sistemine kafein eklenmiştir (kafeinin biyolojik parçalanmaya hazır olduğu ve çamura önemli oranda adsorblanmadığı bilinmektedir). Deneyde evsel bir atıksu arıtma tesisinden elde edilen 3600 mg/L AKM'ye sahip aktif çamur kullanılmıştır. 5 saat dengelemeden sonra çözünmüş fazda %80 den fazla siproflaksasin ve tetrasilin giderilirken, daha hidrofilik sülfametaksazol ve trimethoprimin giderimi %20'den daha az olmuştur. Kafein giderimi gözlenmediğinden sodyum azidin eklenmesiyle çamurun biyolojik aktivitesinin inhibe edildiği belirlenmiştir. Bu bulgulardan siprofloksasin ve tetrasilin için sorpsiyonun önemli bir giderim mekanizması olduğu ancak sülfametaksazol ve trimethoprim için önemli bir giderim mekanizması olmadığı sonucu çıkarılabilir. Aktif çamura adsorblanan antibiyotiklerin nihai olarak araziye uygulanması endişe

uyandırmaktadır. Çünkü bu antibiyotikler biyolojik olarak aktif kalabilmekte ve böylece çevrede sadece antibiyotiklere dirençli bakterilerin bulunma potansiyeline etki etmektedir (Aga, 2008).

Farmasötik bileşiklerin aktif çamura sorbsiyonunu araştırmak için yapılan birkaç çalışmada ayrışma katsayıları (K_d) belirlenmiştir. Ternes ve ark. (2004), çok sayıda farmasötik bileşiklerin ayrışma katsayılarını belirlemek için birincil ve ikincil çamur karışımları ile kesikli deneyler yapmışlardır. Farmasötik bileşiklerin K_d değerlerinin 1-500 L/kg arasında olduğunu bulmuşlardır. Koku etken maddeleri, AHTN ve HHCB için sırasıyla 5300 and 4900 L/kg arasında yüksek K_d değerleri elde etmişlerdir. Ayrıca, birincil çamur ve ikincil çamur için elde edilen K_d değerleri arasında önemli farklılıklar bulmuşlardır. Asidik farmasötik bileşikler ve misk kokuları için birincil çamurlarda daha yüksek K_d değerleri bulmalarına rağmen nötral ilaç olan iopromid ve etinilestradiol için bu durum tam tersidir.

Çizelge 4.14' de bazı farmasötik bileşiklerin birincil ve ikincil çamurdaki K_d değerleri verilmiştir. İbuprofen ve karbamazepin çok düşük K_d değerlerine sahip oldukları için arıtma tesislerinde bu bileşiklerin gideriminde sorpsiyon mekanizması önemli olmamaktadır. Sadece diklofenak birincil çamurda yüksek K_d değerine sahiptir (yaklaşık 500 L/kgAKM). Diklofenağın sorpsiyon potansiyeli ibuprofen ve karbamazepinden daha yüksektir (Ternes ve ark., 2004).

Çizelge 4.14. Bazı farmasötik bileşiklerin K_d, katı-sıvı ayrışma katsayıları (Ternes ve ark., 2004).

İlaç etken madde	Birincil çamur(K_d) L/kg	ikincil çamur(K_d) L/kg
Karbamazepin	(<20)	1,2±0,5
Diclofenak	459±32	16±3
İbuprofen	(<20)	7,1±2,0
Naproksen	n.a.	13
Parasetamol	n.a.	0,4
Fenoprofen	n.a.	26
Klofibrik asit	<30	5±3
Galaksolid	4920±2080	1810±530
Tonalid	5300±1900	2400±960

n.a. tespit edilemedi

Terness ve ark. (2004), birincil ve ikincil çökeltme çamurlarında karbamazepin için K_d değerini <20 ve 1,2 L/kg arasında ibuprofen için <20 ve 7,1 L/kg olduğunu bildirmiştir.

Bu çalışmada başlangıçta her bir ilaç için 10 mg/L konsantrasyonunda 5 farklı AKM konsantrasyonunda abiyotik biyokütle ile yapılan adsorbsiyon deneylerinde elde edilen K_d değerleri Çizelge 4.15'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Çalışmada kullanılan ilaç etken maddeleri için deneysel olarak elde Edilen K_d değerleri

NAPROKSEN		DİKLOFENAK	
Adsorban	K_d (L/kg)	Adsorban	K_d (L/kg)
Abiyotik biyokütle (0,9 gr)	113	Abiyotik biyokütle (0,9 gr)	64
Abiyotik biyokütle (0,8 gr)	118	Abiyotik biyokütle (0,8 gr)	69
Abiyotik biyokütle (0,7 gr)	125	Abiyotik biyokütle (0,7 gr)	75
Abiyotik biyokütle (0,6 gr)	130	Abiyotik biyokütle (0,6 gr)	77
Abiyotik biyokütle (0,5 gr)	136	Abiyotik biyokütle (0,5 gr)	80
Ortalama	124	Ortalama	73
PARASETAMOL		İBUPROFEN	
Adsorban	Kd(L/kg)	Adsorban	Kd(l/kg)
Abiyotik biyokütle (0,9 gr)	456	Abiyotik biyokütle (0,9 gr)	71
Abiyotik biyokütle (0,8 gr)	442	Abiyotik biyokütle (0,8 gr)	75
Abiyotik biyokütle (0,7 gr)	425	Abiyotik biyokütle (0,7 gr)	79
Abiyotik biyokütle (0,6 gr)	389	Abiyotik biyokütle (0,6 gr)	84
Abiyotik biyokütle (0,5 gr)	353	Abiyotik biyokütle (0,5 gr)	92
Ortalama	413	Ortalama	92
SÜLFAMETAKSAZOL			
Adsorban		Kd (L/kg)	
Abiyotik biyokütle (0,9 gr)		64	
Abiyotik biyokütle (0,8 gr)		66	
Abiyotik biyokütle (0,7 gr)		68	
Abiyotik biyokütle (0,6 gr)		69	
Abiyotik biyokütle (0,5 gr)		72	
Ortalama		67	

Bu çalışmada her bir ilaç K_d değerleri, naproksen için 124 L/kg, parasetamol için 419, ibuprofen için 80, diklofenak için 73, sülfametaksazol için ise 68 olarak elde edilmiştir. Ternes ve ark. (2004), Clara ve ark. (2005), ve Poseidon (2005), $K_d \geq 500$ L/kgAKM ise bileşiklerin aktif çamur tarafından önemli oranda adsorplanabileceğini, $K_d \leq 100$ L/kgAKM ise bileşiklerin gideriminde adsorpsiyon prosesinin önemli olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada elde edilen K_d değerlerine göre ilaç bileşiklerinin abiyotik biyokütleye adsorbsiyonunun önemsiz olduğu görülmektedir. Fakat parasetamolün az oranda adsorblanabildiği sonucuna varılmıştır. K_d değeri arttıkça adsorbsiyon verimi de artmaktadır.

Clara ve ark. (2004), steroid östrojenlerin log (K_d) değerlerini E2 (östradiol) için 2,84 (2,64-2,97) ve EE2 (17-α etinilestradiol) için 2,84 (2,71-3,00) olduğunu bulmuşlardır. Ternes ve ark. (2004), yaptıkları çalışmada EE2 için log (K_d) değerini 2,54 (2,49-2,58) olarak tespit etmişlerdir. Andersen ve ark. (2005), steroid östrojenler için aktif çamur biyokütlesinde dağılım katsayısını (K_d) tespit etmişlerdir, yaptıkları kesikli deneylerde E1 (estron), E2 ve EE2 gibi steroid östrojenler için log K_d değerlerini sırasıyla 2,8, 2,6, 2,7 olarak belirlemişlerdir. Bu değerler toprağın sorbat olarak kullanılmasıyla belirlenen sorpsiyon ayrılma katsayıları ile karşılaştırıldığında oldukça tutarlıdır (Holthaus ve ark., 2002, Casey ve ark., 2003).

