



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KENTSEL ATIKSUDAKİ ANTI-
ENFLAMATUAR YÜKÜNE HASTANE
ATIKSULARININ KATKISI**

Gülnihal ULUTAŞ

YÜKSEK LİSANS

Temmuz-2017
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Gülnihal ULUTAŞ tarafından hazırlanan ‘‘Kentsel atıksudaki anti-enflamatuar yüküne hastane atıksularının katkısı’’ adlı tez çalışması 15/08/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü evre Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri yeleri

İmza

BaŐkan

Doç. Dr. Hamide Filiz AYYILDIZ

.....

Danışman

Prof. Dr. Senar AYDIN

.....

ye

Yrd. Doç. Dr. Fatma BEDÜK

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Ahmet COŐKUN
FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

Gülnihal ULUTAŞ
Ağustos-2017

ÖZET
YÜKSEK LİSANS
KENTSEL ATIKSUDAKİ ANTI-ENFLAMATUAR YÜKÜNE HASTANE
ATIKSULARININ KATKISI

Gülnehal ULUTAŞ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Senar AYDIN

2017, 76 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Senar AYDIN
Doç. Dr. Hamide Filiz AYYILDIZ
Yrd. Doç. Dr. Fatma BEDÜK

Tez çalışmasında, Konya'da hizmet veren 8 büyük hastanenin (devlet ve özel) kanalizasyona deşarj noktasından, Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış noktalarından kış döneminde alınan atıksu örneklerinde anti-enflamatuar bileşiklerin (diclofenac, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, mefenamic acid) konsantrasyonları tespit edilmiştir. Arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda tespit edilen konsantrasyonlar kullanılarak Konya kentsel atıksu arıtma tesisinde anti-enflamatuarların giderim oranları belirlenmiştir. Hastanelerden kaynaklanan anti-enflamatuar katkısı değerlendirilmiş ve ayrıca tespiti yapılan bileşikler için potansiyel çevresel risk değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda, hastane atıksularında naproxen 30,213 µg/L ile en yüksek seviyede tespit edilen bileşik olurken onu 8,863 µg/L ile ibuprofen bileşiği takip etmiştir. Toplam anti-enflamatuar konsantrasyonunun yüksek 14,67 µg/L değeri ile NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tespit edilirken en düşük 0,649 µg/L değeri ile Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde tespit edilmiştir. AAT girişinde tespit edilen toplam anti-enflamatuar konsantrasyonu 4,871 µg/L iken AAT çıkışında 0,799 µg/L olarak bulunmuştur. Konya kentsel atıksu arıtma tesisi'nde toplam anti-enflamatuar giderim oranı yaklaşık %84 olarak belirlenmiştir. Hastanelerin Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi'nde anti-enflamatuar yüküne olan katkıları %3,97 olarak tespit edilmiştir. Geriye kalan yaklaşık %96'lık anti-enflamatuar yükünün evsel atıksulardan kentsel atıksuya karıştığı belirlenmiştir. Çevresel risk değerlendirme sonucunda ibuprofen ve naproxen bileşiklerinin balık test organizması için su ortamında orta risk ($0,1 \leq RQ \leq 1$) oluşturduğu tespit edilirken diğer bileşiklerin risk oranı (MEC/PNEC) $RQ < 0,1$ olarak belirlenmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar hastanelerdeki noktasal kaynak deşarjlarının kentsel atıksudaki anti-enflamatuar yüküne evsel atıksulara kıyasla daha az miktarda katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu durum gösteriyor ki hastane atıksularının ayrı bertaraf edilmesi yerine arıtma tesisine bu kirleticileri giderecek prosesler entegre edilmelidir. Ayrıca daha fazla farmasötik bileşik için çalışmalar gerçekleştirilmeli, alıcı ortamlar için riskler belirlenmelidir. Çevresel ortamlarda ve atıksuda farmasötik bileşiklerin izlenmesi ile ilgili yasal düzenlemeler gerçekleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Anti-enflamatuar, farmasötikler, katı faz ekstraksiyonu, LC-MS/MS.

ABSTRACT**MS THESIS****CONTRIBUTION OF HOSPITAL EFFLUENTS TO THE LOAD OF ANTI-
INFLAMMATORY URBAN WASTEWATER****Gülnihal ULUTAŞ****The Graduate School of Natural and Applied Science of Necmettin Erbakan
University
The Degree of Master of Science In Environment Engineering****Advisor: Prof. Dr. Senar AYDIN****2017, 76 Pages****Jury****Prof. Dr. Senar AYDIN****Assoc. Prof. Dr. Hamide Filiz AYYILDIZ****Asst. Prof. Dr. Fatma BEDÜK**

In this thesis, wastewater samples from discharge point to sewerage system of 8 major hospitals (public and private), inlet and outlet of Konya Urban Wastewater Treatment plant were taken during the winter in Konya. The concentrations of anti-inflammatory compounds (diclofenac, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, mefenamic acid) in the wastewater samples were determined. The removal rate of anti-inflammatory compounds in wastewater treatment plants using concentrations in the inlet and outlet water in plant have been determined. Anti-inflammatory contribution originating from hospital were evaluated and also potential environmental risk assessment to identify compounds were carried out. In conclusion, naproxen was detected at the highest concentration with 30,213 µg/L in hospital wastewater. The second highest compound was ibuprofen with 8.863 µg/L concentration. The highest concentration of total anti-inflammatory was determined in NEÜ Meram Faculty of Medicine Hospital (14,67 µg/L), while the lowest detected concentration was determined by the University Hospital of Başkent (0,649 µg/L). The total anti-inflammatory concentration in the input and output WWTP were determined 4.871 µg/L and 0.799 µg/L, respectively. The removal rate of total anti-inflammatory in Konya urban wastewater treatment plant was determined approximately as 84%. The anti-inflammatory contribution of hospitals to the Konya urban WWTP burden was determined as 3.97%. The remaining about 96% anti-inflammatory discharge is involved in municipal wastewater from domestic sewage. As a result of environmental risk assessment, while ibuprofen and naproxen compounds were exhibited medium risk ($0,1 \leq RQ \leq 1$) for fish test organism, risk ratio (MEC / PNEC) of other compound was determined as $RQ < 0,1$. Hospitals contributed less anti-inflammatory load to WWTP when compared to domestic municipal wastewater. This shows that instead of separate disposal of hospital wastewater advanced treatment processes to eliminate these contaminants in WWTP plant must be integrated. Also, further studies should be performed to more pharmaceutical compounds, risks should be identified for receiving environments. Legislation relating to the monitoring of the pharmaceutical composition in environmental media and wastewater should be implemented.

Keywords: Anti-inflammatory, pharmaceutical, solid-phase extraction, LC-MS/MS.

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca bana yol gösteren beni bilgi ve tecrübeleriyle destekleyen NecmettinErbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Öğretim Üyesi Danışmanım Prof. Dr. Senar AYDIN'a çok teşekkür ederim.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi ÇevreMühendisliği Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN'a, Prof. Dr. Ali TOR'a ve Yrd. Doç. Dr. Fatma BEDÜK'e verdikleri desteklerden dolayı çok teşekkür ederim.

Her konuda olduğu gibi tez döneminde de yanımda olup bana güvenen annem Şükran METİN, ablam Ayşenur ORUÇ ve kız kardeşim Merve Betül METİN'e her zaman yanımda olan eşim Mehmet ULUTAŞ'a sevgileriyle beni besleyen kızım Defne Beril ULUTAŞ'a ve oğlum Mustafa Buğra ULUTAŞ'a çok teşekkür ederim.

Gülnihal ULUTAŞ
KONYA-2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	1
1.2. Çalışmanın Önemi.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Farmasötikler Hakkında Genel Bilgi	2
2.1.1. Çevrede Bulunan Farmasötiklerin Kaynakları ve Taşınım Yolları	3
2.1.2. Farmasötiklerin Sınıflandırılması	7
2.2. Anti-Enflamatuar İlaçlar	9
2.3. Anti-Enflamatuarların Ekotoksitesitesi.....	11
2.4. Farmasötiklerin Analiz Metotları	13
2.5. Farmasötiklerin Yüzeysel Sularında ve Atıksuda Tespiti	19
2.6. Farmasötiklerin Giderim Yöntemleri.....	22
2.6.1. Konvansiyonel Atıksu Arıtma	22
2.6.2. İleri Oksidasyon Prosesleri (AOP)	24
2.7. Tıbbi İlaçların Mevzuatı.....	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Materyal	27
3.1.1. Kimyasal ve Cihazlar.....	27
3.1.2. Atıksu Örnekleri	28
3.2. Metod	31
3.2.1. Standart ve Kimyasallar	31
3.2.2. Ekstraksiyon Çalışması	32
3.2.3. Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi..LC-MS/MS Analizi.....	35
3.2.3. Validasyon Çalışması.....	35
3.2.5. Fizikokimyasal Analizler.....	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	37
4.1. Atıksuların Fizikokimyasal Analiz Sonuçları	38
4.2. Atıksularda Tespit Edilen Anti-Enflamatuarlar	45
4.3. Hastanelerin Atıksuya Anti-Enflamatuar Katkısı	50
4.4. Çevresel Risk Değerlendirmesi.....	51

5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
5.1. Sonuçlar	55
5.2. Öneriler	56
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ	68



Şekiller Listesi

Şekil 2.1. İnsanlar tarafından kullanılan farmasötiklerin sucul ortamlara ve atıksulara muhtemel taşınım yolları.....	4
Şekil 2.2. İnsan ve veterinerlik terapötiklerinin çeşitli yollarla çevreye salınımı	5
Şekil 2.3. Farmasötiklerin metabolizmada gerçekleşen aşamaları	6
Şekil 2.4. Bazı farmasötiklerin kimyasal yapıları.....	8
Şekil 2.5. Farmasötiklerin tedavi gruplarına göre sınıflandırılması	9
Şekil 2.6. Farmasötiklerin yüzeysel sularda ve atıksularda tespiti için analitiksel metotlar	14
Şekil 2.7. Farmasötiklerin analizi (Santos ve ark., 2005).....	15
Şekil 2.8. Farmasötiklerin analizi (Azzouz ve ark., 2010).....	16
Şekil 2.9. Farmasötiklerin analizi (Nödler ve ark., 2010)	17
Şekil 2.10. Farmasötiklerin analizi (Farre ve ark.,2001)	18
Şekil 3.1. Hastanelerden atıksu örneklerinin alınması	30
Şekil 3.2. Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesis giriş (a) ve çıkışından (b) atıksu örneklerinin alınması.....	31
Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan Oasis HLB kartuşları	32
Şekil 3.4. SPE düzeneği (J.T. Baker)	32
Şekil 3.5. Sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektörü (Agilent)	35
Şekil 3.6. Atıksu örneklerinin pH ve EC ölçümleri.....	36
Şekil 4.1. Optimum HPLC-MS şartlarında anti-enflamatuar kromatogramı (10 ng/ μ L).....	38
Şekil 4.2. Atıksu örnekleri pH analiz sonuçları.....	39
Şekil 4.3. Atıksu örnekleri elektriksel iletkenlik analiz sonuçları (μ S/cm).....	41
Şekil 4.4. Atıksu örnekleri AKM analiz sonuçları (mg/L)	42
Şekil 4.5. Atıksu örnekleri KOİ analiz sonuçları (mg/L)	43
Şekil 4.6. Atıksu örneklerinde tespit edilen DICLO bileşiği konsantrasyonları (μ g/L).....	45
Şekil 4.7. Atıksu örneklerinde tespit edilen IBUP bileşiği konsantrasyonları (μ g/L).....	46
Şekil 4.8. Atıksu örneklerinde tespit edilen NAPROX bileşiği konsantrasyonları (μ g/L)	46
Şekil 4.9. Atıksu örneklerinde tespit edilen KETOP bileşiği konsantrasyonları (μ g/L)	47
Şekil 4.10. Atıksu örneklerinde tespit edilen MEFEN ACID bileşiği konsantrasyonları (μ g/L)	48
Şekil 4.11. Atıksu örneklerinin toplam anti-enflamatuar konsantrasyonları (μ g/L)	48
Şekil 4.12. Atıksu örneklerinde tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonları (μ g/L)	49

Çizelgeler Listesi

Çizelge 2.1. Bazı tıbbi ilaçların ekotoksikolojik özellikleri	12
Çizelge 2.2. Anti-enflamatuarların yüzey sularında tespiti	20
Çizelge 2.3. Anti-enflamatuarların AAT giriş ve çıkış sularındaki konsantrasyonları	21
Çizelge 2.4. AAT'lerinde farmasötik bileşiklerin yaz ve kış aylarındaki konsantrasyonları.....	23
Çizelge 2.5. Anti-enflamatuarlar için literatürde bildirilen giderim verimleri	24
Çizelge 2.6. İleri arıtım prosesleri ile anti-enflamatuarın giderimi	25
Çizelge 3.1. Çalışmada araştırılacak anti-enflamatuarların fizikokimyasal özellikleri.....	27
Çizelge 3.2. Konya merkezde bulunan devlet hastaneleri, özel hastaneler ve yatak kapasiteleri	29
Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan standartların özellikleri ve temin edildiği yerler	31
Çizelge 3.4. Anti-enflamatuarların tespitinde kullanılan LC-MS/MS parametreleri	36
Çizelge 4.1. Anti-enflamatuar bileşikleri için optimum HPLC-MS şartlarında kolondan çıkış süreleri ve m/z değerleri.....	37
Çizelge 4.2. Anti-enflamatuar bileşikleri için HPLC-MS sistemleri ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri.....	37
Çizelge 4.3. Konya Su Ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği Limit Değerleri	39
Çizelge 4.4. SKKY Tablo 21.4: Sektör: Evsel Nitelikli Atıksular (Sınıf 4: Kirlilik Yükü Ham BOİ Olarak 6000 kg/gün'den büyük, Nüfus > 100000)	40
Çizelge 4.5. Hastane atıksuyu ve kentsel atıksuların fiziko-kimyasal özellikleri	44
Çizelge 4.6. Literatürde hastane atıksularında tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonları	49
Çizelge 4.7. Literatürde Atıksu Arıtma Tesisi giriş veya çıkışında tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$).....	50
Çizelge 4.8. Çalışmada incelenen hastanelerin, Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi'ne katkısı.....	51
Çizelge 4.9. Literatür çalışmalarında incelenen hastanelerin, atıksu arıtma tesisine olan katkıları (%)	52
Çizelge 4.10. Çalışmada incelenen bileşiklerin çevresel risk oranları	53
Çizelge 4.11. Litertürde yapılan risk değerlendirme çalışmaları.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

µg: Mikrogram
µL: Mikrolitre
mg: Miligram
mL: Mililitre
ng: Nanogram

Kısaltmalar

AAT: Atıksu arıtma tesisi
AcAc: Asetik asit
AKM: Askıda katı madde
BOI: Biyokimyasal oksijen ihtiyacı
CO₃: Karbonat
DICLO: Diclofenac
ESI: Elektrosprey iyonizasyon
EtAc: Etil asetat
Fac: Formik asit
GC-MS: Gaz kromatografis-kütle spektrometresi
HCl: Hidroklorik asit
HCO₃⁻: Bikarbonat
HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
K: Potasyum
KOİ: Kimyasal oksijen ihtiyacı
KOSKİ: Konya su ve kanalizasyon idaresi
LOD: Dedeksiyon limiti
LOQ: Kantifikasyon limiti
IBUP: Ibuprofen
KETOP: Ketoprofen
MEFEN. ACID: Mefenamic acid
MEC: Ölçülmüş çevresel konsantrasyon
Mg: Magnezyum
Na: Sodyum
Na₂EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit disodyum tuz solusyonu
NAPROX: Naproxen
NO₃⁻: Nitrat
Pb: Kurşun
SKKY: Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği
SO₄⁻: Sülfat
SPE: Katı faz ekstraksiyon
PNEC: Tahmin edilen etkisiz konsantrasyon
RQ: Çevresel risk oranı

1. GİRİŞ

Çevrede ilaç kalıntılarının varlığı düşük konsantrasyonlarda su ortamına sürekli ve kontrolsüz bir şekilde salınması ile suda yaşayan organizmalar üzerine zararlı etkileri nedeniyle endişe verici bir konudur. Non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) genellikle ağrı ve inflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde kullanılırlar. Sudaki farmasötik kirliliğinin büyük bir kısmını metabolizmadan hiçbir değişikliğe uğramadan vücuttan atılan anti-enflamatuar ilaçlar oluşturmaktadır. Bu nedenle farmasötikler sucul çevre üzerinde potansiyel tehlike unsuru olmaktadır. Ülkemizde hastane atıksuları ile ilgili sınırlı çalışma yapılmış olup, bu çalışmaların büyük kısmını hastane atıksuları ile ilgili karakterizasyon incelemeleri oluşturmaktadır.

1.1. Çalışmanın Amacı

Çalışmanın amacı Konya’da faaliyet gösteren farklı büyüklüklerdeki hastanelerin çıkışından, hastane atıksularının deşarj edildiği ve birlikte arıtıldığı Konya kentsel atıksu arıtma tesisi girişinden ve çıkışından alınan atıksularda farmasötik bileşiklerden anti-enflamatuarlar konsantrasyonlarının tespit edilmesi, kentsel atıksuya hastanelerden kaynaklanan katkının belirlenmesidir. Ayrıca atıksu arıtma tesisi çıkış atıksularının ölçülen konsantrasyon değerleri ile tahmin edilen hiçbir etkisi olmayan (PNEC) değerleri arasındaki oran değerlendirilerek potansiyel çevresel risk değerlendirmesi gerçekleştirilecektir.

1.2. Çalışmanın Önemi

Ülkemizde genellikle hastane atıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda katı atıklar, tehlikeli ve zararlı atıklar üzerine yoğunlaşmıştır. Atıksular üzerine ise sınırlı sayıda çalışma gerçekleştirilmiş olup, genellikle hastane atıksuları ile ilgili miktar ve karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Hastane atıksularından kaynaklanan farmasötik bileşiklerle ilgili izleme ve kontrol çalışmaları halen ülkemizde yapılmamaktadır. Hastanelerden kaynaklanan anti-enflamatuar yükünün evsel atıksu arıtma tesisi girişine ne kadar katkısının olduğunun bilinmesi, kalıcı ve zararlı mikrokirleticiler tarafından çevresel kontaminasyonu azaltmak için hastane atıksularının

ayrı bertaraf edilmesinin gerekli olup olmadığı noktasında karar verilmesini, gerekli önlemler alınmasını ve yasal düzenlemeler yapılmasını sağlayacaktır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Farmasötikler Hakkında Genel Bilgi

Farmasötik bileşikler canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhis ve tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan kimyasal preparatlardır. Farmasötik bileşikler, çevrede sucul ve karasal ekosistemleri etkileyebilen bir kirletici sınıfı olarak ortaya çıkmaktadır. Çevrede farmasötik bileşiklerin varlığı ile ilgili ilk raporlar 1970'lerin sonlarında ortaya çıkmıştır. Farmasötik kalıntıları ölçmek için yapılan analizlere 1980'lerde başlanmıştır. Ancak 1990'lı yıllarda, lipid düzenleyen ilaçlar, ağrı kesiciler, antibiyotikler, antiseptikler, hormonlar, kemoterapi ve beta-bloke edici kalp ilaçları gibi farmasötik aktif bileşikler Avrupa'da atıksu, akarsu ve yeraltı suyu kaynaklarında tespit edilmiştir (Tabak ve ark., 1970; Heberer ve Stan, 1977; Stan ve ark., 1977; Richardson ve ark., 1985; Buser ve ark., 1998-1999). Son yıllarda, atıksuda farmasötik bileşiklerinin varlığı insan sağlığı ve çevre açısından büyük bir endişe haline gelmiştir. Bu durum yaygın olarak kullanılan farmasötik bileşiklerin atıksu ve yüzey suyunda izlenmesi için yeni bir çalışma alanı açılmasını sağlamıştır (Kolpin ve ark., 2002; Lishman ve ark., 2006; Santos ve ark., 2007; Terzic ve ark., 2009). Ancak, çalışmaların oldukça az sayıdaki kısmını hastane atıksuları kaynaklı farmasötikler oluşturmaktadır (Kümmerer, 2001; Boillot ve ark., 2008; Kosma ve ark., 2010; Sim ve ark., 2011).

Çevrede kirletici olarak bulunan farmasötikler katı atık ya da atıksu şeklindedir. Bunlar kullanma süresi dolmuş veya artık kullanılmayan, ambalajı bozulmuş, dökülmüş ve kontamine olmuş ilaçlar, aşular, serumlar, farmasötik ürünler ve bunların artıklarını ihtiva eden kullanılmış eldivenler, hortumlar, şişeler, kutular, kan ya da diğer vücut sıvıları, sıvı ilaçlar ya da bunlarla kontamine olmuş madde ya da sular şeklinde sıralanabilir.

Farmasötik bileşikler çevresel pek çok soruna yol açmaktadır. Suda yaşayan organizmalar için maruz kalma riskleri insanlar için maruz kalma risklerinden çok daha büyüktür. Birden fazla maruziyetten kümülatif ve sinerjik etki olasılıkları vardır.

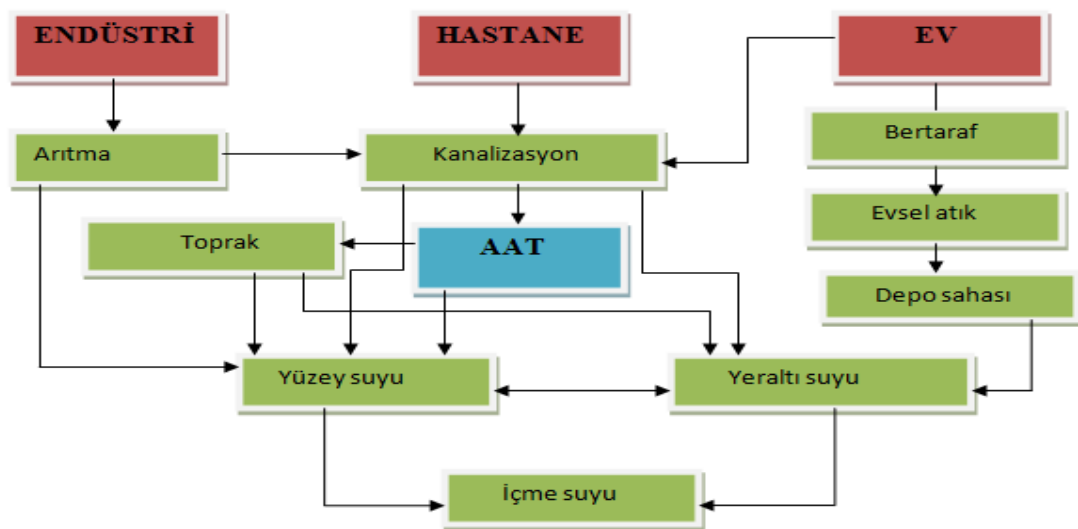
Farmasötiklerin bileşiklerin insan sağlığına etkileri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- Farmasötik bileşiklerin etkilerinin ilk olarak su topluluklarında görülmesi,
- Bilinçli ya da bilinçsiz şekilde sürekli farmasötik bileşiklerin maruz kalınması,
- Ana bileşiklerin ekolojik bozunması sonucu yan ürünlere dönüşmesi,
- Anlık konsantrasyonlara maruz kalınmasında bilinmeyen yan etkilerin gelişmesi,
- Kamu sağlığı ve güvenliği için olası risklerin henüz tam olarak bilinmemesi,
- Gelişmekte olan fetüs ve onun bağışıklık sisteminin ilaçların etkilerine karşı savunmasız olması,
- Bioakümüülasyon,
- Zamanla bu bileşiklere karşı direnç kazanılması,
- Endokrin bozulması.