Ternes ve ark (2004), farmasötik bileşikler için 500 L/kg'dan daha düşük K_d değerleri bulmuşlardır, hedef bileşik kütlesinin sadece % 20 sinin çamura sorplandığını, bu bileşiklerin çoğunun çözeltide kaldığını göstermişlerdir. Bu sonuç, sorpsiyonun birçok farmasötik bileşikler için önemli bir giderim mekanizması olmadığı fikrini desteklemiştir.

Yu ve ark. (2006), 50, 10 ve 1 μg/L konsantrasyonlarında 18 farmasötik bileşiğin (antiseptikler, barbitoratlar, antikonvolzanlar) biyolojik parçalanma davranışlarını incelemek için aerobik kesikli deneyler (mikrobiyal aşı olarak aktif çamuru kullanarak) yapmışlardır. Steril kontrol çalışmaları inkübasyon periyodu süresince farmasötik bileşiklerin hiçbir kayıba uğramadığını ve tüm test koşullarında biyokütle sorpsiyonun ihmal edilebileceğini göstermiştir.

4.5.5. Oktanol/Su Ayrışma Katsayısı(K_{ow}) Değerlerinin Hesaplanması

Oktanol/su ayrıştırma katsayısı olarak adlandırılan K_{ow}, organik kimyasalların çevresel ortamlardaki akibetleri konusunda yapılan çalışmalarda anahtar parametre haline gelmiştir. Bir maddenin katı maddeye adsorplanma derecesini (kabiliyetini) tahmin etmek için, oktanol/su ayrıştırma katsayısı (K_{ow}) değerleri belirlenmektedir. K_{ow} değeri bir maddenin iki fazdaki (oktanol ve su fazı) ayrışma katsayısını (K_d) karakterize etmektedir. Lipofilik maddelerin, sedimentlere, aktif çamura ve özellikle organizmaların yağ dokularına hangi oranlarda adsorplanabileceği hakkında tahminde bulunmayı sağlamaktadır. Oktanol su ayrışma katsayısı K_{ow}, sorpsiyon katsayısı K_d'nin belirlenmesinde kullanılabilir (Ternes ve ark., 2005).
Oktanol/su ayrıştırma katsayısı aşağıdaki eşitlikten hesaplanmaktadır.

$$K_{ow} = C_o / C_w$$

Bu eşitlikte;
C_o : Oktanol fazındaki bileşiğin konsantrasyonu (mg/L)
C_w : Bileşiğin su fazındaki konsantrasyonu (mg/L)
K_{ow} : Oktanol/su ayrışma katsayısı'nı ifade etmektedir.

Kow değeri çoğu zaman ondalık logaritma log K_{ow} olarak da belirtilmektedir. K_d değerine benzer olarak bileşiklerin yüksek K_{ow} değerleri, bu bileşiklerin aktif katı madde tarafından iyi adsorplanabildiğini, düşük K_{ow} değerlerinin ise bu bileşiklerin genellikle su fazında kaldıklarını ve iyi adsorplanamadıklarını göstermektedir. (Jones ve ark., 2005; Rogers., 1996)

Log K_{ow} <2,5 düşük adsorpsiyon potansiyeli
2,5 <Log K_{ow} <4,0 orta adsorpsiyon potansiyeli
Log K_{ow} >4,0 yüksek adsorpsiyon potansiyeli

Çizelge 4.16. Bazı farmasötik bileşiklerin LogK_{ow} değerleri ve sorpsiyon potansiyeli

Bileşik	LogKow	Sorpsiyon eğilimi
Karbamazepin	2,45[a]	Düşük
Diclofenak	0,70 [a], 4,6 [b]	Düşük,yüksek
İbuprofen	3,97[a]	Orta

[a] Yoon ve ark., 2006, [b] Hansch ve ark., 1995

Konvansiyonel atıksu arıtma tesisleri işletim şartlarında, oktanol/su ayrıştırma katsayısı K_{ow}> 100 olan bileşiklerin kayda değer bir oranda atıksu arıtma tesislerinde adsorpsiyonla giderilebildiği bildirilmiştir (Sedlak ve Pinkston, 2001). Karbamazepin, diklofenak ve ibuprofenin sorpsiyon özelliklerinin karakterize edilmesi için yapılan laboratuar ölçekli kesikli çalışmalarda sorpsiyon sabitlerinin genellikle çok düşük olduğu görülmüştür (Scheytt ve ark., 2006).

Yapılan çalışmalarda deneysel olarak elde edilen K_d değeri ile K_{ow} değeri arasında aşağıdaki fonksiyonel eşitliklerin olduğu bildirilmiştir. Bu eşitliklerden K_d değeri veya K_{ow} değeri deneysel olarak elde edilerek diğeri kolaylıkla tahmin edilebilmektedir. Bununla birlikte uygun şartlarda deneysel olarak ölçülen K_d değerleri herzaman için tahmin edilen değerlere tercih edilmelidir (Poseidon, 2005).

Bazı araştırmacılar tarafından geliştirilen K_d ile K_{ow} arasındaki eşitlikler aşağıda Çizelge 4.17'de verilmiştir.

Çizelge 4.17. Bazı araştırmacılar tarafından geliştirilen K_d ile K_{ow} arasındaki eşitlikler

Eşitlik	Referans
$\log K_d = 0{,}58 \log K_{ow} + 1{,}14$	Dobbs ve ark., 1989
$K_d = 0{,}33453 * K_{ow}$	Karickhoff, 1984
$K_d = 0.39 + 0.67\ K_{ow}$	Matter-Müller ve ark., 1980
$K_d = 0{,}1435 * K_{ow}$	Halling-Sorensen ve ark., 2000

Aktif çamur ile yapılan bu adsorpsiyon çalışmasında her bir ilaç için deneysel olarak elde edilen K_d değerleri yukarıda Çizelge 4.17'de verilen eşitliklere yerleştirilerek elde edilen K_{ow} ve LogK_{ow} değerleri aşağıda Çizelge 4.18'de verilmiştir.

Çizelge 4.18. Seçilen farmasötik bileşikler için elde edilen K_{ow} ve $LogK_{ow}$ değerleri

Log K_d=0,58 log K_{ow}+1,14			K_d=0.39+0.67 K_{ow}		K_d=0,33453* K_{ow}		K_d=0,1435* K_{ow}	
	K_{ow}	$LogK_{ow}$	K_{ow}	$LogK_{ow}$	K_{ow}	$LogK_{ow}$	K_{ow}	$LogK_{ow}$
Naproksen	37,52	1,57	168,07	2,23	337,79	2,53	787,46	2,90
	40,43	1,61	175,54	2,24	352,73	2,55	822,30	2,92
	44,65	1,65	185,99	2,27	373,66	2,57	871,08	2,94
	47,78	1,68	193,45	2,29	388,60	2,59	905,92	2,96
	51,64	1,71	202,40	2,31	406,54	2,61	947,74	2,98
Ortalama	44,40	1,64	185,09	2,27	371,87	2,57	866,90	2,94
Diklofenak	14,08	1,15	94,94	1,98	191,31	2,28	445,99	2,65
	16,03	1,20	102,40	2,01	206,26	2,31	480,84	2,68
	18,51	1,27	111,36	2,05	224,20	2,35	522,65	2,72
	19,37	1,29	114,34	2,06	230,17	2,36	536,59	2,73
	20,69	1,32	118,82	2,07	239,14	2,38	557,49	2,75
Ortalama	17,73	1,24	108,37	2,03	218,22	2,34	508,71	2,71
Parasetamol	415,82	2,62	680,01	2,83	1363,11	3,13	3177,70	3,50
	394,05	2,60	659,12	2,82	1321,26	3,12	3080,14	3,49
	368,29	2,57	633,75	2,80	1270,44	3,10	2961,67	3,47
	316,16	2,50	580,01	2,76	1162,83	3,07	2710,80	3,43
	267,42	2,43	526,28	2,72	1055,21	3,02	2459,93	3,39
Ortalama	352,35	2,54	615,84	2,79	1234,57	3,09	2878,05	3,46
İbuprofen	16,84	1,23	105,39	2,02	212,24	2,33	494,77	2,69
	18,51	1,27	111,36	2,05	224,20	2,35	522,65	2,72
	20,24	1,31	117,33	2,07	236,15	2,37	550,52	2,74
	22,50	1,35	124,79	2,10	251,10	2,40	585,37	2,77
	26,32	1,42	136,73	2,14	275,01	2,44	641,11	2,81
Ortalama	20,88	1,31	119,12	2,07	239,74	2,38	558,89	2,75
Sulfametaksazol	14,08	1,15	94,94	1,98	191,31	2,28	445,99	2,65
	14,85	1,17	97,93	1,99	197,29	2,30	459,93	2,66
	15,63	1,19	100,91	2,00	203,27	2,31	473,87	2,68
	16,03	1,20	102,40	2,01	206,26	2,31	480,84	2,68
	17,25	1,24	106,88	2,03	215,23	2,33	501,74	2,70
Ortalama	15,6	1,2	100,6	2,0	202,7	2,3	472,5	2,7

Abiyotik biyokütle ile yapılan bu adsorbsiyon çalışmasında Çizelge 4.17'de verilen eşitliklerden yararlanılarak Çizelge 4.18'de K_{ow} ve $LogK_{ow}$ değerleri hesaplanmıştır. Naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve sülfametaksazol için ortalama $LogK_{ow}$ değerleri sırasıyla naproksen için 1,64-2,98, diklofenak için 1,24-2,71, parasetamol için 2,54-3,46,ibuprofen için 1,31-2,75 ve sülfametaksazol için 1,2-2,7 aralığında değiştiği görülmektedir.

Elde edilen bu değerlere göre farmasötik bileşiklerin düşük ($LogK_{ow}<2,5$) ve orta ($LogK_{ow}>2,5$) sorpsiyon potansiyeli gösterdiği görülmektedir. Hesaplanan bu $LogK_{ow}$ değerlerine göre farmasötik bileşiklerin aktif çamura adsorbsiyonunun önemsiz olduğu fakat parasetamolün düşük miktarda adsorblandığı görülmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada laboratuar ölçekli sürekli karıştırmalı bir aktif çamur reaktörü kullanılarak bazı farmasötik bileşiklerin (naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve sülfametaksazol) gideriminde çamur alıkonma süresi (KAS) ve hidrolik bekletme süresinin (HBS) etkisi incelenmiştir.

30 günlük KAS ve 24 saatlik HBS'de, İbuprofen, parasetamol, naproksen, sülfametaksazol için sırasıyla %85, % 94, % 75, %60 giderme verimlerine ulaştığı, diklofenak giderimi ise %44 olarak gözlenmiştir.

İbuprofen, parasetamol, naproksen varlığı KOİ giderme verimlerini ortalama %10 azaltırken, sülfametaksazol etken maddesi ortalama %20 azaltmıştır.

Parasetamol giderme verimlerinde R^2 değerleri 1. ve 2. derece kinetik analizler için 0,97'nin üzerinde elde edilirken, 0. ve yalancı 2. derece tip 1 için 0,72 ve 0,73 değerleri elde edilmiştir.

İbuprofen, naproksen ve diklofenak için 1. ve 2. derece kinetik analizlerde R^2 değerleri 0,97'nin üzerinde, sülfametaksazol 0. derece kinetik analizi için 0,97 R^2 değeri elde edilmiştir.

KAS 30 gün ve HBS 24 saatlik işletme koşullarında elde edilen biyolojik parçalanma sabiti (k_{biyol}) değerleri, İbuprofen, naproksen, diklofenak, sülfametaksazol ve parasetamol için sırasıyla 4,61 L/gAKM.gün , 3,35, 0,49, 0,94 ve 15,13 L/gAKM.gün olarak elde edilmiştir.k_{biyol} katsayıları ilaç etken maddeleri için karşılaştırıldığında en büyük değer parasetamolda en küçük değer ise diklofenakda elde edilmiştir. Giderme verimleri için de beklenildiği gibi aynı sıralama tespit edilmiştir.

Abiyotik biyokütle adsorbsiyonunun Langmuir izotermlerine uyum sağlamadığı tespit edilmiştir. İbuprofen, naproksen, diklofenak ve sülfametaksazol için Langmuir izotermi katsayıları; K_L -0,062 /-0,189 arasında ve Q_{max} ise -0,188/-0,604 arasında tespit edilmiştir. Parasetamol için elde edilen K_L değeri 0,325, Q_{max} ise 3,059 tespit edilmiştir. Abiyotik biyokütle adsorbsiyonunun Freundlich izotermlerine uyum sağladığı tespit edilmiştir.

Naproksen, diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve sülfametaksazolün sorpsiyon özelliklerinin belirlenmesi için yapılan laboratuar ölçekli kesikli deneylerde adsorpsiyon sabitlerinin genellikle çok düşük olduğu görülmüştür. Her bir ilaç etken maddenin K_d değerleri (adsorbsiyon sabiti), naproksen için 124 L/kg, parasetamol için 419, ibuprofen için 80, diklofenak için 73, sülfametaksazol için ise 68 olarak elde edilmiştir. Bulunan K_d değerlerine göre ilaç bileşiklerinin abiyotik biyokütleye adsorbsiyonunun önemsiz olduğu görülmektedir. Fakat parasetamolün az oranda adsorblanabildiği sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda bazı öneriler geliştirilmiştir:

- Arıtma tesislerinde ve sucul ortamlardaki düşük konsantrasyonlarıda göz önüne alınarak yeni yapılacak çalışmaların, her bir maddenin parçalanma ara ürünleri ile birlikte µg/L konsantrasyonlarında yapılması önerilmektedir.
- Arıtma tesisi çıkış sularında en çok bulunan ilaç grupları tespit edilerek daha farklı ilaç grupları ile çalışmalar yapılabilir.
- . Biyolojik sistemlerde ilaç etken maddelerin kronik etkilerinin izlenmesi için daha uzun süreli çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

ADVANCED CHEMISTRY DEVELOPMENT., 2004. Solaris, Ver 4.67. Toronto, ON, Canada.

AGA, D. S., 2008. Fate of pharmaceuticals in the environment and in water treatment systems, CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, an Informa business, ABD.

AHRER, W., SCHERWENK, E, and BUCHBERGER, W., 2001. Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry. J. Chromatogr. A 919:69–78.

AKSU, A., SAG, Y., NOURBAKHSH, ve M., KUTSAL. T., 1993. Atıksulardaki bakır, krom ve kurşun iyonlarının çeşitli mikroorganizmalarla adsorplanarak giderilmesinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Turkish Journal Of Engineering & Environmental Sciences, 19: 285-293

AKSU, Z., and YENER, J., 2001. A comperative adsorption/biosorption study of mono-chlorinated phenols onto various sorbents. Waste Management, 21: 695-702.

ALEXY, R., KUMPEL, T., and KUMMERER, K., 2005. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the closed bottle test. Chemosphere, 62, 294.

ANDREOZZI, R., PAXEUS, N., CAMPANELLA, L., LYBERATOS, G., GARRIC, J., and BATTILOTTI, M., 2003. Ecotoxicological assessment and removal technologies for pharmaceuticals in wastewater. http://cds.unina.it/rmarotta/.

ARCEIVALA, S. J., 2002. Çevre kirliliği kontrolünde atıksu arıtımı, Tata McGraw – Hill Publishing company limited.