2.1.1. Çevrede Bulunan Farmasötiklerin Kaynakları ve Taşınım Yolları

İnsan ve hayvan kullanımı için geliştirilen ve pazarlanan farmasötik bileşiklerin genellikle karmaşık kimyasal yapıları vardır. Bunların bir çoğu toksik olacak şekilde tasarlanmıştır. Bazıları antimikrobiyal, bazıları ise tehlikeli olarak sınıflandırılabilir. Bir kısmı radyoaktif veya endokrin modifiye olabilir. Kamu alanında bu farmasötiklerin toplam kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (Daughton, 2003; Kümmerer, 2008). Buna ek olarak, farmasötikler bir kez çevreye girdiğinde, giderimleri oldukça zordur. Çevrede bulunan farmasötiklerin miktarı üretilen ilaçların miktarına, uygulanan doz miktarı ve sıklığına, ana bileşiklerin veya metabolitlerinin metabolizmada ekstraksiyon verimliliğine, ilacın katılara sorpsiyon eğilimine ve atıksu arıtımında mikroorganizmaların biyolojik transformasyon yeteneğine bağlıdır. Ayrıca, tüketim miktarları mevsime bağlı olarak değişebilir. Pek çok araştırmacı AAT'de kış aylarında makrolid farmasötiklerin yükünü yaz aylarından iki kat daha yüksek bulmuşlardır. Mevsimsel farklılıkların sebebi, kış aylarında biyolojik aktivite daha düşük olduğu için AAT'de farmasötiklerin giderim veriminin düşük olması ya da kışın farmasötik yük girişinin daha yüksek olmasıdır. Aylık satış verilerini de esas alarak soğuk, yağışlı kış aylarında daha yaygın olan solunum yolu enfeksiyonları ve inflamasyonu tedavi etmek için kullanılan makrolid anti-enflamatuarların satışı Ocak/Şubat aylarında yaz aylarından iki kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.

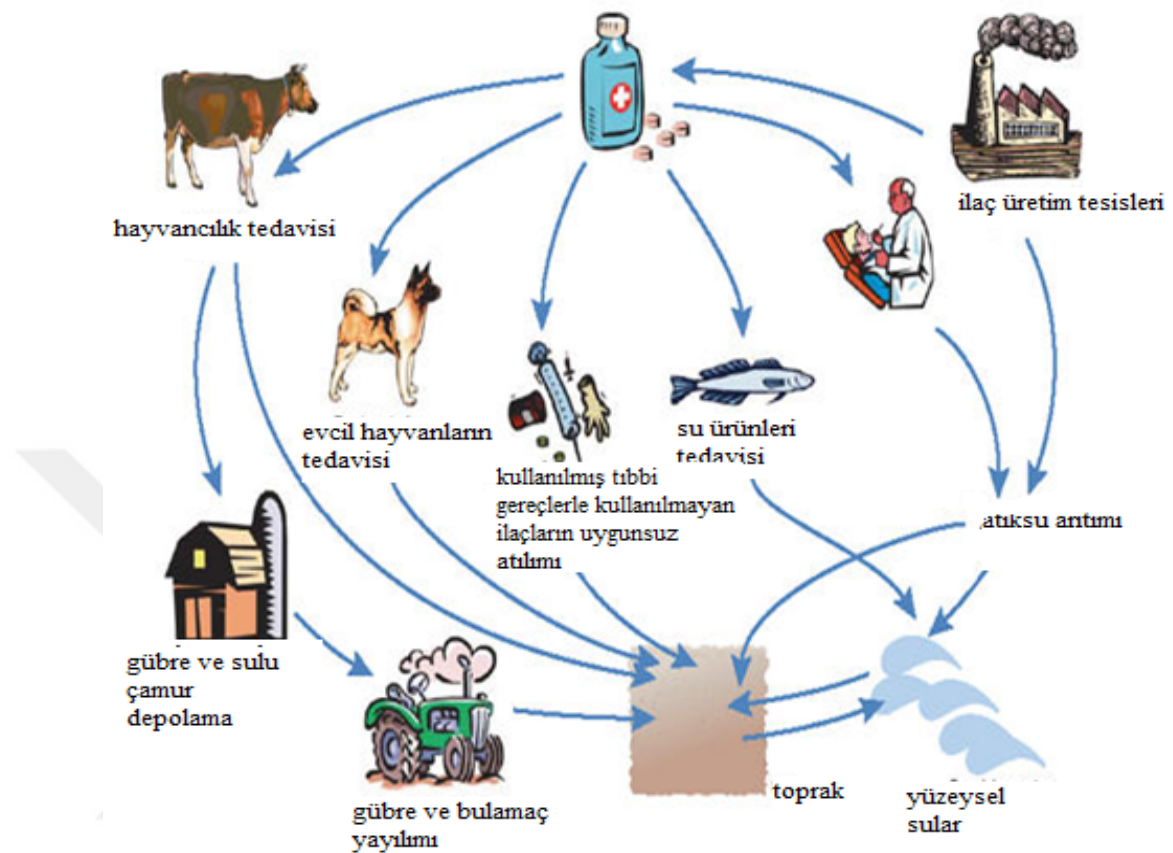
Tıbbi farmasötik atıkların başlıca kaynaklarını ev, hastane ve bakım tesislerinden atıksu arıtma tesislerine deşarj edilen atıksular oluşturmaktadır. Ayrıca bu kaynaklardan, kullanılmayan ilaçların çöp olarak imhası yoluyla da kanalizasyon sistemine bir giriş söz konusudur. Sucul çevreye geçen farmasötiklerin miktarını tahmin edebilmek için onların çevresel kaynakları ve yollarını anlamak gerekmektedir. Şekil 2.1’de insanlar tarafından kullanılan ilaçların atıksu ve akuatik çevreye girişinde izlediği üç ana yol gösterilmiştir. Bunlar endüstri, hastane veya evsel kaynaklı farmasötik atıklardır. Her biri farklı yollar izleyerek yüzeysel sulara hatta içme sularına karışabilmektedir.



Şekil 2.1. İnsanlar tarafından kullanılan farmasötiklerin sucul ortamlara ve atıksulara muhtemel taşınım yolları (Bound ve Voulvoluis,2005)

Çevreye giren veteriner ilaç miktarları ile ilgili kamuda güvenilir veriler mevcut değildir. Ancak hayvancılık faaliyetlerinden öncelikle anaerobik gübre depolama lagünleri, çiftlik alanlarının gübrenmesi, tarım alanlarından yüzeysel akışlar, su ürünleri yetiştiriciliğinden kaynaklanan deşarj ve tozdan çevreye giren ilaçların tahmini ile ilgili veriler elde edilebilmektedir. Veteriner ilaçları çevresel kaynaklara ulaşırken insan kullanımlı ilaçlarla benzer yolları izlemektedir (Boxall ve ark., 2003; Boxall 2004). Veterinerlikte kullanılan ilaçların insanlar tarafından kullanılan ilaçlara benzer yollarla çevreye salınımı Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Mera hayvanlarını tedavi etmek için kullanılan veteriner ilaçları toprağa veya yüzeysel sularına atılır. Aynı zamanda veteriner ilaçlarının kullanılmasıyla oluşan gübrelerin ve arıtma çamurlarının tarımda

veya arazide kullanılması sonucu toprağa sızarak yeraltı sularına oradan da içme sularına karışması mümkündür.

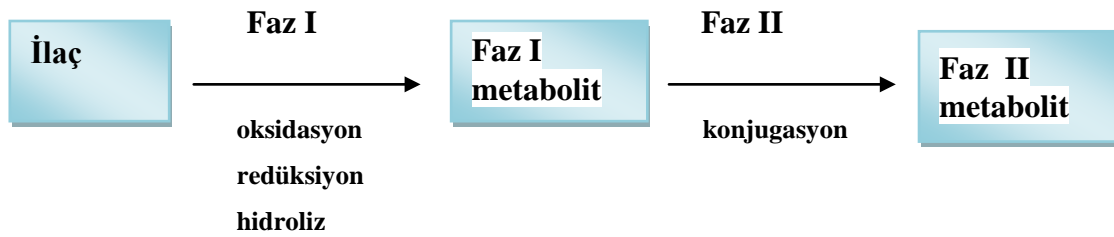


Şekil 2.2. İnsan ve veterinerlik terapötiklerinin çeşitli yollarla çevreye salınımı (Boxall, 2004)

Farmasötiklerin çevreye girişi ile ilaç üretimi önemsiz bir konu gibi görünse de bu kaynaktan potansiyel girişlerin dikkate alınması yararlı olacaktır. Üretim tesislerinden katı atık veya atıksu şeklinde küçük miktarlarda farmasötiklerin çevreye girişi söz konusu olabilir. Depolama alanlarında atık bertarafı, depolama sızıntı suları yoluyla akiferde ya da depolama alanlarındaki su drenajlarında aktif farmasötik bileşiklerin yeniden ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

Çevreye ulaşan ilaç miktarları, insanlarda metabolizma ve atılım tarafından büyük ölçüde etkilenmektedir. İlaçların büyük çoğunluğu vücuda girdikten sonra ya değişmeden ya da metabolitleri olarak idrar veya dışkı yoluyla vücuttan atılırlar (Mückter, 2006). Şekil 2.3’de farmasötiklerin metabolizma reaksiyon aşamaları verilmiştir. Faz I reaksiyonları genellikle başlangıç bileşiği ile karşılaştırıldığında artan polariteye sahip olan yeni veya modifiye edilmiş fonksiyonel gruplarının oluşumunu

içerir. Faz II reaksiyonlarında, metabolitler su çözünlüklerinin artması için endojen molekülleri ile konjüge edilir.



Şekil 2.3. Farmasötiklerin metabolizmada gerçekleşen aşamaları

Çoğu ilaç şirketleri ve eczacılar istenmeyen / kullanılmayan ilaçlar için bir döner sermaye işletirler ve bu ilaçlar yakılarak imha edilir. Ancak, büyük miktarlarda reçeteli ve reçetesiz ilaçların kesinlikle tüketilmediği, sonunda tuvalet veya evsel atık yoluyla bertaraf edildiğinin kanıtları vardır (Daughton ve Ternes, 1999). Güneydoğu İngiltere’de yapılan bir araştırma sonucuna göre; insanların üçte ikisinin kullanılmayan ilaçları evsel atık olarak imha ettiği, geri kalan kısmının da ilaçları ya eczacıya geri götürdüğü (%22) ya da onları lavabo ve tuvalet içine attığı (%12) tespit edilmiştir (Bound ve Voulvoulis, 2005).

Hastane atıksuları farmasötiklerin önemli bir kaynağıdır. Özellikle anti-enflamatuarlar, antibiyotikler, anti-kanser maddeleri ve iyotlu kontrast maddeler hastane atıksularında daha düşük seyreltme nedeniyle evsel atıksulardan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Alder ve ark., 2006). Çoğu hastane kanalizasyonu doğrudan belediye kanalizasyon sistemine bağlıdır ve kentsel kanalizasyon sistemine tahliye edilmeden önce ek bir arıtım yapılmamaktadır. Çeşitli ilaçlar hastane atıksularında tespit edilmiştir (Kümmerer, 2001; Gómez ve ark., 2006). Hartmann ve ark. (1998) hastane atıksu çıkışında ciprofloxacini 3-87 µg/L aralığında ölçmüşlerdir. Heberer ve Feldman (2005), hem hastanelerde hem de evsel atıksularda yaygınlıkla kullanılan diclofenac ve carbamazepine araştırmışlar; Berlin ve Almanya’da kullanılan ilaç miktarlarına göre, sadece %10 veya %15’inin hastane tarafından AAT’ne katkıda bulunduğunu belirlemişlerdir. Geriye kalan yaklaşık %90’ının ise evsel veya diğer kaynaklardan AAT’ne ulaştığı belirtilmiştir.

Çevrede bulunan ilaçların en önemli kaynağı AAT çıkışı üzerinden gerçekleşmektedir (Daughton ve Ternes, 1999). Arıtma tesisinde kullanılan prosesler özellikle farmasötiklerin uzaklaştırılması için tasarlanmamış ise, bu durum

farmasötiklerin giderim verimini etkileyecektir. Katı çamur üzerinden adsorpsiyon ile atıksulardan uzaklaştırılan farmasötikler; sucul çevreye ve özellikle yer altı sularına arıtma çamuru uygulamaları (tarım arazileri, depolama alanları) ya da toprak erozyonu ile girebilmektedir (Jones ve ark., 2005).

2.1.2. Farmasötiklerin Sınıflandırılması

Farmasötikler farklı yapı ve özelliklerine göre sınıflandırılabilir.

Hazırlama şekline göre ilaçlar:

- Majistral ilaç: Doktor tarafından yazılan, formüllü, etken madde ve miktarlarına göre eczacının hazırladığı yapma ilaç şeklindedir.
- Ofisinal ilaç: Farmakope'de bulunan formüle göre eczacı tarafından hazırlanan, hazır bulundurulmuş ilaçlardır.
- Müstahzar ilaç: Sağlık Bakanlığından alınmış ruhsatla ilaç firmaları veya ilaç laboratuvarları tarafından hazırlanan ilaçlardır.

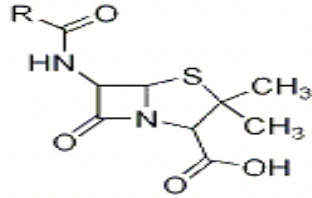
Fizyolojik etkilerine göre ilaçlar:

- Sinir sistemini etkileyen ilaçlar,
- Merkezî sinir sistemini etkileyen ilaçlar,
- Anestetik ilaçlar,
- Hipnotik ve sedatif ilaçlar,
- Analjezik ilaçlar,
- Perifer sinir sistemini etkileyen ilaçlar,
- Otonom sinir sistemini etkileyen ilaçlar,
- Kalp ve damar sistemini etkileyen ilaçlar,
- Sindirim sistemini ve barsakları etkileyen ilaçlar,
- Solunum sistemini etkileyen ilaçlar,
- Kemoterapik etki gösteren ilaçlar,
- Vitaminler ve hormonlar,
- Dezenfektan ve antiseptik etki gösteren ilaçlar.

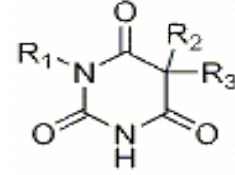
Kimyasal yapısına göre ilaçlar:

Birçok ilaç yapısına bakıldığında aynı organik iskelete sahip olduğu görülmektedir. Bu sayede ilaçlar sahip oldukları iskelet yapısına göre isimlendirebilme kolaylığına sahiptir. Bunun örnekleri Şekil 2.4'de gösterilmiştir. Bu tür sınıflandırma,

bazı durumlarda benzer yapılara sahip olan ilaçların benzer etkiler göstermesinden (penisilin türevleri olan amoksisilinler, ampisilinler, oksasilinler, nafsilinler vs) dolayı oldukça kullanışlıdır ama bir o kadar da tehlikelidir ki bazen çok benzer iskelete sahip olsalar bile ilaçların etkileri çok farklı olabilmektedir. Örneğin barbitüratlar, birbirlerine çok benzerler ama ilaç olarak çok farklı kullanım alanları vardır.



Penisilinler



Barbitüratlar

Şekil 2.4. Bazı farmasötiklerin kimyasal yapıları

Tedavi gruplarına göre sınıflandırma şematik olarak Şekil 2.5’de gösterilmiştir.

Tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde tıbbi ilaçlar;

- **Anti-enflamatuarlar,**
- Antibiyotikler,
- Antiepileptikler,
- Kalp-damar ilaçları,
- Kan-kolestrol düzenleyiciler,
- Röntgen ilaçları,
- Kemoterapi ilaçları,
- Doğum kontrol ve hormonal ilaçlar,
- Diğer ilaçlar (mide, şeker, psikiyatri vs.) olarak sınıflandırılır.



Şekil 2.5. Farmasötiklerin tedavi gruplarına göre sınıflandırılması

2.2. Anti-enflamatuar İlaçlar

Anti-enflamatuar ilaçlar, iltihapla savaşan ilaçlar olarak tanımlanmakla birlikte, yangı önleyici ilaçlar olarak da tanımlanır. Herhangi bir maddenin iltihap azaltıcı özelliğine binaen verilebilecek isimdir. Analjeziklerin neredeyse yarısını oluşturan anti-enflamatuarlar enflamasyon yani iltihaplanmayı azaltarak ağrıyı azaltırlar. Anti-enflamatuarların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir.

Salisilik asitler:

- Asetilsalisilik asit,
- Diflunisal,
- Metilsalisilat,
- Sodyum salisilat,

Propionik asitler:

- Fenbufen,
- Fenoprofen,
- Flurbiprofen,
- **Ibuprofen,**
- **Ketoprofen,**

- **Naproksen,**
- Oksaprozin,
- Pranoprofen,
- Tiaprofenik asit,

Asetik asitler:

- Asetemetasin,
- **Diclofenac,**
- İndomatasin,
- Ketorolak,
- Nabumeton,
- Sulindak,
- Tolmetin,

Fenamatlar:

- Etofenamat,
- **Mefenamic acid,**
- Meklofenamat,

Oksikamlar:

- Lornoksikam,
- Proksikam,
- Tenoksikam,

Pirazolonlar:

- Azapropazon,
- Fenilbutazon,
- Metamizol,
- Oksifenbutazon,
- Propifenazon,

Diğer narkotik olmayan analjezik ilaçlar:

- Benzidamin,
- Paracetamol,
- Prokuazon,

2.3. Anti-Enflamatuarların Ekotoksitesitesi

Yapılan pek çok çalışmanın sonuçları incelendiğinde farmasötiklerin birçoğunun metabolizmadan hiçbir değişikliğe uğramadan vücuttan atıldıkları görülmüştür. Bu nedenle farmasötikler sucul çevre üzerinde potansiyel tehlike unsuru olmaktadır. Bu sebeple son yıllarda yapılan çalışmalar bu ilaç kalıntılarının üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan tüm çalışmalarda sucul ortamlarda ilaç kalıntılarının tespiti yapılırken, ilaçların ekoloji üzerine toksik etkileri hakkında şimdiye kadar çok az veri elde edilmiştir (Henschel ve ark., 1997; Halling-Sorensen ve ark., 1998). Sınırlı sayıda farmasötik için güvenlik eşiği değerleri tanımlanmış ancak sadece tekli bileşik-tek organizma toksisite çalışmaları yapılmıştır. Yani karışım etkileri henüz dikkate alınıp incelenmemiştir. Dahası, birçok bileşik geniş bir şekilde incelenmemiş olup, gerekli olduğu zaman farmasötik toksisite verileri sadece referans olarak kullanılmaktadır. Ayrıca farmasötik toksisite verileri, kronik etkilerden ziyade akut etkilere işaret etmektedir. Farmasötiklerinin ekotoksikolojik etkileri ile ilgili güncel literatür, esas itibariyle standartlaştırılmış testlerde akut toksisite ile ilgilidir ve genellikle suda yaşayan organizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Farmasötik maddeler, algler, zooplanktonlar ve diğer omurgasız hayvanlar ve balıklar gibitest organizmaları kullanılarak standart metotlara (ör., OECD, ABD EPA, ISO) göre akut toksisite açısından değerlendirilebilir. Farmasötiklerin akut toksisite verileri Halling-Sorensen ve ark.,(1998) ve Webb (2001) tarafından derlenmiştir.

Ekotoksikolojik etkileri hesaplamak ve tahmin etmek için laboratuvar araştırmalarının dışında bazı matematiksel modeller geliştirilmiştir. Bu modellerden en yaygın olarak kullanılanı EPA'nın kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR-quantitative structure) programı olan ECOSAR'dır. QSAR verileri, bu konuda daha genel bilgi edinmenin ilk adımıdır (Jorgensen ve Halling-Sorensen, 2000). ECOSAR'daki SAR'lar, yapının su zehirliliğinin daha önceden ölçülmüş olduğu kimyasallarla olan benzerliğine dayanan kimyasalların su zehirliliğini öngörmek için kullanılır.

Yaygın bir şekilde kullanılan anti-enflamatuarlar için bakteri, alg, balık, plankton gibi bazı test organizmaları seçilerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu testlerle birlikte mikro kirleticilerin farklı konsantrasyonlardaki etkileri araştırılmıştır. Literatürde yapılmış olan ekotoksikoloji çalışmalarının sonuçları Çizelge 2.1'de gösterilmiştir. EC₅₀, test organizmaların %50'sinin tepki vermesi için gerekli konsantrasyonu göstermektedir.

Çizelge 2.1. Bazı tıbbi ilaçların ekotoksikolojik özellikleri

Bileşik	Test organizmaları	Toksosite	Referans
Diclofenac	Balık	EC50 ECOSAR=532 mg/L	Sanderson ve ark., 2003
	Alg	EC50 ECOSAR=2911 mg/L	
	<i>Daphnia magna</i>	EC50 ECOSAR=5057 mg/L	Grung ve ark.,2008
	<i>Daphnia magna</i>	EC50= 22 mg/L	
	Alg	EC50=14,5 mg/L	
	Alg	EC50-inhibisyon= 72 mg/L	Cleuvers, 2004
	<i>Daphnia magna</i>	EC50-immobilizasyon=68 mg/L	
	Alg	NOEC=10,000 µg/L(96 sa- büyüme)	Ferrari ve ark., 2004
	Balık	NOEC=4,000 µg/L (10 gün)	
	<i>Vibrio fisheri</i>	EC50= 11,454 µg/L(5 dk- limünesans)	Ferrari ve ark., 2004
	Yeşil alg	EC50=16,300 µg/L (96 sa- büyüme)	
	Diatom	EC50=19,240 µg/L (96 sa- büyüme)	
	Alg	EC50=14,500 µg/L (96 sa- büyüme)	Ferrari ve ark., 2004
<i>Daphnia magna</i>	EC50= 22,43 µg/L (48 sa-ölüm)		
Ibuprofen	<i>Daphnia magna</i>	EC50= 12,33 mg/L (5 dak)	Halling-Sorenen ve ark., 1998
	Balık	EC50= 9,1-11,53 mg/L (48 sa)	
	Balık	NOEC=3 mg/L (48 sa)	Halling-Sorenen ve ark., 1998
	Balık	LC50=173 mg/L (96 sa)	
	Balık	NOEC=10 mg/L	Sanderson ve ark., 2003
	Balık	EC50 ECOSAR=5 mg/L	
	<i>Daphnia magna</i>	EC50 ECOSAR=38 mg/L	Cleuvers, 2003
	Alg	EC50 ECOSAR=26 mg/L	
	Alg	EC50=315 mg/L	
	<i>Daphnia magna</i>	EC50=108 mg/L	Quinn ve ark.,2008
Hidra	EC50=1.65 mg/L (96 saat)		
Naproksen	Hidra	NOEC=0.1 mg/L	Quinn ve ark.,2008
	Hidra	LC50=22.36 mg/L (96 saat)	
	<i>Daphnia magna</i>	EC50=2.62 mg/L (96 saat)	Kümmerer, 2001
	<i>Daphnia magna</i>	NOEC=1 mg/L	
	<i>Daphnia magna</i>	LC50=22.36 mg/L (96 saat)	Kümmerer, 2001
	<i>Daphnia magna</i>	EC50= 140 mg/L (24 sa- hareketli)	
	Balık	LC50=560 mg/L(canlılık)	Sanderson ve ark., 2003
	Balık	LC50=690 mg/L(canlılık)	
	Balık	EC50 ECOSAR=34 mg/L	Sanderson ve ark., 2003
	<i>Daphnia magna</i>	EC50 ECOSAR=15 mg/L	
Alg	EC50 ECOSAR=22 mg/L	Cleuvers, 2003	
<i>Daphnia magna</i>	EC50=174 mg/L		
Alg	EC50=>320mg/L		
Ketoprofen	Balık	EC50 ECOSAR=32 mg/L	Sanderson ve ark., 2003
	<i>Daphnia magna</i>	EC50 ECOSAR=248 mg/L	
	Alg	EC50 ECOSAR=164 mg/L	
Mefenamic Acid	<i>Daphnia magna</i>	EC50 ECOSAR=0,43 mg/L	Jones et al. (2002)