ARRIAGA, F., PALMA, R. A., PEITRIER, C., ESPLUGAS, S., GIMENEZ, J., and PULGARIN, C., 2008. Ultrasonic treatment of water contaminated with ibuprofen, Water Res. 42 (2008) 4243–4248.

ATKINS, P. W., 2001. Fizikokimya. 1. Basım, Bilim Yayıncılık, Ankara.

BARONTI, C., CURINI, R., D'ASCENZO, G., CORCIA, D.I., GENTILI, A., and SAMPERI, A, R., 2000. Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. Environmental Science and Technology, *34*(24):5059-5066.

BASIBUYUK, M., and FORSTER, C. F., 2003. An examination of adsorption characteristics of a basic dye (Maxilon Red BL-N) On To Live Activated Sludge System. Process Biochem., 38:1311-1316.

BATT, A. L., KIM, S., and AGA, D. S., 2007. Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations. Chemosphere, 68, 428.

BEAUSSE, J., 2004. Selected drugs in solid matrices: A review of environmental occurence, determination and properties of principal substances. HORIZONTAL-DS-26 Pharmaceuticals.

BEDNER, M., and MACCREHAN, W. A., 2006. Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1,4-benzoquinone and N-acetyl-p-benzoquinone imine, EnvironmentalScience & Technology 40 (2), 516–522.

BENDZ, D., PAXEUS, N. A., GINN, T. R., and LOGE, F. J., 2005. Occurence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River In Sweden. J. Hazard. Mater. 122: 195-204.

BILA, D. M., and DEZOTTI, M., 2003. Pharmaceuticals drugs in the environment. Quim. Nova 26:523-530.

BOUND, J. P., and VOULVOULIS, N., 2005. Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. Environmenta Health Perspectives, 113(12), 1705-1711.

BOYD, G. R., REEMTSMA, H., GRIMM, D. A., and MITRA, S., 2003. Pharmaceuticals and personal care products (ppcps) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. Sci. Total Environ. 311: 135-149.

BOYNTON, C. S., DICK, C. F., and MAYOR, G. H., 1988. NSAIDs: An Overview, J. Clin. Pharmacol. 28 (1988) 512–517.

BROWN, K. D., KULIS, J., THOMSON, B., CHAPMAN, T. H., and MAWHINNEY, D. B., 2006. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy, effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico,Sci. Total Environ., 366, pp. 772-783

BUSER, H. R., POIGER, T., and MULLER, M. D., 1998. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in a lake. Environ. Sci. Technol. 32 (22), 3449–3456.

BUSER, R., POIGER, T., and MULLER, M., 1999. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater, Environ. Sci. Technol. 33 (29), 2529–2535.

CARBALLA, M., OMİL, F., and LEMA, J. M. I., 2003. Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from municipal wastewaters by physio-chemical processes. Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry. 2(2).

CARBALLA, M., OMIL, F., LEMA, J. M., LLOMPART, M., GARCIA-JARES, C.,RODRIGUEZ, I., GOMEZ, M., and TERNES, T., 2004. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. Water Res. 38 (12), 2918–2926.

CARBALLA, M., OMIL, F., and LEMA, J. M., 2005. Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. Water Research 39: 47904796.

CARBALLA, M., FİNK, G., OMİL, F., LEMA, J. M., and TERNES, T., 2008. Determination of the solid-water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals, estrogens and musk fragrances in digested sludge. Water Res. 42, 287-295.

CARUCCI, A., CAPPAI, G., and PIREDDA, M., 2006. Biodegradability and toxicity of pharmaceuticals in biological wastewater treatment plants." Journal of Environmental Science and Health Part a-Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering, 41(9), 1831-1842.

CASEY, F., LARSEN, G. L., HAKK, H., and SİMUNEK, H., 2003. Fate and transport of 17-estradiol in soil-water systems. Environ. Sci. Technol. 37, 2400–2409.

CHELLIAPAN, S., WILBY, T., and SALLIS, P. J., 2006. Performance of an up-flow anaerobic stage reactor (UASR) in the treatment of pharmaceutical wastewater containing macrolide antibiotics. Water Research, 40(3), 507-516.

CHIOU, M. S., L. I., H. Y., 2002. Equilibrium and kinetic modeling of adsorption of reactive dye on cross-linked chitosan beads. Journal of Hazardous Materials, 93(2): 233-248.

CHRISTIAN, T., SCHNEIDER, R. J., FARBER, H. A., SKUTLAREK, D., MEYER, M. T., and GOLDBACH, H. E., 2003. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. Acta Hydrochim. Hydrobiol. 31 , 36-44.

CLARA, M., STRENN, B., AUSSERLEITNER, M., and KREUZINGER., N., 2004. Comparison of the behaviour of selected micropollutants in a membrane bioreactor and a conventional wastewater treatment plant. Water Science And Technology 50(5): 29-36.

CLARA, M., STRENN, B., and KREUZINGER, N., 2004a. Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration.Water Res. 38 (4), 947–954.

CLARA, M., KREUZINGER, N., STRENN, B., GANS, O., and KROISS, H., 2005. The solids retention time—a suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants, Water Res. 39, 97–106.

CLARA, M., STRENN, B., GANS, O., MARTINEZ, E., KREUZINGER, N.,and KROISS, H., 2005a. Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. Water Research 39: 4797-4807.

CLEUVERS, M., 2003. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects, Toxicol. Lett. 142, 185–194.

COE, T. S., HAMILTON, P. B., HODGSON, D., PAULL, G. C., STEVENS, J. R., SUMNER, K., and TYLER, C. R., 2008. An environmental estrogen alters reproductive hierarchies, disrupting sexual selection in group-spawning fish. Environ. Sci. Technol. 42 (13), 5020-5025.

DAUGHTON, C. G., and TERNES, T. A., 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change. Environ. Health Perspect. 107 (Suppl. 6), 907–938.

DAUGHTON, C. G., and JONES-LEPP, T., 2001. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Scientific and Regulatory Issues, Symposium Series 791; American Chemical Society: Washington, D.C.

DAUGHTON, C., 2004. Non-regulated water contaminants: emerging research. Environ. Impact Assess. Rev. 24:711.

DERKSEN, J. G. M., RIJS, G. B. J., and JONGBLOED, R. H., 2004. Diffuse pollution of surface water by pharmaceutical products. Water Sci. Technol, 49:213–221.

DREWES, J. E., HEBERER, T., and REDDERSEN, K., 2002. Fate of pharmaceuticals during indirect potable reuse, Water Sci. Technol., 46, 73, 2002.

DOBBS, R. A., WANG, L., GOVIND, R., 1989. Sorption Of Toxic Organic Compounds On Wastewater Solids: Correlation With Fundamental Properties,Environmental Science And Tecnology, Vol. 23, PP. 1092-1097.

EICHHORN, P., FERGUSON, P. L., PEREZ S., and AGA, D. S., 2005. Application of Ion Trap-MS with H/D Exchange and QqTOF-MS in the Identification of Microbial Degradates of Trimethoprim in Nitrifying Activated Sludge, Anal. Chem 11 (13),4176-4184.

ELVERS, K. T., and WRIGHT, S. J. L., 1995. Antibacterial activity of the anti-inflammatory compound ibuprofen. Lett. Appl. Microbiol., 20, S. 82-84.

ENICK, O. V., and MOORE, M. M., 2007. Assessing the assessments: Pharmaceuticals in the environment, Environmental Impact Assessment Review, 27 (8),707-729.

FARRE, M., FERRER, I., GINEBREDA, A., FIGUERAS, M., OLIVELLA, L., TIRAPU, L., VILANOVA, M., and BARCELO, D., 2001. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography–mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with Vibrio fischeri. J. Chromatogr. A 938:187–197.

FENT K., WESTON A. A., and CAMINADA D., 2006. Ecotoxicology of Human Pharmaceuticals A Review Aquatic Toxicology 76 (2006) 122–159

GAWORECKI, K. M., and KLAINE, S. J., 2008. Behavioral and biochemical responses of hybrid striped bass during and after fluoxetine exposure. Aquat. Toxicol. 2008, 88 (4), 207-213.

GHANIZADEH G. H., and SARAFPOUR R., 2001. The effects of temperature and pH on settlability of activated sludge flocs Iranian Journal of Public Health, 30(3-4):139-142

GOBEL, A., THOMSEN, A., MCARDELL, C. S., JOSS, A., and GIGER, W., 2005. Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. Environmental Science & Technology, 39(11), 3981-3989.

GOBEL, A., MCARDELL, C. S., JOSS, A., SIEGRİST, H., and GIGER., W., 2007. Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies, Science of The Total Environment, 372 (2-3),361-371.

GOLET, E. M., XIFRA, I., SIEGRIFT, H., ALDER, A. C., and GIGER, W., 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. Environ. Sci. Technol. 37, 3243–3249.

GOODMANN, GILMAN, A., RALL, T. W., NİES, A. S., and TAYLOR, P., 1990, Goodmann and Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Pergamon Pres, New York, 0-08-040296-8.

GHOSH, G. C., OKUDA, T., YAMASHİTA, N., and TANAKA, H., 2009. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in Japan and their effects on bacterial ammonia oxidation. Water Sci. Technol. 59 (4), 779–786.

GRADY, C. P. L., DAIGGER, G. T., and LIM, H. C., 1999. Biological Wastewater Treatment, 2nd ed., Marcel Dekker, New York.

GULKOWSKA, A., LEUNG, H. W., S. O, M. K., TANIYASU, S., YAMASHITA, N., YEUNG, L. W. Y., RICHARDSON, B. J., and LAM, P. K. S., 2008. Removal of antibiotics from wastewater by sewage treatment facilities in Hong Kong and Shenzhen, China, Water Res., 42, pp. 395-403

HALLING-SORENSEN, B., NORS NIELSEN, S., LANZKY, P. F., INGERSLEV, F., HOLTEN LUTZHOFT, H. C., and JORGENSEN, S.E., 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment-A Review. Chemosphere 36 (2), 357-393.

HALLING-SORENSEN, F. I. A. B., 2000. Biodegradabılıty properties of sulfonamides in actıvated sludge, Environ. Toxicol. Chem 19 (10), 2467-2473.

HANSCH, C., LEO, A., and HOEKMAN, D., 1995. Exploring QSAR- Vol. 2, Hydrophobic, Electronic, And Steric Constants. American Chemical Society, Washington, DC. ISBN 0-8412-2991-0.

HARPER, J. R., and YI, T., 2004. Sorption of ethinyl estradiol in activated sludge processes, Proceedings of the 25th Annual Alabama Water Environ. Assoc. Con.

HEBERER, T., SCHMIDT-BAUMLER, K., and STAN, H. J., 1998. Occurrence and distribution of organic contaminants in the aquatic system in Berlin. Part I: Drug residues and other polar contaminants in Berlin surface and groundwater. Acta Hydrochim. Hydrobiol. 26, 272–278.

HEBERER, T., FELDMANN, D., REDDERSEN, K., ALTMANN, H. J., and ZIMMERMANN, T., 2001. Removal of pharmaceutical residues and other persistent organics from municipal sewage and surface waters applying membrane filtration. 18-29.

HEBERER, T., 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A Review Of Recent Research Data. Toxicol. Lett. 131 (1/2), 5–17.

HECKAMANN, L. H., CALLAGHAN, HOOPER, A., CONNON, H. L., HUTCHİNSON, R., T. H., MAUND, S. J., and SİBLY, R. M., 2007. Chronic toxicity of ibuprofen to Daphnia magna: effects on life history traits and population dynamics, Toxicol. Lett. 172, 137–145.

HEMMING, J. D. C., BARMAN, M .A., and STANDRIDGE, J. H., 2001. Assessment of Source and Drinking Waters for Estrogenic Endocrine Disruption, AWWA WQTC Conference.

HENSCHEL, K. P., A. WENZEL, M. DIEDRICH, and FLIEDNER, A., 1997. Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 25, S. 220-225.

HIRSCH, R, TERNES, T. A, HEBERER, K, MEHLICH, A, BALLWANZ, F, and KRATZ, K. L., 1998. Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography– electrospray tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. A 815:213–223.

HIRSCH, R., TERNES, T., HABERER, K., and KRATZ, K., 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. The Science of the Total Environment. 225(1-2), 109-118.

HOLM, J. V., RUGGE, K., BJERG, P. L., and CHRISTENSEN, T. H., 1995. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic-compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grindsted, Denmark). Environ. Sci. Technol. 29 (5), 1415–1420.

HOLTHAUS, K. I. E., JOHNSON, A. C., JURGENS, M. D., WİLLİAMS, R. J., SMİTH, J. J. L., and CARTER, J. E., 2002. The potential for estradiol and ethinylestradiol to sorb to suspended and bed sediments in some English rivers. Environ. Toxicol. Chem. 2002, 21, 2526–2535.

HSDB-HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK, 2001. Produced By: US National Library Of Medicine, Provided By: Canadian Centre Of Occupational Health And Safety, Issue 2001-3 (August, 2001).

IKEHATA, K., NAGHASHKAR, N. J., and EL-DIN, M., 2006. Degradation of aqueous pharmaceuticals by ozonation and advanced oxidation processes: a review, Ozone-Sci. Eng. 28 (6), 353–414.

INGERSLEV, F., and HALLING-SORENSEN, B., 2000. Biodegradability properties of sulfonamides in activated sludge, Environ. Toxic. Chem., 19, 2467.

ISIDORI, M., LAVORGNA, M., NARDELLI, A., PARRELLA, A., PREVITERA, L., and RUBINO, M., 2005. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products, Sci. Total Environ.348 93–101.

ISIDORI, M., LAVORGNA, M., NARDELLI, A., PASCARELLA, L., and PARRELLA, A., 2005. Toxic and geno-toxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms, Sci. Total Environ. 346, 87–98.

ISIDORI, M., NARDELLI, A., PARRELLA, A., PASCARELLA, L., and PREVITERA, L., 2006. A multispecies study to assess the toxic and genotoxic effect of pharmaceuticals: furosemide and its photoproduct, Chemosphere, 63, 785.

İLAÇ SANAYİİ ÖZEL İHTİSAS KOMİSYONU RAPORU, 2006. ANKARA, Dokuzuncu Kalkınma Planı (2007-2013)

İLERİ, R., 2000, Çevre Biyoteknolojisi, Değişim yayınları, Adapazarı.

JENKİNS, S. R., MORGAN, J. M., and SAWYER C. L., 1983. Measuring anaerobic sludge digestion and growth by a simple alkalimetric titration J. Wat. Pollut. Control Fed., 55, p. 148

JOHNSON, K. A., and PLUMB, R., 2005. Investigating the human metabolism of acetaminophen using UPLC and exact mass OA-TOF MS, J. Pharmaceut.

Biomed. 39 (2005) 805–810.

JONES, O. A. H., VOULVOULIS, and N., LESTER, J. N., 2001. Human pharmaceuticals in the aquatic environment a review. Environmental Technology 22: 1383-1394.

JONES, O. A. H., VOULVOULIS, N., and LESTER, J. N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 english prescription pharmaceuticals. Water Res. 36 (20), 5013–5022, 2007.

JONES, O. A. H., VOULVOULIS, N., and LESTER, J. N., 2004. Potential ecological and human health risks associated with the presence of pharmaceutically active compounds in the aquatic environment, Critical Reviews in Toxicology, 34 (4), 335-350.

JONES, O. A., VOULVOULIS, N., and LESTER, J. N., 2005. Human pharmaceuticals in wastewater treatment processes. Critical Reviews in Environmental Science and Technology. 35: 401-427.