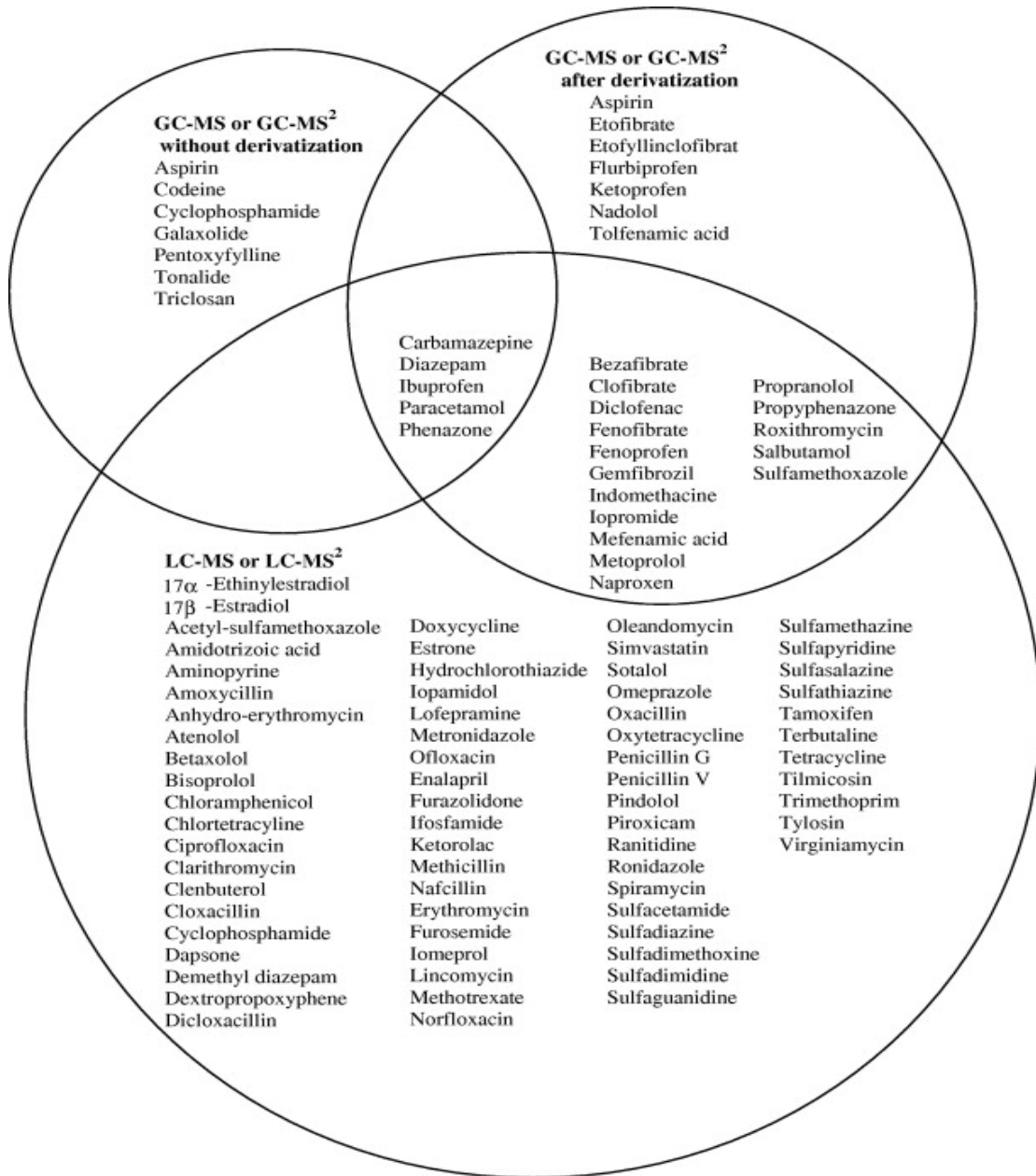
L₅₀, tek doz uygulamasında test organizmalarının %50' sinin ölmesi için gerekli konsantrasyon değerini ifade etmektedir. NOEC en düşük mevcut deneysel gözlemlenmeyen etki konsantrasyonu anlamına gelmektedir. Genel olarak toksisite

verileri her farmasötik için değişirken, diclofenac yapılan tüm testler için 100 mg/L'nin altında olduğu için, NSAID sınıfının en yüksek akut toksisiteye sahip olan bileşiği olduğu kesinleşmiştir.

2.4. Farmasötiklerin Analiz Metotları

Su döngüsü dahil olmak üzere çeşitli çevresel matrisler (örneğin yüzey suyu, yeraltı suyu, arıtılmış atıksu çıkışı ve içme suyu) içinde çok düşük konsantrasyonlarda farmasötiklerin tespitlerinin araştırılmalarının artmasında dedeksiyon donanımlarının doğruluk ve hassasiyetinin teknolojik gelişimi ile analitik metotlar etkili olmuştur. 1960'lardan 1990'ların büyük bir bölümüne kadar, pek çok farmasötiğin su analizleri, türevlendirme adımları ve gaz kromatografisi (GC) veya gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GC/MS) analizi ile takip eden geniş hacimli suyun ekstraksiyonunu içeren zahmetli protokollerle yapılmıştır. 2000'lerin başında, bazı araştırmacılar dedeksiyon için LC-MS veya LC-MS/MS teknikleri kullandıklarında henüz ne analitik yöntemlerin standardizasyonu ne de bu yöntemlerin titizliğini doğrulamak için laboratuvarlar arası çalışmaları vardı. Son yıllarda farmasötiklerin tespiti için kullanılan analitik yöntemlerin standardizasyonunun karşılaştırılabilirliğini kolaylaştırmak için bazı girişimler başlamıştır. Yöntemlerin seçimi, hedef bileşiğin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. LC-MS/MS analizi, daha polar ve suda yüksek çözünürlüğe sahip olan hedef bileşikler için ölçmek için daha uygunken, GC-MS/MS daha uçucu hedef bileşikler için uygundur. Şekil 2.6'da su ve atıksuda bulunan farmasötiklerin tespit edilebilmesi için kullanılan analitik yöntemler görülmektedir.

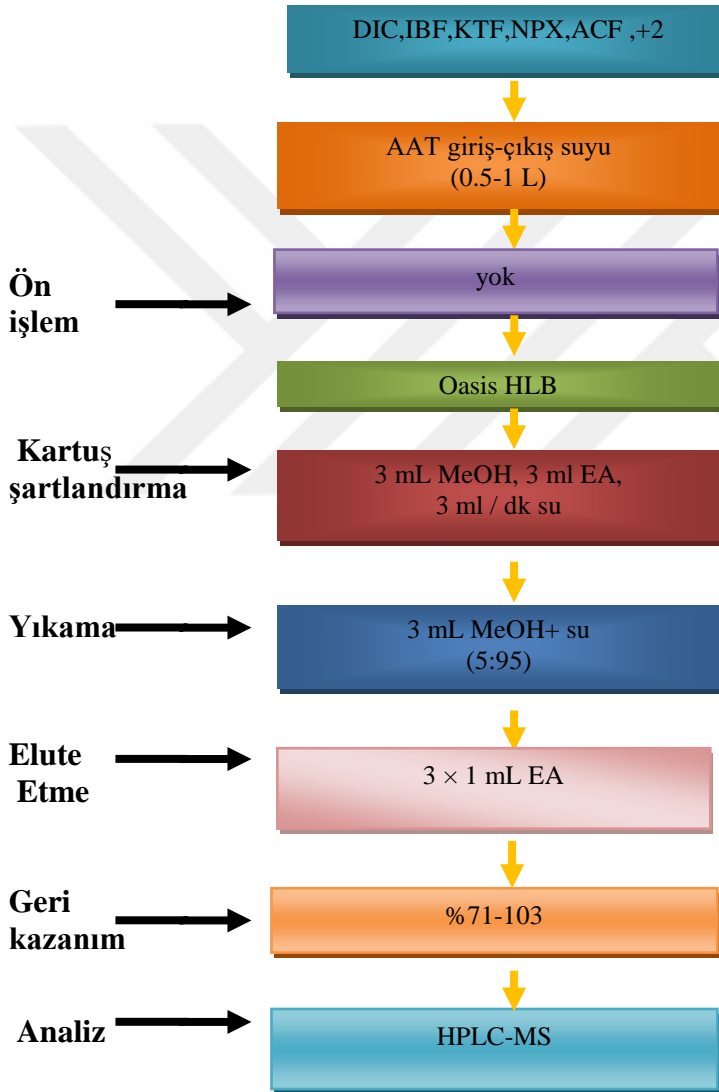
2007'de EPA tarafından Method 1694 yayınlanmıştır. Bu yöntem üzerine çeşitli varyasyonlar oluşturularak pek çok su araştırmacısı tarafından kullanılmaktadır (Pharmaceuticals in the Water Environment World Health Organization, 2011).



Şekil 2.6. Farmasötiklerin yüzeysel sularda ve atıksularda tespiti için analitiksel metotlar (Kümmerer,

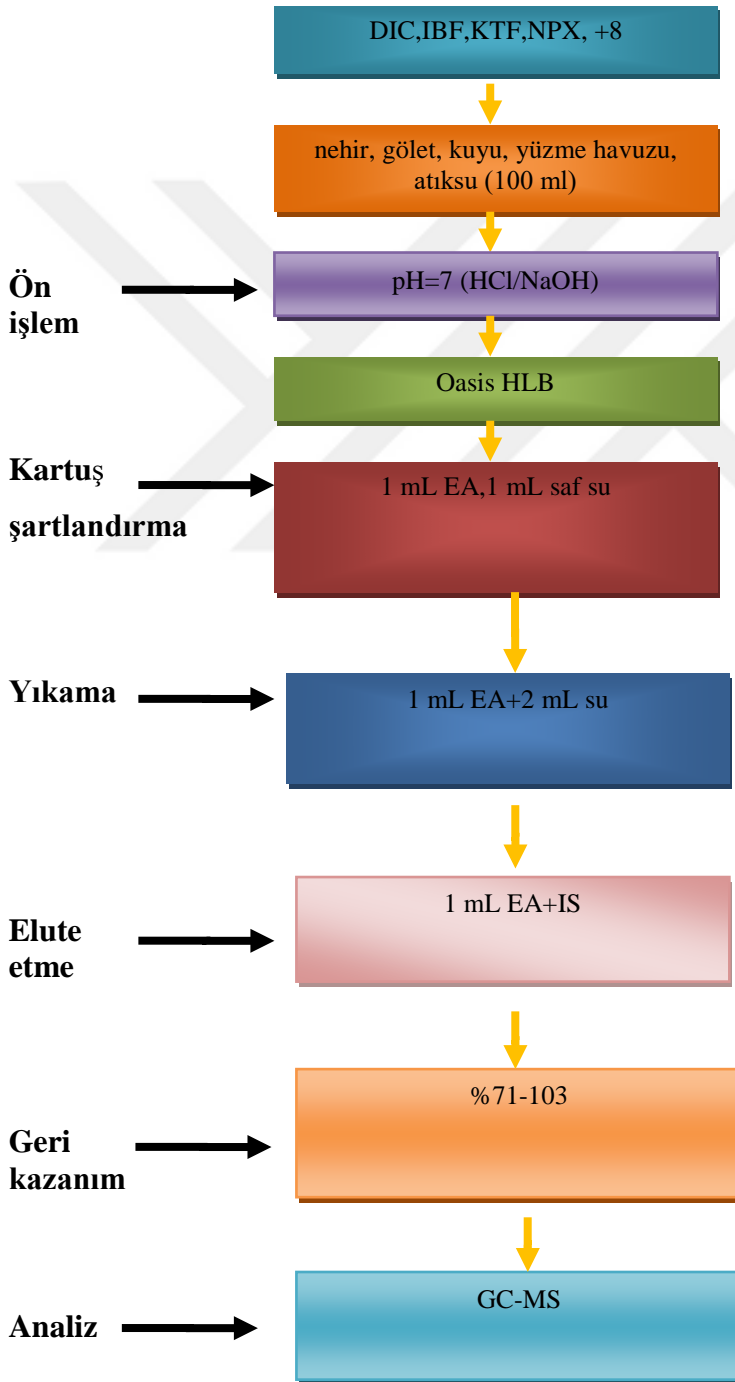
2008)

Anti-enflamatuarların analizi için pek çok çalışma yapılmıştır. Santos ve ark., (2005) atıksuda anti-enflamatuarlar ilaçlardan acetaminophen, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen ve naproxen bileşiklerinin varlığını araştırmışlardır (Şekil 2.7). Çalışmada numunelere ön işlem uygulanmamış, SPE metodu için Oasis HLB (60 mg) kartuşu kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için etil asetat ve metanol, yıkama için metanol/su, elute etmek için ise etil asetat kullanılmış ve kantitatif analizler HPLC-MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan hedef bileşikler için %71-103 arasında geri kazanım verimi tespit edilmiştir.



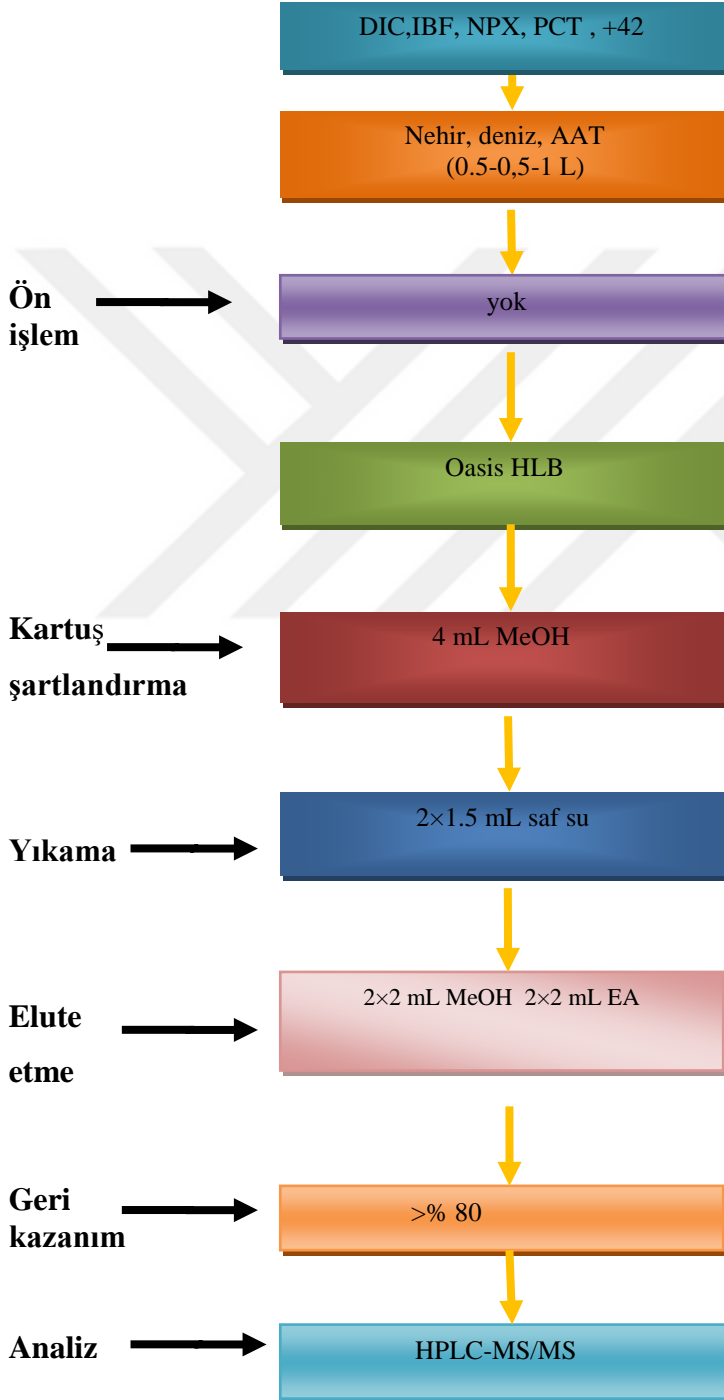
Şekil 2.7. Farmasötiklerin analizi (Santos ve ark.,2005)

Azzouz ve ark., (2010) su numunelerinde anti-enflamatuar ilaçlardan diclofenac, ibuprofen, naproxen, ketoprofen bileşiklerini araştırmışlardır(Şekil 2.8). Numunelerin ön işlemleri için HCl veya NaOH kullanılarak pH'ı 7'ye ayarlanmıştır. SPE metodunun kullanıldığı çalışmada Oasis HLB (60 mg) kartuşu kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için etil asetat ve saf su, yıkama işlemi için etil asetat ve su, elute etmek için ise etil asetat kullanılan çalışmada analizler GC/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışılan bileşiklere ait geri kazanım değeri %85-103 arasında elde edilmiştir.



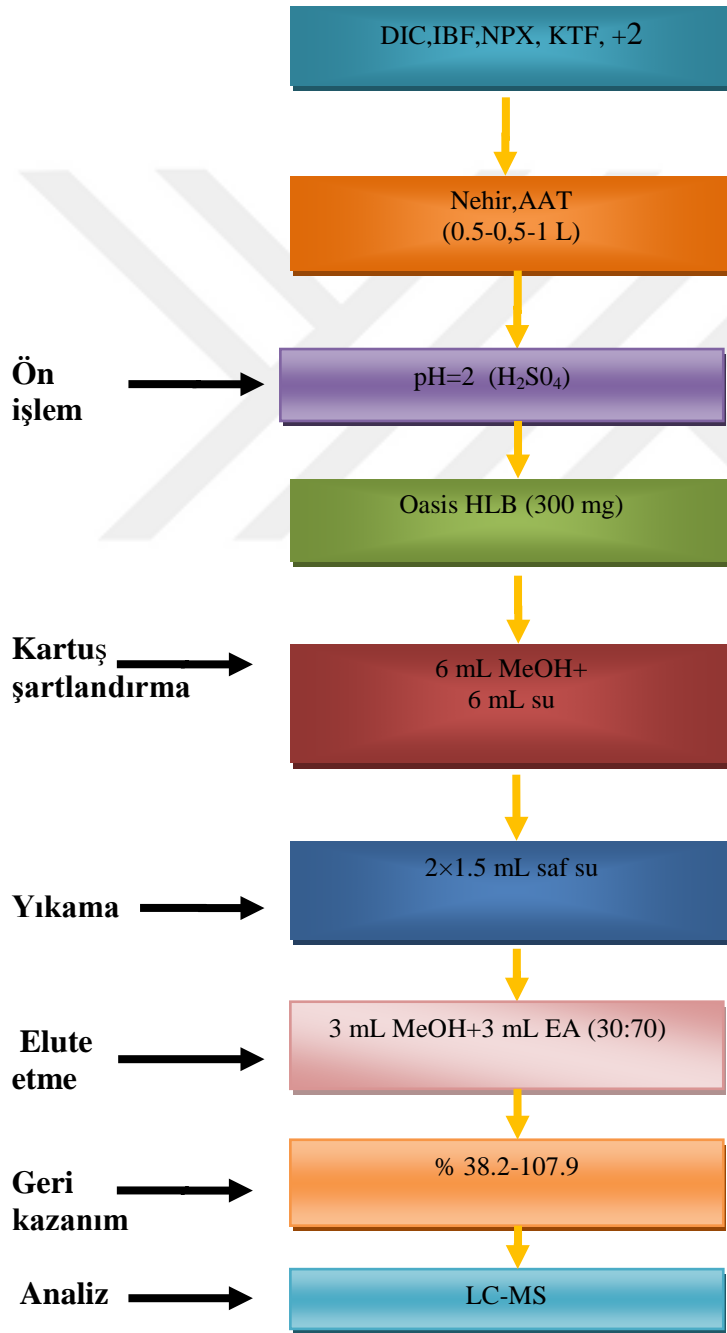
Şekil 2.8. Farmasötiklerin analizi(Azzouz ve ark., 2010)

Nödler ve ark., (2010) su numunelerinde anti-enflamatuar ilaçlardan diclofenac, ibuprofen, naproxen, parasetamol bileşiklerini araştırmışlardır (Şekil 2.9). Numunelere ön işlem uygulanmamış ve SPE metodu için Oasis HLB kartuşu kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol, yıkama işlemi için saf su, elute etmek için ise metanol kullanılan çalışma da HPLC-MS/MS ile gerçekleştirilen kantitatif analizler sonucunda >%80 geri kazanım verimi elde edilmiştir.



Şekil 2.9. Farmasötiklerin analizi (Nödler ve ark., 2010)

Farre ve ark. (2001) yüzey suyu ve atıksu numunelerinde anti-enflamatuar ilaçlardan diclofenac, ibuprofen, naproxen, ketoprofen bileşiklerini araştırmışlardır (Şekil 2.10). Ön işlem aşamasında numunelerin sülfürik asitle pH'ı 2'ye ayarlanmış ve SPE metodu için OASIS HLB kartuşu kullanılmıştır. Kartuş şartlandırma işlemi için metanol ve su, yıkama işlemi için metanol, elute etmek için ise etil asetat ve metanol kullanılan çalışmada HPLC-MS ile gerçekleştirilen analizler sonucunda %38.2-107.9 geri kazanım verimi elde edilmiştir.



Şekil 2.10. Farmasötiklerin analizi (Farre ve ark.,2001)

2.5. Farmasötiklerin Yüzey Sularında ve Atıksuda Tespiti

Farmasötik bileşikler ortaya çıkan kirleticilerin en önemlilerinden biridir. Farmasötik bileşiklerin çevre ortamlarında bulunduğu yüzey suları ve atıksular gibi pek çok çevresel su numunesinde yapılan çok sayıda çalışma ile tespit edilmiştir (Kolpin ve ark.,2002; Gros ve ark., 2006; Valcárcel ve ark., 2011). Farmasötik bileşiklerin yüzey sularında ve atıksulardaki konsantrasyonları genellikle ng/L ile µg/L aralığında değişebilmektedir. Yüzey sularında, sulu fazdaki farmasötik konsantrasyonu dilüsyon, sorpsiyon, biyolojik bozunma ve fototransformasyon nedeniyle azalmaktadır. Daha önce yüzey suları ile ilgili yapılan çalışmalarda, çalışılan farmasötik konsantrasyonları genel olarak 200 ng/L altında olmuştur (Çizelge 2.2). Bununla birlikte, bazı bileşiklerin konsantrasyonlarının birkaç µg/L olduğu tespitlerde bulunmaktadır.