JONES, O. A. H., VOULVOULIS, N. and LESTER, J. N., 2007. The occurrence and removal of selected pharmaceutical compounds in a sewage treatment works utilising activated sludge treatment, Environmental Pollution , 145 (3),738-744.

JORGENSEN, S. E., and HALLING-SORENSEN, B., 2000. Drugs in the environment. Chemosphere 40, 691–699.

JOSS, A., KELLER, E., ALDER, A. C., GOBEL, A., MCARDELL, C. S., TERNES, T., and SIEGRIST, H., 2005. Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater Treatment. Water Research 39: 3139-3152.

JOSS, A., ZABCZYNSKI, S., GOBEL, A., HOFFMANN, B., LOFFLER, D., MCARDELL, C.S., TERNES T. A.; THOMSEN, A. and SIEGRIST, H., 2006. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: Proposing a classification scheme. Water Research, 40(8): 1686-1696.

KABAK, H., 2008. Kullanılan Bazı Tıbbi İlaçların Canlı Aktif Çamur Biyokütlesi Tarafından Adsorplanma Özelliğinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana.

KARICHHOFF, S. W., 1984. Organic Pollutant Sorption In Aquatic Systems. J.Hydraulic. Eng. 110:6.

KARTHIKEYAN, K. G, and MEYER, M. T., 2006. Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA. Sci. Total Environ., 361(1-3): 196–207.

KIM, S., EICHHORN, P., JENSEN, J. N., WEBER, A. S., and AGA, D. S., 2005. Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process. Environ. Sci. Technol. 39, 5816–5823.f

KIM, Y., CHOI, K., JUNG, J., PARK, S., KIM, P. G., and PARK, J., 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfon-amides, and their potential ecological risks in Korea, Environ. Int. 33, 275–370.

KIMURA, K., HARA, H., and WATANABE, Y., 2007. Elimination of selected acidic pharmaceuticals from municipal wastewater by an activated sludge system and membrane bioreactors. Environmental Science & Technology, 41(10), 3708-3714.

KINNEY, C. A., FURLONG, E. T., ZAUGG, S. D., BURKHARDT, M. R., WERNER, S. L., CAHİLL, J. D., and JORGENSEN, G. R., 2006. Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. Environ. Sci. Technol. 40 (23), 7207-7215.

KOLPIN, D. W., FURLONG, E. T., MEYER, M. T., THURMAN, E. M., ZAUGG, S. D., BARBER, L. B., and BUXTON, H. T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: a national reconnaissance. Environ Sci Technol 36:1202–1211.

KNOLL., 1995. BASF Pharma Data Sheet: Ibuprofen. Issue/Revision Data 6/4/95. Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, England.

KOUTSOUBA, V., HEBERER, T., FUHRMANN, B., SCHMİDT-BAUMLER, K., TSİPİ, D., and HİSKİA, A., 2003. Determination of polar pharmaceuticals in sewage water of Greece by gas chromatography-mass spectrometry. Chemosphere 51, 69-75.

KRAGELUND, C., NIELSEN, J. L., ROLIGHED, T., and NIELSEN, P. H., 2005. Ecophysiology of the filamentous alphaproteobacterium maganema perideroedes in activated sludge. FEMS Microbiology Ecology, 54, 111.

KREUZINGER, N., CLARA, M., STRENN, B., and KROISS, H., 2004. Relevance of the sludge retention time (SRT) as design criteria for wastewater treatment plants for the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals from wastewater. Water Sci. Technol. 50, 149–156.

KUMMERER and AL-AHMAD, 1997. Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cyt-arabine and gemcitabine: impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluents, Acta Hydrochim. Hydrobiol., 25 (1997), pp. 166–172

KUMMERER, K., 2001. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants ınto wastewater by hospitals ın relation to other sources. A Review. Chemosphere 45, Pp. 957-969.

KUMMERER, K., 2003. Significance of antibiotics in the environment, J. Antimicrob. Chemo., 52, 5.

KUMMERER, K., ALEXY, R., HUTTIG, J., and SCHOLL, A., 2004. Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria. Water Res, 38(8), 2111-6.

LARSEN, T.A., LIENERT, J., JOSS, A., and SIEGRIST, H., 2004. How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment. Journal of Biotechnology. 113: 295-304.

LEE, W. T., KANG, S., and SHIN, H., 2003. Sludge characteristics and their contribution to microfiltration in submerged membrane bioreactors, J. Memb. Sci., 216, 217.

LIAO, B. Q., ALLEN, D. G., DROPPO, I. G., LEPPARD, G. G., and LISS, S. N., 2001.Surface properties of sludge and their role in bioflocculation and settleability. Water Res. 35 (2), 339–350.

LILIUS, H.; ISOMAA, B. U., and HOLMSTROM, T., 1994. A comparison of the toxicity of 50 reference chemicals to freshly isolated rainbow trout hepatocytes and daphnia magna. Aquatic Toxicol., 30, S. 47-60.

LİN, A. Y. C., YU, T. H., and LATEEF, S. K., 2009. Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment processes in Taiwan. J. Hazard. Mater. doi:10.1016.

LINDQVIST, N., TUHKANEN, T., and KRONBERG, L., 2005. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. Water Res. 39, 2219-2228.

LISHMAN, L., SMYTH S. A., SARAFIN, K., KLEYWEGT, S., TOITO, J., PEART, T., LEE, B., SERVOS, M., BELAND, M., and SETO, P., 2006. Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canadascience Of The Total Environment 544–558.

LORAINE, G. A., and PETTIGROVE, M. E., 2006. Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in Southern California. Environmental Science and Technology, 40(3):687-695.

MADIGAN, M., and PARKER, B., 1997. Biology of Microorganisms, Prentice Hall.

MATTER-MULLER, C., GUJER, W., GIGER, W., and STUMM, W., 1980. Non-biological elimination mechanisms in biological sewage treatment plant. Prog. Water Technol. 12, 299–314.

MAURER, M., ESCHER, B. I., RICHIE, P., SCHAFFNER, C., and ALDER, A. C., 2007. Elimination of 3-blockers in sewage treatment plants. Water Research, 41(7): 1614-1622.

MAURIN, M. B., and TAYLOR, A., 2000. Variable heating rate thermogravimetric analysis as a mechanism to improve efficiency and resolution of the weight loss profiles of three model pharmaceuticals. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 23(6), 1065-1071.

MCKAY, G., 1996, Use of adsorbents for the removal of pollutants from wastewaters, CRC Pres, USA, 0-8493-6920-7.

METCALF, C., KOENING, B. G., BENNIE, D. T., SERVOS, M., TERNES, T. A., and HIRSCH, R., 2003. Occurrence of neutral and acidic drugs ın the effluents of canadian sewage treatment plants. Environ. Toxicol. Chem. 22: 28722889.

METCALF and EDDY, 2003. Wastewater Engineering: Treatment And Reuse. George Tchobanoglous, Franklin l. Burton (editor), H. David Stensel, New York , McGraw-Hill Pub., 1819s.

MORSE, A., and JACKSON, A., 2003. Fate of a representative pharmaceutical in the environment. Final Report, Texas Water Resources Institute.

MOHAMAD, A. A. B., 2010. Fate monitoring of diclofenac in water/sediment systems. Technischen Universität Braunschweig, Fakultät für Lebenswissenschaften, PhD Thesıs.

MUSLU, Y., 1996. Atıksuların Arıtılması, İ T Ü. İnşaat Fakültesi Matbaası, İstanbul

NAZ, İ., SAVCI, S., ERKUŞ, A., ve BAŞIBÜYÜK, M., 2008. Anti-İnflammatuar ilaç diclofenac'ın canlı aktif çamur biyokütlesi tarafından adsorblanm özelliklerinin incelenmesi. Çukurova Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi 30. Yıl Sempozyumu, Adana.