Çevrede bulunan farmasötiklerin ana kaynağı AAT'nden çıkan katı ve sıvı atıklardır (Kümmerer 2008). Metcalfe ve ark. (2003) anti-enflamatuar kalıntılarının Kanada'da 18 AAT giriş ve çıkış sularında analizini gerçekleştirmişlerdir. Ibuprofen, naproxen ve salisilik acid (aspirin metaboliti) gibi ilaçlar, genellikle µg/L olarak AAT çıkışında sıklıkla tespit edilmiştir. Diclofenac ise hiçbir AAT çıkış suyunda belirlenememiştir. Atıksu giriş ve çıkış suyu ile ilgili yapılan diğer çalışmalar Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Anti-enflamatuarların yüzey sularında tespiti

Yüzey suyu tipi	Diclofenac	Ibuprofen	Ketoprofen	Naproxen	Referans
Nehir	16-36 ^a	3080 ^b			Ahrer ve ark., 2001 ^a Bound ve Voulvoulis 2006 ^b
	120	10-22	70	250	Bendz ve ark., 2005
	72	152		70 ^a	Hernando ve ark., 2006
	91 ^a	<20 ^a		63 ^b	Hilton ve Thomas, 2003 ^a Boyd ve ark., 2003 ^b
	282	<2	<2	313	Kosjek ve ark., 2005
	<2 ^a	1000 ^b		30 ^a	Lin ve ark., 2005 ^a Kolpin ve ark., 2002 ^b
	42	790	17	551	Metcalfe ve ark., 2003
	1,4-33 ^a	79 ^b	2,8-15 ^a	7,2-9,1 ^a	Rabiet ve ark., 2006 ^a Calamari ve ark., 2003 ^b
	20-150	80	5	10-400	Öllers ve ark., 2001
	3,2-68 ^a	<2 ^b			Zhang ve Zhou 2007 ^a Lin ve ark., 2005 ^b
		115		Moldovan, 2006	
Elbe Nehri ¹⁹⁹⁸	10-50	70		Wiegel ve ark., 2004	
Elbe Nehri ²⁰⁰⁰	69	146		32	
Nehirler/Göller	310	8			Buser ve ark., 1998
	6,8 ^a	<2,6 ^b		22-107 ^b	Kim ve ark., 2007 ^a Boyd ve ark., 2003 ^b
		38		18	Kim ve ark., 2007
Göl	<5	5	50	<5	Metcalfe ve ark., 2003
	10	5-15	<4,5	10	Öllers ve ark., 2001
	270	<0,05 ⁿ⁼¹	330	<0,08 ⁿ⁼¹	Quintana ve Reemtsma, 2004
				0,1-0,2	Rabiet ve ark., 2006
Liman alanı	194		47	139	Metcalfe ve ark., 2003
Nehirler/Akarsular	1200	530	120	390	Ternes, 1998
Nehir/Sulama alanı		1-250	<1	10	Gross ve ark., 2004
Akarsular		<18			Stackelberg ve ark., 2004
Ham su		5-850			Loraine ve Pettigro, 2006
Kuyu suları			0,3-3,0		Rabiet ve ark., 2006

Çizelge 2.3. Anti-enflamatuarların AAT giriş ve çıkış sularındaki konsantrasyonları

Diclofenac		Ketoprofen		Naproxen		Referans
AAT giriş	AAT çıkış	AAT giriş	AAT çıkış	AAT giriş	AAT çıkış	
<0,05	<0,05				0,08-0,11	Carballa ve ark., 2004
0,91-4,11	0,78-3,46					Clara ve ark., 2005
	5,45		(<LOQ)1,62		5,22	Andreozzi ve ark., 2003
0,16	0,12	0,94	0,33	3,65	0,25	Bendz ve ark., 2005
4,70-1,92	0,31-0,93					Buser ve ark., 1998
7,10	4,70	0,3	0,23	0,44	0,08	Heberer ve ark., 2002
0,15	1,43	0,13	<0,075	0,46	0,63	Hernando ve ark., 2006
	0,41-0,46					Hilton ve Thomas, 2003
	0,002		<0,002		0,17	Lin ve ark., 2005
	0,005-0,36		0,01		0,02-0,52	Metcalfe ve ark., 2003
	1,48				1,51	Paxeus, 2004
0,50	0,50	0,96	0,75	<0,055	<0,055	Petrovic ve ark., 2006
	0,21-0,49		0,02-1,08		0,04-0,29	Rabiet ve ark., 2006
	0,05-0,56	0,10-0,53	0,05-0,56			Soulet ve ark., 2002
<0,93	2,10		0,38	11,4	0,52	Ternes, 1998
0,10-0,53	1,30±0,10					Ternes ve ark., 2003
	0,10±0,70		0,20		0,10-3,50	Öllers ve ark., 2001
	0,14-2,20					Gomez ve ark., 2006
	0,09	1,2	0,28			Yu ve ark., 2006
0,20-3,60	1,56	0,32 ⁿ⁼¹	0,15	3,2	0,26 ⁿ⁼¹	Quintana ve Reemtsma, 2004
0,11				0,73		Quintana ve Reemtsma, 2004
2,33						Quintana ve Reemtsma, 2004
		0,37	0,22	0,23	0,14	Nakada ve ark., 2006
			0,03		0,17	Gross ve ark., 2004
					0,08-0,11	Boyd ve ark., 2003
					3,12	Santos ve ark., 2005

2.6. Farmasötiklerin Giderim Yöntemleri

Farmasötiklerin arıtım için uygun olup olmadığı, bileşiğin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile arıtım prosesinin önemli temel giderme mekanizmalarına bağlıdır. Bu farmasötik maddelerin çok sayıda kimyasal özelliğe sahip oldukları göz önüne alındığında, tam olarak giderilmelerini sağlayacak tek bir arıtma prosesinin olmadığı görülmektedir. Eğer amaç arıtılmış sudaki farmasötik varlığını en aza indirmekse; araştırma sonuçları çok çeşitli fizikokimyasal özelliklerle mücadele yeteneğine sahip bir dizi farklı arıtım süreçlerinin gerekli olduğunu göstermektedir. Çoğu durumda, bu farklı proseslerin kombinasyonları gerçekleştirilebilmektedir.

2.6.1. Konvansiyonel Atıksu Arıtma

Aktif çamur süreçleri kullanılan geleneksel atıksu arıtma tesisleri her ne kadar öncelikli olarak farmasötik bileşiklerin uzaklaştırılması için tasarlanmamışsa da hem izleme alan çalışmaları hem de laboratuvarında kontrollü deneyler birçok farmasötik için etkili bir azaltma elde edilebilir olduğunu göstermiştir. Çoğu konvansiyonel AAT, mekanik ön arıtma (katıların uzaklaştırılması), birincil arıtma, ön çökeltme ve biyolojik arıtma (aerobik nitrifikasyon, anaerobik denitrifikasyon, fosfat uzaklaştırma) adımlarından oluşmaktadır. Konvansiyonel arıtma tesislerinde farmasötik bileşiklerin arıtılması için biyolojik arıtma en etkili aşamadır. Çoğu farmasötik bileşiğin arıtılması bu proseste gerçekleşmektedir. Klasik aktif çamur ünitelerinde bir yan ürün olarak oluşan çamur anaerobik arıtmadan biyogaz elde edilmesi veya tarım alanları üzerinde gübre olarak kullanılabilmesi için üretilir (Ternes ve ark.,1998; Radjenovic ve ark., 2007).

Arıtma tesisinden çıkan atıksular küçük nehir veya derelere deşarj edilmektedir. Jones ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada Carbamazepine gibi çeşitli farmasötiklerin geleneksel atıksu arıtma tesislerinden çok az miktarda ya da hiç bozulma olmadan çıktığı gözlemlenmiştir. Wang ve ark. (2008) bir çalışmada clofibrac asit ve carbamazepine farmasötiklerinin yüksek organik yüklemeli atıksuda mikrobiyal büyüme üzerinde bir etkisinin olmadığını ancak en düşük konsantrasyonlardaki carbamazepin (> 10 mg/L konsantrasyonlarında) düşük organik yüklemeli atıksu içeren AAT'de bakterileri etkileme olasılığının olduğunu göstermiştir. Yani, bazı farmasötikler

tarafından mikrobiyal büyümenin engellenmesinin nedeni evsel AAT'deki bu maddelerin tamamen giderilememesi olabilir.

Carballa ve ark. (2004), flatsyon girişimi ile Diclofenac, Carbamazepine ve Ibuprofenin giderimini incelemişler ve sırasıyla, %45, %35 ve %25'e kadar bir giderim elde etmişlerdir. En iyi sonuç hidrofobik faz olarak yağ eklenmesi ile elde edilmiştir. Behera ve ark.(2011), mekanik, biyolojik ve kimyasal arıtma proseslerinin olduğu konvansiyonel arıtma tesisinde diclofenac için giderim verimini %28 olarak bulmuşlardır. Castiglioni ve ark. (2006) İtalya'da farklı yerlerde altı benzer AAT'nden farklı mevsimlerde toplanan numuneleri incelemişlerdir. Ibuprofen için kış aylarında %25-72 oranlarında giderim sağlanmışken yaz aylarında bu oran %100'e kadar yükselmiştir (Çizelge 2.4.) Lindqvist ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada endüstriyel kaynaklı atıksuların arıtıldığı AAT'lerinde farmasötik gideriminin düşük seviyelerde olduğunu gözlemlemişlerdir. Soulet ve ark. (2002) fiziksel ve biyolojik arıtma adımlarından oluşan arıtma tesislerinde ibuprofen, ketoprofen, mefenamic acid ve diclofenac çalışılmıştır. Sonuçta üç farmasötüğün İsviçre AAT tarafından giderilemediği görülmüştür.

Çizelge 2.4. AAT'lerinde farmasötik bileşiklerin yaz ve kış aylarındaki konsantrasyonları (Castiglioni ve ark.,2006)

Bileşik	Farmasötik grup	Kış (ng/L)	Yaz (ng/L)
Ibuprofen	Anti-enflamatuar	25-72	0-100
Bezafibrate	Yağ düzenleyici	0-66	0-98
Carbamazepine	Antiepileptik	0	0
Clofibric acid	Yağ düzenleyici metabolit	0-30	<0.36

Çizelge 2.5'de en çok araştırma yapılan anti-enflamatuarlar için literatürde bildirilen giderim verimleri verilmiştir. Arıtma prosesinde genellikle aktif çamur ve biyolojik filtrenin kullanıldığı arıtma proseslerinde giderim verimleri bileşikten bileşiğe ve arıtma tesisine göre farklılıklar göstermektedir. Ibuprofen için giderim verimi %22-100, ketoprofen için %15-100, naproxen için %15-98, diclofenac için %9-75 arasında değişmektedir. Bu farklılıklar bileşiğin yapısına bağlı olduğu kadar tesisin işletilme şartları, meteorolojik verilere gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Çizelge 2.5. Anti-enflamatuarlar için literatürde bildirilen giderim verimleri

Bileşik	% Giderim	Arıtma Prosesi	Referans
Diclofenac	69	Aktif çamur	Ternes 1998
	75	Aktif çamur	Stumpf ve ark. 1999
	9	Biyolojik filtre	Stumpf ve ark. 1999
	22	Aktif çamur	Bendz ve ark. 2005
	9-60	Aktif çamur	Lindqvist ve ark. 2005
Ibuprofen	75	Aktif çamur	Bendz ve ark. 2005
	22	Biyolojik filtre	Stumpf ve ark. 1999
	65	Aktif çamur	Rodriguez ve ark. 2003
	75	Aktif çamur	Stumpf ve ark. 1999
	90	Aktif çamur	Ternes 1998
	60-70	Aktif çamur	Carballa ve ark. 2004
	78-100	Aktif çamur	Lindqvist ve ark. 2005
	96	Aktif çamur	Bendz ve ark. 2005
>90	Aktif çamur	Nakada ve ark. 2007	
Naproxen	78	Aktif çamur	Stumpf ve ark. 1999
	15	Biyolojik filtre	Stumpf ve ark. 1999
	45	Biyolojik filtre	Rodriguez ve ark. 2003
	66	Aktif çamur	Ternes 1998
	40-55	Aktif çamur	Carballa ve ark. 2004
	93	Aktif çamur	Bendz ve ark. 2005
	55-98	Aktif çamur	Lindqvist ve ark. 2005
	0-80	Aktif çamur	Nakada ve ark. 2007
Ketoprofen	69	Aktif çamur	Stumpf ve ark. 1999
	48	Biyolojik filtre	Stumpf ve ark. 1999
	65	Aktif çamur	Bendz ve ark. 2005
	51-100	Aktif çamur	Lindqvist ve ark. 2005
	15-75	Aktif çamur	Nakada ve ark. 2007

2.6.2. İleri oksidasyon prosesleri (AOP)

İleri oksidasyon prosesleri (AOP) oksitleyici farmasötikler ve diğer eser organik bileşikler için çok etkili arıtım süreçleridir. İleri arıtım yöntemlerinden aktif karbon adsorpsiyonu ile kolayca sudan organik bileşikler uzaklaştırılabilir (Adams ve ark., 2002, Westerhoff ve ark., 2005). İleri arıtım proseslerinden olan ozonlama, birçok çalışmaya konu olmuştur (Ternes ve ark., 2003; Huber ve ark., 2005; Carballa, Manterola ve ark., 2007; Nakada ve ark., 2007). Ozonlama; diclofenac, carbamazepine, bezafibrate ve estrogens gibi ortaya çıkan pek çok kirliliğin gideriminde oldukça etkili bir yöntemdir (Zwiener ve ark., 2000; Ternes ve ark., 2002-2003; Huber ve ark., 2005; McDowell ve ark., 2005; Snyder ve ark., 2006). Ancak ozonla kıyaslandığında, AOP giderme etkinliğinde sadece küçük bir artış sağlamaktadır (Dickinson ve ark., 2009). Ayrıca giderim verimi bileşiğin kimyasal özelliklerine göre değişmektedir. İleri arıtım prosesleri ile anti-enflamatuarın giderim miktarları Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6. İleri arıtım prosesleri ile anti-enflamatuarın giderimi (Ternes ve ark., 2005)

İlaç	Arıtma Prosesi	Giderim (%)
Diclofenac	UV Arıtım	>90
	Ozonlama	90-99
	Membran biyoreaktör (MBR)	20-40
	Flotasyon	20-45
	Kolon testi	35
	Klorlama	50-90
	Bank filtrasyon	>90
	Ters ozmoz (RO)-nanofiltrasyon	99
	Fenton prosesi	<10
Ketoprofen	Biofiltre	10-50
	Granül aktif karbon	>90
Ibuprofen	Ozonlama	90-99
	Membran biyoreaktör (MBR)	99
	Ters ozmoz (RO)-nanofiltrasyon	99
	Bank filtrasyon	>90
	Fenton proses	<10
	Granül aktif karbon	>90
	Membran biyoreaktör (MBR)	35-41
Naproxen	Ters ozmoz (RO)-nanofiltrasyon	99
	Flotasyon	10-30
Mefen Acid	Ters ozmoz (RO)	99,5 ^a
	Aktif karbon	98,8 ^a

a: Khalaf ve ark., 2013

Diclofenac bileşiğinin gideriminde UV arıtım, ozonlama, bank filtrasyon ve ters ozmoz (RO)-nanofiltrasyon prosesleri >%90 üzerinde verim sağlamıştır. Ketoprofen bileşiği için granül aktif karbon prosesi ile >%90 giderim verimi sağlanmıştır. Ibuprofen; ozonlama, membran biyoreaktör (MBR), ters ozmoz (RO)-nanofiltrasyon, bank filtrasyon, granül aktif karbon prosesleriyle >%90 verimini yakalarken naproxen bileşiği için ters ozmoz (RO)-nanofiltrasyon yöntemi ile %99 giderim sağlanmıştır. Mefen acid bileşiği için aktif karbon ve ters ozmoz (RO) proseslerinin >%95 verim sağladığı görülmektedir. Genel olarak sonuçlar incelendiğinde; anti-enflamatuar bileşiklerinin giderimi için ileri oksidasyon proseslerinden fenton prosesi'nin giderim veriminin daha düşük olduğu görülmektedir.

Mikrofiltrasyon (MF) veya ultrafiltrasyon (UF) gibi düşük basınçlı membranlar, farmasötikleri tutmak için yetersiz gözenek boyutlarına sahiptir. Bazı hidrofobik bileşikler MF ve UF membran yüzeylere adsorbe olarak kısa vadeli azalma sağlanabilir. Bu aynı zamanda MF veya UF kullanılan bir membran biyoreaktör (MBR) sürecinde farmasötiklerin uzaklaştırılması için ek bir fayda sağlamadığının göstergesidir. Ancak, ters ozmoz (RO) ve nanofiltrasyon (NF) gibi yüksek basınç membranları, çeşitli farmasötiklerin atıksudan fiziksel olarak ayrılmasında çok etkilidir (Bellona ve ark., 2008).

Nehir filtrasyonu (RTF) ve toprak-akiferinde arıtma (SAT) gibi doğal işlemler, ya atıksu ıslahı için ek bir arıtım ya da sonraki bir adım olarak içme suyu arıtımı için bir ön arıtma olarak kullanılabilir. Bu doğal arıtma prosesleri, uzun tutma süresi ile yavaş kum filtresi gibi davranmaktadır. RBF ve SAT yeraltı içinde sorpsiyon ve biyotransformasyon süreçleri ile farmasötik ve diğer eser organik kimyasalların geniş oranlarda azaltılmasında çok etkilidir ancak antiepileptik ilaçlar veya klorlu alev geciktiriciler gibi refrakter bileşiklerin azaltılmasında sınırlıdır(Drewes ve ark., 2003).

2.7.Tıbbi İlaçların Mevzuatı

Ülkemizde ve uluslararası düzeyde tıbbi kimyasallar için detaylı mevzuat bulunmamaktadır. Bu tıbbi kirleticilerin tehlikeli sonuçları ortaya çıktıkça gelişmiş ülkelerde toplum baskısı artmıştır. Ülkemizde Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği'nde kimya endüstrileri kapsamına giren ilaç endüstrisi için bir deşarj yönetmeliği bulunmaktadır. Hastane atıksuları içeriğindeki zararlı kimyasallardan dolayı her geçen gün daha büyük tehlikelere yol açmaktadır. Ancak hastane atıksuları da dahil olmak üzere farmasötik kirleticiler ile ilgili henüz bir yönetmelik bulunmamaktadır. Hastane atıksuları evsel atıksu kapsamında değerlendirilmekte ve arıtma prosesleri de yine bu doğrultuda gerçekleşmektedir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kimyasal ve Cihazlar

Tez çalışmasında hastane atıksularında anti-enflamatuar ilaçlardan diclofenac (DICLO), ibuprofen (IBUP), naproxen (NAPROX), ketoprofen (KETOP), mefenamic acid (MEFEN ACID) bileşikleri incelenmiştir. Araştırılacak anti-enflamatuar ilaçların fiziko-kimyasal özellikleri Çizelge 3.1’de verilmektedir.

Çizelge 3.1. Çalışmada araştırılacak anti-enflamatuarların fizikokimyasal özellikleri

Bileşik	Molekül ağırlığı (g/mol)	Buhar basıncı (mmHg)	Çözünürlük (mg/L)	pKa (20 °C)	log Kow	Henry sabiti (m ³ /m)
DICLO	296.2	6.14×10^{-8}	2.37	4.1–4.5	1.9–4.5	4.7×10^{-12}
IBUP	206.3	1.86×10^{-4}	21	3.5–4,9	2,5–4,0	1.5×10^{-7}
NAPROX	230.3	1.27×10^{-6}	144	4,2–4,5	3,2–3,3	3.4×10^{-10}
KETOP	254.3	1.46×10^{-6}	51	4,5	3,1	2.1×10^{-11}
MEFEN ACID	241.3	5.83×10^{-9}	20	4,2	5,1	1.7×10^{-8}

3.1.1.1. Diclofenac (DICLO)

DICLO (2-(diklofenil)-amino grup)) benzen asetik asit anti-enflamatuarlar içerisinde en fazla tüketilendir. Ayakta tedavide yaygın bir şekilde kullanılır. Hızlıca hidroksil veya metoksil türlerine metabolize olur ve sonuçta glukuronidleri ile konjuge olur. Kanalizasyon sistemi ile arıtma tesisine ulaşan bu atıkların varlığı onların yüzeysel sulara taşınmasına ve sucul yaşam için tehdit oluşturmasına neden olur. DICLO aneljezik ve anti-enflamatuar sınıfları içerisinde en yüksek akut akuatik toksisiteye sahip bileşik olup yaklaşık 100 µg/L konsantrasyonlarda sudaki mikroorganizmaları inhibe edebilmektedir. DICLO’ya maruz kalan kuşlarda kısa bir süre sonra ölümün gerçekleştiği ve 1 µg/L DICLO’nun karaciğer ve böbrek hücre fonksiyonlarına zarar verdiği bildirilmiştir.

3.1.1.2. Ibuprofen (IBUP)

IBUP piyasada 2-(4-izobütilfenol) propiyonik asit olarak mevcuttur. Romatizmal hastalıklar, ateş ve kas ağrısı tedavisinde yaygın olarak kullanılır. IBUP bir non-steroidaldir, antipiretik (ateş düşürücü) ilaçtır. IBUP hızlıca hidroksil, karboksik ve karboksi-hidrotropik asit formlarına konjuge olur. IBUP sadece yüksek akut toksisiteye

sahip olmamakla birlikte aynı zamanda insan ve vahşi yaşam canlılarında endokrin aktiviteyi bozduğundan da şüphelenilmektedir.

3.1.1.3. Naproxen (NAPROX)

NAPROX (6-metoksil- α -metil-2-naftalin asetik asit) non steroid anti enflamatuar bir ilaçtır. Hafif-orta dereceli ağrı kesici ve osteoporoz, romatoid artrit, menstruasyon ve baş ağrısı tedavilerinde yaygın olarak kullanılır. NAPROX ayrıca veteriner hekimlikte de kullanılır. Biyolojik testler naproxenin kronik toksisite etkisinin akut toksisite etkisinden daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca fotodegradasyon yan ürünü kendisinden daha zehirlidir.

3.1.1.4. Ketoprofen (KETOP)

KETOP ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaç etken maddesidir. Non steroidal anti enflamatuar ilaçların propiyonik asitler sınıfındandır. Romatoid, osteoartrit, ankilozan spondilit, akut gut artrit, bursit, tendinit, travmatik sinovit gibi hastalıkların akut ve uzun süreli tedavisinde ve ağrıların giderilmesinde endikedir. Ayrıca şurup formu 6 aylıktan büyük bebek ve çocuklarda (6 ay ile 11 yaş) ateşin semptomatik tedavisinde kullanılır. İlaç esas olarak glukuronik asit (karboksilik asit) ile konjugasyonla metabolize edilir ve idrarla vücuttan atılır.

3.1.1.5. Mefenamic acid (MEFEN ACID)

MEFEN ACID diğer bir non steroidal anti enflamatuar ilaçtır ve kişisel bakım ürünlerindedir. Bu bir difenilamin türevidir ve çevre ile alakalı önemli bir kirletici sınıfıdır. MEFEN ACID sıradan bir dozunun yüzde 50'den fazlası metabolitlere konjuge olarak idrarla atılır.

3.1.2. Atıksu Örnekleri

Konya ili merkezinde; 6 devlet ve 13 özel hastane bulunmaktadır. Devlet hastaneleri yatak kapasitesi 4550 iken, özel hastanelerin yatak kapasitesi 956'dir. Toplamda Konya ili merkezi 5506 yatak kapasitesine sahiptir. Konya'daki devlet ve

özel hastaneler ile yatak kapasiteleri Çizelge 3.2’de verilmiştir.Konya’da hizmet veren devlet hastanelerinden en çok yatak kapasitesine sahip olan hastane 1182 yatak kapasitesi ile Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi iken özel hastanelerden en büyük yatak kapasitesine 223 yatak kapasitesi ile Özel Medicana Hastanesi sahiptir.

Çizelge 3.2. Konya merkezde bulunan ve atıksularını devlet hastaneleri, özel hastaneler ve yatak kapasiteleri

Devlet Hastaneleri		Yatak kapasitesi
1	Beyhekim Devlet Hastanesi	355
2	Konya Numune Hastanesi	410
3	Selçuk Ün.Selçuk Tıp Fakültesi Hastanesi	859
4	Dr.Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi	395
5	Necmettin Erbakan Ün. Meram Tıp Fakültesi	1155
6	Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	1182
Toplam		4356
Özel Hastaneler		
1	Büyükşehir Hastanesi	77
2	Konya Farabi Hastanesi	106
3	Selçuklu Hastanesi	51
4	Akademi Hastanesi	60
5	Konya Anıt Hastanesi	28
6	Medline Konya Hastanesi	91
7	Türkiye Kızılay Derneği Hastanesi	55
8	Konya Hospital Hastanesi	38
9	Medicana Hastanesi	223
10	Konyagöz Hastanesi	25
11	Özel Dünyagöz Hastanesi Konya	31
12	Özel Medova Hastanesi	171
13	Başkent Ün. Konya Araş. ve Uyg. Hastanesi	194
Toplam		1150

Çizelge 3.2’de verilen hastanelerin atıksuları belediye kanalizasyon sistemine deşarj edilmektedir. Ancak hastane atıksuları ile ilgili ayrı bir düzenleme ve uygulama bulunmamaktadır. Konya’da bulunan hastanelerin yataklarının tamamının dolu olduğu düşünülürse, hastanelerden kaynaklanan atıksu debisi hesabı:

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

$$1000 \text{ L /gün.yatak} \times 5506 \text{ yatak} \times (1\text{m}^3/1000 \text{ L}) = \mathbf{5506 \text{ m}^3/\text{gün}}$$

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

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

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

$$(5506/159800) \times 100 = \mathbf{3,44}$$

Hastane atıksuları örnekleri devlet hastanesi olarak Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim Araştırma, Beyhekim ve Numune hastanelerinden, özel hastane olarak Medline, Başkent, Farabi ve hastanelerinden alınmıştır. Ayrıca hastane atıksuların deşarj edildiği ve kentsel atıksular ile birlikte arıtıldığı arıtma tesisi giriş ve deşarj noktasından atıksu örnekleri alınmıştır. Hastane atıksuları 2 saatlik kompozit numune, arıtma tesisi giriş ve çıkış suları ise 24 saatlik kompozit numune olarak alınmıştır. Numuneler saf su ile yıkanmış 1 L'lik amber cam şişeler içerisine alınmıştır. Alınan atıksu örnekleri numune taşıma çantası içerisinde laboratuvar ortamına taşınmış ve analize kadar 4 °C'de muhafaza edilmiştir. Hastane atıksularından, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış atıksu örnekleri kış döneminde Ocak ayında alınmıştır.