NAKADA, N., TOSHIKATSU, T., HIROYUKI, S., KENTARO, K., and HIDESHIGE, T., 2006. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment.

NAKADA, N., SHİNOHARA, H., MURATA, A., KİRİ, K., MANAGAKİ, SATO, S. N., and TAKADA., H., 2007. Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant, Water Research, 41 (19), 4373-4382.

OLLERS, S, SINGER, H. P, FASSLER, P., and MULLER, R. S., 2001. Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water. J. Chromatogr. A 911:225–234.

OPPENHEIMER, J., STEPHENSON, R., BURBANO A., and LIU, L., 2007. Characterizing the passage of personal care products through wastewater treatment processes, Water Environment Research, 79, 2564-2577.

PAJE, M. L., KUHLICKE, U., WINKLER, M., and NEU, T. R., 2002. Inhibition of lotic biofilms by diclofenac, Appl. Microbiol. Biot. 59, 488–492

PATERSON, G., and METCALFE, C. D., 2008. Uptake and depuration of the anti-depressant fluoxetine by the Japanese medaka (Oryzias latipes). Chemosphere 74 (1), 125-130.

PEREIRA, V. R. P. J., 2005 Analytical methods validation and bench scale UV treatment of pharmaceutical compounds and contrast media in water, Chapel Hill, NC.

PEREZ, S., EICHHORN, P., and AGA, D. S., 2005. Evaluating the biodegradability of sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole, and trimethoprim at different stages of sewage treatment, Environ. Toxic. Chem., 24, 1361.

PEREZ, S., and BARCELO, D., 2008. First evidence for occurrence of hydroxylated human metabolites of diclofenac and aceclofenac in wastewater using QqLIT-MS and QqTOF-MS. Anal. Chem. 80, 8135-8145.

PETROVIC, M., GONZALEZ, S., and BARCELO, D., 2003. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. Trends in Analytical Chemistry. 22(10): 685-696.

POIGER, T., BUSER, H. R., MULLER, M. D., BALMER, M. E., and BUERGE, I. J., 2003. Occurrence and fate of organic micropollutants in the environment: Regional mass balances and source apportioning in surface waters based on laboratory incubation studies in soil and water, monitoring, and computer modeling. Chimia, 57(9), 492-498.

POSEIDON., 2005. Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products In Sewage and Drinking Water Facilities To Improve The Indirect Potable Water Reuse. Final Report, EU's Fifth Framework Programme, European Commission, 2005, 58 pp.

PURDOM, C. E., HARDIMAN, P. A., BYE, V. J, ENO, N. C, TYLER, C. R., and SUMPTER, J. R., 1994. Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. Chemical Ecology, 8:275-285.

QUINTANA, J. B.,WEISS, S., and REEMTSMA, T., 2005. Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence ın municipal wastewater treated by a membrane bioreactor. Water Res. 39, 2654–2664.

RADJENOVIC, J., PETROVIC, M., and BARCELO, D., 2009. Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment, Water Res. 43 (3) 831–841.

RICHARDSON, M. L., and BOWRON, J. M., 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. J. Pharm. Pharmacol. 37 (1), 1–12.

ROBERTS, P. H., and THOMAS, K. V., 2006. The occurrence of selected pharmaceuticals ın wastewater effluent and surface waters of lower tyne catchment. Sci. Total Environ. 356: 143-153.

ROGERS, H. R., 1996. Sources, behaviour and fate of organic contaminants during sewage treatment and ın sewage sludges, Sci. Total Environ. 185, 3– 26, .

SACHER, F., LANGE, F. T., BRAUCH, H. J., and BLANKENHORN, I., 2001. Pharmaceuticals in groundwaters. Analytical Methods And Results of A Monitoring Program In Baden-Wüttemberg, Germany. J. Chromatogr., A 938: 199-210.

SCHEYTT, T., MERSMANN, P., LINDSTADT R., and HEBERER, T., 2005. Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. Chemosphere 60 (2005) 245-253.

SCHEYTT, T. J., MERSMANN, P., and HEBERER, T., 2006. Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone ın miscible-displacement experiments. Journal of Contaminant Hydrology 83: 53-69.

SCHWARZENBACH, R. P., GSCHWEND, P. M., and IMBODEN, D. M., 2003. Environmental Organic Chemistry. Second Ed. Wiley-Interscience.

SEDLAK, D. L., GRAY, J. L., and PINKSTON, K. E., 2000. Understanding microcontaminants in recycled water, Environ. Sci. Technol., 34, 509A, 2000.

SEDLAK, D. L., and PINKSTON, K. E., 2001. Factors affecting the concentrations of pharmaceuticals released to the aquatic environment. Water Resources Update, 56–64.

SHEAHAN, D. A., BRIGHTY, G. C., DANIEL, M., KIRBY, S. J., HURST, M. R., KENNEDY, J., MORRIS, S., ROUTLEDGE, E. J., SUMPTER, J. P., and WALDOCK, M. J., 2002. Estrogenic activity measured in a sewage treatment works treating industrial inputs containing high concentrations of alkylphenolic compounds--a case study. Environ Toxicol Chem, 21, (3), 507-14.

SINGER, H., MULLER, S., TIXIER, C. and PILLONEL, L., 2002. Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: Field measurements in wastewater treatment plants, surface waters, and lake sediments. Environmental Science & Technology, 36(23): 4998-5004.

SITHOLE, B. B., and GUY, R. D., 1987. Models for tetracycline in aquatic environments: i. İnteraction with bentonite clay systems, Water Air Soil Poll., 32, 303.

SNYDER S. A., P. WESTERHOFF, YOON, Y., and SEDLAK D. L., 2003. Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disruptors in water: Implications for The Water Industry.Environ. Eng. Sci. 20(5)

SMITH, J. M., 1981. Chemical Engineering Kinetics, McGraw-Hill International Book London.

STAN, H. J., and HEBERER, T. H., 1997. Pharmaceuticals in the aquatic environment. In Suter, M.J.F., Ed., Dossier Water Analysis. Analusis 25, M20-23.

STANDART METOTLAR, A.P.H.A.-A.W.W.A., 1998. Standart Methods For The Examination of Water and Wastewater. 19. Baskı., Washington, DC.

STRENN, B., CLARA, M., GANS, O., and KREUZINGER, N., 2004. Carbamazepine, diclofenac, ibuprofen and bezafibrate-investigations on the behaviour of selected pharmaceuticals during wastewater treatment. Water Sci. Technol. 50 (5), 269–276.

STÜLTEN, D., ZÜHLKE, S., LAMSHÖFT, M., and SPITELLER, M., 2008. Occurrence of diclofenac and selected metabolites in sewage effluents, Sci. Total Environ. 405, 310–316.

STUMPF, M., TERNES, T. A., WILKEN, R. D., SILVANA, V. R., and BAUMANN, W., 1999. Polar drug residues in sewage and natural waters in The State Of Rio De Janeiro, Brazil. Sci. Total Environ.225 (1/2), 135–141.

SUAREZ, S., RAMILL, M., OMIL, F., and LEMA, J. M., 2005. Removal of pharmaceutically active compounds in nitrifying-denitrifying plants. Water Science and Technology, 52(8), 9-14.

SUAREZ, S., LEMA, J. M., and OMİL, F., 2010. Removal of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) under nitrifying and denitrifying conditions. Water Research 44 (10), 3214-3224.

SUMPTER, J. P., and JOHNSON, A. C., 2005. Lessons from endocrine disruption and their application to other issues concerning trace organics in the aquatic environment. Environ. Sci. Technol. 39 (12), 4321-4332.

SUMPTER, J. P., and JOHNSON, A. C., 2006. Response to comment on "lessons from endocrine disruption and their application to other issues concerning trace organics in the aquatic environment," Environ. Sci. Technol., 40, 1086.