Şekil 3.1. Hastanelerden atıksu örneklerinin alınması



Şekil 3.2. Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesis giriş (a) ve çıkışından (b) atıksu örneklerinin alınması

3.2. Metod

3.2.1. Standart ve Kimyasallar

HPLC saflığında metanol, asetonitril, hidroklorik asit (%37), formik asit (%98), Na₂EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt solution) Merck'den temin edilmiştir. 1,2 µm gözenek çapına sahip glass fiber filtre Whatman'dan, 0,45 µm nylon membran filtre Sartorius'dan temin edilmiştir. Katı faz ekstraksiyonu için kullanılan Oasis HLB (Hydrophilic Lypophilic) kartuşu (60 mg, 3 mL) Waters Corporation'dan temin edilmiştir. Yüksek saflıkta azot gazı nitrojen jeneratöründen elde edilmiştir (Peak Scientific). Çalışmada kullanılan standartların özellikleri ve temin edildiği yer ile ilgili bilgiler Çizelge 3.3'de verilmiştir.

Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan standartların özellikleri ve temin edildiği yerler

Anti-enflamatuarlar	DICLO	Fluka	PHR1144-1G	1 g
	IBUP	Fluka	PHR1004-1G	1 g (%99.99)
	NAPROX	Fluka	PHR1040-500MG	500 mg
	KETOP	Fluka	K2000000-1EA	50 mg
	MEFEN ACID	Sigma	M4267-50G	50 g



Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan Oasis HLB kartuşları

3.2.2. Ekstraksiyon Çalışması

Atıksu örneklerinde anti-enflamatuar bileşiklerin tespitinde kullanılacak analitik prosedür EPA Method 1694 (US EPA, 2007) temel alınmasıyla bazı değişiklikler yapılarak geliştirilmiştir. Farmasötik bileşiklerin konsantrasyonunu artırmak ve matriks etkisini azaltmak için katı faz ekstraksiyon (solid phase extraction, SPE) sistemi kullanılmıştır. J.T. Baker marka 24 port vakum manifoldu içeren SPE düzeneği Şekil 3.4’de görülmektedir.



Şekil 3.4. SPE düzeneği (J.T. Baker)

Atıksu örnekleri önce 1,2 µm gözenek çaplı cam fiber filtreden süzölmüş ve daha sonra 0,45 µm gözenek çaplı nylon membran filtreden geçirilmiştir. Ekstraksiyondan işleminden önce atıksu numunelerine Na₂EDTA solüsyonundan nihai konsantrasyonu %0,1 (g solute/g solution, m/v) olacak şekilde eklenmiştir. Atıksu örneklerinin ön ekstraksiyonu daha önce optimize edilen SPE sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Bulanık olan ekstraktlar kantitatif analiz esnasında kromatografik problemlere sebep olmaması için 0,22 µm gözenek çaplı PTFE şırınga filtreden geçirilmiştir.

Ön işlemde geçirilmiş olan 200 mL atıksu numunesinin pH'sı 7'ye ayarlanarak 2x2,5 mL metanol ve 2x2,5 mL saf su ile şartlandırılan Oasis HLB kartuşuna yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 2x2,5 mL saf su ile kartuş içerisindeki kalıntı EDTA'nın giderilmesi için yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 2x4 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 1 mL metanol/su (10/90, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS-MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.3. Validasyon Çalışması

Çalışmada uyguladığımız ekstraksiyon metodunun tekrarlanabilirliği ve doğruluğu su içerisinde farklı konsantrasyonlarda anti-enflamatuar bileşiklerinin spike yapılması ile çalışılmıştır. Öncelikle saf su ile fortifikasyon deneyleri yapılmış daha sonrasında da matriks etkisi incelenmiştir. Atıksu arıtma tesisi giriş suyu ve hastanelerin atıksularından 100'er mL, atıksu arıtma tesisi çıkış suyundan da 200 mL alınıp içerisinde farklı konsantrasyonlarda anti-enflamatuar bileşikleri spike yapılmıştır. Su örnekleri hazırlanıp ön temizleme işlemi yapıldıktan sonra ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşiklerin kantifikasyon işlemleri LC/MS sistemi ile yapılmıştır. Bununla birlikte spike yapılmamış saf su örneklerinin kullanılmasıyla metot blank analizleri gerçekleştirilmiştir. Bütün deneyler 3 tekrar olarak yapılmıştır.

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

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

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

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

Analizlerde elde edilen sonuçların birbirine yakınlığı veya ortalama değerle herhangi bir değer arasındaki fark kesinlik, analitik yoldan bulunabilecek en güvenilir değerle doğru değer veya doğru kabul edilebilir değer arasındaki fark ise doğruluk olarak tanımlanmaktadır. Yapılan bir analizin kantitatif bir anlam taşıyabilmesi için mutlaka kesinliği verilmelidir. Kesinlik standart sapma, bağıl standart sapma, varyans, varyasyon katsayısı, yayılma gibi değerlerle hesaplanabilmektedir. Her bir bileşik için metodun ve analiz işlemlerinin kesinliği tekrarlanan ölçüm sonuçlarının %RSD (Relatif Standart Sapma) değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir. %RSD değerlerinin hesabında Eşitlik (3.3) kullanılarak yapılmıştır.

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

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

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

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

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

3.2.4. Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) Analizi

Hastanelerden ve atıksu arıtma tesisinden alınan örneklerin analizleri Agilent marka sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektör (liquid chromatography/mass spectrometry, LS/MSD) LC-MS/MS sistemi (Şekil 3.5) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.5. Sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektörü (Agilent)

HPLC-MS sistemi pozitif ve negatif iyon modunda elektro sprey iyonizasyon (ESI) ile işletilmiştir. Kolon olarak Agilent Poroshell 120 ECE -C18 (3.0 X 100 mm, 2,7 μ m) kullanılmıştır. Kolon sıcaklığı 35°C ve akış hızı 0,6 mL/dk'dır. Mobil faz olarak A: %0,1 formik asit ve 5mM amonyum asetat (su içinde), B: Methanol kullanılmıştır. Atıksu örneklerinde anti-enflamatuarların tespitinde kullanılan LC-MS/MS parametreleri Çizelge 3.4'de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Anti-enflamatuarların tespitinde kullanılan LC-MS/MS parametreleri

Zaman, dk	A (mobil faz), %	B (mobil faz), %	MS parametreleri	
0	90	10		Mass Spectrometer (Agilent) 6460 jet stream Triple Quad LC-MS/MS
1	90	10		Ionization mode: ESI
4	70	30		Polarity: Positive /Negative
12	30	70		Gaz sıcaklığı: 250°C
14	5	95		Gas akışı : 8 L/dk
16	5	95		Nebulizer Pres: 35 psi
16,1	90	10		Sheath Gas Flow:10 psi
20	90	10		Sheath Gas Heater: 300 °C
				Capillary (Positive): 2000 V Capillary (Negative): 2500 V

3.2.5. Fizikokimyasal Analizler

Atıksu örneklerinin pH ve elektriksel iletkenlik ölçümleri Hach marka portatif pH ve EC ölçüm cihazı ile atıksu örnekleri alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Atıksu örneklerinin KOİ ve AKM içeriği Standart Metotlara (APHA, 1992) göre gerçekleştirilmiştir.

**Şekil 3.6.** Atıksu örneklerinin pH ve EC ölçümleri

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Farmasötik Bileşikler İçin Tespit Edilen Analitik Parametreler

Her bileşiğe ait 10 ng/ μ L konsantrasyonunda hazırlanan standart HPLC-MS sistemine scan modda enjekte edilerek protonlanmış ürün iyonu $[M+H]^+$ tespit edilmiştir. Çizelge 4.1’de anti-enflamatuar bileşikleri için optimum HPLC-MS şartlarında kolondan çıkış süreleri ve m/z değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.1. Anti-enflamatuar bileşikleri için optimum HPLC-MS şartlarında kolondan çıkış süreleri ve m/z değerleri

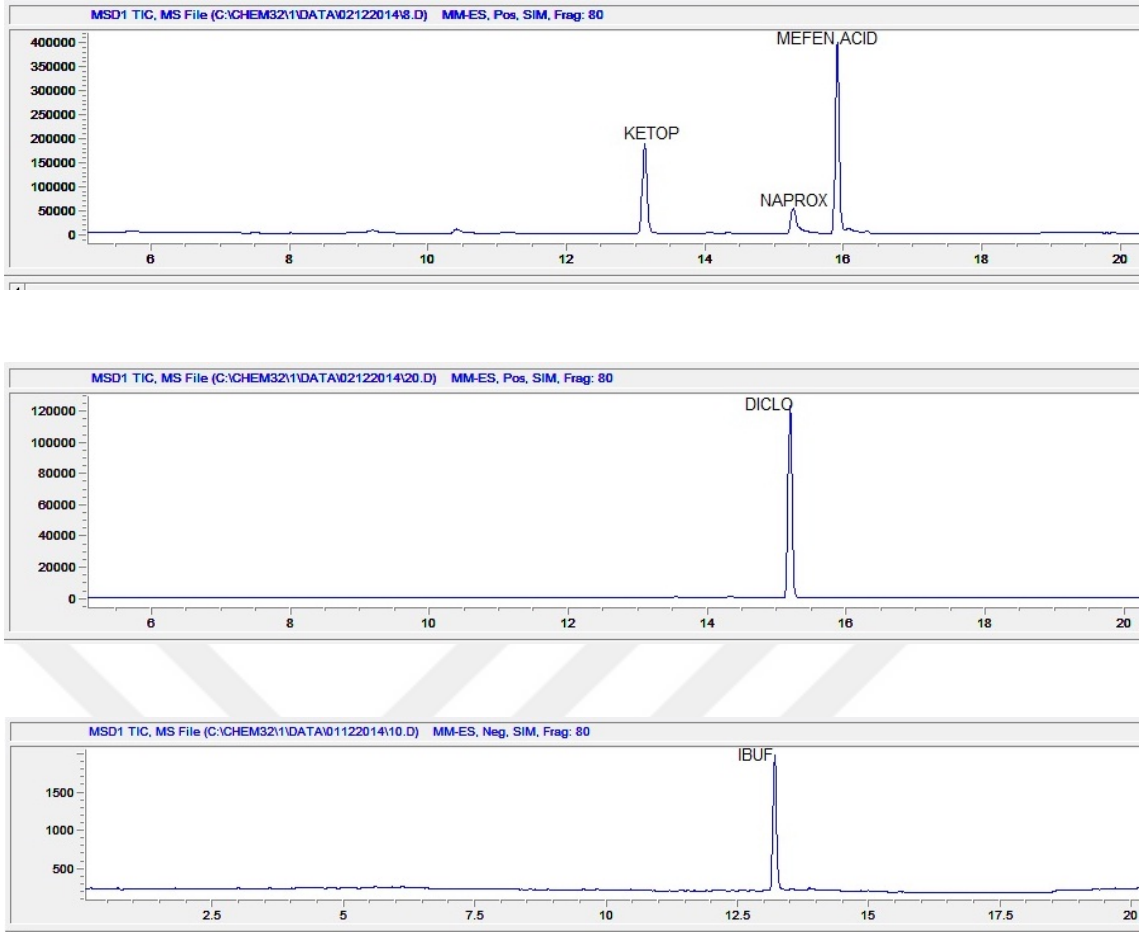
Pik no	Bileşik adı	m/z	RT
1	KETOP	255 $[M-H]^+$	13.115
2	IBUF	205 $[M-H]^-$	13.229
3	DICLO	296 $[M-H]^+$	15.186
4	NAPROX	185, 230 $[M-H]^+$	15.308
5	MEFEN. ACID	242, 228 $[M-H]^+$	15.927

Çizelge 4.2’de anti-enflamatuar bileşikleri için HPLC-MS sistemi ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirliğine ait sonuçlar verilmektedir. Anti-enflamatuar bileşikleri için LOD değerleri 0,134 μ g/L ile 1,136 ng/L aralığında değişirken LOQ değerleri ise 0,447 μ g/L ile 3,759 μ g/L aralığında değişmektedir. R^2 değerleri 0.9931 ile 1,0000 aralığında tespit edilmiştir. Tekrarlanabilirlik (RSD) değerleri %1.77 ve %4.12 (n=6) arasında değiştiği görülürken doğrusal cevap aralığı 0.0001-10 (ng/L) arasındadır.

Çizelge 4.2. Anti-enflamatuar bileşikleri için HPLC-MS sistemleri ile elde edilen LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, tekrarlanabilirlik değerleri

Pik No	Bileşik adı	LOD	LOQ	R^2	RSD (%)	Doğrusal cevap aralığı (ng/L)
1	KETOP	0.220	0.735	0.9999	4.12	0.001-10
2	IBUF	0.392	1.308	1.0000	3.50	0.001-10
3	DICLO	0.134	0.447	1.0000	1.95	0.001-10
4	NAPROX	1.127	3.759	0.9931	2.94	0.0001-10
5	MEFEN. ACID	1.136	3.787	0.9906	1.77	0.0001-10

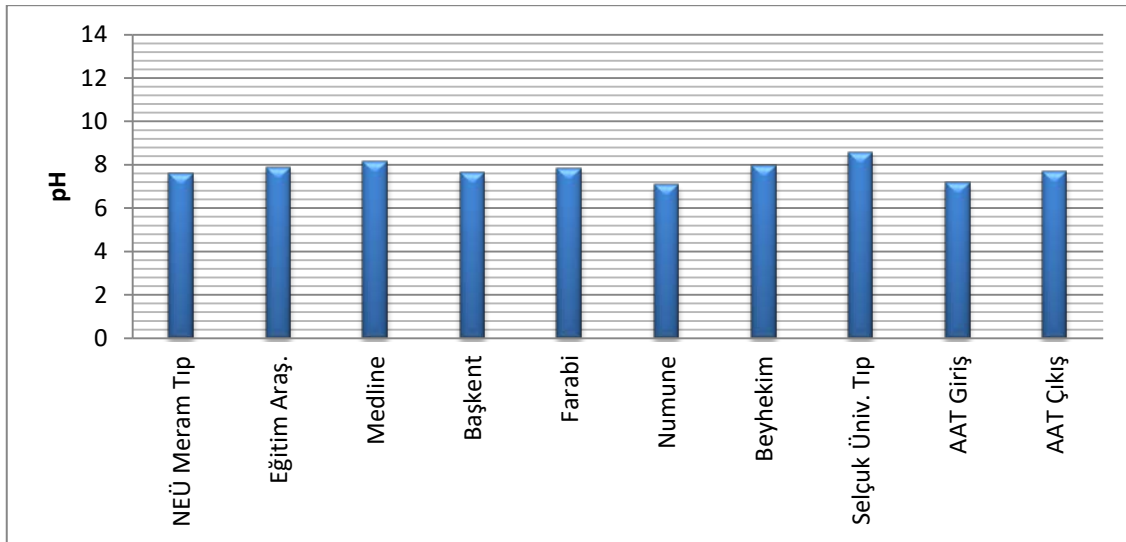
Şekil 4.1’de ise optimum HPLC-MS şartlarında anti-enflamatuar bileşikleri için standart kromatogramı yer almaktadır.



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

4.1. Atıksuların Fizikokimyasal Analiz Sonuçları

Çalışmada araştırılan 8 hastanenin atıksuları ve Konya kentsel atıksu arıtma tesisi girişi ve çıkışından alınan örneklerde tespit edilen pH değerleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Şekil 4.1 incelendiğinde hastane atıksularının pH değerleri 7,1-8,59 arasında değiştiği görülmektedir. AAT giriş atıksu pH’ı 7,2 iken AAT çıkış suyu pH’ı 7,7’dir.



Şekil 4.2. Atıksu örnekleri pH analiz sonuçları

Çizelge 4.3’de Konya Su ve Kanalizasyon İdaresi (KOSKİ) Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği Limit Değerleri, Çizelge 4.4’de ise Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Evsel Nitelikli Atık Suların Alıcı Ortama Deşarj Standartları verilmiştir. KOSKİ Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği’ne göre pH için belirlenen sınır değerler 6-10 arasındadır. Çalışmamızda tespit edilen hastane atıksularının pH değerleri KOSKİ tarafından belirlenen deşarj limit değerlerinin aralığında olduğu görülmektedir. Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliği’nde alıcı ortama deşarj standardı pH için 6-9 olarak verilmiştir. AAT çıkış suyu pH değeri bu aralıktadır.

Çizelge 4.3. Konya Su ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği Limit Değerleri

Parametreler	Atıksu Örneğinde İzin Verilebilir Maksimum Değer
Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ)	1000 mg/L
Askıda Katı Madde (AKM)	400 mg/L
Toplam Azot (N)	60 mg/L
Toplam Fosfor (P)	20 mg/L
Yağ ve gres	200 mg/L
Anyonik Yüzey Aktif Madde (Deterjan)	Biyolojik olarak parçalanması mümkün olmayan Yüzey aktif maddelerin deşarjı yasaktır.
Arsenik (As)	3 mg/L
Amtimon (Sb)	3 mg/L
Kalay (Sn)	5 mg/L
Bor (B)	3 mg/L
Kadmiyum (Cd)	2 mg/L
Toplam - Krom (Cr)	5 mg/L
Bakır (Cu)	2 mg/L
Kurşun (Pb)	3 mg/L
Nikel (Ni)	5 mg/L
Çinko (Zn)	10 mg/L
Civa (Hg)	0.2 mg/L
Gümüş (Ag)	5 mg/L
Toplam Siyanür (CN)	10 mg/L

Çizelge 4.3 (devamı). Konya Su ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği Limit Değerleri

Fenoller	10 mg/L
Toplam Sülfür (S)	2 mg/L
Sülfat (SO ₄)*	1700 mg/L
Sıcaklık #	40°C
pH **#	6-10
Serbest klor	5 mg/L
Balık Biyodenyi (ZSF)***	8

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

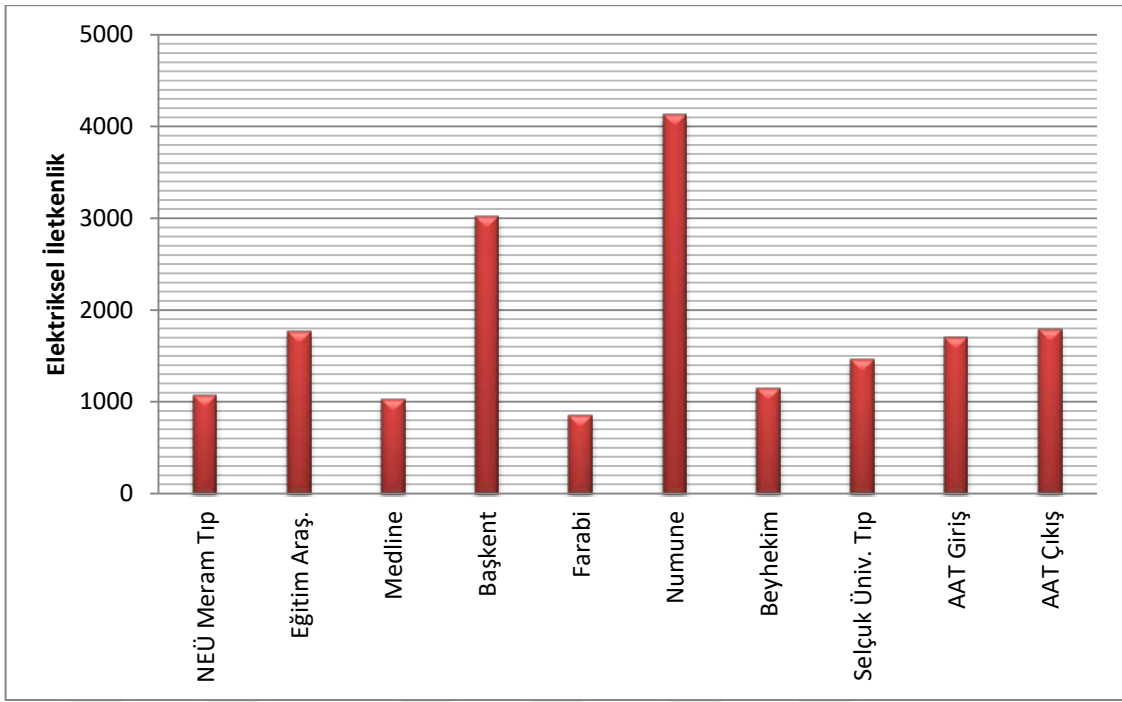
(**) Sınır değeri, aralık olarak tarif edilmiştir. Sıcaklık ve pH için verilen değerler kesin olarak uyulması gereken sınır değerler olup, KÖP uygulamasına girmemektedir.

(***) Denetlemlerde Balık Biyodenyi (ZSF) parametresine İdare tarafından gerekli görölmesi durumunda bakılır.

Çizelge 4.4. SKKY Tablo 21.4: Sektör: Evsel Nitelikli Atıksular (Sınıf 4: Kirlilik Yükü Ham BOİ Olarak 6000 kg/gün'den büyük, Nüfus > 100000)

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

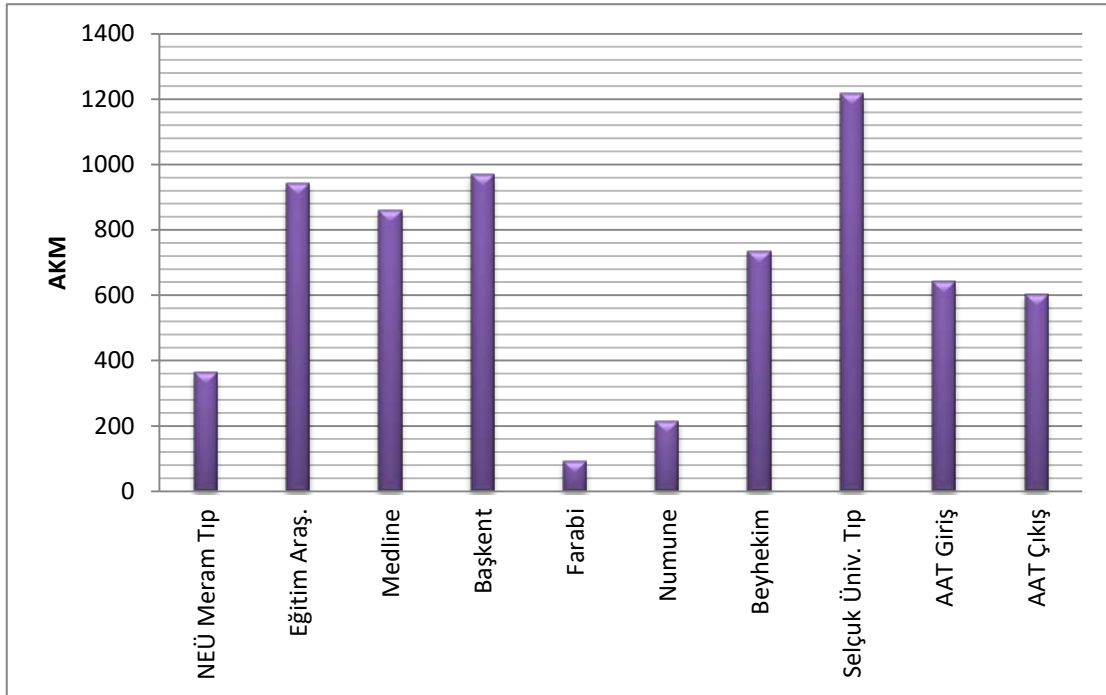
Şekil 4.3'de hastanelerden ve Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkışından alınan örneklerde tespit edilen elektriksel iletkenlik değerleri verilmiştir. Şekil 4.3 incelendiğinde hastane atıksularından alınan örneklerin elektriksel iletkenlik değerlerinin 851-3020 µS/cm arasında değiştii görölmektedir. Hastane atıksularının içersinde en yüksek elektriksel iletkenlik değerinin Numune Hastanesi'nde tespit edildiği görölmektedir Arıtma tesisi giriş ve çıkış atıksularının elektriksel iletkenlik değerleri sırasıyla 1706 µS/cm ve 1794 µS/cm olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.3. Atıksu örneklerielektriksel iletkenlik analiz sonuçları (µS/cm)

Şekil 4.4’de atıksu örneklerinin AKM analiz sonuçları verilmektedir. Hastane atıksularının AKM değerleri 92-1218 mg/L arasında değişmektedir. En yüksek AKM değeri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde tespit edilmiştir. Hastanelerin AKM değerlerinin oldukça değişken sonuçlara sahip oldukları görülmektedir. KOSKİ Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği’ne göre AKM için olması gereken sınır değer 400 mg/L’dir. Kış örneklemesinde 8 hastaneden Necmettin Erbakan Tıp Fakültesi, Farabi ve Numune hastanelerinde bu deşarj limitleri uygunluk gösterirken diğer 5 tanesinde KOSKİ tarafından belirlenen deşarj limit değerininin aşıldığı belirlenmiştir.

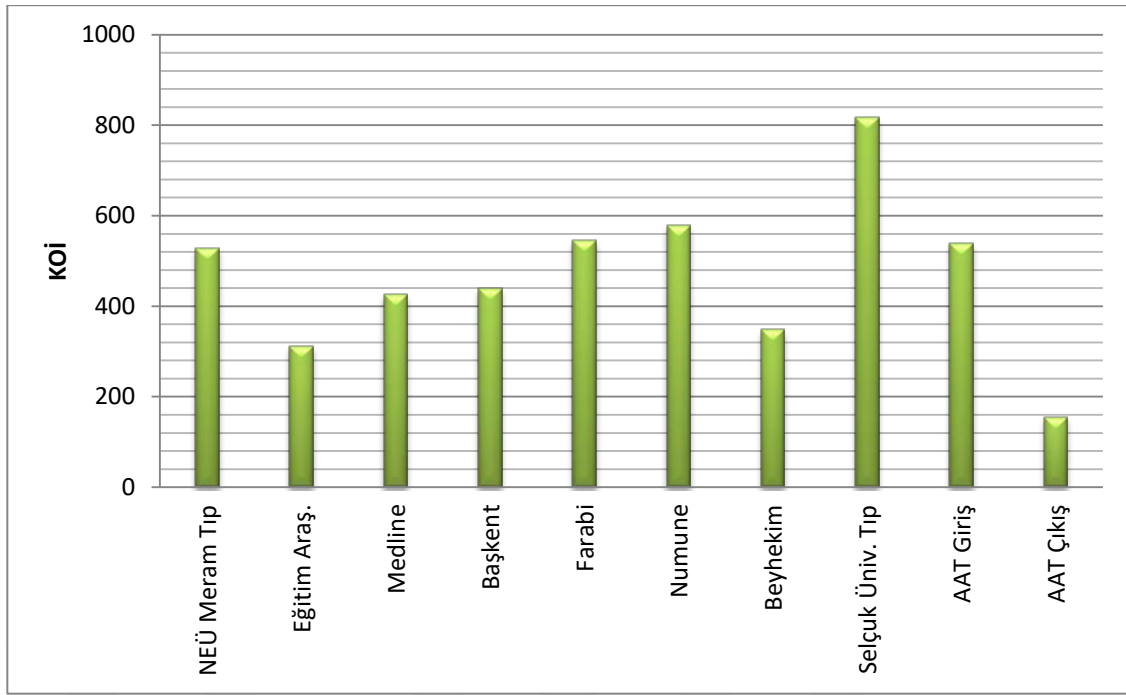
AAT giriş atıksuyunun AKM değeri 644 mg/L iken AAT çıkış atıksuyunun AKM değeri 602 mg/L olarak tespit edilmiştir. Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Evsel Nitelikli Atık Suların Alıcı Ortama Deşarj Standartları’na göre AKM için belirtilen 24 saatlik kompozit numune için olması gereken değer 25 mg/L’dir. AAT tesisi çıkış suyunun kış örnekleme için standart değerleri aştığı görülmektedir.



Şekil 4.4. Atıksu örnekleri AKM analiz sonuçları (mg/L)

Şekil 4.5’de atıksu örneklerinin KOİ analiz sonuçları verilmiştir. Şekil incelendiğinde, hastane atıksularından alınan örneklemeleri KOİ değerleri'nin 313 ile 818 mg/L arasında değiştiği tespit edilmiştir. Konya Su ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği'ne göre KOİ değerinin olması gereken sınır değerini (1000 mg/L) sağladığı belirlenmiştir.

AAT giriş atıksuyunun KOİ değeri 539 mg/L olarak belirlenirken AAT çıkış atıksuyunun KOİ değeri 156 mg/L olarak belirlenmiştir. Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği Evsel Nitelikli Atık Suların Alıcı Ortama Deşarj Standartları'na göre KOİ için belirtilen 24 saatlik kompozit numune için 90 mg/L'dir. AAT tesisi çıkış suyunun alıcı ortam deşarj standartlarını sağlamadığı belirlenmiştir.



Şekil 4.5. Atıksu örnekleri KOİ analiz sonuçları (mg/L)

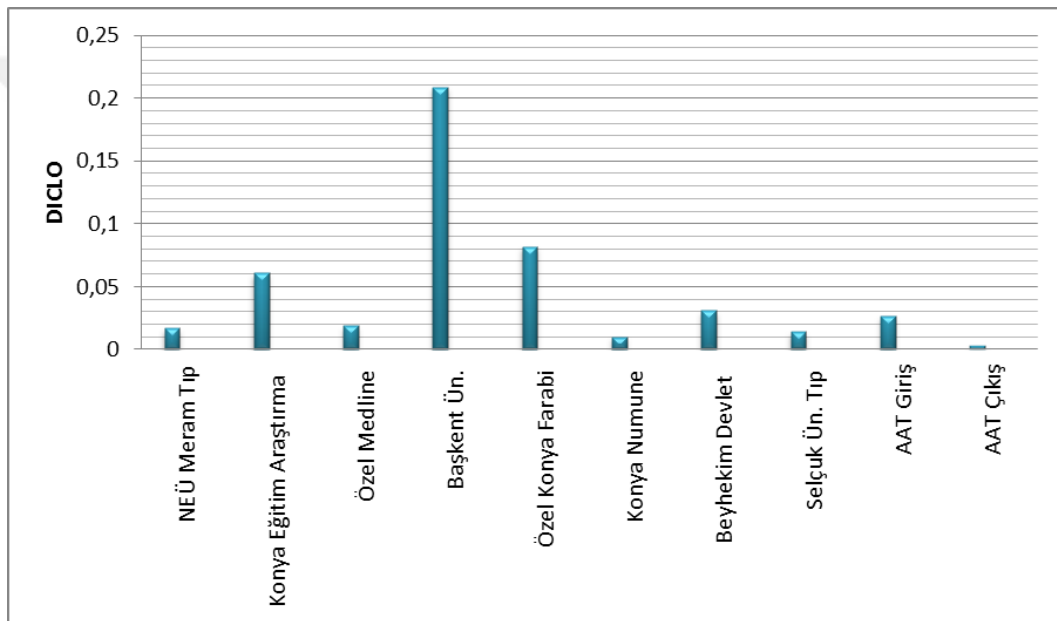
Hastane atıksuları ile kentsel atıksuların fiziko-kimyasal parametrelerinin belirlendiği çalışmaların yer aldığı literatür bilgileri Çizelge 4.5'te verilmektedir. pH açısından hastane atıksuyu ve kentsel atıksuyun çok farklılık göstermediği görülmektedir. Hastane atıksuyu, arıtma tesisi giriş ve çıkış atıksuyunda tespit edilen pH değerleri literatürde tespit edilen değerlerden çok farklılık göstermemektedir. Hastane atıksularının elektriksel iletkenlik değerlerinin arıtma tesisi giriş ve çıkış suyundan daha yüksek olduğu, ancak seyrelme etkisi ile literatür değerlerine yakın değerleri yakaladığı görülmüştür. AKM ve KOİ değerlerinin de genellikle hastane atıksularında kentsel atıksulardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Benzer tespit bizim sonuçlarımız için de geçerlidir. Hastane atıksularında elde edilen farklı AKM ve KOİ sonuçlarının; hastanenin kapasitesi, içerdiği tedavi grupları gibi farklılıklar sonucu oluştuğu düşünülebilir.

Çizelge 4.5. Hastane atıksuyu ve kentsel atıksuların fiziko-kimyasal özellikleri

Parametre	Hastane Atıksuyu	Kentsel Atıksu	Kaynak
pH	7.4-8.7		Suarez ve ark., 2009
	8.1-8.33		Cruz-Morató ve ark., 2014
	6.31-7.62		Altın ve ark., 1999
	8.1±0.74		Arslan ve ark., 2014
	6.1-7.9		Aydın ve Sarı, 2002
	6.3-7.7		Gültekin ve ark., 2005
	7.8±0.10	AAT giriş:7.36±0.10 AAT çıkış:7.55±0.15 6.8-7.7	Kosma ve ark., 2010 Orhon ve ark., 1997
	7.1-8.59	AAT giriş: 7.2 AAT çıkış: 7.7	Bu çalışma
Elektiriksel iletkenlik (µS/cm)	1194-1455		Cruz-Morató ve ark., 2014
	851-3020	AAT giriş: 1706 AAT çıkış: 1794	Bu çalışma
AKM (mg/L)	225	300	Gautam ve ark., 2007
	160	60	Verlicchhi ve ark., 2010
	67-339		Suarez ve ark., 2009
	6.08-11.15		Cruz-Morató ve ark., 2014
	49-190		Altın ve ark., 1999
	228±65		Arslan ve ark., 2014
	27-2740		Aydın ve Sarı, 2002
	71-496		Gültekin ve ark., 2005
	1023±560	AAT giriş:2364±779 AAT çıkış:8±2	Kosma ve ark., 2010
		85-930	Orhon ve ark., 1997
		54-1188	
		19-923	
		18-840	Erdoğan, 2004
		65-380	
		75-836	
	AAT giriş: 644 AAT çıkış: 602	Bu çalışma	
KOİ (mg/L)	855	500	Gautam ve ark., 2007
	500	170	Verlicchhi ve ark., 2010
	375-2464		Suarez ve ark., 2009
	357-490		Cruz-Morató ve ark., 2014
	188-535		Altın ve ark., 1999
	807±325		Arslan ve ark., 2014
	161-1923		Aydın ve Sarı, 2002
	317-1786		Gültekin ve ark., 2005
	414±253	AAT giriş:2441±883 AAT çıkış:17±6	Kosma ve ark., 2010
		160-1480	Orhon ve ark., 1997
		79-1154	
		100-1198	
		35-704	Erdoğan, 2004
		109-528	
		184-976	
	AAT giriş: 539 AAT çıkış: 136	Bu çalışma	

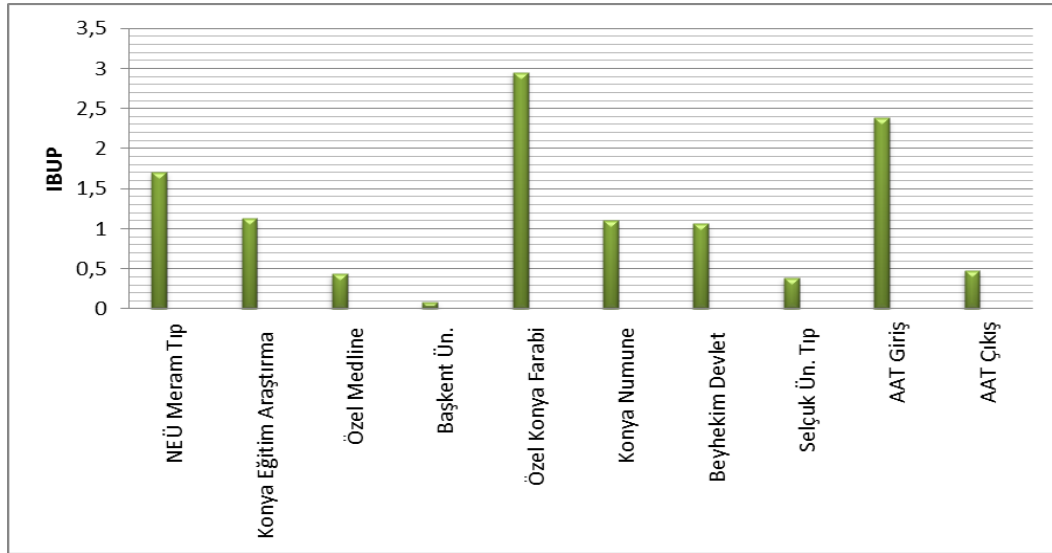
4.2. Atıksularda Tespit Edilen Anti-enflamatuarlar

Şekil 4.6’da hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış sularında tespit edilen DICLO konsantrasyonları verilmiştir. Hastane atıksularında DICLO konsantrasyonları 0,001 µg/L ile 0,209 µg/L arasında değişmektedir. En yüksek DICLO konsantrasyon hastaneler içerisinde Başkent Üniversitesi Hastanesi’nde tespit edilmiştir. AAT giriş atıksuyunda DICLO konsantrasyonu 0,027 µg/L iken çıkış suyunda 0,003 µg/L olarak tespit edilmiş olup, arıtma tesisinde yaklaşık %89 giderim gerçekleşmiştir.



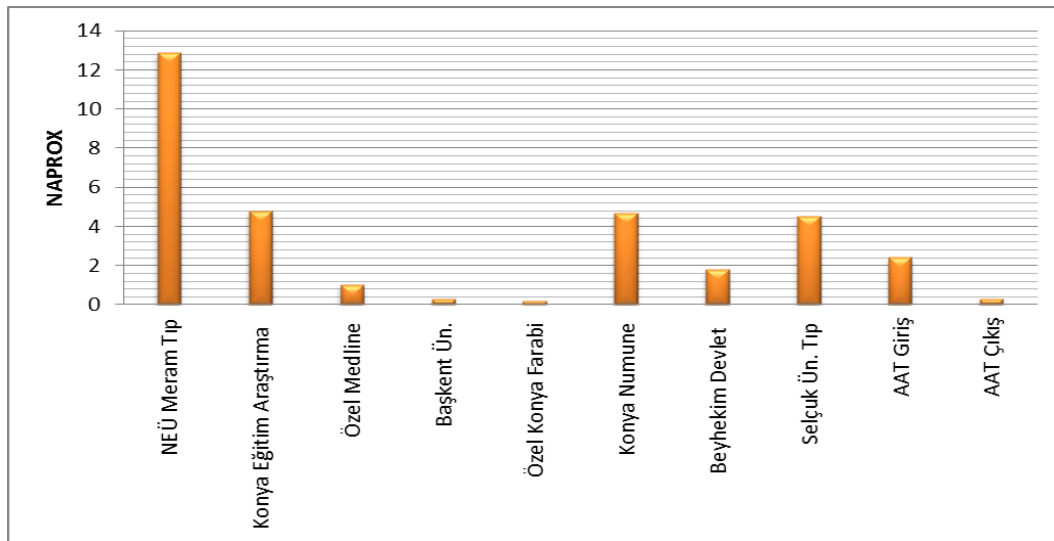
Şekil 4.6. Atıksu örneklerinde tespit edilen DICLO bileşiği konsantrasyonları (µg/L)

Şekil 4.7’de hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış sularında tespit edilen IBUP konsantrasyonları verilmiştir. Diğer numune noktalarına kıyasla IBUP bileşiği 2,95 µg/L ile en yüksek konsantrasyonda Farabi Hastanesi’nde, en düşük değerde ise 0,082 µg/L ile Başkent Üniversitesi Hastanesi’nde belirlenmiştir. AAT giriş suyunda 2,38µg/L olarak tespit edilirken, AAT çıkış atıksuyunda 0,483 µg/L olarak tespit edilen IBUP bileşiğinin Konya kentsel atıksu arıtma tesisinde yaklaşık %80 oranında giderildiği belirlenmiştir.



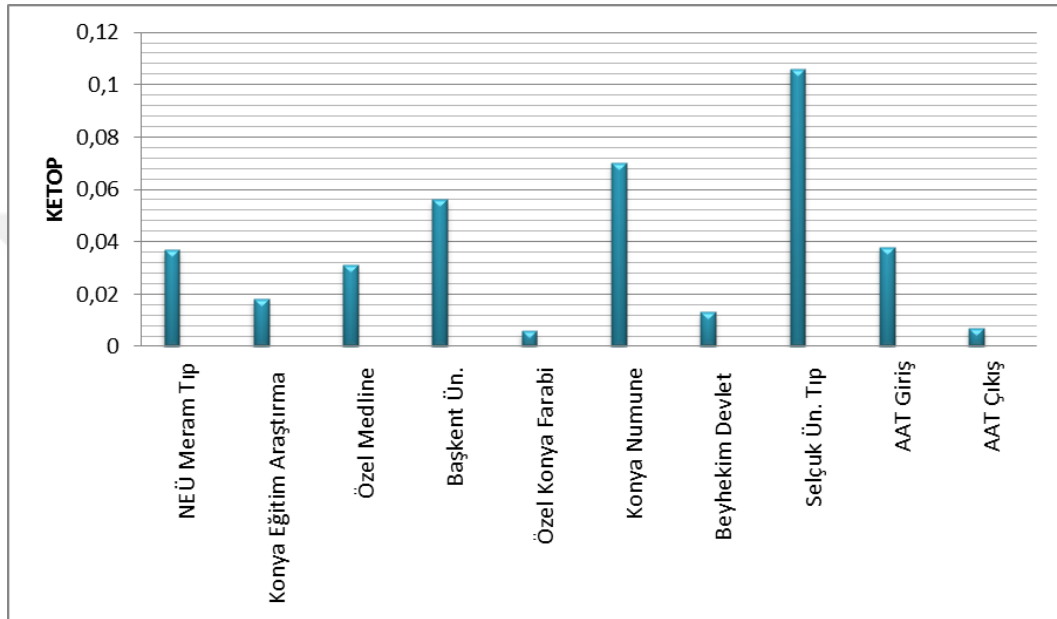
Şekil 4.7. Atıksu örneklerinde tespit edilen IBUP bileşiği konsantrasyonları (µg/L)

Şekil 4.8’de hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış sularında tespit edilen NAPROX konsantrasyonları verilmiştir. Hastane atıksularında NAPROX değerleri en yüksek 12,9 µg/L olarak NEÜ Meram Tıp Fakültesi’nde belirlenirken 4,8 µg/L Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde, 4,69µg/L Konya Numune Hastanesi’nde, 4,5 µg/L Selçuk Ün. Tıp Fakültesi Hastanesi’nde tespit edilmiştir. AAT giriş suyunda 2,4 µg/L değerinde bulunurken AAT çıkış suyunda ise 0,48 µg/L olarak tespit edilmiştir. NAPROX bileşiği de arıtma tesisinde yaklaşık %88 oranında giderilmiştir.



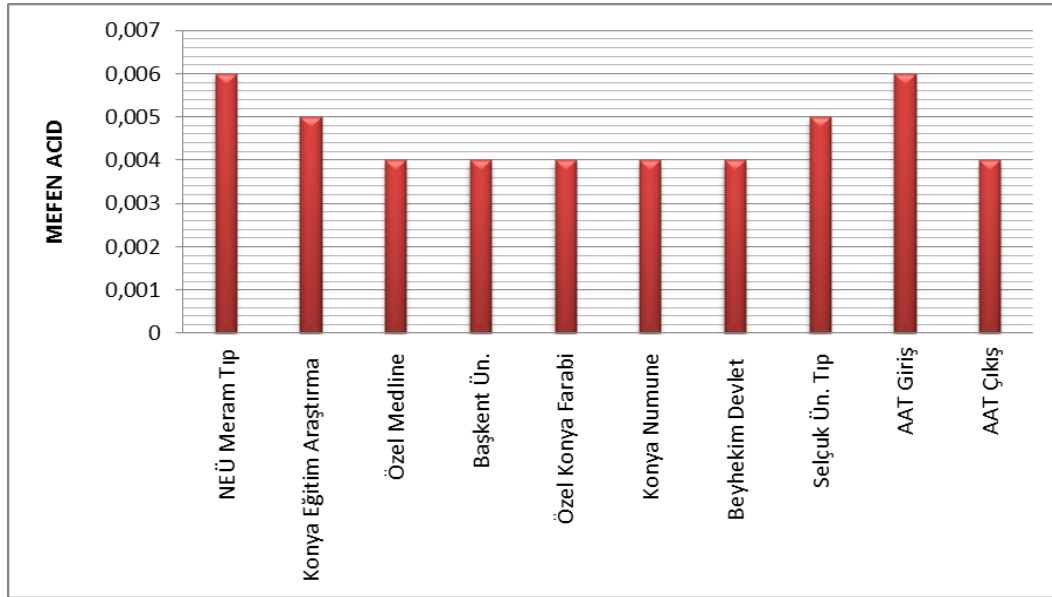
Şekil 4.8. Atıksu örneklerinde tespit edilen NAPROX bileşiği konsantrasyonları (µg/L)

Şekil 4.9’da hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış sularında tespit edilen KETOP konsantrasyonları verilmiştir. Hastane atıksularında KETOP bileşiğinin en yüksek konsantrasyonu 0,106 µg/L ile Selçuk Ün. Tıp Fakültesi Hastanesi’nde tespit edilmiştir. AAT giriş suyunda 0,038 µg/L olarak tespit edilirken AAT çıkış suyunda 0,007 µg/L olarak bulunmuştur. KETOP bileşiğinin arıtma tesisindeki giderim oranı yaklaşık %82’dir.



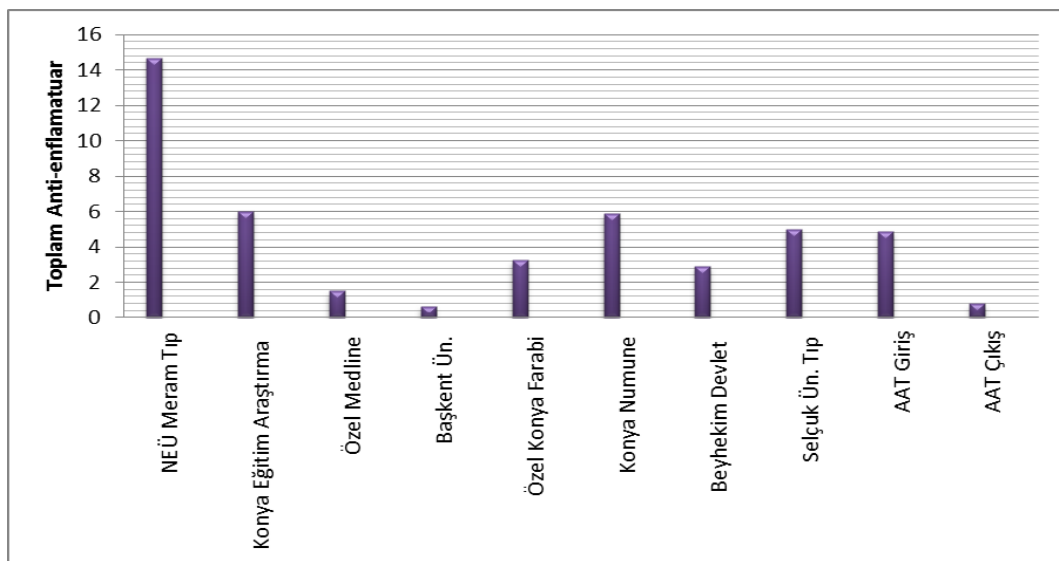
Şekil 4.9. Atıksu örneklerinde tespit edilen KETOP bileşiği konsantrasyonları (µg/L)

Şekil 4.10’da hastane atıksularında ve kentsel atıksu arıtma tesisi giriş-çıkış sularında tespit edilen MEFEN ACID konsantrasyonları verilmiştir. Anti-enflamatuvar bileşiklerden MEFEN ACID 0,004 g/L ile 0,006 µg/L arasında birbirine yakın değerlerde tespit edilmiştir. MEFEN ACID konsantrasyonu AAT giriş suyunda 0,006 µg/L, çıkış suyunda ise 0,002 µg/L olarak tespit edilmiştir. MEFEN ACID bileşiğinin Konya kentsel atıksu arıtma tesisindeki giderim oranı yaklaşık %33’dür.