SUNGPYO, K. and AGA, D. S., 2007. Potential ecological and human health ımpacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants, Journal of Toxicology & Environmental Health: Part B, 10 (8),559-573.

TABAK, H. H., and BRUNCH, R. L., 1970. Steroid hormones as water pollutants metobolism of natural and synthetic ovulation inhibiting hormones by microorganisms of activated sludge and primary settled sludge. Develop. Ind. Microbiol. 11, 367-376.

TAUXE-WUERSCH, A., DE ALENCASTRO, L. F., GRANDJEAN, D., and TARRADELLAS, J., 2005. Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland, 1761–1772.

TAYLOR, J. K., 1987, Quality Assurance of Chemical Measurements, Lewis Publisher, Chelsea, England.

TERNES, T. A., 1998. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. Water Res. 32 (11), 3245–3260.

TERNES, T., 1999. Drugs and hormones as pollutants of the aquatic environment: determination and ecotoxicological impact. The Science of the Total Environment. 225: 1-2.

TERNES, T. A, STUMPF, M, MUELLER, J, HABERER, K, WILKEN, R. D., and SERVOS, M., 1999. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants. Investigations in Germany, Canada and Brazil. Sci. Total Environ, 225 (1/2):81–90.

TERNES, T. A., and HİRSCH, R., 2000. Occurrence and behavior of X-ray contrast media in sewage facilities and the aquatic environment. Environ. Sci. Technol. 34, 2741-2748.

TERNES, T. A., 2001. Pharmaceuticals and metabolites as contaminants of the aquatic environment. In C. G. Daughton & T. L. Jones-Lepp (Eds.), Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Scientific and regulatory issues (pp. 39-54). Washington: American Chemical Society.

TERNES, T. A., MEISENHEIMER, M., MCDOWELL, D., SACHER, F., BRAUCH, H. J., HAIST-GLUDE, B., PREUSS, G., WILME, U., and ZULEI-SEIBERT, N., 2002. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. Environ. Sci. Technol. 36, 3855–3863.

TERNES T. A., HERRMANN, N., BONERZ, M., KNACKER, T., SIEGRIST, H., and JOSS, A., 2004 A Rapid method to measure the solid–water distribution coefficient (K_d) for pharmaceuticals and musk fragrances ın sewage sludge. Water Research 38-4075-4084

TERNES, T., JOSS, A., KREUZINGER, N., MIKSCH, K., LEMA, J.M., VON GUNTEN, U., MCARDELL, C. H. S., and SIEGRIST, H., 2005. Removal of pharmaceuticals and personal care products: results of Poseidon project. Water Environment Federation, 227-243.

TERNES, T. .A., and VON GUNTEN, U., 2005. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation of municipal wastewater effluents: A pilot study. Environmental Science & Technology 39, 4290-4299.

TERNES T. A., and JOSS, A., 2006. Human pharmaceuticals, hormones and fragrances. IWA Publishing, New York

THOMAS, P. M., and FOSTER, G. D., 2005. Tracking acidic pharmaceuticals, caffeine, and triclosan through the wastewater treatment process. Environmental Toxicology and Chemistry. 24(1), 25-30.

THOMPSON, A., 2005. The fate of removal of pharmaceuticals during Sewage Treatment. PhD Thesis, Cranfield University.

TOPRAK, H., 2000. Aktif Çamur Sürecinin İşletilmesi, D.E.Ü. Mühendislik Fakültesi Basım Ünitesi, İzmir.

TOZE, S., 2006. Reuse of effluent water-benefits and risks. Agriculture Water Management, 80, 1-3, 147-159.

TRAN, N. H., URASE, T., and KUSAKABE, O., 2009. The characteristics of enriched nitrifier culture in the degradation of selected pharmaceutically active compounds. Journal of Hazardous Materials 171 (13), 1051-1057.

TRIEBSKORN, R., CASPER, H., HEYD, A., EIKEMPER, R., KÖHLER, H. R., and SCHWAIGER, J., 2004. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. PartII. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss), Aquat. Toxicol. 68 (2004) 151–166.

TYLER, C. R., JOBLING, S., and SUMPTER, J. P., 1998. Endocrine disruption in wildlife: A critical review of the evidence. Critical Reviews in Toxicology, 28(4), 319-361.

URASE, T., and KIKUTA, T., 2005. Separate estimation of adsorption and degradation of pharmaceutical substances and estrogens in the activated sludge process. Water Research 39 1289-1300.

US EPA., 1999. Search in Ecotoxicology Database System (US EPPAA MED-Duluth).

VELAGALETI, R., BURNS, P. K., GILL, M., and PROTHRO, J., 2002. Impact of current good manufacturing practices and emission regulations and guidances on the discharge of pharmaceutical chemcials into the environment from manufacturing, use, and disposal. Environmental Health Perspectives. 110(3): 213-220.

VESILIND, P. A., MORGAN, S. M., and HEINE, L. G., 2011. Çevre Mühendisliğine Giriş, Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

WEIGEL, S., BERGER, U., JENSEN, E., KALLENBORN, R., THORESEN, H., and HUHNERFUSS, H., 2004. Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromso/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. Chemosphere 56 (6), 583–592.

WICK, A., 2010. Occurrence and fate of emerging organic micropollutants in biological wastewater treatment, PhD Thesis.University Koblenz-Landau.

WILLIAMS, R. T. E. , 2005. Human pharmaceuticals. assessing the impacts on aquatic ecosystems., Society Of Environmental Toxicology And Chemistry (Setac).

WİSHART, D. S., KNOX, C., GUO, A. C., SHRİVASTAVA, S., HASSANALİ, M., STOTHARD, P., CHANG, Z., and WOOLSEY, J., 2006. DrugBank: A comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 34, D668–D672.

WITTE, W., 2000. Ecological impact of antibiotic use in animals on different complex microflora: environment. International Journal of Antimicrobial Agents, 14: 321- 325.

YAMASHITA, N., YASOJIMA, M., NAKADA, N., MIYAJIMA, K., KOMORI, K., SUZUKI, Y., and TANAKA, H., 2006. Effects of antibacterial agents, levofloxacin and clarithromycin, on aquatic organisms. Water Science and Technology, 53(11), 65-72.

YING, G., KOOKANAI, R., and WAITE, T. D., 2004. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and pharmaceuticals and personal care products (ppcps) in reclaimed water in Australia. Australian Water Conservation And Reuse Research Program, CSIRO Land And Water Adelaide Laboratory, January

YOON, Y., WESTERHOFF, P., SNYDER, S. A., and WERT, E. C., 2006. Nanofiltration and ultrafiltration of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products. Journal of Membrane Sciences 270: 88-100.

YU, J. T., BOUWER, E. J., and COELHAN, M., 2006. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. Agric.Water Manage. 86, 72–80.

ZUCCATO, E., CALAMARI, D., NATANGELO, M., and FANELLI, R., 2000. Presence of therapeutic drugs in the environment. The Lancet, 355:1789-1790.

ZUCCATO, E., CASTİGLİONİ, S., and FANELLİ, R., 2005, Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment, Journal of Hazardous Materials, 122 : 205 -209.

ZWIENER, C., GLAUNER, T., and FRIMMEL, F. H., 2000. Biodegradation of pharmaceutical residues investigated by SPE-GC/ITD-MS and on-line derivatization. Hrc-Journal of High Resolution Chromatography, 23(7-8), 474-478.

ÖZGEÇMİŞ

.

1977 yılında Malatya'da doğdu. İlk ve orta eğitimini Malatya'da tamamladı. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümünde lisans eğitimini tamamladı. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2006 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi tarafından Çukurova Üniversitesi Çevre Mühendisliğine görevlendirmek üzere Araştırma Görevlisi olarak atandı. 2006 yılında aynı bölümde doktora eğitimine başladı. Halen aynı bölümde Araştırma Görevlisi olarak çalışmakta ve doktora eğitimine devam etmektedir.