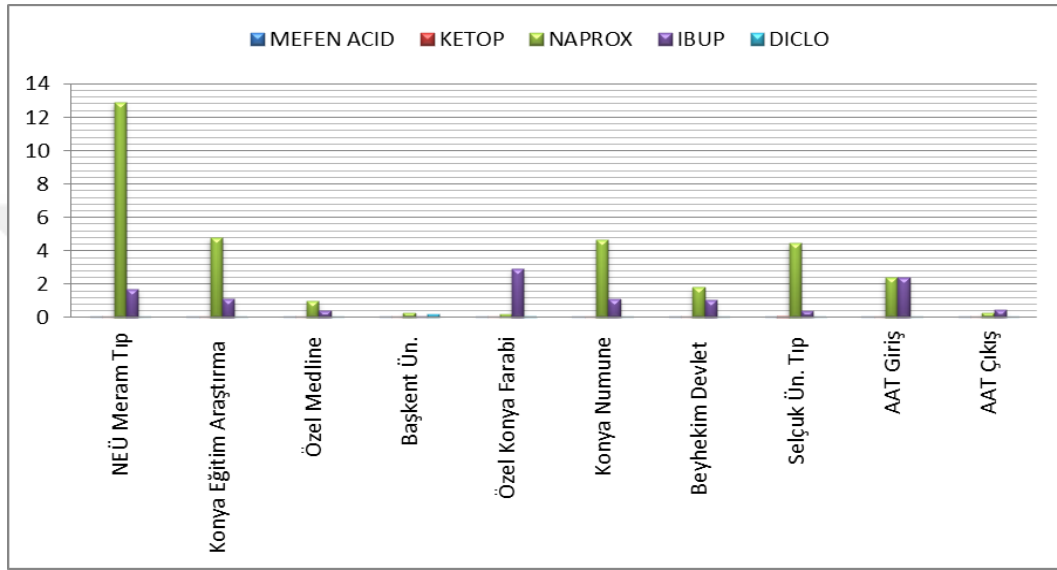
Şekil 4.10. Atıksu örneklerinde tespit edilen MEFEN ACID bileşiği konsantrasyonları (µg/L)

Şekil 4.11 incelendiğinde hastane kaynaklı atıksularda en yüksek toplam anti-enflamatuar konsantrasyonu 14,67 µg/L ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tespit edilmiştir. Bu hastaneyi birbirine yakın konsantrasyonlarla Eğitim Araştırma Hastanesi ve Numune Hastanesi takip etmektedir. Başkent Hastanesi'nde toplam anti-enflamatuar konsantrasyonunun oldukça düşük miktarda tespit edilmiştir. AAT girişinde toplam anti-enflamatuar konsantrasyonu 4,871 µg/L iken AAT çıkışında bu değer 0,799 µg/L olarak belirlenmiştir. Arıtma tesisinde toplam farmasötikler açısından yaklaşık olarak %84'lük bir giderim olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.11. Atıksu örneklerinin toplam anti-enflamatuar konsantrasyonları (µg/L)

Şekil 4.12 incelendiğinde hastane atıksuları numune alma noktalarında NAPROX bileşiğinin Farabi Hastanesi dışında diğer bileşiklere kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği görülürken IBUP bileşiği onu takip etmektedir. AAT giriş ve AAT çıkış atıksularında da belirgin olarak NAPROX ve IBUP bileşikleri daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilirken diğer bileşikler birbirlerine yakın değerlerde bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında MEFEN ACID tüm numune noktalarında diğer bileşiklere kıyasla en düşük konsantrasyonda belirlenen bileşik olmuştur.



Şekil 4.12. Atıksu örneklerinde tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonları (µg/L)

Literatürde hastane atıksularında tespiti yapılan anti-enflamatuarlarla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları Çizelge 4.6'da verilmektedir. Yaptığımız çalışmanın sonuçları ile literatür çalışmalarının sonuçlarını kıyaslayacak olursak uyumlu sonuçların elde edildiği görülmektedir.

Çizelge 4.6. Literatürde hastane atıksularında tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonları

Bileşik	Hastane atıksuyunda tespit edilen konsantrasyon(µg/L)	Kaynak
DICLO	0,200-15 0,833 0,328 1,4	Boillot, 2008 Kovalova ve ark.,2012 Lin ve ark.,2009 Gomez ve ark.,2006
IBUP	19,77 1,965-7,728 10,80-74,70	Gomez ve ark.,2006 Santos ve ark.,2013 Suarez ve ark.,2009
NAPROX	3,90-18,10 5,60	Suarez ve ark.,2009 Kovalova ve ark.,2012
KETOP	1,70-17,40 0,099-1,107	Mullot ve ark.,2010 Santos ve ark.,2013
MEFEN. ACID	0,10-0,50	Verlicchi ve ark., 2012

Literatürde atıksu arıtma tesisi giriş-çıkışında tespiti yapılan anti-enflamatuarlarla ilgili yapılan çalışmaların sonuçları Çizelge 4.7’de verilmektedir. Yaptığımız çalışmanın sonuçları literatür sonuçlarıyla kıyaslandığında NAPROX ve KETOP bileşikleri AAT girişinde oldukça yüksek değerlerde tespit edilirken, diğer bileşikler literatür sonuçlarıyla benzer sonuçlara sahiptir.

Çizelge 4.7. Literatürde Atıksu Arıtma Tesisi giriş veya çıkışında tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonları($\mu\text{g/L}$)

Bileşik	AAT Giriş	AAT Çıkış	Kaynak
DICLO	2,330 ^a	0,000743– <0,002478 ^b	^a Quintana ve ark., 2004 ^b Lacey ve ark., 2008
	<dl	0,250-5,450	Andreozzi ve ark., 2003
	1,400-3,500 ^a	0,100-0,700 ^b	^a Sirbu ve ark., 2006 ^b Öllers ve ark., 2001
		0,4215	López-Serna ve ark., 2010
IBUP	<dl	0,100-1,500	Andreozzi ve ark., 2003
	<dl	0,061-0,115	Moldovan, 2006
	5,533		Zwieger ve Fimmell, 2000
NAPROX	0,732	0,262	Quintana ve ark., 2004
	<dl ^a	0,100-3,500 ^b	^a Boyd ve ark., 2003 ^b Öllers ve ark., 2001
KETOP	0,321	<dl-0,200	Quintana ve ark., 2004
	<dl	0,141-0,1620	Öllers ve ark., 2001
MEFEN. ACID	0,140-3,200	0,090-2,400	Miège ve ark., 2009
	<dl	0,540-1,050	Lacey ve ark., 2008

4.3. Hastanelerin Atıksuya Anti-enflamatuar Katkısı

Hastane kaynaklı atıksuların içeriğinde bulunan anti-enflamatuarların Kentsel Atıksu Arıtma Tesisine belli miktarlarda katkısı bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu katkılar hesaplanıp bazı değerlendirmelerde bulunulmuştur.

Her bir hastane için atıksu debisi hesabı aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

$$\text{Atıksu debisi} = 1000 \text{ L /gün.yatak} \times \text{hastanenin yatak sayısı} \times (1\text{m}^3/1000 \text{ L})$$

Her bir hastane için hesaplanan debi değeri ile o hastanede tespit ettiğimiz toplam anti-enflamatuar konsantrasyonunun çarpılması sonucu hastaneden atıksu arıtma tesisine gelen anti-enflamatuar miktarları hesaplanmıştır.

Hastaneden gelen miktar=Hastane Debisi×Hastanede tespit edilen Anti-enf. kons.

AAT giriş debisi ile AAT giriş atıksuyunda tespit edilen anti-enflamatuar konsantrasyonunun çarpılmasıyla atıksu arıtma tesisine gelen günlük anti-enflamatuar miktarları hesaplanmıştır.

AAT girişte tespit edilen Anti-enf. Yüğü(kg/gün) = AAT debisi× giriş atıksuyunda tespit edilen Anti-enf. kons

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

AAT girişte tespit edilen Anti-enflamatuar Yüğü= 159800m³/gün*4,871µg/L*(1000L/1 m³)*(1 kg/10⁹µg)= 0,778kg/gün

Her bir hastaneden kaynaklanan günlük anti-enflamatuar yük miktarının, atıksu arıtma tesisine gelen toplam anti-enflamatuar yüküne yüzde olarak katkısı aşağıdaki eşitlikten faydalanılarak hesaplanmıştır.

$$\%Katkı = (Hastane Anti-enf. Yüğü \times 100)/AAT giriş Anti-enf. yüğü = \% Katkı$$

Çizelge 4.8. Çalışmada incelenen hastanelerin, Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi'ne katkısı

No	Hastane	Yatak Sayısı	Debi (m ³ /gün)	Top. Anti-enf. Kons. (µg/L)	Hastanelerin Anti-enf. Yüğü (kg/gün)	Hastanelerin AAT'ye % Katkısı
1	NEÜ Meram Tıp	1155	1155	14,670	0,0169	2,178
2	Konya Eğitim Araştırma	1182	1182	6,014	0,0071	0,914
3	Medline	91	91	1,517	0,0001	0,018
4	Başkent	194	194	0,650	0,0001	0,016
5	Farabi	106	106	3,247	0,0003	0,044
6	Numune	410	410	5,874	0,0024	0,310
7	Beyhekim	355	355	2,908	0,0010	0,133
8	Selçuk Ün. Tıp	869	869	5,013	0,0044	0,560
Toplam						4,17

Çizelge 4.8 incelendiğinde atıksu arıtma tesisine en yüksek katkı %2,178 ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tespit edilirken onu, %0,917 ile Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, %0,56 ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi takip etmektedir. Diğer 5 üniversitenin katkısının oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Konya da faaliyet gösteren 8 büyük hastanenin kış döneminde gerçekleştirilen analizler ile toplam anti-enflamatuarın yüke olan katkısı %4,17 olarak tespit edilmiştir. Bu durum gösteriyor ki; geriye kalan yaklaşık %96'lık anti-enflamatuar yükü hastaneler dışında yani evde kullanımlar sonucunda evsel atıksular ile birlikte arıtma tesisine taşınmaktadır.

Literatürde hastane atıksularındaki anti-enflamatuarların atıksu arıtma tesisine olan katkılarıyla bulgularımızı karşılaştıracak oldukça az veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, mevcut olan az miktardaki veri aşağıdaki Çizelge 4.9'da verilmiştir. Genel olarak bakıldığında literatür çalışmalarındaki sonuçların bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara kıyasla çok daha yüksek seviyelerde olduğu söylenebilir.

Çizelge 4.9. Literatür çalışmalarında incelenen hastanelerin, atıksu arıtma tesisi'ne olan katkıları (%)

Bileşik	AAT'neKatkısı (%)	Kaynak
DICLO	1,6	Thomas ve ark., 2007.
	2,1	Verlicchi ve ark., 2012
	10	Heberer and Feldmann, 2005
	1	Ort ve ark.,2010
	7-9	Beier ve ark.,2011
IBUP	4	Andreozzi ve ark.,2003
	0,7	Thomas ve ark., 2007
	4,6	Ort ve ark., 2010
	3-7	Beier ve ark., 2011
NAPROX	3,9	Verlicchi ve ark., 2012
	2,3	Ort ve ark., 2010
KETOP	14	Verlicchi ve ark., 2012
	0,53	Langford veThomas 2009
MEFEN. ACID	1,8	Verlicchi ve ark., 2012

4.4. Çevresel Risk Değerlendirmesi

Alıcı su ortamının flora ve faunası farmasötik gibi atık su bileşenlerinin toksik etkilerine karşı oldukça savunmasız durumdadır. Bu nedenle, atık sulardaki farmasötiklerin sebep olduğu ekolojik riskleri ölçülen çevresel konsantrasyonlarında değerlendirmek gerekmektedir. Avrupa İlaç Ürünlerinin Değerlendirilmesi Ajansı'na (EMA 2012) göre, her bir farmasötüğün potansiyel riski, maksimum ölçülmüş çevresel konsantrasyon (MEC) ile belirli bir test organizması için tahmin edilen etkisiz konsantrasyon (PNEC) arasındaki oran hesaplanarak risk oranı (RQ) değerlendirilir (Singh ve ark.,2014).

$$RQ = MEC/PNEC$$

$RQ < 0,1$ ise su ortamı için düşük risk,

$0,1 \leq RQ \leq 1$ ise su ortamı için orta risk,

$RQ > 1$ isesü ortamı için yüksek riski belirtir.

Farmasötiklerin ekotoksitesitesi üzerine kamusal alanda deneysel verilerin eksikliği (özellikle de kronik etki) nedeniyle PNEC'in tahmini ve dolayısıyla tehlike veya risk değerlendirilmesi gerçekleştirmek zor hatta imkansızdır.

Çalışmamızda atıksu arıtma tesisi çıkış atıksularında anti-enflamatuarların ölçülen konsantrasyon değerleri ile tahmin edilen hiçbir etkisi olmayan (PNEC) etkisi arasındaki oran değerlendirilerek potansiyel çevresel risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.10'da gösterilmiştir. Çalışmada alg, daphnia ve balık test organizmaları kullanılmıştır. IBUP ve NAPROX bileşiklerinin balık test organizması için su ortamında orta risk ($0,1 \leq RQ \leq 1$) olarak değerlendirilebilirken, diğer bileşik ve

test organizmaları içinse düşük risk ($RQ < 0,1$) olarak değerlendirilebileceği görülmektedir. Ancak bu değerlendirmenin sınırlı sayıda çalışma noktası ve sayılı bileşiklerin tek tek ele alınması ile yapıldığı göz önünde bulundurulursa kesin olarak bir yargıya varmak doğru olmayabilir. İncelediğimiz bileşiklerin çoğunluğunda ekotoksosite verileri bulunurken literatürde MEFEN ACID bileşiğinin balık için bir PNEC değeri bulunmamaktadır.

Çizelge 4.10.Çalışmada incelenen bileşiklerin çevresel risk oranları

Bileşik	PNEC ($\mu\text{g/L}$)	MEC ($\mu\text{g/L}$) (AAT çıkışı)	Test organizması	RQ ($\mu\text{g/L}$) (MEC/PNEC)	PNEC değerinin alındığı kaynak
DICLO	9,7	0,003	balık	0,0003	Sanderson ve ark., 2003
	3,3		alg	0,0009	Escher ve ark., 2011
	138,74		daphnia	0,00002	Jones ve ark., 2002
IBUP	1,65	0,483	balık	0,292	Sanderson ve ark.,(2003)
	6,6		alg	0,073	Escher ve ark., 2011
	9,06		daphnia	0,0533	Stuer-Lauridsenve ark., 2000
NAPROX	2,62	0,302	balık	0,1152	Sanderson ve ark.,(2003)
	44,4		alg	0,0068	Minguez ve ark., 2016
	128		daphnia	0,0023	Webb
KETOP	164	0,007	alg	0,00004	ECOSAR
	32,93		daphnia	0,00021	Minguez ve ark., 2016
	15,6		balık	0,00044	Sanderson ve ark.,(2003)
MEFEN. ACID	EC50	0,004	daphania	0,0093	Jones ve ark.,(2002)
	ECOSAR=0,43 0,79		alg	0,005	Escher ve ark., 2011

Açık literatürde veya veritabanlarında, farmasötiklerin %1'den azı için veriler mevcuttur ve sadece az sayıda yeni farmasötik için ekotoksikolojik testler kullanılarak risk değerlendirmesi yapılmıştır. Bu veriler, farmasötiklerin akut toksisitesi için konsantrasyon ilavesinin varsayılabilirliğini, yani her bir farmasötik bileşimin konsantrasyonunun kombinasyon etkileri için eklenmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Ancak literatürde yapılmış çalışmalar çok büyük çoğunlukla farmasötik bileşikleri tek tek ele alarak yapılmıştır.

Çalışmamızda araştırılan anti-enflamatuar bileşiklerle ilgili literatürde yapılmış olan çevresel risk değerlendirme sonuçları Çizelge 4.11'de verilmiştir. Literatür taramalarında en çok kullanılan test organizmalarının daphnia ve algler olduğu görülürken bir dizi başka organizma ile de bu testler gerçekleştirilmiştir. Ancak genel olarak balıklar için akut toksisite hakkında çok şey bilinmemektedir.

Çizelge 4.11. Litertürde yapılan risk değerlendirme çalışmaları

Bileşik	MEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	Test organizması	RQ (µg/L) (MEC/PNEC)	Kaynak
DICLO	73	3,31	alg	22,1	Escher ve ark., 2011
	0,0012	ECOSAR=532 ECOSAR=5057 ECOSAR=2911	balık daphnia alg	0,0000023 0,00000024 0,00000041	Sanderson ve ark., 2003
	26,3	6,62	alg	3,97	Escher ve ark., 2011
IBUP	4,96	9,06	daphnia	0,55	Jones ve ark., 2002
	1,37	4,01 102 0,042	alg daphnia balık	0,342 0,013 0,033	Pereira ve ark., 2015
	1,07	128	daphnia	0,01	Jones ve ark., 2002
KETOP	0,00012	ECOSAR=32 ECOSAR=248 ECOSAR=164	balık daphnia alg	0,0038 0,0048 0,0073	Sanderson ve ark., 2003
	5,38	0,79	alg	6,81	Escher ve ark., 2011
	0,44	ECOSAR=0,428	daphnia	1,03	Jones ve ark., 2002

Literatür çalışmaları incelendiğinde Escher ve ark., (2011) çevresel risk değerlendirmesi için alg test organizmasıyla yaptıkları çalışmada DICLO, IBUP ve MEFEN ACID bileşiklerini su ortamı için oldukça yüksek riskli olarak bulmuşlardır. Jones ve ark., (2002) çevresel risk değerlendirmesi için daphnia ile yaptıkları çalışmada MEFEN ACID bileşiğini su ortamı için yüksek riskli olarak belirlerken IBUP bileşiğini de orta riskli olarak tespit etmişlerdir. Pereira ve ark., (2015) alg test organizması ile yapılan çalışmaya göre IBUP bileşiğini su ortamı için orta risk seviyesinde olduğunu belirlerken diğer literatür çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Hastane atıksularının genellikle kentsel atık sularla aynı kirletici niteliğe sahip olduğu düşünülmekte ve dolayısıyla içerdikleri maddelerin potansiyel olarak zararlı olmasına dikkat edilmeksizin aynı atıksu arıtma tesisinde birlikte arıtılmaktadır. Literatürde de bu konu hakkında nasıl bir yol izleneceğiyle ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Günümüzde sucul ekosisteme karışan atıkların başlıca kaynaklarını ev, hastane, veterinerlik uygulamaları ve bakım tesislerinden atık su arıtma tesislerine deşarj edilen atıksular oluşturmaktadır. Ayrıca bu kaynaklardan, kullanılmayan ilaçların çöp olarak imhası yoluyla da kanalizasyon sistemine de bir giriş söz konusudur. Sucul çevreye geçen farmasötiklerin miktarını tahmin edebilmek için onların çevresel kaynakları ve yollarını anlamak gerekmektedir. Anti-enflamatuarların atıksu arıtma tesisine giriş konsantrasyonları ve bu tesislerdeki yüke olan katkılarını hesaplamak kirleticilerin arıtımı ile ilgili hangi arıtım basamaklarının hangi aşamada uygulanması gerektiği konusunda bize yardımcı olacaktır. Aynı zamanda anti-enflamatuarların çevresel risk potansiyelinin bilinmesi de anti-enflamatuarların iyi bir arıtma işlemine ihtiyacı olup olmadığı konusunda bilinçli adımlar atmamızı sağlayacaktır.

Bu çalışmada çevrede bulunan anti-enflamatuar bileşiklerin analiz yöntemlerinde kullanılan SPE metodu incelenmiş ve anti-enflamatuarların analiz yöntemleri araştırılmıştır. Konya'da hizmet veren büyük hastanelerden 4 tanesi devlet 4 tanesi üniversite olmak üzere 8 hastanenin kanalizasyona deşarj noktasından ve Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış noktalarından kış mevsiminde alınan örneklerde anti-enflamatuar bileşiklerin konsantrasyonunun tespiti yapılmıştır. Hastane atıksularında tespit edilen en yüksek anti-enflamatuar konsantrasyonu 12,9 µg/L ile NAPROX bileşiği Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tespit edilirken onu 4,8 µg/L ile Konya Eğitim Araştırma Hastanesi ve 4,69 µg/L ile Konya Numune Hastanesi takip etmiştir. NAPROX bileşiği hastane atıksularının çoğunda en yüksek seviyede tespit edilirken IBUP bileşiği sadece Özel Farabi Hastanesinde 2,95 µg/L ile daha yüksek seviyede belirlenmiştir. Hastane atıksularında tespit edilen en yüksek toplam anti-enflamatuar konsantrasyonu 30,213 µg/L ile NAPROX bileşiği olurken onu 8,863 µg/L ile IBUP bileşiği takip etmiştir. En düşük konsantrasyonda tespiti yapılan bileşik ise 0,036 µg/L ile MEFEN ACID bileşiği olmuştur.

Çalışmada Ayrıca Konya’da bulunan hastanelerin atıksularında tespit edilen anti-enflamatuarların Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi’nde yüke olan katkıları hesaplanmıştır. Hastaneler arasından Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi yüküne en yüksek katkı %2,178 ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nden gerçekleşmektedir. Diğer hastanelerin arıtma tesisine olan katkıları %1’in altında olurken tüm hastanelerin arıtma tesisine toplam katkıları %4,17’dir. Bu durumda geriye kalan yaklaşık %96’lık anti-enflamatuar yükü hastaneler dışından yani evde kullanımlar sonucunda evsel atıksular ile birlikte arıtma tesisine karışmaktadır.

Kentsel atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda tespit edilen konsantrasyonlar üzerinden yapılan hesaplamalar sonucunda Konya kentsel atıksu arıtma tesisinde DICLO %89, IBUP %80, NAPROX %88, KETOP %82 veMEFEN ACID bileşiğinin ise %33 oranında giderildiği tespit edilmiştir. Giderim oranının bileşiğin türüne bağlı olarak değişiklik gösterdiği görülmüştür.

Çalışmamızda bir de potansiyel çevresel risk değerlendirmesi yapılmıştır. Test organizmaları olarak alg, daphnia ve balık kullanılmıştır. İncelediğimiz beş bileşikten (diclofenac, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, mefenamic acid) IBUP ve NAPROX bileşiklerinin balık test organizması için su ortamında orta risk ($0,1 \leq RQ \leq 1$) oluşturduğu tespit edilirken diğer bileşiklerin risk oranı (MEC/PNEC) $RQ < 0,1$ olarak belirlenmiştir.

5.2. Öneriler

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde atıksu arıtma tesisleri tarafından kullanılan geleneksel işlemlerin, bu mikro kirleticileri etkin bir şekilde yok edemediğini, karbon, azot ve fosfor bileşiklerini ortadan kaldırmak amacıyla inşa edildiğini ve düzenli olarak ulaşan anti-enflamatuar bileşiklerin tam olarak giderilemediği ve bu şekilde alıcı ortamlara karıştığı görülmüştür. Bu da gösteriyor ki arıtma tesisinde farmasötik atıkların giderilmesinde daha verimli sonuçlar alabilmek için arıtma tesislerinde ek prosesler uygulanması gerekmektedir.

Hastane atıksularının farmasötik atıklar bakımından arıtma tesisine olan katkıları incelendiğinde evsel atıksuların yüke katkısının çok daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca göre hastane atıksularının ayrı işlemlerden geçirilip atıksu arıtma tesisine ulaşması yerine Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi’ne farmasötik bileşikleri arıtmada etkili olan proseslerin eklenmesi bu bileşiklerin giderimi için daha iyi bir çözüm yolu olacaktır.

Ayrıca potansiyel çevresel risk değerlendirmesi sonucunda incelenen anti-enflamatuar bileşiklerin çevresel risk oluşturup oluşturmadığı konusu kesin sonuçlar içermemektedir. Çünkü seçilen test organizmaları sınırlıdır yani değerlendirmeye alınmayan pek çok organizma bulunmaktadır. Ayrıca söz konusu kirleticilerin ekosistemler üzerindeki uzun vadeli etkileri, ekotoksitenin tek bir spesifik basit testine dayanarak değerlendirmek için karmaşık ve zordur. Literatürde de karasal çevre için ekotoksitenin verileri bulunmamaktadır ve bu ekosistemlerin, örneğin, tarım arazisinde yayılmış kanalizasyon çamurundaki farmasötik kalıntılardan nasıl etkileneceği bilinmemektedir.

Bu çalışma, yerel ölçekte hastane atığının doğru ve spesifik olarak yönetilmesi gerektiğini ve bu tür atıkların yönetiminde en iyi stratejileri belirleme ve en kalıcı kirleticileri gidermede en uygun teknolojileri değerlendirmek için daha fazla araştırmanın yapılması gerekliliğini ispatlamaktadır; böylece çevresel risk azaltılacak ve bu maddeler çevre ve insan sağlığı üzerinde daha az tehlikeye sebep olacaktır.

KAYNAKLAR

- Ahrer, W., Scherwenk, E., Buchberger, W., 2001, Determination of drug residues in water by the combination of liquid chromatography or capillary electrophoresis with electrospray mass spectrometry." *Journal of Chromatography A* 910 (1): 69-78.
- Altın, A., Değirmenci, M., Altın, S., 1999, Sivas Kentinde Bulunan Hastane Atıksularının Miktar ve Özelliklerinin Belirlenmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi, Cilt 1, Sayı 2, 33-47, İzmir.
- Alder A, Bruchest, A, Carballa, M, Clara, M, Joss, A, Loffler, D, McArdell, C, Miksck, K., Omil, F., Tukhanen, T., Ternes, T., 2006, "Consumption and occurrence" In: Ternes T, Joss A, editors. *Human pharmaceuticals hormones and fragrances, the challenge of micropollutants in urban water management*. London: IWA Publishing.
- Andreozzi, R., Raffaele, M., Nicklas, P., 2003, Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photo-degradation in aquatic nment, *Chemosphere*, 50, 1319–1330.
- Arslan, A., Veli, S., Bingöl, D., 2014, Use of response surface methodology for pretreatment of hospital wastewater by O3/UV and O3/UV/H2O2 processes ", *A Separation and purification technology*, 132, 561-567.
- Aydın, M.E., Kara, G., Sarı, S., 2002, Hastane Atıksularında Fitotoksisite, GAP IV. Mühendislik Kongresi Bildiriler Kitabı, 06-08 Haziran, Şanlıurfa, 2002.
- Aydın, M.E., Sarı, S., 2003, Konya İli Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, *Selçuk Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Dergisi*, 18, 2, 1-8, Konya.
- Azzouz, A.,Souhail, B, Ballesteros, E., 2010, Continuous Solid-Phase Extraction And Gas Chromatography-Mass Spectrometry Determination Of Pharmaceuticals In Water Sample, *Journal Of Chromatography A*, 1217, 2956-2963.
- Bendz, D., Paxeus, N.A., Ginn, T.R., Loge, F.J., 2005, Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials* 122 (3), 195-204.
- Behera SK, Kim HW, Oh J-E, Park H-S. Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Sci Total Environ* 2011;409:4351–60.
- Beier, S., Cramer, C., Koster, S., Mauer, C., Palmowski, L., Schroder, H.F., 2011, Full scale membrane bioreactor treatment of hospital wastewater as forerunner for hot-spotwastewater treatment solutions in high density urban areas, *Water Sci Technol*, 63, 66-71.
- Bellona, C., Drewes, J.E., Oelker, G., Luna, J., Filteau, G., & G. Amy., 2008, Comparing nanofiltration and reverse osmosis for drinking water augmentation. *Jour AWWA*, 100 (9), 102-116.

- Boillot, C., Bazin, C., Tissot-Guerraz, F., Droguetd, J., Perraud, M., Cetre, J.C., Trepo, D., Perrodin, Y., 2008, Daily physicochemical, microbiological and ecotoxicological fluctuations of a hospital effluent according to technical and care activities, *Science Of The Total Environment* 403 , 113 – 129.
- Bound, J.P., Voulvoulis, N., 2005, Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom, *Environ. Health Perspect*, 113:1705-1711.
- Boxall, A.B.A., 2004, The environmental side effects of medication, *EMBO Rep.*; 5(12): 1110–1116.
- Boyd, G.R., Reemtsma, H., Grimm D.A., Mitra S., 2003, Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada, *The Science of the Total Environment* 311, 135–149.
- Buser, H.-R., Müller, M.D., Theobald, N., 1998, Occurrence of the Pharmaceutical Drug Clofibrac Acid and the Herbicide Mecoprop in Various Swiss Lakes and in the North Sea." *Environmental Science & Technology* 32 (1): 188-192.
- Buser, H.R., Poiger, T., Muller, M.D., 1999, Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science & Technology* 33, 2529-2535.
- Buxton, H.T., 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewatercontaminants in US streams, 1999–2000: A national reconnaissance, *Environmental Science & Technology* 36, 1202–1211.
- Calamari, D., Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., . 2003, Strategic survey of therapeutic drugs in the Rivers Po and Lambro in Northern Italy. *Environ Sci Technol*, 37:1241-1248
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., Llompar,t M., Garcia-Jares, C., Rodriguez, I., Gomez, M., Ternes, T., 2004, Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant, *Water Research*, 38 (12), 2918-2926.
- Carballa, M., Omil, F., Ternes, T., Lema, J.M., 2007, Fate of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) during anaerobic digestion of sewage sludge, *Water Research*, 41, 2139-2150.
- Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D., Zuccato, E., 2006, Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy, *Environmental Science and Technology*, 40, 357–363.
- Clara, M., Kreuzinger, N., Strenn, B., Gans, O., Kroiss, H., 2005. The solids retention time - a suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants. *Water Research* 39, 97-106.
- Cleuvers, M., 2003, Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicol Lett*, 142,185–94.

- Cleuvers, M., 2004, Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotox Environ Safe*, 5:309–315.
- Cruz-Morató, C., Lucas, D., Llorca, M., Rodriguez-Mozaz, S., Gorga, M., Petrovic, M., Barceló, D., Vicent, T., Sarrà, M., Marco-Urrea, E., 2014, Hospital wastewater treatment by fungal bioreactor: Removal efficiency for pharmaceuticals and endocrine disruptor compounds, *Science of the Total Environment* 493, 365–376.
- Daughton, C.G., Ternes, T.A., 1999, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environ Health Perspect.* 907–938.
- Deblonde, T., Hartemann, P., 2013, environmental impact of medical prescriptions: assessing the risks and hazards of persistence, bioaccumulation and toxicity of pharmaceuticals, *127(4)*: 312-317.
- Dickenson, E.R., Drewes, J.E., Sedlak, D.L., Wert, E.C. & Snyder, S.A., 2009, Applying surrogates and indicators to assess removal efficiency of trace organic chemicals during chemical oxidation of wastewaters. *Environ Sci Technol.* 43(16), 6242-6247.
- EPA Method 1694, 2007, Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment, and Biosolids by HPLC/MS/MS, December 2007.
- Erdoğan, A. O., 2004. Türkiye’de optimum maliyete dayalı atıksu arıtma tesisi tasarımı, Doktora Tezi, İTÜ, İstanbul.
- Escher B., Baumgartner R., Koller M., Treyer K., Lienert J., McArdell C.S., 2011, Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater, *Water Research* 45, 75-92.
- Farre, M., Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu L., 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*, *Journal Of Chromatography A*, 938:187–97.
- Fent K., Weston, A.A., Caminada, D., 2006, Ecotoxicology of human pharmaceuticals, *Aquatic Toxicology* 76 ;122–159.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Frayse, B., Paxeus, N., Giudice, R.L., Pollio, A., Garric, J., 2004, Environmental Risk Assessment of Six Human Pharmaceuticals: Are The Current Environmental Risk Assessment Procedures Sufficient For The Protection Of The Aquatic Environment?, *Environ. Toxicol. Chem.*, 1344-1354.
- Gautam, A.J., Kumar, S., Sabumon, P.C., 2007, Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater, *Journal of Environmental Management* 83, 298–306.

- Gomez, M.J., Mezcua, M., Martínez, M.J., Fernández-Alba, A.R., Aguera, A., 2006, A New Method for Monitoring Oestrogens, Noctylphenol, and Bisphenol A in Wastewater Treatment Plants by Solidphase Extraction-gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 86, 3-13.
- Gómez, M.J., M. Petrović, A.R. Fernández-Alba, D. Barceló, 2006, Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters, *J. Chromatogr. A*, 1114, 224.
- Gross, B., Montgomery-Brown, J., Naumann, A., Reinhard, M., 2004, Occurrence and fate of pharmaceuticals and alkylphenol ethoxylate metabolites in an effluent-dominated river and wetland. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23, 2074-2083
- Gros, M., Petrović, M, Barceló, D., 2006, Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters, *Talanta* 70, 678–690.
- Grung, M., Kallqvist, T., Sakshaug, S., Skurtveit S., Thomas, K.V., 2008, Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline, *Ecotoxicol Environ Saf.*, 71:328–40.
- Gültekin, P., 2005, Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, Artılabilirliği Ve Eskişehir İline Ait Bir Örnek, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Halling-Sorensen, B., Nors N.S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten L.H.C., Jorgensen, S.E., 1998, Occurrence, Fate And Effects Of Pharmaceutical Substances In The Environment-A Review. *Chemosphere* 36 (2), 357-393.
- Heberer, T., 2002, Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water, *Journal of Hydrology* 266, 175-189.
- Heberer, T., Feldmann,D.,2005, Contribution of effluents from hospital and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents-modeling versus measurements. *J Hazard Mater*, 122,211-218
- Henschel, K.P.,Wenzel A., DiedrichM., FliednerA., 1997, Environmental Hazard Assessment Of Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology And Pharmacology*, 25, S. 220-225.
- Hernando, M.D.,Mezcua, M., Fernández-Alba,A.R., Barceló, D., 2006, Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta. Nisan* 15;69(2):334-42.
- Hilton, M.J., Thomas, K.V., 2003, Determination of selected human pharmaceutical compounds in effluent and surface water samples by high-performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1015, 129–141.

- Jones, O.A.H., Voulvoulis, N., Lester, J.N., 2002. Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals, *Water Res.* 36, 5013–5022.
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N. and Lester, J.N., 2005, Human pharmaceuticals in wastewater treatment process. *Critical reviews in Environmental Science and Technology* 35, 401-427.
- Khalaf, S., Al-Rimawi, F., Khamis, M., Nir, S., Bufo, S.A., Scrano, L., Mecca, G., & Karaman, R., 2013, Efficiency of membrane technology, activated charcoal, and a micelle-clay complex for removal of the acidic pharmaceutical mefenamic acid, *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 48:13, 1655-1662
- Kim, S.D., Cho, J., Kim, I.S., Vanderford, B.J., Snyder, S.A., 2007. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters, *Water Research* 41, 1013.
- Kolpin, D., Furlong, E., Meyer, M., Thurman, E.M., Zaugg, S., 2002, Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams 1999-2000: A National Reconnaissance, *Environ Sci Technol* 36, 1202–1211.
- Kolpin, D., Skopec, M., Meyer, M.T., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., 2004, Urban Contribution of Pharmaceuticals and Other Organic Wastewater Contaminants to Streams During Differing Flow Conditions, *Science of the Total Environment* 328, 119–130.
- Kosjek, T., Heath, E., & Krbavčič, A. (2005). Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples, *Environmental International*, 31,679–685.
- Kosma, C.I., Lambropoulou, D.A., Albanis, T.A., 2010, Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece, *Journal of Hazardous Materials* 179, 804-817.
- Kovalova, L., Siegrist, H., Singer, H., Wittmer, A., McArdell C.S., 2012, Hospital wastewater treatment by membrane bioreactor: performance and efficiency for organic micropollutant elimination, *Environmental Science and Technology* 46:1536–45.
- Kümmerer, K., 2001, *Drugs in the Environment: Emissions of Drugs, Diagnostic Aids and Disinfectants into Wastewater by Hospitals in Relation to Other Sources/ A review*, *Chemosphere*, 45, 957-969.
- Kümmerer, K., 2008, *Pharmaceuticals in the Environment; Sources, Fate, Effects and Risks*, Freiburg, Germany.
- Langford, K.H., Thomas, K.V., 2009, Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works, *Water Research*, 35,766-770.

- Lacey, C., McMahon, G., Bones, J., Barron, L., Morrissey, A., Tobin, J.M., 2008, An LC-MS method for the determination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plant influent and effluent samples, *Talanta* 75, 1089-1097.
- Lin, W. C.; Chen, H. C.; Ding, W. H. Determination of pharmaceutical residues in waters by solid-phase extraction and large-volume on-line derivatization with gas chromatography-mass spectrometry *Journal of Chromatography A* 2005, 1065, 279-285.
- Lin A.Y.C., Tsai Y.T., 2009, Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities, *Science of the Total Environment* 407, 3793-3802.
- Lindqvist N., Tuhkanen, T., Kronberg L., 2005, Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters, *Water Research* 39, 2219-2228.
- López-Serna, R., Pérez, S., Ginebreda, A., Petrović, M., Barceló, D., 2010, Fully automated determination of 74 pharmaceuticals in environmental and waste waters by online solid phase extraction-liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry, *Talanta* 83, 410-424.
- Loraine, G.A., 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 & Technology* 40, 687-695.
- Martin J., Camacho-Munoz, D., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E., 2012, Distribution and temporal evolution of pharmaceutically active compounds alongside sewage sludge treatment. Risk assessment of sludge application onto soils, *Journal of Environmental Management*, 102, 18-25.
- McArdell, C.S., Molnar, E, Suter, M.J., Giger, W., 2003, Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environ Sci Technol.* 37(24) 5479-86.
- Metcalf, C.D., Miao, X.S., Koenig, B.G., Struger, J., 2003, Distribution of acidic and neutral drugs in surface waters near sewage treatment plants in the lower Great Lakes, Canada, *Environ. Toxicol. Chem.* 22 (12), 2881-2889.
- Miege C., Choubert, J.M., Ribeiro, L., Eusebe, M., Coquery, M., 2009, Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – conception of a database and first results, *Environmental Pollution* 157, 1721-1726.
- Mullot, J.U., Karolak, S., Fontova, A., Levi, Y., 2010, Modeling of hospital wastewater pollution by pharmaceuticals: first results of Mediflux study carried out in three French hospitals. *Water Sci Technol*, 62:2912-2919.

- Mückter, H., 2006, Human and animal toxicology of some water-borne pharmaceuticals, In: Ternes, Joss (Ed.) IWA Publishing, London, UK, 149 – 241.
- Moldovan, Z., 2006, Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania, *Chemosphere*, 64(11):1808–17.
- Nakada, N, Shinohara, H, Murata, A, Kiri, K, Managaki, S, Sato, N, 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 Res* 41: 4373-4382.
- Nödler, K., Licha, T., Bester, K., Sauter, M., 2010, Development Of A Multi-Residue Analytical Method, Based On Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry, For The Simultaneous Determination Of 46 Micro-Contaminants In Aqueous Samples, *Journal Of Chromatography A*, 1217 (2010) 6511-6521.
- Ollers, S., Singer, H.P., Fassler, P, Muller, S.R., 2001, Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at the low-ng/l level in surface and waste water, *Journal of Chromatography A*, 911, 225–234.
- Orhon, D., Ateş, E., Sözen, S., Çokgör, E. U., 1997, Characterisation and COD fractionation of domestic wastewater, *Environmental Pollution*, 95, 2, 191-204.
- Ort, C, Lawrence, M, Reungoat, J, Eagleham, G, Carter, S, Keller, J., 2010, Determination of the fraction of pharmaceutical residues in wastewater originating from a hospital. *Water Res*;44, 605–15.
- Quinn, B., Gagne, Blaise C., 2008, An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*, 389, 306-314.
- Quintana, J.B., Rodil, R., Reemtsma, T., 2004, Suitability of hollow fibre liquid-phase microextraction for the determination of acidic pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry without matrix effects, *Journal of Chromatography A*, 1061:19–26.
- Paxéus, N., 2004, Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment, *Water Sci Technol*.50(5):253-60.
- Peng X., Huang Q., Zhang K., Yu Y., Wang Z., Wang C., 2012, Distribution, behavior and fate of azole antifungals during mechanical, biological, and chemical treatments in sewage treatment plants in China, *Science of The Total Environment* 426, 311-317.
- Pereira, M.P.T., Silva L.J.G., Meisel L.M., Lino C.M., Pena A., 2015, Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment, *Environmental Research* 136, 108–119.

- Petrović, M., Gros, M., Barceló, D., 2006, Multi-residue Analysis of Pharmaceuticals in Wastewater by Ultra-Performance Liquid Chromatography –Quadrupole-Time of-Flight Mass Spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1124, 68-81.
- Rabiet, M., Togola, A., Brissaud, F., Seidel, J.-L., Budzinski, H., Elbaz-pouliche, F., 2006, Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of a medium-sized mediterranean catchment. *Environmental Science & Technology* 40, 5282-5288.
- Radjenovic, J., Petrovic, M., Barceló, D., 2007, Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Anal Bioanal Chem* 387: 1365-1377.
- Santos J., Aparicio I., Alonso EL., Callejon M., 2005, Simultaneous Determination Of Pharmaceutically Active Compounds In Wastewater Samples By Solid Phase Extraction And High-Performance Liquid Chromatography With Diode Array And Fluorescence Detectors, *Analytica Chimica Acta* 550, 116-122.
- Santos L., Gros M., Rodriguez-Mozaz S., Delerue-Matos C., Pena A., Barceló D., Montenegro M.C., 2013, Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals, *Science of the Total Environment* 461–462, 302–316.
- Sanderson H., Johnson D.J., Wilson C.J., Brain R.A., Solomon K.R., 2003, Probabilistic hazard assessment environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening, *Toxicol Lett*, 144, 83-395.
- Sanderson, H., Johnson, D.J., Reitsma, T., Brain, R.A., Wilson, C.J., Solomon, K.R., 2004, Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surfacewaters. *Regul.Toxicol. Pharm.* 39 (2), 158–183.
- Sarı, S., 2002, Konya İli Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Semineri, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, ES, Shin, S.K., Hwang, S.R., Oh, J.E., 2011, Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chem.* 82 (2), 179-86.
- Singh, K.P., Rai, P., Singh A.K., Verma, P., Gupta, S., 2014, Occurrence of pharmaceuticals in urban wastewater of north Indian cities and risk assessment, *Environ Monit Assess* 10661-014, 3881-8.
- Sirbu D., Curseu D., Popa M., Achimas-Cadariu A., Moldovan Z., 2006, Environmental risks of pharmaceuticals and personal care products in water, in: Tenth, International Water Technology Conference, Alexandria, Egypt, 2006.
- Snyder, S.A., Kim, S.D., Cho, J., Kim, I.S., Vanderford, B.J., 2006, Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrinedisruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters, *Water Research* 41, 1013-1021.

- Soulet, B., Tauxe, A., Tarradellas, J., 2002, Analysis of acidic drugs in Swiss wastewaters. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry* 82, 659-667.
- Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Henderson, A.K., Reissman, D.B., 2004, Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinkingwater- treatment plant. *Sci Total Environ*, 329:99-113.
- Stuer-Lauridsen, F., Birkved, M., Hansen, L.P., Holten, Lützhof, H.C., Halling-Sorensen, B., 2000, Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use, *Chemosphere*, 40:783–93.
- Stumpf, M., Ternes, T.A., Haberer, K., Seel, P., Baumann, W., 1996, Determination of pharmaceuticals in sewage plants and river water, *Vom Wasser* 86, 291–303.
- Suarez, S., Lema, J.M., Omil, F., 2009, Pre-treatment of hospital wastewater by coagulation–flocculation and flotation, *Bioresource Technology* 100, 2138–2146.
- Şahan, A., 2007, *Farmasötik Maddelerin Aktif Çamur Arıtma Prosesinde Abiyotik Gideriminin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.*
- Ternes, T.A., 1998, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water Research* 32 (11), 3245–3260.
- Ternes, T., Stuber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kapmann, M., Teiser, B., 2003, Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media, and musk fragrances from waste-water? *Water Research*, v 37, p 1976-1982.
- Thomas, K.V., Langford, K.H., Grung, M., Schlabach, M., Dye C., 2007, Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluents from hospital (Ullevål and Rikshospitalet) and VEAS wastewater treatment works, SFT Report TA-2246/2007, Statens Forurensningstilsyn, 0032, Oslo, Norway.
- Thomas, K.V., Dye, C., Schlabach, M., Langford, K.H., 2007, Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works, *J Environ Monit*, 9, 1410–1418.
- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., 2010, Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options, *Journal of Hydrology* 389, 416–428.
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., 2012, Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment, *Science of the Total Environment* 430, 109-118.
- Valcárcel, Y., González, Alonso, S., Rodríguez-Gil, J.L., Gil, A., Catalá, M., 2011, Detection of pharmaceutically active compounds in the rivers and tap water of

- the Madrid Region (Spain) and potential ecotoxicological risk, *Chemosphere*, Volume 84,1336-1348.
- Vieno, N.,2007, Occurrence Of Pharmaceuticals In Finnish Sewage Treatment Plants, Surface Waters, And Their Elimination In Drinking Water Treatment Processes, *Julkaisu* 666.
- Voulvoulis, N., Bound, J.P., 2005, Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom *Environ Health Perspect.* 2005;113(12):1705-1711.
- Yu, H., Kaufman, Y.J., Chin, M.,Feingold, G.,Remer, L.A.,Anderson, T.L.,Balkanski, Y.,Bellouin, N.,Boucher, O. Christopher, S.,DeCola, P.,Kahn, R., Koch,D.,Loeb, N., Reddy, M.S.,Schulz, M., Takemura, T. Zhou, M., 2006: A review of measurement-based assessment of aerosol direct radiative effect and forcing. *Atmos. Chem. Phys.*,6, 613-666.
- Wang, S., Holzem, R.M, Gunsch, C.K., 2008, Effects of Pharmaceutically Active Compounds on a Mixed Microbial Community Originating from a Municipal Wastewater Treatment Plant. *Environ Sci Technol* 42, 1091-1095.
- Webb, S.F., 2000, Risk assessment approaches for pharmaceuticals. In: Proceedings of the International Seminar on Pharmaceuticals in the Environment, Brussels Technological Institute, Brussels, Belgium.
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S.A., Wert, E.C., 2005, Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science & Technology* 39 (17), 6649-666.
- Wiegel, S., Aulinger, A., Brockmeyer, R., Harms, H., Löffler, J., Reincke, H., 2004, Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. *Chemosphere*, 57:107–26.
- Zhang, Z.L., Zhou, J.L., 2007, Simultaneous determination of various pharmaceutical compounds in water by solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*;1154:205–13.
- Zwieger, C., Firmmel, F., 2000, Oxidative treatment of pharmaceuticals in water, *Water Resour.* 34 (6), 1881–1885.

ÖZGEÇMİŞ**KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı Soyadı : Gülnihal ULUTAŞ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Selçuklu/Konya 27.07.1987
Telefon :
Faks :
e-mail : gulnihalulutas@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Cumhuriyet Lisesi, Selçuklu, Konya	2004
Üniversite	: Harran Üniversitesi, Şanlıurfa	2010
Yüksek Lisans	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram, Konya	devam
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
------------	--------------	---------------

UZMANLIK ALANI:Çevre Mühendisliği

YABANCI DİLLER: İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR