



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KENTSEL ARITMA ÇAMURUNDA
FARMASÖTİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Emre ERYİĞİT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Haziran-2018
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Emre ERYİĞİT tarafından hazırlanan “Kentsel Arıtma Çamurunda Farmasötiklerin Araştırılması” adlı tez çalışması 29/06/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Zeynep CEYLAN

.....

Danışman

Prof. Dr. Senar AYDIN

.....

Üye

Doç. Dr. Fatma BEDÜK

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet KARALI
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.

Emre ERYİĞİT
12.06.2018

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

KENTSEL ARITMA ÇAMURUNDA FARMASÖTİKLERİN ARAŞTIRILMASI

Emre ERYİĞİT

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Senar AYDIN

2018, 86 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Senar AYDIN

Doç. Dr. Zeynep CEYLAN

Doç. Dr. Fatma BEDÜK

Antibiyotik, analjezik, anti-enflamatuar, beta-bloker, kolesterol ilaçları, kanser ilaçları ve psikiyatri ilaçları grubunda yer alan 18 farmasötik bileşiğin kentsel arıtma çamurunda varlığı tespit edilmiştir. Konya kentsel atıksu arıtma tesisi konvansiyonel biyolojik arıtım içermekte, ön ve son çökeltim çamurları çamur yoğunlaştırma, anaerobik çamur çürütme ve susuzlaştırma ile stabilize edilmektedir. 12 ay boyunca alınan stabilize arıtma çamuru örneklerinin ekstraksiyonu ultrasonik ekstraksiyon yöntemi ile temizleme işlemi ile katı faz ekstraksiyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşikler için elde edilen metot geri kazanım verimi %67-102 aralığında elde edilmiştir. En düşük farmasötik konsantrasyonu 191 ng/g.km değeri ile Haziran ayında en yüksek farmasötik konsantrasyonu ise 4304 ng/g.km değeri ile Ocak ayında tespit edilmiştir. Antibiyotikler Ocak, Şubat aylarında, kolesterol düşürücüler Mart, Nisan, Mayıs, Temmuz, Kasım, Aralık aylarında, analjezikler Haziran, Ağustos, Eylül, Ekim aylarında en baskın tespit edilen bileşik grupları olmuştur. İnsanların günlük yaşamlarında sağlıkları için tükettikleri çeşitli farmasötikler tüketildikten sonra %30-90 oranında ana bileşik formunda vücuttan idrar ve dışkı yoluyla aktif bileşik olarak atılmaktadır. Sonuçlar kentsel atıksuda farmasötik bileşiklerin bulunduğunu, konvansiyonel aktif çamur prosesi ve çamur stabilizasyon işlemleri sonucunda bu bileşiklerin giderilmediğini, çamurda mevcut olduğunu göstermektedir. Stabilize arıtma çamurlarının toprakta kullanımı ile ilgili yönetmelikte farmasötikler ile ilgili tanımlanan limit değerler bulunmamaktadır. Araziye uygulanan farmasötik içeren arıtma çamurlarının kuvvetli yağışla oluşan yüzeysel akış sonrası yüzeysel sulara, buradan da farklı su ortamlarına ve sedimente taşınması, yeraltı suyuna taşınması ve hatta uygulanan toprakta yetiştirilen bitkiye geçmesi muhtemeldir. Bu nedenle öncelikli farmasötikler için çevre kalite standartları bir an önce belirlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Atıksu arıtımı, arıtma çamuru, farmasötikler.

ABSTRACT

MS THESIS

**INVESTIGATION OF PHARMACEUTICALS IN URBAN SEWAGE
SLUDGE**

Emre ERYİĞİT

**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

2018, 86 Pages

Jury

Prof. Dr. Senar AYDIN

Assoc. Prof. Dr. Zeynep CEYLAN

Assoc. Prof. Dr. Fatma BEDÜK

The presence of 18 pharmaceutical compounds in the group of antibiotics, analgesics, anti-inflammatories, beta-blockers, cholesterol drugs, cancer drugs and psychiatric drugs has been identified in the urban sewage sludge. Konya urban wastewater treatment plant consist of conventional biological treatment, pre- and post-precipitation sludges are stabilized sludge condensation, anaerobic sludge digestion and dewatering. During 12 months, extraction of stabilized sludge samples carried out by ultrasonic extraction method, clean-up of stabilized sludge samples carried out by solid phase extraction method. The recovered yield of the target compound was obtained in the range of 67-102%. The lowest pharmaceutical concentration was found at 191 ng / g.dm in June and the highest pharmaceutical concentration was detected as 4304 ng / g.dm in January. Antibiotics in January, February, cholesterol lowering in March, April, May, July, November and December, Analgesics June, August, September and October were the most dominant group. After consuming the various pharmaceuticals that people consume in their daily lives for their health, it is taken up as 30-90% of the parent compound in urine and feces as active compound. The results show that there are pharmaceutical compounds in urban wastewater, that these compounds are not removed as a result of conventional activated sludge process and sludge stabilization processes, and that they are present in the slurry. There are no defined limit values for pharmaceuticals in the regulation on the use of stabilized sewage sludge in the soil. It is likely that sludge containing pharmaceutical and applied to soil transport surface water, different aquatic environments and sediments, groundwater with strong precipitation even to passes grown plants. For this reason, environmental quality standards for priority pharmaceuticals should be determined as soon as possible.

Keywords: Wastewater treatment, sludge, pharmaceuticals.

ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Öğretim Üyesi Danışmanım Prof. Dr. Senar AYDIN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Öğretim Üyesi Sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Emin AYDIN'a ve Doç. Dr. Fatma BEDÜK'e bilgi ve desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi destekleriyle yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Emre ERYİĞİT
KONYA-2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı.....	2
1.2. Çalışmanın Önemi	2
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Arıtma Çamuru	3
2.2. Çamur Kaynakları, Özellikleri ve Miktarları.....	4
2.3. Arıtma Çamurlarının Genel Özellikleri	6
2.4. Farmasötik Bileşikler ve Sınıflandırılması	11
2.5. Farmasötiklerin Tüketimleri ve Kullanımları	12
2.6. Farmasötiklerin Çevredeki Akıbeti.....	17
2.7. Farmasötik Bileşiklerin Tespiti İçin Kullanılan Analitiksel Metotlar	21
2.8. Arıtma Çamurunda Farmasötik Bileşikler	29
2.9. Konuyla İlgili Yasal Mevzuat.....	37
3. MATERYAL VE METOT.....	39
3.1. Materyal	39
3.1.1. Kimyasallar ve Cihazlar.....	39
3.1.2. Arıtma Çamuru Örnekleri	45
3.2. Metot.....	47
3.2.1. Standart ve Kimyasallar	47
3.2.2. Validasyon Çalışması	47
3.2.3. Kromatografik Analizler	49
3.2.4. Nem ve Katı Madde Tayini	50
3.2.5. Arıtma Çamurlarında Farmasötiklerin Tayini	51
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	55
4.1. Farmasötik Bileşikleri İçin Tespit Edilen Optimum Kromatografi Şartları	55
4.2. Arıtma Çamuru Örneklerinin Fizikokimyasal Özellikleri	56

4.3. Arıtma Çamurunda Farmasötik Bileşikleri İçin Elde Edilen Ekstraksiyon Çalışması Sonuçları	57
4.4. Arıtma Çamuru Örneklerinin Farmasötik Analiz Sonuçları.....	64
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	76
KAYNAKLAR	79
ÖZGEÇMİŞ	86



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

µg: Mikrogram
µL: Mikrolitre
g: Gram
kg: Kilogram
L: Litre
m³: Metreküp
mg: Miligram
mL: Mililitre
ng: Nanogram

Kısaltmalar

AAT: Atıksu Arıtma Tesisi
ACETAM: Acetaminophen
ACETYL. ACID: Acetylsalicylic acid
AKM: Askıda Katı Madde
ATE: Atenolol
AZI Azithromycin
BOİ: Biyokimyasal Oksijen İhtiyacı
BZF: Bezafibrate
Ca: Kalsiyum
CBZ Carbamazepine
CIPRO: Ciprofloxacin
CLAR: Clarithromycin
Cl: Klor
CO₃: Karbonat
Cr: Krom
CTC: Chlortetracycline
Cu: Bakır
DICLO: Diclofenac
DOXY: Doxycycline
DZP: Diazepam
ERY: Erythromycin
FNB: Fenofibrate
GFB: Gemfibrozil
IBUP: Ibuprofen
IFO: Ifosfamide
INDO: Indomethacine
HCl: Hidroklorik asit
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
K: Potasyum
KETOP: Ketoprofen
KOİ: Kimyasal Oksijen İhtiyacı
LC-MS: Liquid Chromatography-Mass Spectrometer
LZP: Lorazepam
Mg: Magnezyum

MEFEN. ACID: Mefenamic Acid
MET: Metoprolol
Na: Sodyum
NAPROX: Naproxen
OXY: Oxytetracycline
Pb: Kurşun
PHENYL: Phenylbutazone
PRO: Propranolol
SMX: Sulfamethoxazole
SMZ: Sulfamethazine
SPE: Solid Phase Extraction
STL: Sotalol
TAM: Tamoxifen
TMP: Trimethoprim
TP: Toplam Fosfor
Zn: Çinko



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1. Çeşitli proseslerden elde edilen çamurlarda katı madde yüzdeleri (Durak, 2005; Kurt, 2011).....	7
Çizelge 2.2. Gübre ve arıtma çamurunun başlıca besin elementi içeriği (Durak, 2005; Filibeli, 1996; Metcalf ve Eddy, 2002).....	9
Çizelge 2.3. Arıtma çamurlarında tespit edilen bazı bakteri, virüs ve parazit patojenleri (Kurt, 2011)	9
Çizelge 2.4. Çeşitli arıtma sistemlerinden çıkan çamur miktarları ve fiziksel özellikleri (Metcalf ve Eddy, 2002)	9
Çizelge 2.5. Arıtma çamurlarının tipik kompozisyonu (Kurt, 2011)	10
Çizelge 2.6. Türkiye’de en fazla kullanılan ilaç türleri (2009) (IMS Health).....	15
Çizelge 2.7. Farklı arıtma çamurlarında tespit edilen farmasotik konsantrasyonları (Jelic ve ark., 2009)	31
Çizelge 2.8. Farklı arıtma çamurlarında tespit edilen farmasotik miktarları ($\mu\text{g}/\text{kg}$ kuru ağırlık) (Martin ve ark., 2012)	32
Çizelge 2.9. Farklı arıtma çamurlarında tespit edilen farmasotiklerin konsantrasyonları ($\mu\text{g}/\text{kg}$) (Yuan ve ark., 2014)	33
Çizelge 2.10. AAT giriş atıksuyu, AAT çıkış atıksuyu ve biyokatıda tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları (Guerra ve ark., 2014).....	34
Çizelge 2.11. AAT giriş atıksuyu, AAT çıkış atıksuyu ve arıtma çamurunda tespit edilen analjezik konsantrasyonları (Guerra ve ark., 2014)	35
Çizelge 2.12. Topraktaki ağır metal sınır değerleri	37
Çizelge 2.13. Toprakta kullanılacak stabilize arıtma çamurunda müsaade edilecek maksimum ağır metal muhtevaları	38
Çizelge 2.14. Toprakta kullanılacak stabilize arıtma çamurunda organik bileşiklerin konsantrasyonlarının ve dioksinlerin sınır değerleri.....	38
Çizelge 2.15. Toprakta kullanılacak stabilize arıtma çamurunda uyulması gereken mikrobiyolojik kalite.....	38
Çizelge 3.1. Çalışmada incelenen farmasötik bileşik grupları ve isimleri	39
Çizelge 3.2. Çalışmada araştırılan farmasötik bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve endikasyonları.....	40
Çizelge 4.1. Çalışmada incelenen farmasötik bileşikleri için tespit edilen m/z, RT, LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, R^2 , tekrarlanabilirlik değerleri.....	56
Çizelge 4.2. Arıtma çamuru örneğinin nem ve katı madde değerleri (%)	57
Çizelge 4.3. Arıtma çamurundan bileşiklerin geri kazanımı (%) (Chen ve ark., 2013).	59
Çizelge 4.4. Analitik metod performansı ve validasyon verileri (Yu ve Wu, 2012).	60
Çizelge 4.5. Arıtma çamurunun analizinde ekstraksiyon teknikleri.....	61
Çizelge 4.6. Arıtma çamuru örneklerinde tespit edilen farmasötik konsantrasyonları (ng/g km).....	65
Çizelge 4.7. Farklı aktif çamurlarda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Klasik aktif çamur sistemi	6
Şekil 2.2. Dünya’da ilaç gruplarına göre tüketim verileri	13
Şekil 2.3. Türkiye’de ilaç gruplarına göre tüketim verileri	14
Şekil 2.4. Türkiye’de antibiyotik gruplarına göre tüketim verileri.....	14
Şekil 2.5. Farmasötik atıkların çevre ortamlarına yayılma yolları ve etkileri (Ziylan ve İnce, 2011; Saygı ve ark., 2012)	17
Şekil 2.6. Farmasötik bileşiklerin tespiti için kullanılan analitiksel metotlar (Kümmerer, 2008)	21
Şekil 3.1. Sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektörü (Agilent)	44
Şekil 3.2. Atıksu ve çamur örneklerinde farmasötik analizlerinin gerçekleştirildiği LC-MS-MS cihazı	45
Şekil 3.3. Konya atıksu arıtma tesisi akım şeması	46
Şekil 3.4. Dekantör çıkışından arıtma çamuru örnekleme noktası	47
Şekil 3.5. Arıtma çamurlarının ultrasonik ekstraksiyonu	53
Şekil 3.6. Çamur örneklerinin santrifüj edilmesi.....	53
Şekil 3.7. Çalışmada kullanılan Oasis HLB ve Oasis MCX kartuşları	54
Şekil 3.8. SPE düzeneği.....	54
Şekil 3.9. Atıksu örneklerinin ön işlemleri için kullanılan filtreler	55
Şekil 4.1. Arıtma çamuru ekstraksiyon geri kazanım değerleri	57
Şekil 4.2. Farklı solventler ile USE metodunda elde edilen geri kazanım değerleri (Yu ve Wu, 2012).....	60
Şekil 4.3. 2016 yılı Ocak ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları.....	66
Şekil 4.4. 2016 yılı Şubat ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	67
Şekil 4.5. 2016 yılı Mart ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	67
Şekil 4.6. 2016 yılı Nisan ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları.....	68
Şekil 4.7. 2016 yılı Mayıs ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	68
Şekil 4.8. 2016 yılı Haziran ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	69
Şekil 4.9. 2016 yılı Temmuz ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları.....	69
Şekil 4.10. 2016 yılı Ağustos ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	70
Şekil 4.11. 2016 yılı Eylül ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	70
Şekil 4.12. 2016 yılı Ekim ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları	71
Şekil 4.13. 2016 yılı Kasım ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları.....	71
Şekil 4.14. 2016 yılı Aralık ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları.....	72
Şekil 4.15. 2016 yılı Toplam farmasötik konsantrasyonları.....	72
Şekil 4.16. Toplam farmasötik konsantrasyonlarında farmasötik gurupların dağılımı ..	73

1. GİRİŞ

Doğal kaynakların hızla tüketildiği günümüzde, bir taraftan daha çok üretim ve tüketim yapısına paralel olarak artış gösteren atıklarla oluşan çevre kirliliğini azaltma, diğer taraftan dünya nüfusunun içme ve kullanma suyu ile besin üretimini artırma ihtiyacı, geriye kazanılabilir atıklardan yeniden yararlanmayı gündeme getirmiştir. Bu nedenlerle çeşitli faaliyetler sonucu özellikleri değişikliğe uğrayan atıksuların halk ve çevre sağlığına zararlı etkilerini azaltmak amacıyla fiziksel, kimyasal ve biyolojik arıtım uygulanmakta ve arıtılmış atıksular ile arıtım sonucu ortaya çıkan arıtma çamuru dünyanın bazı bölgelerinde farklı amaçlar için yeniden kullanılmaktadır (Öbek ve ark., 2005). Evsel nitelikli atık su arıtma tesislerinde ortaya çıkan arıtma çamurlarının arıtılması ile ilgili farklı yöntemler bulunmaktadır. Özellikle Türkiye'nin gelecekteki AB üyeliği dikkate alırsak günden güne giderek önem kazanan doğal çevrenin korunması; atıkların büyük ölçüde çevre ile uyumlu hale getirilerek bilinçli bir şekilde bertarafı veya arazide kullanımı ile mümkündür. Çünkü atıkların yeni kirliliklere yol açmadan değerlendirilebilmesi ekosistemin sürdürülebilirliğinin ön koşuludur. Ülkemizde atıksu arıtma tesislerinin sayılarının her geçen gün artması, arıtma çamurlarının nasıl değerlendirileceği konusunu yoğun olarak gündeme getirmektedir. Ancak arıtma çamurlarının kullanımı konusunda yeterli bilgi birikiminin ve araştırma bulgularının olduğu söylenemez (Bilgin ve ark., 2002).

Son yıllarda tıp biliminin gelişmesi ile birlikte farmasötiklerin üretim ve tüketimi artmıştır. Yaklaşık 3000 adet bileşik ilaç olarak kullanılmakta ve yıllık üretim miktarı ise 100 tonu aşmaktadır. Kullanımdan sonra farmasötiklerin büyük bir kısmı atıksu sistemine deşarj edilmektedir. Çevre ortamlarına ana bileşikler ya da metabolitleri halinde ulaşmaktadırlar. Bu bileşikler kentsel atıksularda, hayvan çiftlikleri atıksularında ve yüzeysel sularda birkaç $\mu\text{g/L}$ seviyelerine kadar tespit edilmişlerdir. Üstelik bu kirleticiler akuatik ekosistemi ve insan sağlığını endokrin bozulması ve antibiyotiklere dirençli bakterilerin gelişmesi sebebi ile olumsuz şekilde etkilemektedirler. Bu sebeplerle, farmasötik kirliliği dünya çapında su kaynakları açısından endişe konusu haline gelmiştir. Atıksu arıtma tesisleri su ortamlarında bulunan farmasötik kalıntılarının en önemli kaynaklarından birisi olarak kabul edilmektedir. Günümüzdeki atıksu arıtma tesisleri biyolojik ve fiziko-kimyasal arıtma proseslerinden oluşmakta ve genellikle askıda katı madde, organik madde, azot, fosfor gibi konvansiyonel kirleticileri gidermek için dizayn edilmiş olup, farmasötikler gibi kirleticilerin giderimini sağlamamaktadır. Bu sebeple de atıksu arıtma tesislerinde farmasötik bileşiklerin akıbetini anlamak için çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Farmasötik bileşiklerinin düşük biyolojik

parçalanabilirliği sebebiyle biyolojik arıtım proseslerin de çok az giderimlerinin olduğu, fiziko-kimyasal arıtma proseslerinde ise farmasötiklerin giderimi üzerine çalışmaların ozonlama, klorlama ve kum filtresi gibi bazı prosesler ile sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Atıksu arıtma tesislerinde farmasötiklerin oluşum şekilleri genellikle lokal üretim ve satış profiline bağlı olması sebebiyle, araştırmalar için bölgesel çalışmaların yapılması gerekmektedir. Avrupa ve Amerika da bu gibi çalışmalar yaygın olarak gerçekleştirilirken, ülkemizde literatür çalışmaları incelendiğinde bu amaçla gerçekleştirilen çalışmalara rastlanılmamaktadır.

1.1. Çalışmanın Amacı

Çalışmanın amacı Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi arıtma çamurunda farmasötik bileşiklerin varlığını tespit etmektir. Konya kentsel atıksu arıtma tesisinde evsel, endüstriyel ve hastane atıksularının arıtılması sonucu ortaya çıkan çamurlar, çamur yoğunlaştırma, çamur çürütme ve susuzlaştırma işlemlerinin sonucunda tesis içinde arazide bertaraf edilmektedir. Tesis çıkışından aylık olarak alınacak çamur örneklerinde antibiyotik, analjezik, anti-enflamatuar, kolesterol, tansiyon, psikiyatri, kanser sınıfında yaygın olarak kullanılan farmasötik bileşiklerin varlığı tespit edilecektir. Kentsel atıksuların arıtılması sonucu oluşan arıtma çamurlarının konvansiyonel bertarafı neticesinde ortaya arıtma çamurunda ne kadar farmasötik bileşiği bulunduğu, bulunan farmasötiklerin mevsimsel değişimi, baskın olan bileşik türleri belirlenmiş olacaktır. Elde edilen değerler literatürde elde edilen veriler ile mukayese edilecektir. Konya kentsel arıtma çamurlarının mevzuata uygun değerlendirilmesi halinde farmasötikler açısından ortaya çıkabilecek risklerin bulunup bulunmadığı tespit edilecektir.

1.2. Çalışmanın Önemi

Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında antibiyotikler başta olmak üzere farmasötik bileşikler su ekosisteminde ve farklı çevresel matrislerde tespit edilmektedir. Farmasötik bileşikler organizmaya alındıktan sonra absorbe olmakta, organizmada böbrekler ve karaciğerde metabolize olmalarının ardından ise vücuttan atılmaktadırlar. İdrar ve dışkı yoluyla aktif ana bileşik olarak vücuttan atılma oranı bileşiğin özelliğine bağlı olarak %30-90 arasında değişmektedir. Yüzeysel ve yer altı sularındaki farmasötik bileşiklerin en önemli kaynağı atıksu arıtma tesisi çıkış sularıdır. Ayrıca kullanılmayan veya tarihi geçmiş ilaçlar bazen kanalizasyona verilmesi de atıksu ile çevreye ulaşan farmasötik yükünü artırmaktadır. Atıksu arıtma tesislerindeki konvansiyonel arıtma prosesleri ile bu bileşiklerin atıksudan

giderilmesi oldukça güçtür. Pek çok araştırmacı çalışmalarında atıksu arıtma prosesleri boyunca farmasötik bileşiklerin tamamen giderilmediğini tespit etmişlerdir. Bu bioaktif bileşiklerin iz konsantrasyonlarının varlığında bile akuatik ve toprak organizmaları için potansiyel bir risk vardır. Ülkemizde genellikle farmasötikler ile ilgili yapılan çalışmalarda su kaynakları üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak atıksuyun arıtılması sonucu ortaya çıkan arıtma çamurlarının bertarafı esnasında içeriğinde bulunan farmasötik bileşiklerin özellikle araziye uygulanması veya tarımsal amaçlı kullanılması sonucu çamur içeriğinde ki farmasötik bileşiklerin toprağa, yer altı suyuna taşınımı söz konusu olabilecek ve hatta gıda kontaminasyonu da gerçekleşebilecektir. Ülkemizde Eysel ve Kentsel Arıtma Çamurlarının Toprakda Kullanılmasına dair yönetmelik de farmasötik bileşikler ile ilgili limit değerlerin tanımlanmamış olması çalışmanın önemini artırmaktadır. Elde edilen tez çalışması sonuçları ülkemizde konvansiyonel arıtım sonucu oluşan arıtma çamurunda bulunan farmasötik tür ve konsantrasyonu ile ilgili tespit yapılmasını sağlayacaktır. Ayrıca arıtma çamurlarının yeniden değerlendirilmesi hususunda ulusal ve uluslararası alanda farmasötikler açısından da düzenlemelerin yapılması gerekliliği açısından katkı sağlayacaktır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Arıtma Çamuru

Atıksu arıtılması sonucu ortaya çıkan sıvı ya da yarı katı halde, kokulu, uygulanan arıtma işlemine bağlı olarak ağırlıkça %0.25 ile %12 katı madde içeren atıklar arıtma çamuru olarak isimlendirilirler. Oluşan çamur genellikle biyokatı olarak bilinir. Fakat düzenli depolama ya da yakma ile bertaraf edilmiş arıtma çamurları biyokatı değildirler (Obreza ve O' Connor, 2003). Çamur %20-30 arasındaki bir katı değerinde ıslak “yarı katı çamur” olarak nitelendirilmektedir. Yaklaşık olarak %30 üzerindeki katı içeriğe sahip çamurlar ise “kuru çamur” olarak nitelendirilmektedir (Eberle ve ark., 1994). Arıtma çamuru; evsel veya evsel nitelikli sanayi çamurları, endüstriyel kaynaklı arıtma çamurları veya karışım halinde olabilir (Kurt, 2011).

Arıtma çamurlarının önemli bir kısmının su olması nedeniyle kapladıkları hacim oldukça fazladır. Özellikle biyolojik arıtma işleminden oluşan arıtma çamurlarının organik madde içeriği çok yüksek olduğu için bu tip çamurlar bozunma ve kokuşma eğilimindedirler. Atıksuların arıtılması sırasında, kendiliğinden çöken katı maddeler ile biyolojik veya kimyasal işlemler sonucunda çökebilir veya yüzebilir hale getirilen katı maddeler çökeltilecek veya

yüzdürülerek atıksulardan ayrılır ve arıtma çamuru konsantre hale gelir. Çamurun işlenmesinin zorluğu ve maliyeti, çamur susuzlaştırma ünitelerinden sonra oluşan son üründe kalan su miktarıyla direkt olarak ilgilidir. Bu nedenle, çamur yönetiminde daha yüksek kuru madde içeriğine sahip bir materyalin elde edilmesi önemli bir amaç olarak ortaya çıkmaktadır (Siyasal ve ark., 2007; Dentel ve ark., 2000; Ayol ve ark., 2004).

Atıksu arıtımı bazen genel arıtma tesisine ulaşmadan önce başlar. Yönetmelikler birçok atıksu arıtma tesisi sisteminde, endüstriyel tesislerde ön arıtılmış atıksuyun ana sisteme gönderilmeden birçok tehlikeli kirlilikleri (kurşun ve kadmiyum gibi metaller) uzaklaştırmasını gerektirir. Atıksu arıtma tesisleri, arıtma tesisi prosesleri ile uyumlu olarak ve emniyetli geri deviri sağlayarak, atıktaki organik madde ve atıksuyun debisini izlemelidir (Obreza ve O'Connor, 2003). Atıksu arıtım işlemleri, çamurun arıtma proseslerinden uzaklaştırıldıktan sonra dikkatli yönetimini gerektirir. Su ve atıksu arıtma tesislerinde oluşan çamurların, uygun arıtma işlemlerinden geçirilip, gerekli çevre sağlığı kriterlerini yerine getirerek bertaraf edilmesi esastır. Arıtma çamurlarının ekonomik ve verimli bir şekilde işlenmesi, fiziksel ve kimyasal yapılarının uygun analiz yöntemleriyle belirlenmesine dayalıdır (Siyasal ve ark., 2007).

2.2. Çamur Kaynakları, Özellikleri ve Miktarları

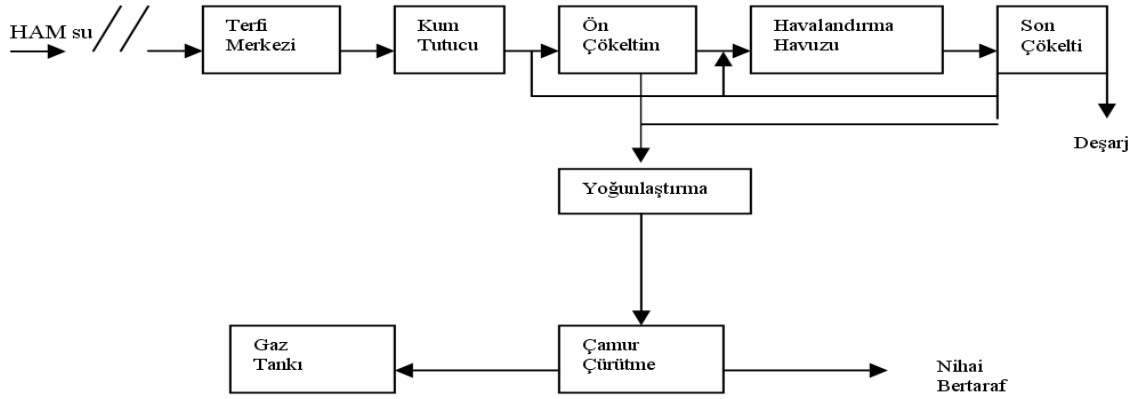
Çamurların çevreye duyarlı ve uygun bir şekilde işlenmeleri, arıtılmaları ve bertarafı için katı madde kaynaklarının ve miktarlarının doğru bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Çamur kaynakları, arıtma tesisinde yer alan arıtma birimlerine göre farklılık göstermektedir. Çamurların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin doğru bir şekilde belirlenmesi özellikle çamurların işlenmesi, arıtılması ve bertarafı sırasında kullanılan proseslerin kontrolü ve bu proseslerin performanslarının izlenmesi açısından çok önemlidir (Atıksu Arıtma Tesisleri Teknik Usuller Tebliği, 2010).

Evsel veya endüstriyel atıksu arıtma tesisleri temel olarak 3 gruptan oluşmaktadır. Dolayısıyla oluşacak çamur da üç farklı kaynaktan elde edilmektedir. Bu kaynaklar, ön arıtmadan gelen çamurlar (ızgaralar, kum tutucular, ön çökeltim havuzları), ikincil arıtmadan gelen çamurlar (aktif çamur, damlatmalı filtre vb.) ve fiziksel-kimyasal arıtmadan kaynaklı çamurlar olarak gruplandırılabilir (Durak, 2005). Çamur arıtma sistemleri; çamur kaynağı, prosesin tipi ve işletme metoduna göre değişiklik gösterir. Örneğin tam karışım aktif çamur prosesinde, çamur uzaklaştırma havalandırma havuzundan yapılıyorsa, son çöktürme havuzu çamur kaynağı değildir. Diğer taraftan, uzaklaştırma çamur geri dönüş hattından

gerçekleştiriliyorsa çamur kaynağı çöktürme tankı olarak kabul edilebilir. Yoğunlaştırma, çürütme, şartlandırma ve susuzlaştırma için kullanılan prosesler de çamur kaynağıdır (Kurt, 2011).

Ön arıtma yada birincil arıtım daha çok fiziksel müdahaleleri kapsar. Ön arıtmanın temel prensibi çökebilir haldeki katı maddelerin atıksudan uzaklaştırılmasıdır. Ön çökeltim havuzu kendiliğinden çökebilecek katı maddelerin tabanda, yüzebilen maddelerin ise yüzeyde toplanmasını sağlar. BOİ'nin bir kısmı çökebilir katı maddeler ile birlikte giderilir. Yüzebilen katı maddeler köpük olarak isimlendirilir ve arıtma işlemine sokulmadan en yakın bertaraf sahasına iletilir. Çökeltim havuzu tabanında toplanan maddeler ise ham ön çökeltim çamuru olup su içeriği oldukça yüksektir. Bu çamur genellikle çürütülür ve çürük ön çökeltim çamuru olarak bilinir. Çürütücülerde oluşan üst sıvı, arıtma tesisi başlangıcına geri döndürülür. Su içeriği çok yüksek olan bu çamurun stabilizasyonunda genellikle anaerobik çürütme yöntemi kullanılmaktadır. Bu çamurlar daha çok virüsleri içerir. Birinci kademedeki ham çamur, biyolojik olarak kararlı olmadığından görüntü ve koku sorununa neden olur (Durak, 2005; Filibeli, 1996).

İkincil arıtma çözünebilir nitelikteki organik maddelerin biyokimyasal oksidasyonu ya da BOİ giderimidir. En yaygın kullanılan ikincil arıtma tesisleri aktif çamur sistemleri ve damlatmalı filtrelerdir. Aktif çamur sistemlerinde hava difüzörler, yüzeysel havalandırıcılar veya farklı yöntemlerle verilir. Havalandırma tankındaki biyokütle son çökeltim havuzunda çökeltmek zorundadır ve bir kısmı yeniden kullanılmak üzere tesis başına gönderilir. Aktif çamur; süspanse bir yapı içinde yerleşmiş çeşitli bakteri türlerinden ve aynı yapı içindeki protozalardan oluşmaktadır. Bu çamurda bulunan bakteriler genellikle insanlara patojen değildirler. Bu sistemde son çökeltme havuzunda toplanan “atık aktif çamur” un sadece bir kısmı stabilize edilmek üzere (bu aşamada daha çok anaerobik çürütme ile stabilizasyon sağlanmaktadır) sistemden uzaklaştırılmakta, diğer kısmı ise geri dönüş çamuru olarak sisteme gönderilmektedir. Şekil 2.1' de klasik aktif çamur sisteminde çamur çıkış noktaları örnek olarak gösterilmiştir. Aktif çamur sisteminde oluşan mikroorganizma miktarı sistem için gerekli miktarı aşarsa, fazla katı maddelerin sistemden atılması gerekir.



Şekil 2.1. Klasik aktif çamur sistemi

Fiziksel-kimyasal arıtma veya üçüncül arıtım ikincil arıtmadan daha yüksek kalitede arıtım sağlamak üzere uygulanan ileri arıtım kademesidir. Üçüncül arıtım, atıksuda azot ve fosfor giderimi ile dezenfeksiyon işlemlerini kapsar. Ön çökeltim havuzuna demir ve alüminyum tuzları ilavesi sonucu ikincil arıtmadaki biyolojik çamurlara benzer özelliklere sahip çamurlar oluşur. İçme suyu arıtma tesislerinde pıhtılaştırma ve yumaklaştırma için yaygın olarak kullanılan alüminyum sülfat (alüm) atık alüm çamurunu oluşturur (Durak, 2005; Filibeli, 1996).

2.3. Arıtma Çamurlarının Genel Özellikleri

Atıksuların ve atıksuları arıtan arıtma tesislerinin plan ve işletmelerinin çok farklı olması sebebiyle çamur özellikleri çok değişkendir. Arıtma sistemlerinde üretilen arıtma çamurlarında günümüz modern toplumlarının kullandığı birçok organik ve inorganik madde, mutfak, bulaşık, banyo ve tuvalet atıkları, endüstriyel atıksular, solventler, pestisitler, yol ve kaldırımlardan akan yüzey suları vb. içinde bulunan her türlü kirletici madde bulunabilir. Çamurun özellikleri çamur arıtımı ve atıksu arıtma işlemlerine bağlı olmaktadır (Eberle ve ark., 1994).

Çamurun fiziksel özellikleri özgül ağırlık, hacim-kütle ilişkisi, katı madde içeriği, çökelme özelliği, partikül boyutu, çamurdaki suyun dağılımı, çamurun akışkanlık özelliği, plastite indeksi gibi parametreler ile tespit edilir. Özgül ağırlık birim hacimdeki çamur ağırlığının aynı hacimdeki suyun ağırlığına oranı olarak tanımlanır. Çamurlar değişik özgül ağırlıktaki katı ve sıvılardan ibaret olup takriben 1,0'dir. Hacim-kütle ilişkisi çamurun hacmi esas olarak su muhtevasına ve içeriğindeki katı maddenin karakterine bağlıdır. Çamur

hacimleri ile katı madde yüzdeleri arasında ters orantı mevcuttur. Çamurun katı madde içeriği mg/L veya % katı madde olarak belirtilir. Katı madde ölçümü için yaygın olarak kullanılan yöntem buharlaştırma (105 °C’de 24 saat kurutma) yöntemidir. Çeşitli proseslerden elde edilen çamurun katı madde yüzdeleri ile ilgili bilgiler Çizelge 2.1’de verilmektedir.

Çizelge 2.1. Çeşitli proseslerden elde edilen çamurlarda katı madde yüzdeleri (Durak, 2005; Kurt, 2011)

Aritma İşlemleri	Çamur kuru madde konsantrasyonu, % kuru madde	
	Aralık	Tipik
Ön çökeltim tankı		
Ön çökeltim çamuru	4 – 10	5
Siklona gönderilen ön çökeltim çamuru	0,5 – 3	1,5
Ön çökeltim çamuru ve atık aktif çamur	3 – 8	4
Ön çökeltim ve damlatmalı filtre humusu	4 – 10	5
P giderimi için demir ilaveli ön çökeltim çamuru (öçç)	0,5 – 3	2
P giderimi için kireç (düşük doz) ilaveli öçç	2 – 8	4
P giderimi için kireç (yüksek doz) ilaveli öçç	4 – 16	10
Köpük	3 – 10	5
Son çökeltim tankı		
Aktif çamur		
Ön çökeltim havuzu olan	0,5 – 1,5	0,8
Ön çökeltim havuzu olmayan	0,8 – 2,5	1,3
Saf oksijenli aktif çamur		
Ön çökeltim havuzu olan	1,3 – 3	2
Ön çökeltim havuzu olmayan	1,4 – 4	2,5
Damlatmalı filtre humusu	1 – 3	1,5
Döner biyodisk sistemi	1 – 3	1,5
Graviteli yoğunlaştırıcı		
Sadece ön çökeltim çamuru	5 – 10	8
Ön çökeltim çamuru ve atık aktif çamur	2 – 8	4
Ön çökeltim çamuru ve damlatmalı filtre humusu	4 – 9	5
Flotasyonlu yoğunlaştırma		
Sadece aktif çamur		
Kimyasal madde ilavesiyle	4 – 6	5
Kimyasal madde ilavesi olmadan	3 – 5	4
Santrifüj yoğunlaştırıcı		
Sadece atık aktif çamur	4 – 8	5
Bantlı yoğunlaştırıcı		
Kimyasal madde ilavesi ile sadece atık aktif çamur	3 – 6	5
Havasız çürütücü		
Sadece ön çökeltim çamuru	5 – 10	7
Ön çökeltim çamuru ve atık aktif çamur	2,5 – 7	3,5
Ön çökeltim çamuru ve damlatmalı filtre humusu	3 – 8	4
Havali çürütücü		
Sadece ön çökeltim çamuru	2,5 – 7	3,5
Ön çökeltim çamuru ve atık aktif çamur	2,5 – 7	3,5
Ön çökeltim çamuru ve damlatmalı filtre humusu	1,5 – 4	2,5
Sadece atık aktif çamur	0,8 – 2,5	1,5

Çamur genellikle çökebilme özellikleriyle karakterize edilir. Belirli bir çamur numunesinin çökme hızı, çamur katı madde konsantrasyonunun bir fonksiyonudur. Seyreltik çamurlar daha hızlı, konsantre çamurlar ise daha yavaş çökerler. Çamur içindeki partiküller sadece boyut olarak değil şekil ve yoğunluk olarak da değişkendir. Bu yüzden partikül boyutuyla çamuru karakterize etmek zordur.

Çamurdaki su, ya serbest su ya da partiküllere yapışık haldedir. Çamurdaki su dört grup halinde incelenir. Serbest su çamur partiküllerine bağlı olmayıp, graviteli çökme ile kolayca ayrılır. Flok suyu floklar içinde hapsedilmiş su olup, yumakla birlikte hareket eder. Mekanik su alma işlemleriyle giderilebilir. Kapiler su partiküller üzerinde yapışık halde bulunur ve bu partiküllerin sıkıştırılarak deformasyonları sonucu uzaklaştırılabilirler. Kimyasal bağlı su partiküller içinde bağlı kalmış sudur.

Çamurun akışkanlık özelliğinin belirlenmesinde en önemli parametre viskozitedir. Genel olarak akışkanın kayma gerilmelerine karşı gösterdiği direnç akışkanın viskozitesi olarak tanımlanır. Atterberg Limitleri, zemin mekaniğinde, çeşitli su içeriklerinde toprağın davranışlarını tanımlamak için kullanılır. Plastik limit çamurun plastik davranışı tanımlar. Likit limit çamurun sıvı gibi davranışlarını tanımlar. Plastisite indeksi ise iki limit arasındaki farkı tanımlar ve % olarak ifade edilir. Bu limitler çamurun yapısal özelliklerinin belirlenmesinde yararlıdır.

Arıtma sistemi içerisinde ön çökeltim çamurları genellikle gri- kahverengi ve kötü kokuludur. Havalandırma havuzlarında meydana gelen aktif çamur ise kahverengi ve flok görünümlüdür. Rengin koyuluğu septik koşulların başladığını, açık renk ise yeterince havalanmadığını gösterir.

Çamurun kimyasal özellikleri çamurun ısı değeri, gübre değeri ve besin değeri ile tespit edilir. Çamurun ısı değeri, çamurun tipine ve içeriğindeki uçucu katı madde miktarına bağlıdır. Arıtılmamış ön çökeltim çamurunun ısı değeri, özellikle önemli miktarda yağ ve gres içeriyorsa çok yüksektir. Çürümüş çamur ham çamurdan daha düşük ısı değere sahiptir. Çamurun gübre olarak değeri içerdiği N, P ve K miktarına bağlıdır. Çamuru gübre olarak değerlendirirken içerdiği ağır metaller ile diğer toksik maddeler de dikkate alınmalıdır. Çizelge 2.2' de gübreler ve arıtma çamurunun temel besin elementi içeriği gösterilmektedir. Çamur bazen hayvansal besin kaynağı olarak da kullanılabilir. Örneğin kurutulmuş aktif çamur hayvan yemine ilave edilebilir. Stabilizasyon işlemine alınmamış ham çamurda insan ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilecek, bakteri, virüs, protozoa ve helmint gibi parazitler ve parazitlerin kist ve yumurtaları bulunabilir (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.2. Gübre ve arıtma çamurunun başlıca besin elementi içeriği (Durak, 2005; Filibeli, 1996; Metcalf ve Eddy, 2002).

	Nutrient, %		
	Azot (N)	Fosfor (P)	Potasyum (K)
Tarımsal amaçlı gübreler	5	10	10
Stabilize arıtma çamuru	3,3	2,3	0,3

Çizelge 2.3. Arıtma çamurlarında tespit edilen bazı bakteri, virüs ve parazit patojenleri (Kurt, 2011)

Bakteri	Virüs	Parazit	
		Protozoa	Helmint
Salmonella spp	Poliovirus	Entamoeba Giardia	Ascaris Taenia
E.coli	Echovirus		
Leptospira spp	Adnovirus		
Shigella	Reovirus		
Pseudomonas	Rotavirus		
Yersinia	Astrovirus		
Clostridium	Calcivirus		
Listeria	Parvovirus		
Mycobacterium			
Streptococcus			
Camphylobacter			

Çeşitli proses ve işlemler sonucu üretilen çamur miktarı ve fiziksel özellikleri ile ilgili bilgiler Çizelge 2.4’de verilmektedir. Bu bilgiler oldukça faydalı olmasına karşın üretilen çamur miktarının büyük değişkenlik gösterdiği unutulmamalıdır.

Çizelge 2.4. Çeşitli arıtma sistemlerinden çıkan çamur miktarları ve fiziksel özellikleri (Metcalf ve Eddy, 2002)

Arıtma işlemleri ve prosesleri	Çamur katısının özgül ağırlığı	Çamurun özgül ağırlığı	Kuru madde kg/10 ³ m ³	
			Aralık	Tipik
Birincil çamur	1,4	1,02	108 – 167	151
Aktif çamur ^a	1,25	1,005	72 – 96	84
Damlatmalı filtre humusu ^a	1,45	1,025	60 – 96	72
Uzun havalandırma sistemleri ^a	1,3	1,015	84 – 120	96 ^d
Havalandırma lagünü ^a	1,3	1,01	84 – 120	96 ^d
Filtrasyon tesisi	1,2	1,005	12 – 24	18
Alg giderimi	1,2	1,005	12 – 24	18
Ön çöktürme ^b (fosfor giderimi için)				
Düşük dozda kireç (350 – 500 mg/L)	1,9	1,04	241 – 398	301
Yüksek dozda kireç (800 – 1600 mg/L)	2,2	1,05	602 – 1325	795
Askıdabüyüyen aktif çamur ile denitrifikasyon	1,2	1,005	12 – 30	18
Kaba kum filtreler	1,28	1,02	- c	- e

a Atık çamur, b Fosfor giderimi için kimyasal ilavesi, c İhmal edilebilir, d Ön arıtma yok, e Biyolojik arıtmadan gelen çamuru da içerir

Arıtma çamurlarının bileşimi; kentsel, endüstriyel, ticari ve kamusal girdilerin nitelik ve niceliğine ve atıksu arıtma tesisine bağlı olarak önemli miktarda değişmektedir. Toksik ve biyolojik olarak biriken metaller, farmasötikler ve bitki besin elementleri arıtma çamurlarında dikkat edilen en önemli bileşenlerdir. Arıtma çamuru bileşiminin tipik değerlerinden bazıları Çizelge 2.5’de verilmiştir. Eğer arıtma çamuru yüksek konsantrasyonda toksik metal ve organik kirletici içeriyor ise tehlikeli atık olarak değerlendirilir ve bertarafı daha sıkı kontrol altına alınır.

Çizelge 2.5. Arıtma çamurlarının tipik kompozisyonu (Kurt, 2011)

Madde	Ham primer çamur		Arıtma çamuru genel		Çürütülmüş Çamur	
	Dagılım	Tipik	Dagılım	Tipik	Dagılım	Tipik
Katı madde %	2 – 7	4			2 – 6	3,5
Uçucu katı %	60 – 80	65			35 – 65	51
pH	5 – 8	6			7,2 – 7,8	7,5
Alkalinite(mg CaCO ₃ /L)	500 – 1500	600			200 – 7600	4800
Toplam N (g/kg)	15 – 40	25	1 – 176	33	1,6 – 4,0	2,7
Al (g/kg)			1 – 135	4	4,1 – 61	9,6
As (mg/kg)			1,1 – 230	10		
Ca (g/kg)			1 – 250	39	26 – 67	44
Cd (mg/kg)			3 – 3410	16	5 – 260	10
Cl (g/kg)					1,7 – 190	7,1
Co (mg/kg)			1 – 18	4,0	1 – 42	9
Cr (mg/kg)			10 – 99000	500	200 – 1280	375
Cu (mg/kg)			84 – 10400	850	260 – 2570	970
Fe (g/kg)	20 – 40	25	1 – 153	11	14 – 110	51
Hg (µg/kg)			0,2 – 10600	5	0,43 – 4,7	2,1
K (g/kg)	0 – 8,3	4	0,2 – 26,4	3	0,04 – 0,16	0,09
Mg (g/kg)			0,3 – 19,7	4,5	3,1 – 11	6,8
Mn (mg/kg)			18 – 7100	260	170 – 2090	320
Mo (mg/kg)			5 – 39	30	7 – 97	12
Na (g/kg)			0,1 – 30,7	2,4	0,07 – 0,42	0,16
Ni (mg/kg)			2 – 3520	82	23 – 410	120
P (g/kg)	3,5 – 12,2	7	1 – 143	23	14 – 57	24
Pb (mg/kg)			13 – 19700	500	200 – 1280	375
Zn (mg/kg)			101 – 27800	500	500 – 5130	1600

Atıksuların arıtılmasında normal olarak, bozulabilir kirletici yükün çoğu ayrıştırılır ve KOİ ve BOİ şeklinde ölçülür. Bununla birlikte biyolojik olarak ayrıştırılmayan atıklar atıksudan arıtma çamuruna transfer edilir. Arıtım sistemlerinde dışarı arıtılmış su verilirken kirleticiler arıtma çamurunda konsantre olur. Atıksuların metal yükünün yaklaşık % 60-90’ının çamurda biriktiği tahmin edilmektedir. Arıtma çamurunun anaerobik çürütülmesiyle arıtma çamurunun metal yükü tekrar % 20-40 oranında artmaktadır (Kurt, 2011).

Son uzaklaştırma yönteminin belirlenmesinde besi maddesi de dâhil olmak üzere kimyasal bileşiklerin çoğunun bilinmesi önemlidir. Havasız çürütme sisteminin kontrolünde pH, alkalinite ve organik asit içeriğinin ölçülmesi oldukça önemlidir. Yakma ve arazide bertaraf metodunun uygulanması durumunda çamurdaki ağır metal, pestisit ve hidrokarbonlar ölçülmelidir. Yakma gibi termal proses kullanılacaksa çamurun enerji içeriği de hesaplanmalıdır. Çamurun arıtılması ve depolanması için uygulanacak yöntemler ham atıksuyun karakterizasyonuna, arıtma proseslerine, kullanılan kimyasallara, yönetmeliklere ve diğer pek çok özel koşula bağlıdır. Ayrıca, çamur bertaraf sisteminin maliyeti ve işletme gerekleri atıksu arıtma tesisine yakın hatta belki de daha fazla olabilmektedir.

2.4. Farmasötik Bileşikler ve Sınıflandırılması

Farmasötikler medikal özelliklere sahip kimyasal maddeler grubudur. Günümüzde geniş bir kullanım amacıyla tıpta, veterinerlikte, tarımda kullanılmaktadır. 1970’li yıllarda farmasötik bileşiklerin doğadaki varlığıyla ilgili bilgilere ulaşılsa da, davranışları ve etkileri ile ilgili çalışmalara doksanlı yıllarda başlanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar sonucunda farmasötik bileşiklerin varlığı ekosistemde tespit edilmiştir. Son yıllarda tıp biliminin gelişmesi ile birlikte farmasötiklerin üretim ve tüketimi artmıştır. Yaklaşık 3000 adet bileşik ilaç olarak kullanılmakta ve yıllık üretim miktarı ise 100 tonu aşmaktadır. Kullanımdan sonra farmasötiklerin büyük bir kısmı atıksu sistemine deşarj edilmektedir. Bu bileşikler kentsel atıksularda, hayvan çiftlikleri atıksularında ve yüzeysel sularda birkaç µg/L seviyelerine kadar tespit edilmişlerdir. Çevre ortamlarına ana bileşikler ya da metabolitleri halinde ulaşmaktadırlar. Üstelik bu kirleticiler akuatik ekosistemi ve insan sağlığını endokrin bozulması ve antibiyotiklere dirençli bakterilerin gelişmesi sebebi ile olumsuz şekilde etkilemektedirler. Bu sebeplerle, farmasötik kirliliği dünya çapında su kaynakları açısından endişe konusu haline gelmiştir.

Farmasötikler farklı yapı ve özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Hazırlama şekline göre ilaçlar majistral ilaç, ofisinal ilaç ve müstahzar şeklinde sınıflandırılabilir. 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 bulundurulan ilaçlardır. Müstahzar Sağlık Bakanlığında 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 şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Birçok ilaç yapısına bakıldığında aynı organik iskelete sahip olduğu görülmektedir. Bu sayede ilaçlar sahip oldukları iskelet yapısına göre isimlendirebilme kolaylığına sahiptir (örneğin; barbitüratlar, penisilinler, katekolaminler, steroidler, vs.). Bu tür sınıflandırma, bazı durumlarda benzer yapılara sahip olan ilaçların benzer etkiler göstermesinden (penisilin türevleri olan amoksisilinler, ampisilinler, okzasilinler, nafsilinler vs) dolayı oldukça kullanışlıdır ama bir o kadar da tehlikelidir ki bazen çok benzer iskelete sahip olsalar bile ilaçların etkileri çok çok farklı olabilmektedir. Örneğin barbitüratlar, birbirlerine çok benzerler ama ilaç olarak çok farklı kullanım alanları vardır.

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.

2.5. Farmasötiklerin Tüketimleri ve Kullanımları

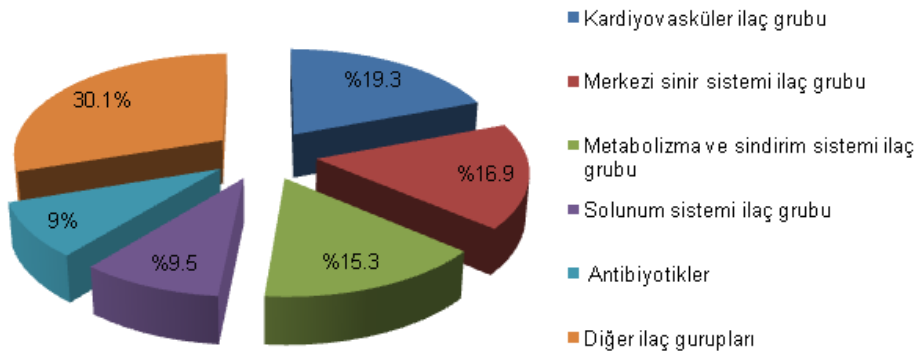
Farmasötiklerin toplam kullanımıyla ilgili çok fazla veri bulunmamaktadır. Farmasötiklerin tüketimi ve uygulaması ülkeden ülkeye büyük ölçüde değişmektedir. Farmasötikler, bazı ülkelerde reçetesiz olarak satılırken bazılarında reçeteli olarak satılmaktadır. İnsanlar günlük yaşamlarında sağlıkları için çeşitli farmasötikleri kullanmaktadırlar. Yine hayvan çiftliklerinde veteriner farmasötikleri hastalık önleme ve tedavisinde büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Veteriner ilaçlar ve metabolitleri gübre ile atılırlar ve çiftçilerin bu gübreleri ve arıtma çamurlarını toprak iyileştirici olarak kullanması sonucu, farmasötikler toprak ortamına taşınmış olurlar. Kuvvetli yağışla oluşan yüzeysel akış sonrası, farmasötikler yüzeysel sulara taşınırlar. Buradan da farklı su ortamlarına ve sedimente taşınırlar. Çevre ortamlarındaki farmasötiklerin önemli miktarının bir diğer kaynağı ise farmasötik üretim yerleri ve hastanelerden olan yayımlardır. Hastane atıksularının atıksu arıtma tesisine giriş suyuna farmasötik bileşiklerin yüklenmesine katkıda bulunduğu bir gerçektir. Ancak bu katkının ne miktarda olduğu bilinmemektedir (Kümmerer, 2008).

Tarihi geçmiş ilaçlar veya kalıntıları bazen kanalizasyona verilmektedir. AB mevzuatı uyarınca, ev yoluyla kullanılmayan ilaçların kanalizasyona atılmasına 1994 yılından beri izin

verilmiştir. Almanya’da satılan farmasötiklerin üçte biri, Avusturya’da ise satılan farmasötiklerin %25’i kanalizasyona verilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir ankete göre, anket yapılan kişilerin %20’si sıvı farmasötikleri, %17.7’si de artık kalan ve günü geçmiş olan ilaçları tuvalete atmaktadırlar (Götz ve Keil 2007). Kullanılmayan ve süresi dolmuş farmasötiklerin, ev halkı tarafından bertarafını araştıran bir çalışma da, 400 hane ile görüşülmüştür. Farmasötiklerin insanlar tarafından lavabo ya da tuvalet yoluyla kanalizasyona bırakılması, daha fazla dikkat gerektiren önemli bir yol haritası çıkarmayı gerektirmiştir. Farmasötiklerin diğer bir muhtemel kaynağı ise katı atık deponi sahalarıdır. Farmasötiklerin evsel atıklara karıştırılması sonucu, katı atık depo sahalarında bu bileşiklerle karşılaşmaktadır (Kümmerer, 2008).

Çevre ortamlarında yaygın olarak tespit edilen farmasötik grupları antibiyotikler,, antiinflamatuvar ilaçlar/analjezikleri, kolesterol düşürücüler, beta-blokerlar (tansiyon düşürücü), steroidler ve steroid türü hormonlar, kanser terapötikleri, diüretikleri, antiepileptikler, antidepresanlar, sakinleştiriciler olarak sıralanabilir.

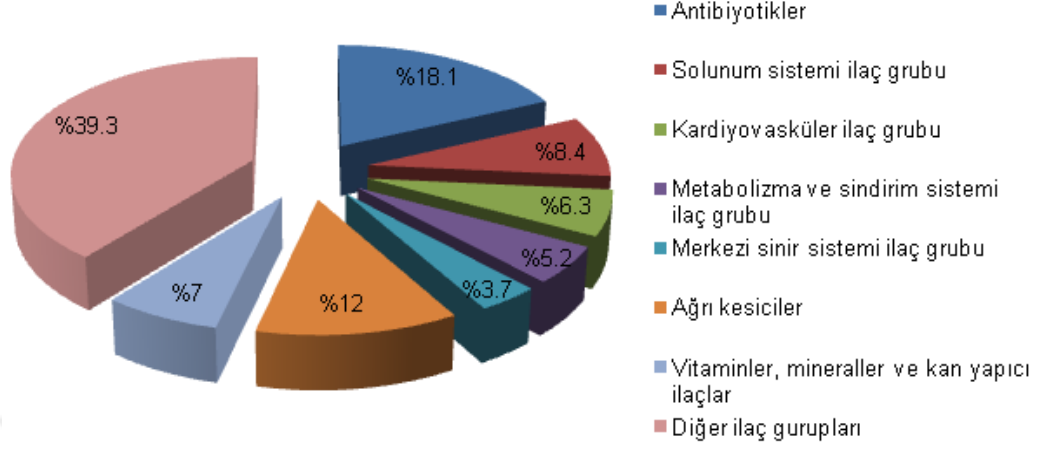
Şekil 2.2’de ilaç gruplarına göre dünya’daki tüketim verileri görülmektedir. 2001 yılı verilerine göre dünya ilaç tüketiminin %19.3’ünü kardiyovasküler ilaç grubu, %16.9’unu merkezi sinir sistemi ilaç grubu, %15.3’ünü metabolizma ve sindirim sistemi ilaç grubu, %9.5’ini solunum sistemi ilaç grubu ve % 8.9’unu antibiyotikler (anti-enfeksiyon ilaçları) oluşturmaktadır (IEIS, 2002).



Şekil 2.2. Dünya’da ilaç gruplarına göre tüketim verileri

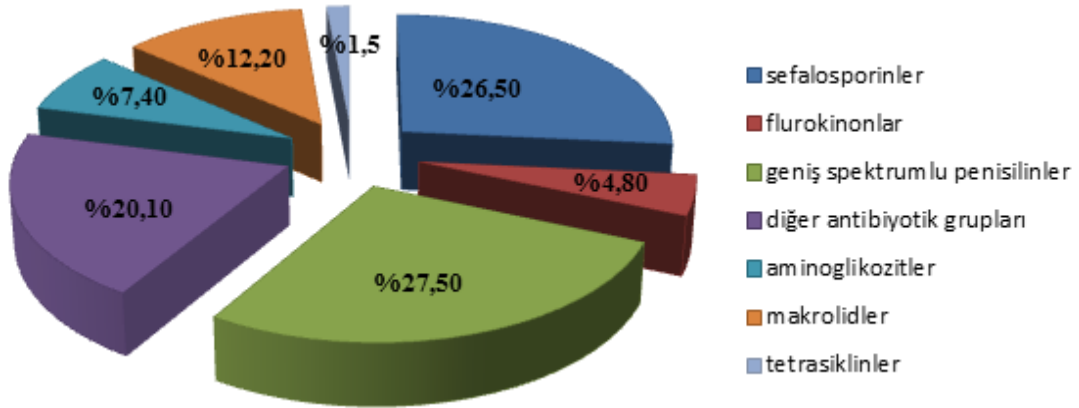
Şekil 2.3’de 2001 verilerine göre Türkiye’de ilaç gruplarına göre % tüketim verilerinin dağılımı gösterilmiştir. Ülkemizde antibiyotikler (%18,1) ilk sırada tüketilmiş, antibiyotikleri solunum sistemi ilaçları (%8,4), kalp-damar sistemi ilaçları (%6,3), metabolizma ve sindirim

ilaçları (%5,2) ve son olarak merkezi sinir sistemi ilaçları (%3,7) izlemiştir. Ülkemizde 2003-2006 yılları ilaç tüketimine ait veriler incelendiğinde, antibiyotikler yine ilk sırada tüketilmiştir (Karabay, 2008).



Şekil 2.3. Türkiye’de ilaç gruplarına göre tüketim verileri

Şekil 2.4’de Türkiye’de antibiyotik gruplarına göre tüketim verileri görülmektedir. 2002 IMS verilerine göre Türkiye’de %45 oranında penisilin grubu antibiyotikler, %26,5 oranında sefalosporinler % 12,2 oranında makrolid grubu antibiyotikler, %4,8 oranında kinonların tüketildiği belirtilmekte olup, tetrasiklin grubu antibiyotikler ise %1,5 tüketim oranlarına sahip oldukları ifade edilmektedir.



Şekil 2.4. Türkiye’de antibiyotik gruplarına göre tüketim verileri

Çizelge 2.6’da 2009 yılı IMS verilerine göre Türkiye’de en fazla kullanılan ilaç türleri gösterilmektedir. 12 aylık satış rakamına bakıldığında en fazla oranı antibiyotiklerin aldığı görülmektedir.

Çizelge 2.6. Türkiye’de en fazla kullanılan ilaç türleri (2009) (IMS Health)

Tedavi sınıfı	12 aylık satış rakamı (milyon dolar)	Büyüme (%)
Antibiyotikler	544	9
Antiülserözler	384	-5
Steroidal olmayan antiromatizmalar	350	-10
Geniş spektrumlu penisilinler	298	-15
Anjiyotensin-II Antagonistler, Kombinasyonları	291	15
Antidepresanlar ve duygu durumu dengeleyiciler	290	-2
Kolestrol düzenleyiciler	287	-3
Diğer antineoplastikler	269	1
Antipsikotikler	224	-5
B2 uyarıcılar ve kortikoid kombinasyonları	221	1
Florokinolonlar	203	-10
İnsülinler ve analoglar	182	5
Anti-epileptikler	166	2
Antiviraller	149	-12
ACE inhibitörleri	136	-16
Diğer toplam	6.022	-5
Türkiye toplamı	10.015	-4

Analjezik grubundan parasetamol’un tüketimi dünya genelinde artış göstermiştir. İskandinav ülkelerinde 1978 ile 1988 yılları arasında kullanılan parasetamol miktarında beş kat artış görülmüştür. 2000 yılında İngiltere’de tüketilen parasetamol 3,5 milyar olarak kayıtlara geçmiştir. Galler’de 2006 yılında kullanılan parasetamol miktarı 140 tonu bulmuş ve kullanım miktarı, yıllık kişi başına 45 gramdan fazla olarak tespit edilmiştir. İtalya’da yıllık kişi başına düşen parasetamol 9 gram olarak belirlenmiş fakat yıllık tüketim 500 ton olarak tespit edilmiştir.

Her gün 30 milyondan fazla insan anti-enflamatuar ilaçları kullanmaktadır. ABD, İngiltere, Fransa, Japonya, İtalya ve İspanya’daki kullanımı her yıl %11,9 oranında artış göstermiştir ve böylece 1998 yılında 3.8 milyar dolar olan piyasa, 2008’de 11.6 milyar dolara yükselmiştir. Tüketilen farmasötik miktarları ülkelere göre çok fazla değişim gösterebilmektedir. ABD’de her yıl bir milyar reçeteli anti-enflamatuar kullanılmaktadır. Almanya’da ise 2001 yılında 500 tondan fazla aspirin, 180 ton ibuprofen ve 78 ton diclofenac kullanılmıştır. Fransa’da 2004 yılında 400 ton aspirin, 240 ton ibuprofen, 37 ton naproxen, 22 ton ketoprofen ve 10 ton diclofenac tüketilirken, İngiltere’de 2002 yılında, 78 ton aspirin 345 ton ibuprofen ve 86 ton diclofenac tüketilmiştir. 2003 yılında Kore’de üretilen parasetamol miktarı 1069 tondur (Feng ve ark., 2013).

Beta-blokerlerin bazı ülkelerdeki tüketim verilerine bakıldığında, 1999 yılında propranolol Fransa’da 35 ton civarında kullanıldığı görülmektedir (Miège ve ark., 2006). Roig (2010) çalışmasında Avrupa da metoprololun 5,9-12,1 g/kişi/yıl, sotalolun 0,04-1,0 g/kişi/yıl aralığında satıldığını belirtmiştir. Finlandiya da bazı beta blokerlerin tüketimi atenolol 865

kg/yıl, metoprolol 5340 kg/yıl sotalol 610 kg/yıl olarak belirtilmiştir (Vieno ve ark., 2006). Maurer ve ark., (2007) İsviçre’de 2004 yılında sotalolun 800 kg, atenololun 3200 kg, metoprololun 3200 kg, propranololun 800 kg tüketildiğini belirtmişlerdir.

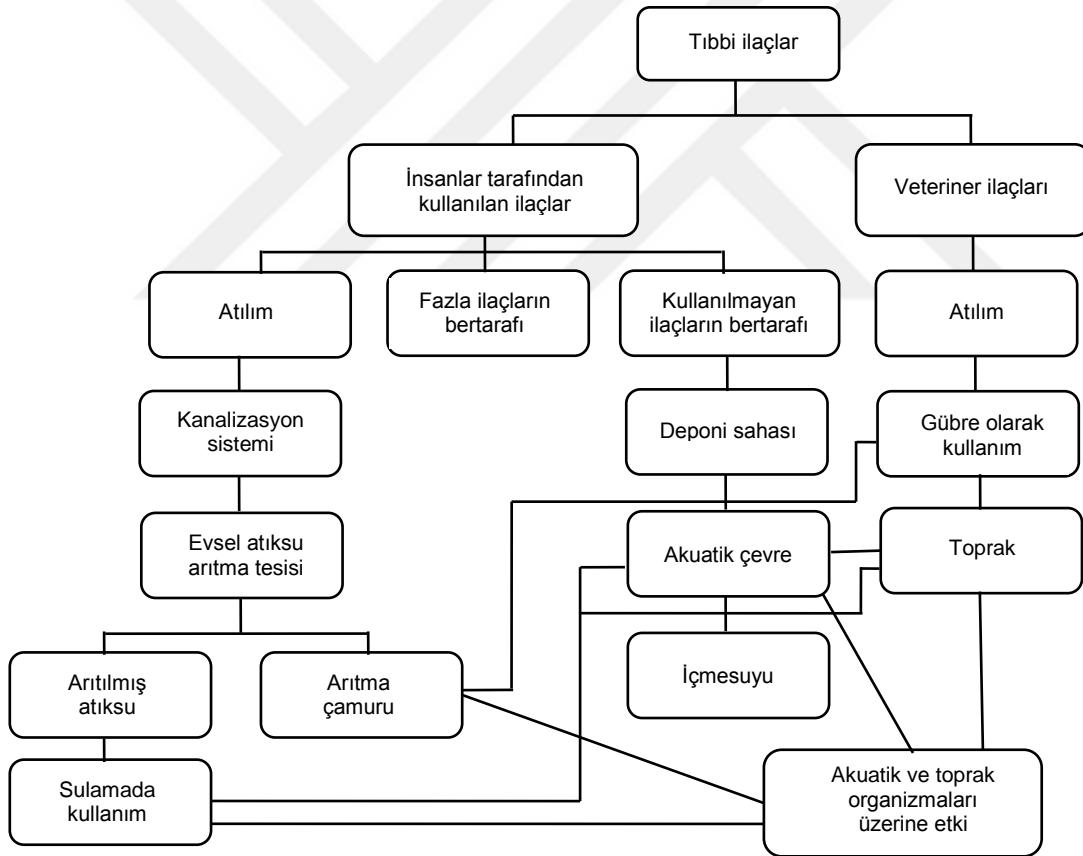
Bergmann ve ark., (2011) Almanya’da 2002-2009 yılları arasında çeşitli kanser ilaçlarının tüketiminin %58 oranında arttığını bildirmişlerdir. Kosjek ve Heath (2011) dünya çapında en yaygın kullanılan sitostatik ilaçların 5-fluorouracil gemcitabine, ifosfamide, cyclophosphamide ve methotrexate olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çevredeki akıbetleri üzerine herhangi bir bilgi bulunmayan imatinib gibi yeni kanser ilaçlarına karşı ilgi artmaktadır. Almanya’da 2002-2009 yılları arasında imatinib tüketiminde %478 bir artış varken Fransa’da 2004-2008 arasında %50 bir artış vardır (Besse ve ark., 2012). Fransa sağlık ürünleri güvenliği ajansı bilgilerine göre uluslar arası düzeyde kanser ilaçlarının tüketimi 2004-2008 yılları arasında artmıştır, 2004 yılında toplam miktar 13 ton iken, 2008 yılında 17,5 tondur. Fransa’da tamoxifen 2008 yılında 377 kg, cyclophosphamide 2004 yılında 281,84 kg, 2008 yılında 305,73 kg, ifosfamide 2004 yılında 121,38 kg, 2008 yılında 103,04 kg, etoposide 2004 yılında 332,84 kg, 2008 yılında 41,11 kg, bleomycine 2004 yılında 0.72 kg, 2008 yılında 0,88 kg olarak tüketilmiştir (Besse ve ark., 2012). İsviçre’de cyclophosphamide 2002 yılında 55 kg, ifosfamide 12 kg, Almanya’da 2000 yılında cyclophosphamide ve ifosfamide 200-400 kg arasında, Avusturya’da 1997 yılında cyclophosphamide 39 kg, ifosfamide 18 kg olarak tüketilmiştir (Buerge ve ark., 2006). İngiltere’de 2010-2012 yılları arasında cyclophosphamide 77,51 kg/yıl, etoposide 1,23 kg/yıl, ifosfamide 1,27 kg/yıl olarak tüketilmiştir (Besse ve ark., 2012).

Psikiyatri ilaçları farmasotikler içerisinde yaygın kullanılan bir guruptur, örneğin 2007 yılında Kuzey Amerika da en fazla reçete edilen 100 ilaçtan 12’si psikiyatri ilaçlarıdır (Calisto ve Esteves, 2009). Uykusuzluk göz ardı edilerek yapılan son çalışmalara göre Dunbar ve ark., (1989) belirtmişlerdir ki Büyük Britanya’da son 12 aylık dönem içerisindeki hipnotik ve ansiyolitik tüketimi %7,7’dir. Vazquez-Berquero ve ark., (1989) belirtmişlerdir ki İspanya’da psikotrop ilaçların tüketimi %6,9, sakinleştiricilerin tüketimi %5,7, hipnotiklerin tüketimi %1,9, anti depresanların tüketimi %1,3’tür (Ohayon ve Caulet, 1995). Finlandiya’da carbamazepine’nin tüketimi 4610 kg/yıl’dır (Vieno ve ark., 2006). Uluslararası Pazarlama Servisi (IMS) verilerine göre Türkiye’de antidepresan tüketimi 2003 yılında 14.238 milyon kutu iken, 2008 yılında 31,302 milyon kutu ile %120 oranında artmıştır. Son dokuz yıldaki artış oranı 2012 yılında tüketilen 36.881 milyon kutu ile %260 olmuştur. Antipsikotikler de ise, tüketim son 5 yılda % 68.6 oranında artış ile 7.201 milyon kutudan 12,158 milyon kutuya çıkmıştır.

Son zamanlarda bezafibrate dünya çapında en çok kullanılan ilaçlar listesinde yer almaktadır (Cermola ve ark., 2005). Bezafibrate Avusturya'da 4474 kg/yıl tüketilmiştir (Claraa ve ark., 2005). Auzon Havzasında Ekim 2011 ve Ekim 2012 tarihleri arasında 5168 paket pravastatin satılmıştır. Almanya da 1995 yılında tahmini reçeteli tüketilen yıllık miktar; bezafibrate 30 ton, clofibrac acid 16 ton, fenofibrac acid 15 ton, gemfibrozil 6 ton'dur (Ternes, 1998).

2.6. Farmasötiklerin Çevredeki Akıbeti

Farmasötik atıkların su ortamlarındaki akıbeti ve etkisi tam olarak tahmin edilebilmesi kolay olmamakla birlikte, çevre ortamlarına yayılma yolları ve etkileri ile ilgili bir diyagram aşağıda Şekil 2.5'de sunulmuştur.



Şekil 2.5. Farmasötik atıkların çevre ortamlarına yayılma yolları ve etkileri (Ziylan ve İnce, 2011; Saygı ve ark., 2012)

Farmasötik bileşikler farklı yollarla akvatik çevreye ulaşabilirler. İnsanlar tarafından kullanılan ilaçlar atılım yolu ile kanalizasyon sistemine oradan da evsel atıksu arıtma tesisine

ulaşmaktadır. Farmasötik bileşikleri içeren hastane atıksuları genellikle doğrudan kanalizasyon sistemine deşarj edilmekte oradan da evsel atıksu arıtma tesisine ulaşmaktadır. Ayrıca evlerde kullanılmayan ilaçların tuvalet yoluyla kanalizasyon sistemine ulaşması muhtemeldir. Pek çok araştırmacı çalışmalarında atıksu arıtma prosesleri boyunca farmasötik bileşiklerin tamamen giderilmediğini tespit etmişlerdir. Atıksu arıtma tesisleri çevredeki antibiyotiklerin varlığının önemli bir kaynağıdır. Metabolitleri ile birlikte farmasötik bileşikler atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda bulunurlar. Bu nedenle farmasötik bileşikler ve metabolitleri yüzey ve yer altı suyuna ulaşabilirler. Bu bioaktif bileşiklerin iz konsantrasyonlarının varlığında bile akuatik ve toprak organizmaları için potansiyel bir risk vardır.

Ayrıca hastaneler akuatik çevrede antibiyotiklerin varlığına katkı sağlayan en önemli kaynaklardan birisidir. Hayvanların bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisi için veterinerlikte antibiyotik kullanımı bu kirleticilerin bir diğer önemli kaynağıdır. Hayvan dışkısı bu kirleticilerin en önemli kaynağıdır. Gübrelik dışkı veya sıvı haldeki atık depolanmakta yada gübre olarak tarımsal alanlara hemen uygulanmaktadır. Gübre içerisinde mevcut olan metabolize olmamış bileşikler yada biyolojik olarak aktif metabolitleri gübreden araziye oradanda yer altı suyuna ve sonunda da ırmak ve göl gibi yüzeysel sulara taşınabilir ve sonuç olarak akuatik organizmaları etkileyebilir. Bu durum toprak sisteminde bileşiklerin taşınımına bağlıdır. Atıksu arıtma tesisindeki çamurlarda toprağın verimini artırmak amaçlı kullanılabilirler. Deponi sahalarına uzaklaştırılan kullanılmayan farmasötik atıklar yer altı suyuna yada yüzeysel akışlarla yüzeysel sulara ulaşmaktadır. Ayrıca, antibiyotikler balık çiftliklerinde yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Balık çiftliklerinde antibiyotikler yem katkı maddesi olarak kullanılmakta yada doğrudan suya uygulanmaktadır. Aşırı yemlemenin bir sonucu olarak pek çok bileşik sedimentte birikmekte ve orada zamanla parçalanmakta yada zamanla etrafındaki sulara taşınmaktadır. İlaçlar katı çevresel matrikslerde uzun bir zaman boyunca kalırlar. Kalıcılık bileşiğin fotostabilitesine, bağlanmasına ve adsorpsiyon kapasitesine, parçalanma hızına ve suya sızmasına bağlıdır. Sorpsiyon kapasitesi güçlü olan farmasötik bileşikler toprakta yada sedimentte birikme eğilimindedirler. Bunun aksine taşınabilir farmasötik bileşikler parçalanmaya karşı dirençli olma potansiyeline sahip olup, yer altı suyuna sızma ve yer altı suyu, drenaj suyu ve yüzeysel su ile taşınma eğilimindedirler. Su faz ve katı faz arasında kimyasalların sorpsiyon değişimi sorpsiyon katsayısı olarak ifade edilir (Kd) ve denge halinde sorbent ve sudaki bileşiklerin konsantrasyonları arasındaki oran olarak tanımlanır. Bir diğer sorpsiyon mekanizması antibiyotik ve Ca^{+2} , Mg^{+2} , Fe^{+3} yada Al^{+3}

gibi metal iyonları arasında kompleks oluşumdur. Bu sorpsiyon kapasitesi yüksek olan bileşikler ve onların çevredeki kalıcılıkları için önemlidir.

Farmasötik bileşiklerin su ortamındaki çevresel akıbetleri incelenecek olursa bunlar; atmosfere buharlaşma, fotoliz, hidroliz, biyolojik parçalanma ve dönüşüm, çözülmüş taşınım, partikül taşınımı, seyrelme ve difüzyon, sediment üzerine adsorplanma, tortulaşma ve yeniden çözünme/akümülyasyon ve biyokonsantrasyondur. Fotoliz, hidroliz, biodegradasyon ve askıda katılar üzerine sorpsiyon mekanizmalarını gibi kimyasal ve biyolojik dönüşüm prosesleri içermesine rağmen farmasötik bileşikler atıksuda değişen konsantrasyonlarda tespit edilebilmektedir. Arıtılmış atıksuların yüzeysel sulara deşarjı sonrası tahmin edilen çevresel konsantrasyon (PEC) değerleri tahmin edilen hiçbir etkisi olmayan konsantrasyon (PNEC) değerlerini aşabilir ve akuatik toksisiteye neden olabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, farmasötikler ve metabolitlerinin doğal sularda bulunduğu kanıtlanmıştır. Su ortamında analjezikler gibi ksenebiyotiklerin uzun süreli varlığı insanların endokrin sistemine potansiyel tehdidi artırmaktadır (Song ve ark., 2007). Su ortamlarında bulunan farmasötik bileşikler ve metabolitleri son yıllarda sıklıkla üzerinde durulan ve araştırılan konulardandır. İnsanlar tarafından kullanıldıktan sonra bu ilaçların çok büyük bir kısmı atıksu arıtma tesislerine ulaşmaktadır. Fakat atıksu arıtma tesislerindeki konvansiyonel arıtma prosesleri ile bu bileşiklerin atıksudan giderilmesi oldukça güçtür ve bu sebeple farklı çevresel sularda bu bileşiklere rastlamak mümkündür (Feng ve ark., 2013). Atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda ve nehir suyunda bu bileşiklere ng/L'den µg/L'ye değişen konsantrasyonlarda rastlanılmaktadır. Atıksu arıtma tesislerinde yüksek giderim oranlarını yakalayabilmek için bu bileşiklerin akıbeti ve davranışı üzerine bir çok çalışma yapılmaktadır.

Hastane atıksuları çeşitli patojen mikroorganizmaların yanı sıra farmasötik, kimyasal, radyoaktif ve ark.,er toksik kimyasal maddeleri içeren en yaygın atıksu kaynaklarıdır. Genellikle hastanelerden yatak başına günlük 660 ile 1500 L arasında olmak üzere ortalama 1000 L atıksu oluşmaktadır. Bu kirleticileri içeren atıksular genellikle doğrudan evsel atıksu arıtma tesisine deşarj edilmektedir. Doğal ekosistemde farmasötik bileşiklerin tespiti yer altı suyu, yüzeysel sular ve içme suyu kaynaklarının bu bileşikler ile kontaminasyonuna sebep olduğunu göstermektedir. Farmasötik bileşikler fiziko-kimyasal özellikleri sebebiyle genellikle oldukça polar ve parçalanma proseslerine karşı direçlidirler. Atıksu arıtma proseslerin de düşük giderimleri sebebiyle, çevre ortamlarında ciddi bioakümülyasyon problemleri ortaya çıkabilir, akuatik ve karasal ekosistem etkilenebilir (Chong ve Jin, 2012).

Diğer pek çok antropojenik bileşik gibi farmasötiklerinde kullanımı ve akuatik çevreye girişi artmaktadır. Farmasötikler tüketildikten sonra hasta vücudundan idrar ve dışkı yoluyla

ana bileşikler, konjuge yada metabolitleri şeklinde atılmaktadır. Hastanede tedaviden sonra, eğer hasta hastanede bir gün kalıyorsa vucuttan atılma işlemi hastaneden ayrıldıktan sonra gerçekleşmektedir. Eğerki hasta yatarak tedavi ediliyor ise vucuttan atılan bu bileşikler hastane kanalizasyon sistemine taşınmaktadır. Hastane atıksuları ile gerçekleştirilen çalışmalarda genellikle antibiyotik kalıntıları olmak üzere, İspanya’da 75 yataklı küçük hastanelerde bile 20 µg/L konsantrasyonun da ibuprofen ve 16 µg/L konsantrasyonun da parasetamol tespit edilmiştir. Hastane atıksularında bileşiklerin karışımları daha çok olmakla birlikte düşük konsantrasyonlarda akuatik çevreye ulaşırken, farmasötik üretimi gerçekleştiren fabrikaların atıksuları akuatik çevreye önemli miktarlarda bu bileşiklerin kalıntılarının yayılmasına da sebep olmaktadır. Toksikite çalışmaları akuatik çevre ortamlarına giren hastane atıksularının potansiyel toksik etkisini vurgulamaktadır. Ayrıca hastane atıksularının bulunduğu ortamlarda ilaçlara dirençli bakterilerin geliştiği de gözlemlenmiştir. Hastanelerde kompleks bileşimli atıksu oluşumuna sebep olan farmasötik ve benzer ürünler büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Tedavi amaçlı kullanımdan sonra farmasötikler ana bileşik yada metabolitler halinde hastane kanalizasyon sistemine boşaltılmakta ve sonra arıtılarak veya arıtılmaksızın çevre ortamlarına yayılmaktadır. Hastane atıksularının arıtılması ile bileşiklerin bazıları mikrobiyolojik prosesler tarafından parçalanabilirken, pek çok çalışma mikroorganizmaların ırmak ve okyanus sularında, sediment ve toprak örneklerinde tespit edilen pek çok farmasötik bileşiği parçalayamadığını göstermiştir. Yapılan araştırmalar farmasötikler gibi biyolojik olarak aktif bileşiklerin çevresel risk sergilediğini, fitoplankton, daphnia, akuatik bitkiler, insektisitler ve ark.,er türler gibi hedef olmayan organizmalar üzerinde toksik etkilerin gözlemlendiğini ortaya koymuştur (Berto ve ark., 2009).

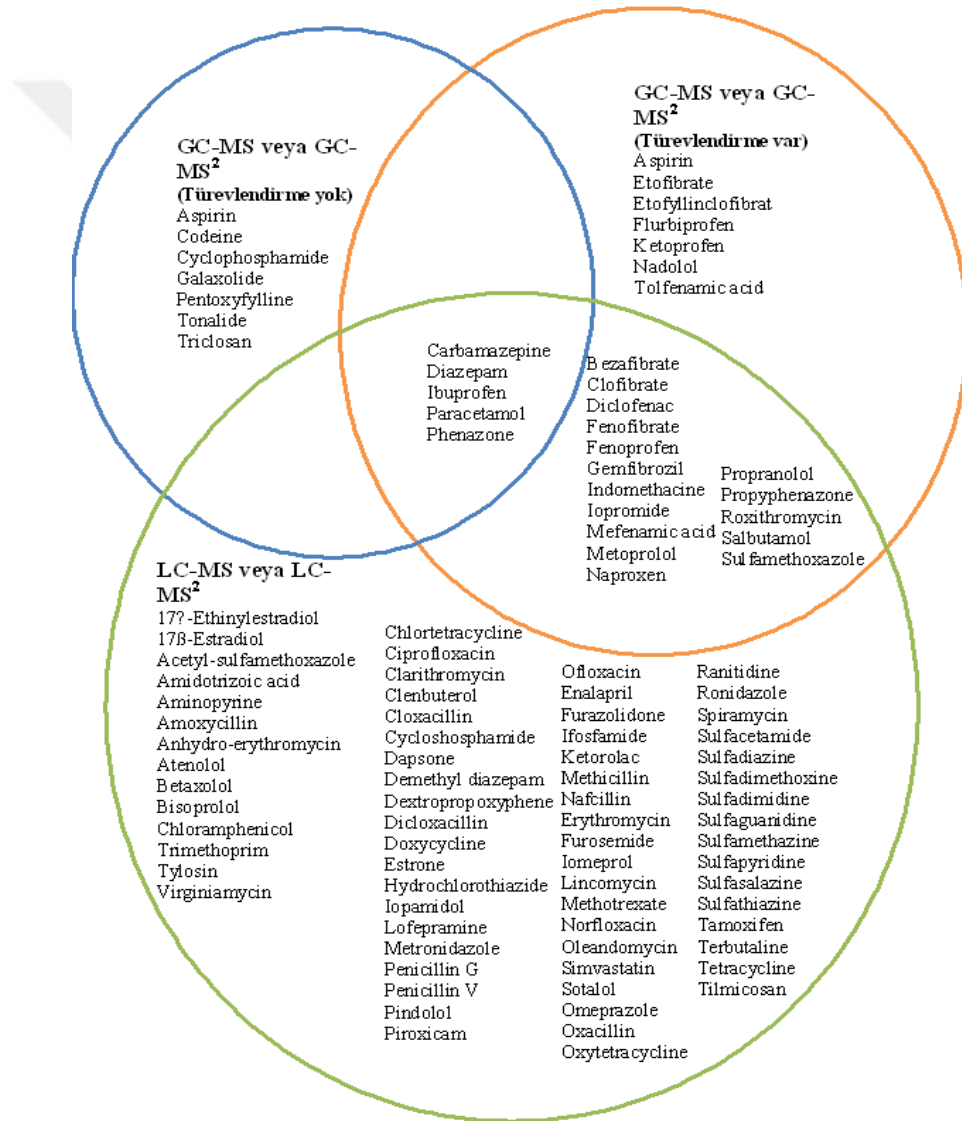
Farmasötikler konvansiyonel atıksu arıtma tesisleri ile arıtılmadıkları için yüzey sularında, yer altı sularında ve içme sularında artan bir şekilde tespit edilmektedirler. Genellikle akuatik ekosistem için negatif sonuçların sebep-etki ilişkisini tespit etmek zordur. Tek bir bileşik olarak değerlendirildiğinde pek çok farmasötik çok az veya hiç çevresel risk sergilemez. Ancak östrojenik bileşiklere maruz kaldıktan sonra balık üretiminde negatif etkisi olduğu ve yine Pakistan da akbaba popülasyonu üzerine diclofenac’ın olumsuz etkileri spesifik maruz kalma şartlarında farmasötiklerin problemlere sebep olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, gerçekte tek bir bileşikten ziyade farmasötik ve metabolitleri karışım halinde bulunmakta, birbirleri ile etkileşmekte ve konsantrasyon olabilmektedir.

Atıksu, yüzey suyu, yer altı suyu ve son zamanlarda içme suyu kaynaklarında yaklaşık 150 farmasötik bileşiği tespit edilmiştir. Buna rağmen akuatik çevrede analizlenen bu bileşikler ile ilgili çevre ve insan sağlığına olan riskleri değerlendirmek çok zordur. Çünkü

2010 yılında Amerika da yaklaşık 3000 ilaç, Avusturalya da ise yaklaşık 4900 etkin karışım için yetki verilmiştir. Bu sonuç bize ülkelerde kullanılan farmasötiklerin %95'den fazlasının su ve atıksu kaynaklarında araştırılmamış olduğunu göstermektedir (Corre ve ark., 2012).

2.7. Farmasötik Bileşiklerin Tespiti İçin Kullanılan Analitiksel Metotlar

Şekil 2.6'da farmasötik bileşiklerin tespiti için kullanılan analitiksel metotlar görülmektedir. Farmasötik bileşikler, GC-MS, GC-MS/MS, LC-MS veya LC-MS/MS ile analiz edilebilmektedir.



Şekil 2.6. Farmasötik bileşiklerin tespiti için kullanılan analitiksel metotlar (Kümmerer, 2008)

Kirletici olarak farmasötik bileşiklerin akuatik çevrede yaygın olarak bulunması son yıllarda bu bileşiklere olan ilgiyi artırmıştır. Farmasötik bileşikler yüzey sularında ve atıksularda birkaç $\mu\text{g/L}$ seviyelerine kadar tespit edilmektedirler. Çevre ortamlarında farmasötik bileşiklerin ortaya çıkması ile ilgili endişeler mikroorganizmalar arasında antimikrobik direncin gelişme potansiyeli ile ilgilidir. Çevre ortamlarında farmasötik bileşiklerin analizleri hem analizlenen matriksin kompleks olması hemde çevresel sularda hedef bileşiklerin genellikle düşük konsantrasyonlarda (ng/L , ng/g) bulunması sebebiyle zorluklar sunmaktadır. Bu durum düşük konsantrasyon seviyelerindeki bileşiklerin izlenmesi için uygun hassas analitik metotların geliştirilmesini gerektirmiştir. Çevre ortamlarındaki genellikle düşük konsantrasyonlardaki farmasötiklerin tespiti için öncelikle ön konsantrasyon aşaması gereklidir. Katı faz ekstraksiyon metodu (solid phase extraction, SPE) numune ön konsantrasyonu için seçilen bir metot olup genellikle onu sıvı kromatografi analizi (LC) takip etmektedir. Farmasötik bileşiklerin analizleri genellikle yüksek performanslı sıvı kromatografi (high-performance liquid chromatography, HPLC)- kütle spektrometresi (mass spectrometry, MS) yada tandem kütle spektrometresi (MS-MS) sistemleri ve HPLC- ultraviyole (UV) yada florasan dedektör (FD) sistemleri ile gerçekleştirilmektedir.

Farmasötik bileşiklerin analizi için kullanılan analitik prosedür örnekleme, numune hazırlama, kromatografik ayırma, tespit ve data analizi aşamalarından oluşmaktadır. Analitik prosesin en önemli kısmı örnekleme ve numune hazırlama aşamalarıdır. Çünkü bu aşamalar analitik çalışma için harcanan zamanın %80'den fazlasını kapsamaktadır. Örnekleme analizlenecek matriksin küçük bir kısmının seçimi olduğu için çok önemli bir aşamadır ve bütün analitik proseste hataya sebep olabilir. Örneklemenin ana zorluğu temsil edilebilir olması ve doğru olmasıdır. Örnekleme adımı muhtemel hatalara uygun olmayan örnekleme metodunun, örnekleme yerinin seçimi, toplanan örnekleme sıklığı ve örnekleme sayısı sebep olabilir. Diğer hatalar örneğin saklanması ve işlenmesi kaynaklı olabilir. Örnekleme sıklığı temsil edilebilirliği etkileyen en önemli faktördür. Düşük örnekleme sıklığı yüksek analit konsantrasyonlu örneklerin nadiren varlığında eksik tahminlere sebep olabilir. Kompozit örnekler temsil edici olmayan sonuçların olasılığını ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır.

Örneklerin korunması örnekleme prosesinde ilave bir problemdir. Örnekleme ve saklama aşamaları süresince meydana gelen pek çok problem sıcaklık, UV radyasyon, mikrobiyal aktivite ve kimyasal reaksiyonlar vasıtasıyla numunenin bozulmasına sebep olabilir. Numunenin bozulmasını önlemek için çeşitli uygulamalar yapılabilir. Örneklerin dış etkenlerden korunması için kahverengi cam şişeler içerisine alınabilir ve kromatografik

analizlere kadar 4 °C gibi düşük sıcaklıklarda veya -20 °C’de dondurularak saklanabilir. Bu önlemler özellikle kolaylıkla parçalanabilen bileşikler için çok önemlidir. Örneklerin yüksek sıcaklıklarda saklanması bakteriyel büyüme ve aktivitenin gelişmesine ve sonuçta analit kaybına sebep olabilir. Bir koruyucunun eklenmesi gibi diğer muhtemel yaklaşımlarda kimyasal reaksiyon ve mikrobiyal aktivite sebebiyle oluşan bozunmadan kaçınmak için kullanılabilir. Örnekler bakteriyel büyümeyi önlemek için asitlendirilebilir. HCl veya H₂SO₄ örneklerin pH 2’ye kadar asidifikasyonu için kullanılabilir. Örneklerdeki kalıntı kloru gidermek için Na₂S₂O₃ ilavesi yapılabilir.

Örnekleme prosesinde bir diğer önemli faktör filtrasyon işlemidir. Genellikle numune laboratuara getirildiği zaman filtrasyon işlemi gerçekleştirilir. Filtrasyon genellikle 0.45 µm yada 0.2 µm cam fiber filtre kullanılarak gerçekleştirilmektedir. İkinci bir filtrasyon numune hazırlama aşamasının hemen öncesinde gerçekleştirilebilir yada numune santrifüj edilebilir. Filtrasyon aşaması su örneklerinden partikülleri uzaklaştırmak için gereklidir. Katı numunelerin ekstraksiyonundan sonra numunenin filtrasyonu gerçekleştirilir. Filtrasyon işlemi gerçekleştirilmez ise SPE kartuşları tıkanır ve numune hazırlama aşamasında numunenin akma hızı önemli derecede azalır. Bununla birlikte bileşikler hidrofobik özellikte olduğu takdirde filtrasyon işlemi bileşik kaybına sebep olabilir ve su içerisindeki partiküllere adsorblanabilirler. Yapılan çalışmalar sıcaklık ve numune saklama süresinin çalışılan bileşiklerin stabilitesini yüksek derecede etkilediğini, düşük sıcaklık ve karanlıkta saklanan örneklerde bileşiklerin stabilitesinin arttığını göstermektedir. Su matriksinden hedef analitler ekstrakte edilmeden önce, askıda katı maddelerden ayırmak için cam veya naylon filtrelerden süzölmektedirler. Temel farmasötik bileşikler su içerisinde çözülmüş fazda oldukları için, ön filtreleme bu bileşiklerin tespitini engellemektedir.

Standartların stabilitesi ile ilgili olarak, standart solüsyonlar ışık geçişinden kaçınmak için amber cam şişeler içerisinde genellikle 4 °C’nin altındaki sıcaklıklarda saklanmalı ve kullanmadan önce oda sıcaklığına getirilmelidir. Bazı çalışmalarda standartların stabilitesi ile ilgili araştırmalar yapılmış ve 3 aydan daha uzun süre standart solüsyonların kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Stok standart solüsyonlar çoğunlukla metanol (MeOH) içerisinde hazırlanmakta ve 1 ay boyunca 4 °C’de saklanmaktadır. Numune hazırlama çevresel analizlerin kritik aşamalarından birisidir. Çalışılan analitlerin fiziko-kimyasal özellikleri ve matriksten önemli derecede etkilenir. Bu aşamada ana amaç numune içerisindeki analitleri konsantre etmek, matriksten girişim yapan maddeleri uzaklaştırmak ve kromatografik analizler için uygun formda analitleri hazırlamaktır. Genellikle numune hazırlama aşaması

numunenin pH'nın ayarlanması, şelatör ilavesini takiben ekstraksiyon prosedürü, ekstraktın konsantrasyonu ve kromatografik analizini içermektedir.

Numunenin pH değeri numune içerisindeki analitlerin kimyasal formunu, stabilitesini ve analit ile SPE kartuş materyali arasındaki etkileşimi etkilemektedir. Bu nedenle, su örneklerinin hazırlanması için hedef analitlerin pKa değerlerinin bilinmesi çok önemlidir. Asidik ve bazik fonksiyonel gruplara sahip olan analitlerin iyonlaşması çözelti pH'ı ile kontrol edilebilir. Antibiyotiklerin pek çoğu asidik maddelerdir, bu nedenle nötr yada asidik formunu elde etmek için su numunelerindeki hedef analitlerin pKa değerlerinin 2 birim altına asidifikasyonu gereklidir ve bu maddelerin genellikle kullanılan SPE sorbent polimerik Oasis HLB kolonunda alıkonmasını sağlar. Çoklu kalıntı çalışmalarının büyük kısmında, numune pH'ı H₂SO₄ yada HCl ile pH 2,5-4 aralığına ayarlanmaktadır. Antibiyotiklerle birlikte diğer farmasötik bileşiklerinde birlikte tespit edildiği bazı çalışmalarda numune pH'ı 6 yada daha yüksek değerlerde de çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda, en iyi SPE geri kazanım değerlerinin numune pH ayarlaması yapılmadan tespit edildiği belirtilmiştir. Ancak atıksuyun pH değeri değişim gösterebileceği için farklı geri kazanım değerleri de elde edilebilir.

Numune ön işleminde takip eden aşama şelat ajanının ilavesidir. Çevresel numune matrikseleri divalent ve polivalent katyon içeren pek çok bileşik içerir. Bazı farmasötik bileşik grupları bu iyonlar ile kompleks oluştururlar. Bu nedenle özel önlemler alınmalıdır. Bazı analitlerin SPE kartuş ve cam malzeme üzerindeki kalıntı metallere adsorbe olduğu, geri dönüşümsüz olan bu bağlanmanın düşük geri kazanımlara sebep olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir. Çevresel matrikslerde yeterli geri kazanım elde etmek için numuneye bazı şelatörler eklenmelidir. EDTA, okzalik asit ve sitrik asit gibi şelat ajanları matriks içerisindeki katyonlara bağlanma eğiliminde olan hedef analitlerin bağlanmasını azaltmak, pik şeklini iyileştirmek ve ekstraksiyon süresince girişimleri önlemek için genellikle uygulanmaktadır. Metalleri uzaklaştırmanın bir başka yolu ön şartlandırma aşamasında 0,5 M HCl solusyonu ile kartuştan metallerin yıkanmasıdır. Atıksuda bazı farmasötik bileşiklerinin tespitinde 0.1 M NaCl eklediği ve bunun antibiyotiklerin ekstraksiyon verimini artırdığı tespit edilmiştir. Eklenen tuz miktarı antibiyotiklerin çöktürülmesi için yeterli olmasada, ilave elektrolitlerin varlığı Oasis HLB kartuşuna antibiyotiklerin sorpsiyonunu kolaylaştırdığı görülmüştür.

Pek çok örnekte, numunenin ön konsantrasyon ve/veya temizleme aşamalarının SPE ile gerçekleştirildiği görülmektedir. Temizleme numune matriksinin kompleksliğine bağlıdır. Gerçek numunedeki mevcut olan matriks bileşikleri SPE prosesinde kullanılan sorbent ile analitlerin interaksiyonlarını etkilediği bilinmektedir. Matriks bileşenleri hedef bileşikler ile kompleks oluştururlar, sorbent madde ile onların interaksiyonunu önlerler ve matriks

bileşenleri yüksek konsantrasyon seviyelerinde olduğu zaman sorbent madde ile interaksiyona geçerek analitlerin alı konması için mevcut boş alan sayısını azaltırlar. Atıksudan farmasötik bileşiklerin ekstraksiyonunda karşılaşılan bir diğer problem, numunedeki yüksek konsantrasyondaki organik madde sebebiyle meydana gelen matriks girişimidir. Organik madde ekstraksiyon verimini azaltır ve tespit ile karışır. SPE ile gerçekleştirilen prosesler bir çok numunenin eş zamanlı ekstraksiyonuna imkan vermekte ve genellikle hedef bileşikler için iyi bir geri kazanım sağlamaktadır. Çoklu kalıntı analizlerinin en büyük zorluğu en iyi SPE adsorbanının seçimi ile ilgilidir ve hedef analitler farklı fiziko-kimyasal özelliklere sahip olduklarından SPE şartlarının optimizasyonu gereklidir. Bazı durumlarda deneysel şartların seçimi hedef bileşikler için en iyi performans ve geri kazanım verimini elde etmek için yeterli olmayabilir. Analitler ve numune matriksinin polaritesi açısından en uygun SPE sorbentinin seçimi yapılmalıdır. Klasik SPE sorbentler polimerik materyale C₈ yada C₁₈ organik gruplar ve iyon değiştirme materyalleri ile bağlı silika'dan oluşmaktadır. Silika esaslı sorbent maddeler polimerik sorbent maddeler ile karşılaştırıldığında pek çok dezavantaja sahiptirler. Silika esaslı sorbent maddeler geniş pH aralığında stabil olmayıp, serbest silanol gruplar içerirler. Bu gruplar bazı farmasötik bileşikleri ile geri dönüştürülemeyen bağlar oluştururlar.

Çeşitli tip kartuşlar arasında, Oasis HLB kartuşu polar ve non-polar bileşikler için en iyi geri kazanım oranı ve tekrarlanabilirlik sağlamaktadır. Bu kartuşların kimyasal kompozisyonunda lipofilik divinylbenzen birimi ve hidrofilik N-vinylpyrrolidone birimi içermesi geniş bir pH aralığında (pH 1-14) çalışmasına müsaade etmektedir. Pek çok amfoterik farmasötikle güçlü bir bağ yapan ve konvansiyonel organik solventler ile elute edilemeyen serbest silanol gruplar içermezler.

Literatürde bir çalışmada antibiyotiklerin ekstraksiyonu için polimerik SPE sorbentleri (Oasis HLB ve Isolute ENV+), non-polar C₁₈ ve karışık polimerik ve güçlü katyon sorbent (Oasis MCX) kartuşlar test edilmiştir. Çalışma nötr pH'da gerçekleştirildiği için, Oasis MCX kartuşu kullanıldığında bazik ve nötr bileşikler için yetersiz geri kazanım verimi elde edilirken, sadece asidik bileşikler için iyi geri kazanım değerleri elde edilmiştir. Polimerik sorbent Isolute ENV+ C₈ ve C₁₈ fazda alı konmayan çok polar organik bileşikler için tavsiye edildiğinden sadece birkaç bileşik için etkili olmuştur. Non-polar C₁₈ sorbent bileşiklerin pek çoğu için iyi geri kazanım sonuçları sağlamıştır. Diğer kartuşlar ile polimerik sorbent Oasis HLB kartuşu mukayese edildiği zaman, Oasis HLB kartuşu bütün bileşikler için yüksek geri kazanım sonuçları vermiştir. Bu sorbent madde nötr pH'ıda içeren geniş bir pH aralığında asidik, nötr ve bazik analitleri ekstrakte edebilmektedir. Bu nedenle, numune pH ayarlaması

yapmaksızın polimerik sorbentin hedef analitlerin ekstraksiyonu için kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

SPE aşamasında geri kazanım ve temizleme aşamasını iyileştirmek için bir diğer seçenek farklı özellikteki iki kartuşun birlikte kullanılmasıdır. Antibiyotiklerden pek çok bileşiğin ekstraksiyonu için iki tür kartuşun birlikte kullanıldığı ęalıřmalar bulunmaktadır. SDB kartuşu üzerine Oasis HLB kartuşu konularak veya Oasis HLB kartuşu ile MCX kartuşunun birlikte kullanıldığı ęalıřmalar literatürde yer almaktadır. Bu ęalıřmalarda genel prosedür kartuşların ayrı ayrı şartlandırıldıktan sonra birleştiriliyor ve numune kartuştan geğiriliyor. Elusyon ayrı ayrı geręekleřtiriliyor ve eluatlar birleştirilerek konsantre ediliyor ve LC/MS sistemi ile kantitatif analizleri geręekleřtiriliyor.

Beta blokerların tespiti için hızlı, hassas ve düşük maliyetli analitik metotlara ihtiyaç vardır (Vázquez ve ark., 2010). Bu bileşikler termal olarak değişkendir, uçucu değillerdir. Daha öncelerden derivatizasyondan sonra gaz kromatografi kütle spektroskopisi sistemi ile beta blokerların analizleri geręekleřtirilmiřtir. Kantitatif analizden önce bu yöntemde numune hazırlama aşaması zahmetli ve zaman alıcı olmaktadır (Ternes, 2001;1998). Sıvı kromatografi çift kütle spektroskopisi beta blokerlar gibi polar ve termal olarak değişken bileşiklerin analizi için seğiciliği ve özgünlüğünden dolayı tercih edilen bir teknik olarak belirtilmiştir (Ternes, 1998; Miao, 2003). Su örneklerinde beta blokerların ekstraksiyonları genellikle Oasis HLB ve C18 kartuşları kullanılarak kapalı sistem katı faz ekstraksiyon kullanılarak geręekleřtirilmektedir (Weigel ve ark., 2004; Gros ve ark., 2006; Hernando ve ark., 2004) Farklı çevresel ortamlardaki farmasotik kalıntıları tespit edebilecek hassas ve seçici analitik metotlar geliştirmek için ęalıřmalar yapılmaktadır.

Kanser ilaçlarının analizi için geliştirilen ilk metot LC-UV dedeksiyon temeline dayanmaktadır. Bu metotlar hedef ilaçların yüksek konsantrasyonda bulunduğu numunelerin analizi için uygundur. Kanser ilaçlarının düşük miktarlarda bulunabileceği numunelere LC-UV analizinden önce hedef bileşiklerin konsantre hale gelmesine imkan veren numune hazırlama basamakları uygulanmaktadır. 1990'lı yıllarda bütün analitik prosedürü kolaylaştıran ve numune hazırlama basamaklarını azaltan yüksek hassas ve seğiciliğe sahip kütle spektrometresi kanser ilaçlarının analizi için geliştirilmiştir. şüpesizki LC-MS bugün kanser ilaçlarının analizi için en etkili metotlardan bir tanesidir. LOD sıklıkla ng/mL seviyelerinde tespit edilebilmektedir. Ayrıca kanser ilaçlarının tespiti için kapiler elektroforez UV dedeksiyon (CE-UV), amperometrik dedeksiyon veya lazer florans (CE-LIF), GC-MS, Raman spektroskopisi, kızıl ötesi spectrometresi (IR) gibi analitik tekniklerde kullanılabilmetedir (Nussbaumer ve ark., 2011).

Çevresel numunelerdeki kolesterol düşürücü ilaçların tespiti için GC/MS metodu geliştirilmiştir, fakat bu bileşiklerin çoğu polar karakterli olduğu için uzun ve zahmetli bir iş olan derivatizasyon işlemi gerekmektedir. Fibrate ve statin gurubunun kimyasal analizleri çoğu çalışmada LC-MS ile gerçekleştirilmiştir (Hernando ve ark., 2006).

Atmosferik basınç kimyasal iyonizasyon (APCI) güçlü bir iyonizasyon tekniğidir ve sinyal baskı etkilerine karşı daha az duyarlıdır. Elektrosprey iyonizasyon (ESI) ise kolesterol düşürücülerin analizi için geliştirilen metotların çoğunda tercih edilmiştir. ESI arayüzü APCI'dan daha çok yönlü olarak kabul edilmiştir. ESI arayüzü APCI için zor olan aşırı polar ve uçucu olmayan moleküllerin iyonizasyonunda kullanılabilir, ayrıca ESI, çevresel örneklerdeki ilaç kalıntılarının izlenmesinde APCI arayüzünden 10 kat daha hassastır. Negatif iyonizasyon modu asidik farmasötiklerin çoğu için ve pozitif iyon mod statin gurubu (lovastatin, simvastatin, mevastatin vb.) için başlangıç noktası olmuştur, ancak bazı durumlarda pozitif iyon mod fenofibrate, atorvastatin, veya bezafibrate için daha iyi sonuçlar vermektedir (Hernando ve ark., 2006).

Farklı sorbentlerin ekstraksiyon verimi ve matriks etkisi ile aralarındaki ilişkiler çeşitli SPE kartuşları (polimerik HLB, Bond Elute C8, DSC-18) kullanılarak değerlendirildiğinde, statin grubu ilaçların bu karşılaştırması göstermiştir ki C18 silika sorbentin ekstraksiyon verimi HLB sorbentten daha iyidir, ancak LC/MS analizlerinde ciddi sinyal baskılaması gözlenmiştir. Böylelikle silika bazlı sorbentler ile benzer geri kazanımlar sağlayan HLB sorbent ham atıksu gibi karışık matrikslerin analizinde bir seçenek olmuştur (Hernando ve ark., 2006). Çevresel kirletici olarak farmasötik bileşiklerin tespiti ve kantifikasyonu için analitik metotların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

LC-MS/MS oldukça polar farmasötiklerin ve metabolitlerinin analiz edilmesi için seçilen teknik olarak gösterilmektedir. UV yada FD ile mukayese edildiğinde seçiciliği sebebiyle LC-MS/MS sistemi çevresel analizler için özellikle uygundur. Genellikle, tespit edilecek olan analit musluk suyu ve şişe suyu gibi basit matriksin içerisinde ise LC-MS sistemi kantifikasyon amacı için kullanılabilir. Atıksu, sediment, arıtma çamuru gibi kompleks matrikslerdeki kalıntıların tespiti ve kantifikasyonu için LC-MS/MS sistemi gereklidir. Pek çok çalışmada, çevresel ortamlarındaki farmasötik bileşiklerin tespiti ve kantifikasyonu için yada moleküler yapısının doğrulanması için MS tespiti kullanılmıştır. LC-MS/MS sistemi genellikle üçlü kuadropol ve seçilmiş reaksiyon izleme (SRM) modu kullanılarak uygulanmaktadır. Bu mod bileşik konfirmasyonuna ve yapısı hakkında bilgilendirmeye müsaade etmektedir. MS/MS sisteminde prekürsör iyondan en yoğun fragment iyonu kantifikasyon için kullanılır. Daha az duyarlı ikinci iyon konfirmasyon amacı

için kullanılır. Bu mod ayrıca analizlerin kesinlik ve duyarlılığını iyileştirir fakat tüm scan datayı toplayamaz. Bu durum sadece hedef analitlerin tespiti değil aynı zamanda ilave bilinmeyen bileşiklerinde tespitine olanak sağlayan tüm scan datanın oluşumunu sınırlandırır. Scan modda analiz su numunesi içerisindeki ana bileşikler yerine tespit edilebilen stabil metabolitlerin araştırılması için iyi bir yöntemdir. Tandem MS ile tespit çalışmalarında ilk adım prekürsör iyonun seçimidir. Protonlanmış moleküler iyonlar $[M+H]^+$ genellikle en iyi prekürsör iyon olarak düşünülür.

Çoğunlukla, kromatografi sisteminde farmasötik analitlerin ayrılması için C_{18} analitik kolon kullanılmaktadır. Tipik olarak, su ile ACN veya MeOH karışımı LC ayırmasında mobil faz olarak kullanılmaktadır. Birden fazla kalıntı analiz çalışmalarında gradient elüsyonun kullanıldığı rapor edilmiştir. Tespit edilecek olan analitlerin iyonlaşmalarını iyileştirmek ve MS tespitinin duyarlılığını artırmak için genellikle mobil fazın modifikasyonu gerçekleştirilmekte ve bu işlem farklı konsantrasyonlarda formik asit (FAc), asetik asit (AcAc) ve amonyum asetat (AmAc) gibi uçucu maddelerin mobil faza ilavesi ile sağlanmaktadır.

Farmasötik bileşiklerin LC-MS ve LC-MS/MS sistemleri ile analizleri için, iki iyonlaşma arayüzü yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektrosprey iyonizasyon (ESI) ve atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon (APCI) ihtiyaçları yerine getirmektedir. Her iki yöntemde de protonlanmış $[M+H]^+$ yada protonu giderilmiş $[M+H]^-$ moleküller üretilir. Atmosferik basınç altında çalışan her iki teknikte LC sistemine bağlanması için uygundur. ASI yöntemi daha yüksek duyarlılık ve daha iyi tekrarlanabilirlik sebebiyle farmasötik kalıntılarının tespitinde tercih edilmektedir. Ayrıca ESI yöntemi özellikle polar ve apolar analitlerin her ikisi için ve sıcaklıkla değişken maddeler için uygundur. Pozitif elektrosprey iyonizasyon (ESI+) pozitif ve negatif iyonizasyonun her ikisinin de mümkün olduğu durumlarda tercih edilir. Pekçok antibiyotik bileşiği yüksek molekül ağırlığı ile uçucu değildir ve ESI+ iyonizasyona iyi yanıt verirler. Çeşitli ilaçların analizinde APCI ve ASI yöntemlerinin performansları mukayese edilmiştir. ESI yönteminin atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış sularında daha iyi LODs sağladığı tespit edilmiştir. Çalışmalarında pek çok farmasötik bileşiği için ESI modda APCI modan 10 kat daha yüksek duyarlılık elde etmişlerdir.

Özellikle çevresel LC analizlerinde, hedef analitlerin sinyal yoğunluğu atıksu matriksi tarafından önemli derecede baskılanır. ESI MS analizlerinde matriks etkisi çok sıklıkla meydana gelir. Bu ESI MS'in temel dezavantajıdır, çünkü ESI kaynağı matriks içerisindeki mevcut diğer bileşenlere hayli duyarlıdır. Sonuç olarak sinyalin baskılanması hatalı sonuçlara

yol açabilir. Metot duyarlılığının azalması pek çok faktör sebebiyle olabilir. Öncelikle, farmasötik bileşikler numune içerisindeki organik maddeye adsorplanabilir, ki bu durumda numune hazırlama aşaması etkili olmaz ve tespit edilmeleri zorlaşır. İkinci olarak, numune matriksindeki kirleticiler kromatogram taban çizgisinin yükselmesi ile analit pikleri ile girişim yapabilirler. Üçüncü olarak, kirleticiler analitlerin iyonizasyon verimini azaltabilirler. Literatürde yer alan çalışmalarda sinyal baskılanması çalışılmıştır. Seçici ekstraksiyon yönteminin iyileştirilmesi, ekstraksiyondan sonra etkili temizleme prosedürünün uygulanması, internal standart yada standart ekleme metodunun uygulanması ile kromatografik ayrılma ve kantifikasyonun iyileştirilmesi gibi yöntemlerin uygulanması ile sinyal baskılanması minimize edilebilir. LC-MS analizlerinde karşılaşılan bir diğer komplikasyon, matriks girişimi sebebiyle analitlerin alıkonma zamanlarının değişmesidir. Özellikle atıksu matrikslerinde bazı bileşiklerin alıkonma zamanının 2 dakika değiştiği görülmüştür. Bununla birlikte, böyle durumlarda bileşiklerin tespiti için molekül ve konfirmasyon iyonlarının kullanılması yeterli olabilmektedir.

2.8. Arıtma Çamurunda Farmasötik Bileşikler

Arıtma çamurlarında farmasötikler $\mu\text{g}/\text{kg}$ - mg/kg aralığında bulunabilmektedirler. Atıksu arıtma tesislerinde farmasötiklerin akıbetini izlemek için yapılan çoğu çalışmada atıksuya odaklanılmaktadır. Çamurla ilgili çalışmalar analizinin daha zahmetli olmasından dolayı daha azdır. Arıtma tesislerinin girişlerinde tespit edilen konsantrasyonlar ilaç tüketimi hakkında bilgi verirken, çıkış atıksuyu ve arıtma çamurunda tespit edilen konsantrasyonlar çevresel açıdan bir bakış açısı sunmaktadır. Atıksu arıtma tesisi ve çıkış suyunda yapılan farmasötik analizleri tesislerin performansını belirlemede ve çevresel riski ölçmede yeterli değildir. Arıtma çamurundaki farmasötiklerin varlığının ve akıbetinin detaylı bir şekilde araştırılması gerekir çünkü çürümüş çamur deponi sahalarında bertaraf edilmekte veya gübre olarak kullanılmaktadır. Bu mikro kirleticilerin çevreye girişi için önemli bir yoldur. Son zamanlarda katı çevresel numunelerin ekstraksiyonu için ultrasonik sıvı ekstraksiyon, mikrodalga yardımcı ekstraksiyon ve daha ileri bir teknik olan basınçlı sıvı ekstraksiyon metodları kullanılmaktadır. Girişimleri en aza indirmek ve hedef bileşikleri konsantre etmek için ise SPE metodu tercih edilmektedir. Katı numunelerin enstrümental analizi numune hazırlama aşamasında basınçlı sıvı ekstraksiyon ve SPE metodu kombinasyonu sıkça uygulanan bir tekniktir. Basınçlı sıvı ekstraksiyon tekniği geniş bir numune yelpazesi için iyi geri kazanımlar, süre ve organik solventten tasarruf sağlar (Jelic ve ark., 2009).

Farmasotiklerin atıksudaki askıda organik maddeler ile etkileşimi arıtma çamurlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunmalarına sebep olmaktadır. Bazı farmasotiklerin biyolojik atıksu arıtma tesislerindeki yüksek giderimleri aslında çamur içerisindeki sedimentasyonu veya sorpsiyonundan kaynaklanmaktadır. Farmasotiklerin karasal çevreye taşınmasında arıtma çamurunun etkisi büyüktür. Çalışılan farmasotikler arasında antibiyotikler, bakterilerin direnç kazanmasına sebep olduğu için araştırma listelerinde öncelik taşımaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki fluoroquinolones, sulfonamides ve macrolides antibiyotik grupları arıtma çamurlarında baskın tespit edilmektedir (Chen ve ark., 2013).

Nieto ve ark., (2007) arıtma çamurunda bazı farmasotiklerin analizi için basınçlı sıvı ekstraksiyon ile HPLC-MS metodunu geliştirmişlerdi. Çamur numuneleri Cataloni AAT'nden alınmıştır. Numuneler kurutulduktan sonra homojen bir numune elde etmek için 125 µm elekten geçirilmiştir. Numunelerin ekstraksiyonu için ASE (hızlandırılmış solvent ekstraksiyon) 200 basınçlı sıvı ekstraksiyon sistemi kullanılmıştır. Basınçlı solvent ekstraksiyon metodu basınç, sıcaklık, solvent, süre, numune miktarı parametrelerinde optimize edilmiştir. Ekstraksiyonda kullanılan farklı solventlerle, sıcaklıklarda ve ekstraksiyon sürelerinde ekstraksiyon geri kazanımları değerlendirilmiştir. Ekstraksiyon solventi olarak su:metanol (v:v 1:1) kullanılmıştır ve ekstraksiyon sıcaklığı 80 °C, ekstraksiyon basıncı 1500 psi, ön ısıtma periyodu 5 dk., statik ekstraksiyon süresi 5 dak., numune miktarı 5 g, ekstraksiyon hacmi 30 mL olarak ayarlanmıştır. Elde edilen ekstrakt 0.45 µm filtreden geçirilmiş ve sıvı kromatografi ile analizleri gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırma için Kromasil 100 C18 (250×46 mm, 5µm) kolon ve mobil faz olarak asetik asit içeren saf su, asetonitril kullanılmıştır.

Jelic ve ark., (2011) üç konvansiyonel atıksu arıtma tesisinden alınan atıksu ve çamur numunelerinde farmasotiklerin oluşum ve akıbetlerini incelemişlerdir. Çamur numunelerinin ekstraksiyonu ASE metodu ile yapılmıştır. Ekstraksiyon solventi olarak su:metanol (v:v, 1:1) kullanılmıştır. Basınç 1500 psi, sıcaklık 100 °C, ekstraksiyon süresi 5 dk olarak ayarlanmıştır. Elde edilen konsantre ekstrakt metanol içeriğini azaltmak için saf su ile seyreltilmiştir. Numunelerin analizi LC-MS/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırma için Purospher Star RP-18 kolon (125× 2.0mm, 5 µm) kullanılmıştır. Negatif modda yapılan analizler için mobil faz olarak asetonitril metanol karışımı ve su, pozitif modda yapılan analizler için asetonitril ve su kullanılmıştır. Çamur numunelerinin analizleri göstermiştir ki; 21 farmasotik arıtma çamurunda birikim gösterdiği tespit edilmiştir. Hydrochlorthiazide, furosemide, atorvastatine, clarithormycin, carbamazepine, diclofenac ortalama 30-60 ng/g

aralığında tespit edilmiştir. Beta bloker'lar çamurda düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Jelic ve ark., (2009) arıtma çamuru sediment numulerindeki 43 farmasotik bileşiğin analizi için kolay ve hassas bir metod geliştirmişlerdir. Hedef bileşiklerin ekstraksiyonu için basınçlı sıvı ekstraksiyon, saflaştırılması ve konsantre edilmesi için SPE metodu kullanılmıştır. Çamur numuneleri aerobik ve anaerobik arıtma çamurlarından alınmıştır. Kurutulan ve elenen numunelerin basınçlı sıvı ekstraksiyon için ASE ekstraksiyon sistemi kullanılmıştır. Ekstraksiyon solventi olarak metanol:su (1:1 v:v) kullanılmıştır. Sıcaklık 100°C, ön ısıtma periyodu 5 dk olarak ayarlanmıştır. Elde edilen ekstrakt 500 mL saf su ile seyreltilmiştir. Katı faz ekstraksiyon için Oasis HLB kartuş kullanılmıştır. Kartuş 5 mL metanol ve 5 mL nötr pH değerinde saf su ile şartlandırılmış, elüsyon solventi olarak 8 mL metanol kullanılmıştır. Farmasotik bileşiklerinin çoğu için %50'nin üzerinde geri kazanım elde edilmiştir. Kromatografik analiz LC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Numunelerde tespit edilen konsantrasyonlar Çizelge 2.7'de verilmiştir.

Çizelge 2.7. Farklı arıtma çamurlarında tespit edilen farmasotik konsantrasyonları (Jelic ve ark., 2009)

Analit	Konsantrasyon (ng/g kuru ağırlık)		
	Aerobik stabilizasyon	Anaerobik stabilizasyon	Anaerobik stabilizasyon
Ketoprofen	-	18,9±1,42	21,1±1,3
Naproxen	-	5,9±0,7	4,27±0,1
Ibuprofen	43,2±5,5	117±5,9	91,5±3,8
Indomethacine	-	2,5±0,3	2,9±0,1
Diclofenac	27,5±0,5	69,1±7,6	74,9±4,1
Mefenamic acid	26,2±3,2	19,3±2,3	14,3±2,2
Acetaminophen	103±9,0	77,8±10,3	42,1±6,4
Bezafibrate	2,9±0,2	7,2±0,6	18,7±0,7
Fenofibrate	3,3±0,3	-	17,1±3,7
Gemfibrozil	14,3±1,9	33,9±4,61	31,8±3,8
Diazepam	3,20±0,1	8,5±0,2	4,6±0,4
Carbamazepine	10,1±0,1	11,0±1,60	12,7±1,4
Clarithromycin	-	47,0±2,9	27,0±2,1
Sulfamethazine	-	-	1,1±0,4
Trimethoprim	-	9,2±0,8	11,2±1,2
Atenolol	10,8±1,1	8,8±0,7	3,96±0,4
Sotalol	1,7±0,2	-	-

Motoyama ve ark., (2011) arıtma çamurunda farmasotik kalıntılarını araştırmışlardır. Ekstraksiyon aşamasında 2 g numune 10 mL metanol, 10 mL aseton kullanılmıştır. 0.5 mL'den daha az hacime yoğunlaştırılan ekstrakt 3 mL saf su ile seyreltilip pH 3 ayarlanmıştır. SPE prosesinde Oasis HLB ve Oasis MCX kartuş kullanılmıştır. Kartuş 1 mL su ve 1 mL metanol ile şartlandırılmıştır. Numunelerin analizi LC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Arıtma çamurunda oxytetracycline <dL-1,7 µg/kg, chlortetracycline <dL-10 µg/kg, ciprofloxacin

<dL-130 µg/kg, erythromycin <dL, sulfamethoxazole <dL-8,1 µg/kg, carbamazepine <dL-46 µg/kg aralığında tespit edilmiştir.

Chen ve ark., (2013) Çin’de susuzlaştırılmış 45 çamur örneğinde yaygın kullanılan 30 farmasotik bileşikğin kalıntısını araştırmışlardır. Çamur numuneleri basınçlı sıvı ekstraksiyon ve SPE yöntemine göre ekstrakte edilmiştir, analizleri LC-MS/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Ofloxacin 24760 µg/kg konsantrasyonun tespit edilen en baskın bileşik olmuştur. Oxytetracycline 5280 µg/kg, ketoprofen 4458 µg/kg olarak tespit edilmiştir. Jones ve ark., (2014) 28 atıksu arıtma tesisinin arıtma çamurunda farmasötiklerinin konsantrasyonlarını ortalama diclofenac 0,07 mg/kg, ibuprofen 0,22 mg/kg, propranolol 0,12 mg/kg, erythromycin 0,05 mg/kg, ofloxacin 0,20 mg/kg, oxytetracycline 4 mg/kg, fluoxetine 0,12 mg/kg olarak tespit etmişlerdir.

Martin ve ark., (2012) farmasotiklerin atıksu ve arıtma çamurlarındaki varlıklarını ekotoksikolojik etkilerini ve giderimlerini incelemişlerdir. Dört atıksu arıtma tesisinden birinci çökeltim, ikinci çökeltim ve çürümüş çamur numuneleri alınmıştır. Dört arıtma tesisinde aktif çamur arıtma prosesi uygulanmaktadır. Elekten geçirilen çamur numunelerinin ekstraksiyon ve temizleme basamaklarında ultrasonik ekstraksiyon ve SPE metodu kullanılmıştır. Kromatografik analizleri LC-DAD-FI sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada tespit edilen farmasotik miktarları Çizelge 2.8’de verilmiştir.

Çizelge 2.8. Farklı arıtma çamurlarında tespit edilen farmasotik miktarları (µg/kg kuru ağırlık) (Martin ve ark., 2012)

Analit	Birinci çökeltme çamuru				İkinci çökeltme çamuru				Çürümüş çamur			
	1.AAT	2.AAT	3.AAT	4.AAT	1.AAT	2.AAT	3.AAT	4.AAT	1.AAT	2.AAT	3.AAT	4.AAT
DİCLO	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
IBUP	2988	1425	2728	1683	1889	687	3237	524	1020	1274	1262	1124
KETOP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	24,8	<LOD	66,6	24	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
NAPROX	40,1	66,6	72,2	23,8	41,4	34,3	32,9	50,4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
SMX	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
TMP	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
CBZ	20,3	30,3	<LOQ	66,6	259	262	231	460	28,4	18,5	30,8	18,4
PRO	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	8,58	13,9	32,5	26,6	<LOD	<LOQ	<LOD	<LOD
CFA	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
GFB	1099	<LOQ	2026	<LOQ	<LOQ	356	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

1.AAT:Nüfus 350000, debi 62000 m³/gün; 2.AAT: Nüfus 950000, debi 164500 m³/gün, 3.AAT: Nüfus 200000, debi 40900 m³/gün, 4.AAT: Nüfus 200000, debi 23150 m³/gün

Yuan ve ark., (2014) farmasotiklerin atıksu ve arıtma çamurlarında hızlı tespitleri için analitik metod optimizasyonu gerçekleştirmişler ve Çin’in Beijing bölgesindeki atıksu arıtma tesisinden alınan numunelerde farmasotik bileşiklerini araştırmışlardır. Çamur numunelerinin ekstraksiyonu için ultrasonik ekstraksiyon ve SPE metodu uygulanmış, analizleri LC-MS/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Farmasotiklerin çamurdan geri kazanımları %54-130

aralığında, LOQ değerleri 0,02-1,0 µg/kg aralığına tespit edilmiştir. Tespit edilen farmasotik konsantrasyonları Çizelge 2.9’da verilmiştir.

Çizelge 2.9. Farklı arıtma çamurlarında tespit edilen farmasotiklerin konsantrasyonları (µg/kg) (Yuan ve ark., 2014)

Analit	Anaerobik çamur	Anoksik çamur	Oksik çamur	Geri devir çamuru
ATE	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
TMP	154,91	41,89	108,71	195,97
OXY	7105,5	993,75	990,50	751,71
CIPRO	316,51	355,40	322,45	230,93
MET	8,47	10,63	9,20	7,70
SMX	14,90	13,99	15,06	10,74
CTC	222,66	16,04	37,91	15,53
PRO	2,63	2,92	2,91	1,97
CBZ	2,99	2,98	3,49	2,98
CLAR	8,85	28,31	7,76	7,19
BZF	0,73	1,55	0,91	1,45

Fan ve ark., (2014) su altı membran biyoreaktör ile beş farmasotik bileşiğin (acetaminophen, naproxen, diclofenac sodium ve carbamazepine) gideriminde biyobozunurluk ve çamur adsorpsiyonun katkısını incelemişlerdir. Deney için sterilize çamur ve aktif çamur kullanmışlardır. Çalışmada kullanılan çamurlarda farmasotik analizlerin gerçekleştirilmesi için çamur numuneleri -80 °C’de 48 saat kurutulmuş ve homojen bir numune elde etmek için <0.5 mm elekten geçirilmiştir. Daha sonra dört kez solvent ekstraksiyon gerçekleştirilmiştir, birincisinde 15 mL metanol, ikincisinde 5 mL sitrik asit-sodyum sitrat tampon çözeltisi, üçüncüsünde 10 mL metanol, dördüncüsünde 2 mL sitrik asit-sodyum sitrat tampon çözeltisi kullanılmıştır. Solvent ekstraksiyon prosesi ultrasonik banyoda 15 dk., 100 HZ ile gerçekleştirilmiştir. Ultrasonik çamur 4000 rpm’de 10 dk. santrifüj edilmiştir. Toplanan ekstrakt yoğunlaştırılmış ve saf azot gazı ile kurutulmuştur. Konsantre ekstrakt SPE prosedürü için ultra saf su ile 10 mL’ye seyreltilmiştir. Çamur ekstraktlarının SPE prosesi için çalışmada kullanılan atıksu numuneleri ile aynı şekilde gerçekleştirilmiştir. SPE prosesi için Oasis HLB kartuş kullanılmış, kartuş 3 mL metanol ile şartlandırılmış ve 3 mL ultra saf su ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Elüsyon solventi olarak 5 mL metanol kullanılmıştır. Analiz basamağı HPLC-DAD (diode array detector) ile gerçekleştirilmiştir. Kromatografik ayırma için C18 kolon (250 × 4.6 mm, 5 µm) ve mobil faz için metanol, asetonitril, 0,1 mol/Lasetik asit-amonyum asetat tamponu kullanılmıştır. Çamur numuneleri için geri kazanım değerleri acetaminophen için %78,51–98,53, carbamazepine için %82,4–116,15, diclofenac sodium için %61,18–83,90, naproxen için %82,18–112,62 olarak tespit edilmiştir. Su altı membran biyoreaktör ile giderim verimleri acetaminophen için %92,25,

naproxen için %55,42, diclofenac sodium için %38,46 ve carbamazepine için %3,22 olarak tespit edilmiştir. Farmasotiklerin stabilize çamura adsorpsiyonları acetaminophen için %7,9, naproxen için %60,1, diclofenac sodium için %40,1, and carbamazepine için %71,5 olarak tespit edilmiştir.

Guerra ve ark., (2014), atıksu arıtma tesisi girişi, çıkışı ve biyokatıdan aldıkları örneklerde, SPE metodunu kullanarak HPLC-MS/MS'te antibiyotikleri araştırmışlardır. 2010-2012 yıllarında yaz ve kış dönemlerinde alınan numunelerde azythromycin, chlortetracycline, ciprofloxacin, clarithromycin, doxycycline, erythromycin, oxytetracycline, sulfamethazine, sulfamethoxazole, trimethoprim bileşiklerini araştırmışlardır. Araştırılan antibiyotiklerin AAT giriş-çıkış ve çamurdaki minimum ve maksimum konsantrasyonları Çizelge 2.10'da verilmiştir.

Çizelge 2.10. AAT giriş atıksuyu, AAT çıkış atıksuyu ve biyokatıda tespit edilen antibiyotik konsantrasyonları (Guerra ve ark., 2014)

Bileşik	AAT giriş (ng/L)		AAT çıkış (ng/L)		Biyokatı (ng/g.kuru madde)	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
AZI	61	2500	57	1300	81	850
CTC	<26		<12		11	12
CIPRO	17	2500	22	620	1780	16000
CLAR	48	8000	130	7000	4,6	580
DOXY	24	78	19	53	40	1300
ERY	14	600	27	270	1,4	92
OXY	<26		<12		8,3	21
SMZ	17	45	<7.3		<10	
SMX	59	3100	33	1800	1,5	51
TMP	79	810	18	580	1,4	140

Yapılan çeşitli araştırmalar antibiyotik kalıntılarının yeraltı sularında da bulunduğunu göstermiştir. Yer altı sularında antibiyotik kontaminasyonu genellikle antibiyotiklerin zirai kullanımlarının ve tarım arazilerine hayvan gübresi uygulamalarının bir sonucu olarak tespit edilmektedir. Sulfamethazine ile tedavi edilen (6-10 mg/kg dozda) hayvanların gübresinde önemli miktarda (1 mg/kg) ilaç saptanmıştır. Antibiyotik içeren hayvan gübresinin kullanıldığı tarım arazilerinin yeraltı sularında düşük düzeyde sulfamethazine ve sulfamethoxazole (0,16–0,47ng/L) tespit edilmiş ve gübre önemli bir kirlilik kaynağı olarak gösterilmiştir (Cengiz, 2007). Yaptıkları çalışmalarda Hamscher ve ark., (2005) 240 ng/L sulfamethazine; Sacher ve ark., (2001) 410 ng/L sulfamethoxazole, Boxall ve ark., (2005) 200 ng/L trimethoprim, Sacher ve ark., (2002) 49 ng/L erythromycin, 410 ng/L sulfamethoxazole, 17 ng/L sulfamethazine, Hirsch ve ark., (1999) 470 ng/L sulfamethoxazole, 20 ng/L trimethoprim tespit ettiklerini ifade etmişlerdir .

Hamscher ve ark., (2005) sıvı gübrede 4,0 ve 0,1 mg/kg of tetracycline ve chlortetracycline bulunduğunu rapor etmişlerdir. Aynı zamanda sıvı gübrelere gübrelenmiş toprakla yaptıkları çalışmada bu bileşenlerin konsantrasyonları ortalama; yüzey toprağında (0–10 cm) 86,2 µg/kg, en yüksek miktarda da toprağın 20-30 cm derinlikteki katmanında ise 171,7 µg/kg olarak bulunmuştur. Ek olarak Hamscher ve ark., (2000) Almanya'daki tarım arazilerinden toplanmış toprak ve su örneklerinde, chlortetracycline, tetracycline ve oxytetracycline konsantrasyonlarını 0,1-0,3 µg/L olarak tespit etmişlerdir.

Gübre uygulamaları doğrultusunda çevreye salınan antibiyotikler tarıma elverişli arazilerde birikebilir ve bitkiler tarafından alınabilirler. Buna bağlı olarak bitkiler üzerinde olumsuzlukların meydana gelmesi beklenen bir etkidir. Batchelder (1981) oxytetracycline'in havalandırılmış nütrient ortamındaki benekli fasulye bitkilerine olan etkilerini test etmiş ve bu testin sonucunda rölativ olarak düşük antibiyotik konsantrasyonlarının bitkinin büyümesi ve gelişmesine olumsuz etki edebildiğini ortaya çıkarmıştır. Boxall ve ark., (2004) sulfamethazine antibiyotiklerinin biyoakümüülasyonunun bitki türlerinin kök ve gövdelerinde daha yüksek dozlarda (13-2000 mg/kg) olduğunu tespit etmişlerdir.

Guerra ve ark., (2014) altı adet atıksu arıtma tesisinden yaz-kış dönemlerinde giriş atıksuyu, çıkış atıksuyu ve arıtma çamurundan alınan numunelerde analjezikleri araştırmışlardır. Analizler LC-MS/MS'te SPE metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çizelge 2.11'de çalışmada araştırılan analjeziklerin atıksu arıtma tesisi girişi, çıkışı ve arıtma çamurundan alınan örneklerde tespit edilen konsantrasyonları verilmiştir. Acetaminophen bileşiği, atıksu arıtma tesisi giriş suyunda 36000-50000 ng/L, atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda 16-6200 ng/L, arıtma çamurunda 14-150 ng/g.kuru madde olarak tespit edilmiştir. Codeine bileşiği, atıksu arıtma tesisi giriş suyunda 77-5700 ng/L, atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda 80-3300 ng/L, arıtma çamurunda 2,9-110 ng/g.kuru madde olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 2.11. AAT giriş atıksuyu, AAT çıkış atıksuyu ve arıtma çamurunda tespit edilen analjezik konsantrasyonları (Guerra ve ark., 2014)

Bileşik	AAT giriş (ng/L)	AAT çıkış (ng/L)	Çamur (ng/g kuru ağı.)
ACETAM	36000-50000	16-62000	14-150
CO	77-5700	80-3300	2,9-110

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. Örneğin; Altın ve ark., (1999) Sivas kentinde bulunan hastanelerin atıksu miktar ve özelliklerini belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin arıtma tesisi tasarımına yardımcı olması hedeflenmiştir. Alınan örneklerin KOİ, BOİ, AKM, TKN, TP, sülfür, fenol ve metal iyonları analizi yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda hastane atıksularının orta-kuvvetli evsel atıksu niteliğinde olduğu, suların kirlilik miktarlarının günlük ve mevsimsel değişimleri sebebiyle yalnızca biyolojik arıtmanın yeterli olmayacağı, kimyasal yöntemlerle takviyeler yapılması gerektiği, eğer mümkünse laboratuvar ve servis atıksularının ayrı arıtma birimlerinden geçirilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Aydın ve Sarı (2003) Konya'da üç büyük hastanenin atıksu özelliklerini BOİ, KOİ, AKM, TP, NO₃-N, fenol, Cu, Pb, Zn ve Cr parametreleri açısından incelemişler, ayrıca radyoaktivite ölçümleri ve bakteriyolojik analizler gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda incelenen hastane atıksularının orta ve kuvvetli karakterde değişen evsel atıksu özelliklerinde olduğu belirlenmiş ve önemli ölçüde radyoaktivite tespit edilmiştir. Aydın ve ark., (2002) Konya'da faaliyet gösteren iki büyük hastanenin atıksularının toksisitesini fitotoksisite testleri ile belirlemişlerdir. *Lepidium sativum* ile gerçekleştirilen 72 saatlik kök uzama testleri sonucunda, atıksuların önemli seviyelerde fitotoksisite sergilediği tespit edilmiştir. Eskişehir'de bulunan Anadolu Üniversitesi Mavi Hastane ile Devlet Hastane'sinin atıksuları incelenmiş ve bu atıksuların özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, çeşitli kimyasal ve bakteriyolojik analizler yapılmıştır. Aynı zamanda, hastane atıksularında anyon ve katyon analizleri de yapılmıştır. Hastane atıksularında pH, AKM, KOİ, BOİ, NH₄-N, PO₄-P, Cr⁺⁶, Pb, Zn, S⁻² ölçümleri yapılmıştır. Bakteriyolojik olarak, toplam mikroorganizma, koliform, *fecal streptococci* ve *E.coli* incelenmiştir. İncelenen katyonlar Ca⁺², Mg⁺², Na⁺, K⁺ ve anyonlar ise CO₃⁻², HCO₃⁻, SO₄⁻², Cl⁻, NO₃⁻dir. Sonuçta, Eskişehir'de faaliyette bulunan iki hastane atıksularından Mavi Hastane atıksularının normal evsel atıksu kriterlerine uyduğu, Devlet Hastanesi atıksuyunun ise oldukça kirli bir atıksu olduğu sonucuna varılmıştır (Gültekin ve ark., 2004).

Literatür çalışmaları incelendiğinde, farmasötik bileşiklerin büyük miktarlarının tıbbi ve tarımsal amaçlar için dünya çapında kullanıldığı görülmektedir. Atık ve hayvancılık faaliyetleri kaynaklı olarak lokal sularda bu kirleticilerden kaynaklanan kirlenmeler pek çok çalışmada tespit edilmiştir. Kimyasal maddelerin bilinçsiz ve yanlış tüketiminin geniş çevre üzerindeki etkileri ise henüz bilinmemekte birlikte bitki ve hayvan türleri üzerine akut ve kronik toksisitesi ve antibiyotiğe dirençli bakterilerin çoğaldığı bilinmektedir. Çeşitli uluslar arası çalışma sonuçları incelendiğinde, ülkemizde de ve Konya bölgesel sularında da farmasötik bileşiklerinin tespit edileceği düşünülmektedir. Bu çalışma ile, ülkemizde ve

bölgemizde hastane atıksuları, kentsel atıksu ve arıtılmış atıksularda farmasötik bileşiklerin tür ve miktarlarının tespiti, hastane atıksularının arıtma tesisine olan yükü ve çevresel ekotoksikolojik risk değerlendirmesi açısından ilk çalışma gerçekleştirilmiş olacaktır.

Hastane atıksularından kaynaklanan farmasötik bileşiklerle ilgili izleme ve kontrol çalışmaları halen ülkemizde yapılmamaktadır. Hastane atıksuları genellikle ön arıtım yapılmaksızın doğrudan kanalizasyon sistemine deşarj edilmektedir. Antibiyotikler güçlü bakteriyel toksisiteleri ve dayanıklılık artırma özellikleri nedeniyle dikkat edilmesi gereken özel gruplardan biridir. Bu yüzden atıksudaki konsantrasyonunun bilinmesi, çevresel etkisinin belirlenmesinde önem arz etmektedir.

2.9. Konuyla İlgili Yasal Mevzuat

Evsel ve Kentsel Arıtma Çamurlarının Toprakta Kullanılmasına Dair Yönetmeliğin (2010) amacı arıtma çamurlarının toprakta kullanımında gerekli tedbirlerin alınması esaslarını sürdürülebilir kalkınma hedefleriyle uyumlu bir şekilde belirlemektir. Bu yönetmelik, evsel ve kentsel atıksuların arıtılması sonucu ortaya çıkan arıtma çamurlarının toprağa, bitkiye, hayvana ve insana zarar vermeyecek şekilde, toprakta kontrollü kullanımına ilişkin teknik ve idari esasları kapsar.

Stabilize arıtma çamurunun kullanılmasında yönetmelikte belirtilen sınırlama ve yasaklara uyulması zorunludur. Stabilize arıtma çamurunun toprakta kullanılabilmesi için EK I-B, EK I-C ve EK I-D de verilen değerlerin hiçbirinin aşılmaması şarttır. Stabilize arıtma çamurunun uygulanacağı toprakta ağır metal içeriği EK I-A da verilen değerleri aşamaz. Topraktaki ağır metal konsantrasyonlarından birinin dahi EK I-A da verilen sınır değerleri aşması durumunda, stabilize arıtma çamurunun toprakta kullanılması yasaktır. Yönetmeliğe göre arıtma çamurunda olması izlenecek organik kirleticiler AOX, LAS, DEHP, NPE, PAH, PCB, PCDD/F bileşikleridir. Arıtma çamurunda izlenecek kirleticiler arasında farmasötik bileşikleri yer almamaktadır.

Çizelge 2.12. Topraktaki ağır metal sınır değerleri

Ağır Metal (Toplam)	EK 1-A	
	6≤pH<7 mg. kg ⁻¹ Fırın Kuru Toprak	pH≥7 mg. kg ⁻¹ Fırın Kuru Toprak
Kurşun	70	100
Kadmiyum	1	1,5
Krom	60	100
Bakır	50	100
Nikel	50	70
Çinko	150	200
Civa	0,5	1

Çizelge 2.13. Toprakta kullanılabiləcək stabilizasyon çamurunda müsaade edilecek maksimum ağır metal muhtevaları

EK 1-B	
Ağır Metal (Toplam)	Sınır Değerler (mg kg⁻¹ kuru madde)
Kurşun	750
Kadmiyum	10
Krom	1000
Bakır	1000
Nikel	300
Çinko	2500
Cıva	10

Çizelge 2.14. Toprakta kullanılabiləcək stabilizasyon çamurunda organik bileşiklerin konsantrasyonlarının ve dioksinlerin sınır değerleri

EK 1-C	
Organik Bileşikler	Sınır değerler (mg kg⁻¹ kuru madde)
AOX (Adsorblanabilen organik halojenler)	500
LAS (Lineer alkilbenzin sülfonat)	2 600
DEHP (Diftalat(2-ethylhexyl))	100
NPE (Nonil fenol ile 1 ve 2 etoksi grubu olan nonil fenol etoksilatların toplamını içerir)	50
PAH (Polisiklik aromatik hidrokarbon veya poliaromatik hidrokarbonların toplamı)	6
PCB (28, 52, 101, 118, 138, 153, 180 sayılı poliklorlu bifenil bileşiklerinin toplamı)	0,8
Dioksinler	ng Toksik Eşdeğer.kg⁻¹ kuru madde
PCDD/F Poliklorlu dibenzodioksin/dibenzofuranlar	100

Çizelge 2.15. Toprakta kullanılabiləcək stabilizasyon çamurunda uyulması gereken mikrobiyolojik kalite

EK 1-D
MİKROBİYOLOJİK ANALİZ
Aritma çamuruna uygulanan stabilizasyon yöntemi sonucunda E. Coli'nin en az 2 Log10 (% 99) indirgenmesi sağlanmalıdır

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

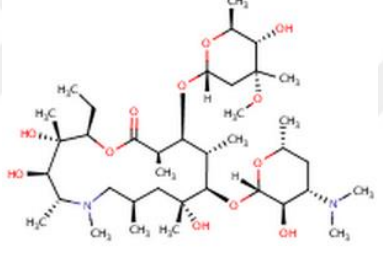
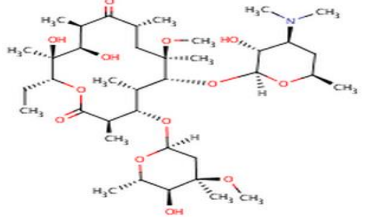
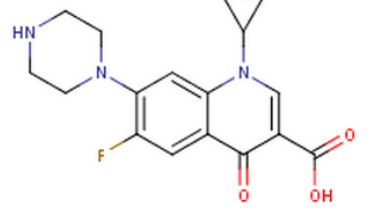
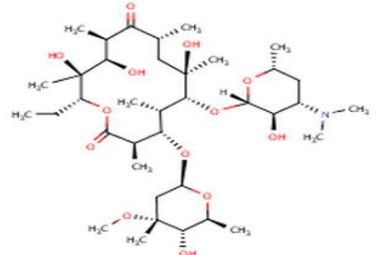
3.1.1. Kimyasallar ve Cihazlar

Çizelge 3.1’de çalışmada incelenen farmasötik bileşik grupları ve bileşik isimleri görülmektedir. Antibiyotiklerden ERY ve SMZ bileşikleri Sigma’dan temin edilirken, AZI, CIPRO, CLAR bileşikleri Fluka’dan temin edilmiştir. Analjezik bileşiklerinden ACETAM Fluka’dan, ACETLY.ACID Sigma’dan temin edilmiştir. Anti-enflamatuvar bileşiklerinden DICLO, IBUP, NAPROX bileşikleri Fluka’dan temin edilmiştir. Beta bloker bileşiklerinden ATE ve STL bileşikleri Sigma’dan temin Kolestrol düşürücü ilaçlardan FNB ve GFB bileşikleri Fluka’dan temin edilmiştir. Çalışmada incelenen psikiyatri ilaçları (CBZ, DZP,) Fluka’dan temin edilmiştir. Kanser ilaçlarından TAM ve IFO Sigma’dan temin edilmiştir. Bütün farmasötik standartları yüksek saflıktadır. Çalışmada araştırılan farmasötik bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve endikasyonları Çizelge 3.2’de verilmiştir.

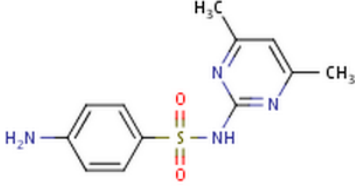
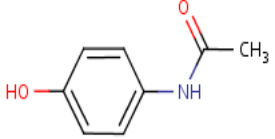
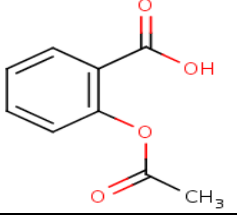
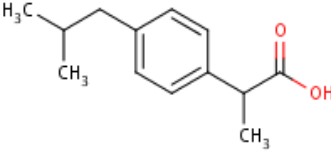
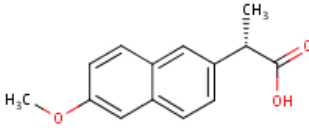
Çizelge 3.1. Çalışmada incelenen farmasötik bileşik grupları ve isimleri

Sıra	Ürün İsmi	Kısaltması	Marka	Ürün Kodu	Ambalaj
1	Azithromycin	AZI	Fluka	Y0000306-1EA	200 mg (%94.4)
2	Clarithromycin	CLAR	Fluka	PHR1038-500MG	500 mg
3	Ciprofloxacin	CIPRO	Fluka	PHR1167-1G	1 g
4	Erythromycin	ERY	Sigma	45703-10ML-F	10 mL
5	Sulfamethazine	SMZ	Sigma	S6256-25G	25 g (\geq %99)
6	Acetaminophen	ACETAM	Fluka	PHR1005-1G	1 g (%99.99)
7	Acetylsalicylic acid	ACETLY. ACID	Sigma	A3160-1VL	500 mg (%99.5-100.5)
8	Ibuprofen	IBUP	Fluka	PHR1004-1G	1 g (%99.99)
9	Naproxen	NAPROX	Fluka	PHR1040-500MG	500 mg
10	Diclofenac sodium salt	DICLO	Fluka	PHR1144-1G	1 g
11	Atenolol	ATE	Sigma	A7655-1G	1 g (\geq %98)
12	Sotalol hydrochloride	STL	Sigma	S0278-25MG	25 mg (\geq %98)
13	Fenofibrate	FNB	Fluka	PHR1246-500MG	500 mg
14	Gemfibrozil	GFB	Fluka	PHR1286-1G	1 g
15	Carbamazepine	CBZ	Fluka	PHR1067-1G	1 g
16	Lorazepam	LZP	Fluka	L0750500	100 mg
17	Tamoxifen	TAM	Sigma	T5648-1G	1 g (\geq %99)
18	Ifosfamide	IFO	Sigma	I4909-1G	1 g (\geq %98)

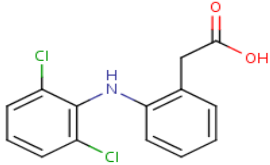
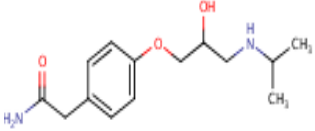
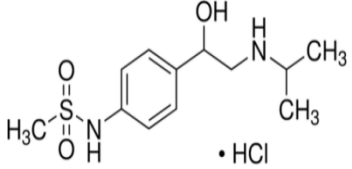
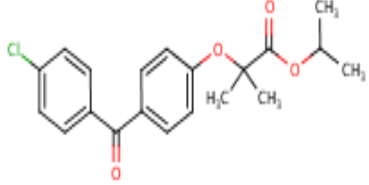
Çizelge 3.2. Çalışmada araştırılan farmasötik bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve endikasyonları

Bileşik	Yapısı	Molekül ağırlığı (g/mol)	Çözünürlük (25 °C, su)	Log Kow	pKa	Endikasyonları
Azythromycin		748,984	2,37 mg/L	3,24	8,74	Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, genital enfeksiyonlar.
Clarithromycin		747,953	1,69 mg/L	3,18	8,9	Solunum yolu enfeksiyonları ve hafif ve orta şiddetli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında.
Ciprofloxacin		331,346	30 g/L	-0,0	8,9	Akut sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem.
Erythromycin		733,93	4,2 mg/L	2,48	8,9	Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları.

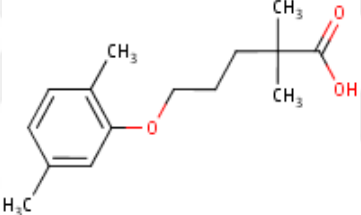
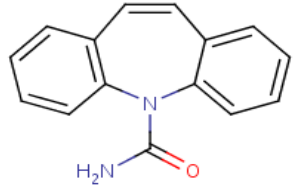
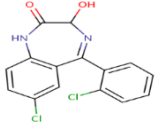
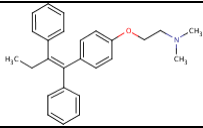
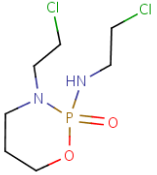
Çizelge 3.2. (devam) Çalışmada araştırılan farmasötik bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve endikasyonları

Bileşik	Yapısı	Molekül ağırlığı (g/mol)	Çözünürlük (25 °C, su)	Log Kow	pKa	Endikasyonları
Sulfamethazine		253,279	1,5 g/L	0,48	pKa ₁ : 2,65 pKa ₂ : 7,65	Solunum yolu enfeksiyonları, Ürogenital enfeksiyonlar, Gastrointestinal sistem enfeksiyonları.
Acetaminophen (Paracetamol)		151,17	14 g/L	0,46	9,4	Baş ağrısı, migren, adet sancıları, diş ağrısı, soğuk algınlığı ve gripal enfeksiyonlara bağlı ağrı, nevrojji, nevroit, siyatik, lumbago, kas ve eklem ağrıları, orta kulak ağrıları, sinüzit ve cerrahi operasyonlara veya yaralanmalara bağlı ağrılar
Acetylsalicylic acid (Aspirin)		180	3,33 g/mL	1,20	2,97	Baş ağrısı, diş ağrısı, nevrojji, siyatik ve adet sancılarını giderir. Ateşli hastalıklarda, grip ve soğuk algınlığında ateş düşürür. Romatizma ve lumbagoda enflasyonu azaltır. Boğaz ağrıları geçirir. Migrenin semptomatik tedavisinde kullanılır.
Ibuprofen		206,23	21 mg/L	3,97	4,9	İbuprofen, romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve ark.,er non-romatoid (seronegatif) artropatilerin tedavisinde endikedir. STILL'S hastalığında (juvenil romatoid artrit), eklem dışı romatizmalarda, kapsülit, bursit, tendinit, tenosinovit
Naproxen		230,27	15,9 mg/L	3,18	4,2	Hafiften orta seviyeye kadarki ağrı, ateş, enflasyon ve osteoartrit, romatoid artrit, psoriyatik artrit, gut, yaralanma, aybaşı krampları ve tendinit gibi durumların yol açtığı sertliklerin tedavisinde kullanılır.

Çizelge 3.2. (devam) Çalışmada araştırılan farmasötik bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve endikasyonları

Bileşik	Yapısı	Molekül ağırlığı (g/mol)	Çözünürlük (25 oC, su)	Log Kow	pKa	Endikasyonları
Diclofenac		296,16	2,37 mg/L	4,51	4,2	Romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif şekilleri; romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit ve spondilartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem-dışı romatizma. Travma sonrası ve postoperatif ağrı, enflamasyon ve şişlik;
Atenolol		266,34	0,3 g/L	0,16	9,6	Hipertansiyon, koroner ateroskleroza bağlı angina pectoris tedavisinde kullanılır.
Sotalol		308,82	5,51 mg/L	0,24	8,2	Semptomatik ve tedavi gerektiren taşikardik supraventriküler kalp aritmileri, ağır semptomatik ventriküler taşikardik kalp aritmileri tedavisinde kullanılır.
Fenofibrate		360,83	0,42 mg/L	5,19	-	Primer Hiperkolesterolemi veya Karışık dislipidemi, şiddetli Hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılır.

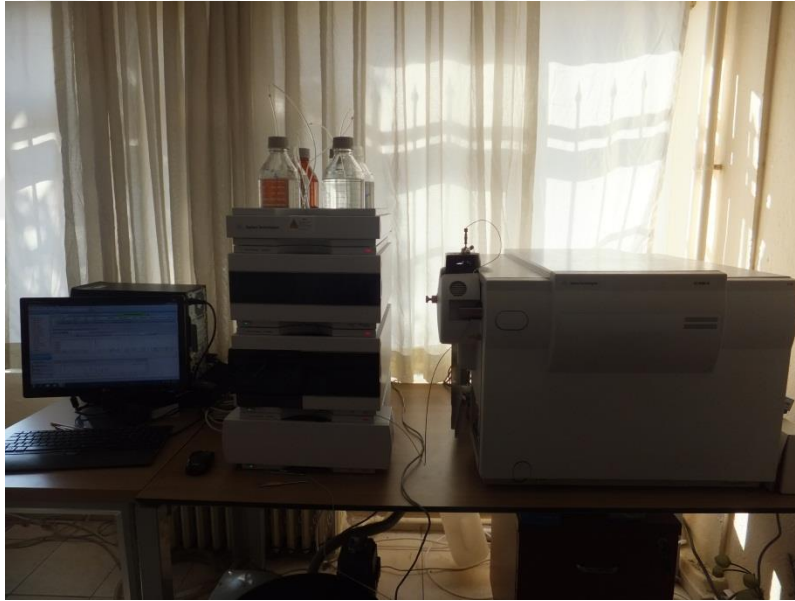
Çizelge 3.2. (devam) Çalışmada araştırılan farmasötik bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve endikasyonları

Bileşik	Yapısı	Molekül ağırlığı (g/mol)	Çözünürlük (25 oC, su)	Log Kow	pKa	Endikasyonları
Gemfibrozil		250,33	11 mg/L	4,77	4,5	Hiperkolesterolemi, karma dislipidemiler ve hipertrigliseridemi gösteren hastalarda, koroner kalp hastalığı (KKH) ve miyokard enfarktüsüne karşı primer koruma tedavisinde
Carbamazepine		236,27	18 mg/L	2,45	13,9	Epilepsi, mani, bipolar afektif bozukluk, alkol yoksunluğu, trigeminal nevralkji, diyabetik nöropati, santral diabetes insipitus, nörohormonal poliüri - polidipside, antiepileptik tedavisinde kullanılır.
Lorazepam		321,2	80 mg/L	3,98	11,5 1,30	Lorazepam anksiyetenin veya depresyon semptomları ile ilişkilendirilmiş anksiyete rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılır.
Tamoxifen		371,5	16,7 mg/L	6,30	8,87	Meme kanseri tedavisinde ve Ayrıca yüksek meme kanseri riski taşıyan kadınlarda meme kanserini önlemek amacı ile kullanılır.
Ifosfamide		261,1	3780 mg/L	0,86	1,45	Bronş karsinomu, over karsinomu, testis tümörleri, meme karsinomu, yumuşak doku sarkomu, pankreas karsinomu, hipernefroma, endometriyal karsinom ve malign lenfomalar gibi ifosfamid tedavisinde duyarlı, cerrahi müdahale yapılamayan malign tümörlerde endikedir.

HPLC saflığında metanol, asetonytril, 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) (60 mg, 3 mL) ve Oasis MCX (Mixed Polymeric Sorbent) (150 mg, 6 mL) kartuşları Waters Corporation'dan temin edilmiştir. Yüksek saflıkta azot gazı nitrojen jeneratöründen elde edilmiştir (Peak Scientific).

Çamur örneklerinden farmasötik bileşiklerin ekstraksiyonu ultrasonik ekstraksiyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Matriks etkisini azaltmak için katı faz ekstraksiyon (solid phase extraction, SPE) sistemi kullanılmıştır.

Farmasötik bileşiklerinin kantitatif analizleri Agilent marka sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektör (liquid chromatography/mass spectrometry, LS/MSD) ve LC-MS/MS sistemleri (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektörü (Agilent)



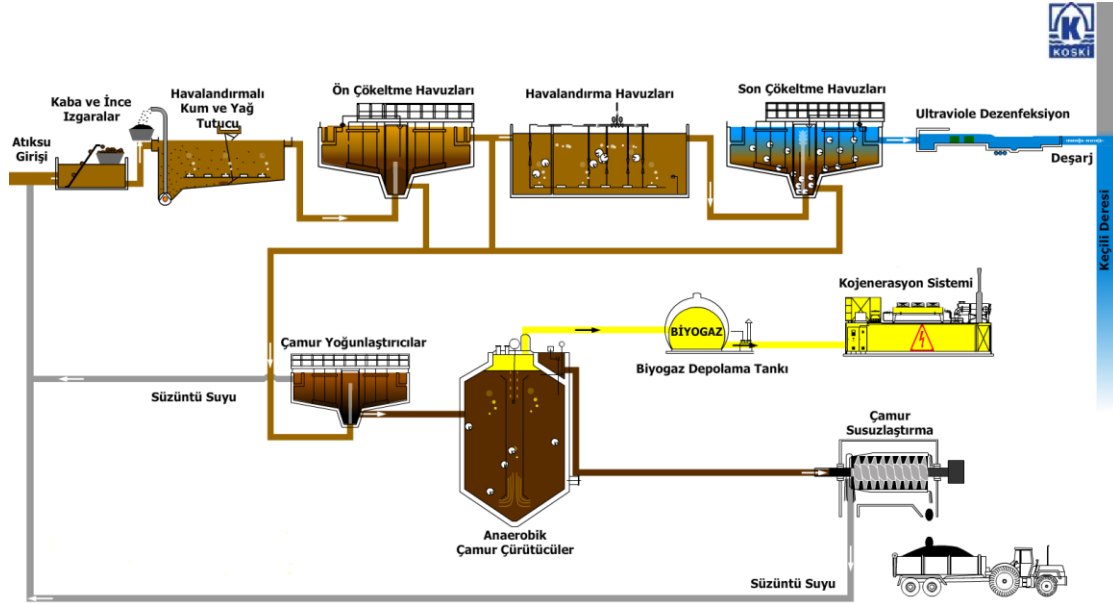
Şekil 3.2. Atıksu ve çamur örneklerinde farmasötik analizlerinin gerçekleştirildiği LC-MS-MS cihazı

3.1.2. Arıtma Çamuru Örnekleri

Konya'daki kanalizasyon sistemi birleşik kanalizasyon sistemi olup, atıksu ve yağmur suları aynı kanalda toplanmaktadır. 2015 yılı ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde projelendirilen kanalizasyon sistemi 1300000 kişilik nüfusa hizmet verebilecek kapasitededir. Şehirden kaynaklanan atıksular kanalizasyon şebekesinin toplayıcı hatları ve kuşaklama kanallarıyla ana kolektör hattında toplanarak, Aslım mevkiinde bulunan atıksu arıtma tesisine iletilmektedir. Konya atıksu arıtma tesisine gelen atıksuyun debisi 170 000 m³/gün olup, yaklaşık %6'sı endüstriyel nitelikli olup, geri kalan kısmı ise evsel nitelikli atıksulardan ve hastane atıksularından oluşmaktadır.

2009 yılı içerisinde işletmeye alınan atıksu arıtma tesisi için yapılan fizibilite çalışması sonucuna göre en uygun sistem olan klasik aktif çamur sistemi seçilmiştir. Sistem, biyolojik bir arıtma olup atıksuların içerdikleri organik maddelerin aerobik bir ortamda biyokimyasal yollarla ayrışması ve kararlı son ürünlere dönüşümü esasına dayanmaktadır. Konya kentsel atıksu arıtma tesisi akım şeması Şekil 3.3'de verilmiştir. Tesis giriş yapısı, pompa istasyonu, kaba ve ince ızgara, havalandırılmalı kum ve yağ tutucular, ön çökeltme tankları, havalandırma tankları, son çökeltme tankları, çamur ön yoğunlaştırıcılar, anaerobik çürütücüler, çamur son yoğunlaştırıcılar, stabilize çamurun mekanik susuzlaştırılması, ultraviyole ile dezenfeksiyon sistemi ünitelerinden oluşmaktadır. Konya atıksu arıtma tesisi tasarım kriterleri BOİ₅ için 320 mg/L, AKM için 295 mg/L, Toplam Kjeldahl Azotu 50 mg/L, Toplam Fosfor 15 mg/L, yağ-

gres 150 mg/L olarak alınmıştır. 2015 ve 2030 yılları için deşarj kriterleri AKM<20 mg/L, BOİ₅<20 mg/L, KOİ<90 mg/L, pH 6-9, TN<10 mg/l, TP<1 mg/L'dir.



Şekil 3.3. Konya atıksu arıtma tesisi akım şeması

Dört adet çamur yoğunlaştırma ünitesi bulunan tesiste çamur yoğunlaştırıcı çıkışında çamur katı madde oranı %6'dır. Yoğunlaştırılmış ön çöktürme çamuru ve biyolojik çamurun çürütülmesi amacıyla dört adet anaerobik (mezofilik) çamur çürütücü dizayn edilmiştir. Betonarme tanklar mekanik karıştırma sistemine sahip olup, alt ve üst konik ile silindirik ana gövdeden oluşmaktadır. Çürütme prosesinde elde edilen biyogaz, gaz motorunda yakılarak çürütücünün ısıtılması için gerekli ısı ve elektrik enerjisini sağlamaktadır. Çamur susuzlaştırma amacıyla, paralel çalışan dört adet santrifüj dekantör tesis edilmiştir. Polielektrolit ile şartlandırma sonrası, stabilize olmuş çamur %27 katı madde oranında susuzlaştırılmaktadır. Arıtılmış atıksular Ana Tahliye Kanalı vasıtasıyla Tuz Gölü'ne deşarj edilmektedir.

Arıtma çamuru içerisindeki farmasötik bileşiklerin miktarlarını belirlemek için atıksu arıtma tesisinin çamur susuzlaştırma ünitesinin dekantör çıkışından çamur örnekleri alınmıştır (Şeil 3.4). Numuneler safsu ile yıkanmış amber cam kavanozlar içerisine alınmıştır. Alınan çamur örnekleri numune taşıma çantası içerisinde laboratuvar ortamına taşınmış ve analize kadar 4°C'de muhafaza edilmiştir. Kentsel atıksu arıtma tesisi çamur susuzlaştırma ünitesi çıkışından bir yıl boyunca her ay numune alınarak on iki örnekleme gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.4. Dekantör çıkışından arıtma çamuru örnekleme noktası

3.2. Metot

3.2.1. Standart ve Kimyasallar

CIPRO %0.2 HCl içeren metanol/asetonitril (17.5/7.5, v/v) karışımında çözülürken, diğer kalan bileşikler ise metanol içerisinde çözülerek stok solüsyonlar elde edilmiştir. Her bir stok solüsyon ağırlık esas alınarak 1 mg/mL konsantrasyonunda çözücü solvent içerisinde hazırlanmıştır. Hazırlanan stok solüsyonlar kullanımlarına kadar -20 °C'de amber vialler içerisinde, karanlık ortamda saklanmıştır. Antibiyotik bileşiklerinin stok solüsyonları her 3 ayda bir hazırlanırken, diğer analjezik, anti-enflamatuar, beta-bloker, kolesterol düşürücü ilaçlar, kanser ve psikiyatri ilaçlarına ait bileşiklerin stok solüsyonları ise her 6 ayda bir yeniden hazırlanarak kullanılmıştır. Farmasötik bileşik gruplarını içeren mix standart solüsyonu metanol/su (50/50, v/v) içerisinde hazırlanmıştır.

3.2.2. Validasyon Çalışması

Elde edilen deneysel verilerin analitik kalitesi blank numuneler, standart bileşik geri kazanımı, LC/MS kalibrasyonu ve tune yapılması, dedeksiyon limiti (limit of detection, LOD) ve kantifikasyon limiti (limit of quantification, LOQ) değerleri, doğrusal cevap aralığı, lineerlik, doğruluk, kesinlik ve tekrarlanabilirlik gibi değerlerle ölçülebilir. Böylelikle analizler esnasında meydana gelebilecek hataların minimuma indirgenmesi ile kalite güvencesi sağlanmış ve kalite kontrolü gerçekleştirilmiş olur.

Analitik ölçme analizi, yapılan bileşikle ilgili olan ve onunla ilgili bilgi veren bileşen sinyal ve verilen bilgiyi karıştıran bileşen olan gürültü olmak üzere iki bileşenden meydana

gelmektedir. Gürültü tayini yapılan madde için kullanılan metodun kesinliğini ve dolayısıyla doğruluk derecesini düşürdüğü gibi tayini yapılan maddenin tayin edilebilme alt sınırını da etkilemektedir. Tayin için esas alınacak sinyale gürültünün sinyali de karıştığı zaman ölçülen sinyalin bir kısmı tayini yapılacak maddeye bir kısmı da cihazdan kaynaklanan gürültünün sinyaline ait olmaktadır. Ölçülen sinyal değerinin ne kadarının maddeden ne kadarının cihazdan kaynaklandığını bulmak oldukça zordur. Bu nedenle bu sorunu çözmek için sinyal/gürültü (S/N) oranı kullanılmaktadır. Bu oran bir analitik metodun kalitesinin tayininde veya bir cihazın performansını tayin etmede gürültü sinyalinden daha iyi bir ölçüdür.

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

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

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

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

$$\%RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100$$

Eşitlik (3.3)

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

Ekstraksiyon, fraksiyonlama ve temizleme işlemlerinde kullanılan metodun verimliliği, hedef bileşikler için surrogate geri kazanımı ve standart geri kazanımı ile değerlendirilebilir. Numune geri kazanımı tek bileşikler için genellikle %90-120 aralığında bulunurken çoklu bileşikler içinse %60-120 geri kazanım aralığı kabul edilebilir. Atıksu örneklerinin ekstraksiyonu için kullanılan metodun doğruluğu ve tekrarlanabilirliği su içerisine farklı konsantrasyonlarda farmasötik bileşiklerin spike yapılması ile çalışılmıştır. Bunun için öncelikle saf su ile fortifikasyon deneyleri gerçekleştirilmiş ve sonrasında matriks etkisi incelenmiştir. 100 veya 200 mL atıksu arıtma tesisi giriş ve atıksu arıtma tesisi çıkış suyundan alınarak içerisine 100-5000 ng/L konsantrasyonlarında farmasötik bileşikleri spike yapılmıştır. Hazırlanan su örneklerinin ön temizleme işlemleri gerçekleştirildikten sonra ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiş ve LC/MS sistemi ile hedef bileşiklerin kantifikasyonları gerçekleştirilmiştir. Eklenen standart geri kazanımı verimleri Eşitlik (3.4) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$EE (\%) = \frac{S}{S_0} \times 100$$

Eşitlik (3.4)

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

MS sistemi kullanılmadan önce sistemin performansını kontrol etmek amacıyla günlük olarak tune yapılmıştır. Numunelerin analizlerinden önce LC/MS sistemlerinin tespit edilen konsantrasyon seviyeleri için kalibrasyonları yapılmış ve her altı numunede bir orta konsantrasyon seviyesindeki standart enjekte edilerek kalibrasyon kontrol edilmiştir.

3.2.3. Kromatografik Analizler

Antibiyotik, analjezik, anti-enflamatuar, beta-bloker, kolesterol ilaçları, psikiyatri ilaçları ve kanser ilaçları grubunda incelenen hedef bileşiklerin kantitatif analizleri HPLC-MS ve HPLC-MS-MS sistemleri ile gerçekleştirilmiştir. Analitlerin ayrılması Agilent Poroshell

120 EC-C18 (3.0x100 mm, 2.7 µm) kolon ile donatılmış Agilent 1260 HPLC sistemi ile gerçekleştirilmiştir. HPLC-MS sistemi pozitif ve negatif iyon modunda elektro sprey iyonizasyon (ESI) ile işletilmiştir.

Öncelikle 10 ng/µL konsantrasyonunda hazırlanan her bileşiğe ait standart scan modda çalışılarak protonlanmış ürün iyonu [M+H]⁺ veya proton kopartılmış ürün iyonu [M-H]⁻ tespit ve kantifikasyon için belirlenmiştir. Bunun için kullanılan ikili taşıyıcı faz taşıyıcı faz A (%0.5 formik asit ve 2 mM amonyum format içeren su) ve taşıyıcı faz B (methanol)'den oluşmaktadır. Başlangıç taşıyıcı faz oranı %90 (A): %10 (B) olup 1 dak boyunca bu oranda tutulmuştur. Sonra taşıyıcı faz B lineer olarak 3 dak içinde %30'a, 8 dak içinde %70'e, 2 dak içinde %95'e çıkartılmış ve 2 dak bu oranda tutulmuştur. Başlangıç taşıyıcı faz şartlarına tekrar dönülerek, gelecek enjeksiyondan önce 4 dak bu şartlarda çalışma gerçekleştirilmiştir. Taşıyıcı faz akış hızı 0,5 mL/dak, kolon sıcaklığı 35 °C ve enjeksiyon hacmi 2 µL'dir. Daha sonra her bileşik grubu için 10 ng/ µL konsantrasyonunda mix standartlar hazırlanarak taşıyıcı faz türü, oranı, akış hızı değiştirilerek en iyi ayrılma ve pik oluşumunu sağlayacak şekilde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Akış hızı olarak 0,3-0,6 mL/dak aralığında akış hızları denenmiştir. Ayrıca farklı gradient akış hızları ile çalışılmıştır. Enjeksiyon hacmi için 1-5 µL aralığı çalışılmıştır.

3.2.4. Nem ve Katı Madde Tayini

Nem içeriğinin belirlenmesi amacıyla kuru ve boş porselen kroze 105(±5) °C'deki etüv de sabit tartıma getirilmek için bekletildikten sonra oda sıcaklığında desikatörde soğutulmuş ve 0.0001 g hassasiyetindeki terazide tartılarak kütlesi belirlenmiştir. 1 g numune porselen kroze konularak 1 saat süresince 105(±5) °C'deki etüvde kurutulmuş ve desikatörde soğutulduktan sonra kütlesi belirlenmiştir. Kurutma işlemi 30 dakika için tekrarlanmış ve kütleler arasındaki fark 2 mg'dan küçük olana kadar bu işleme devam edilmiştir. Numunenin katı madde miktarı ve %nem muhtevası aşağıda verilen *Eşitlik (3.5)* ve *Eşitlik (3.6)* kullanılarak hesaplanmıştır (EN 14735, 2002).

$$MD = MB - ME$$

$$MW = MM - ME$$

$$DR = 100 \times (MD / MW)$$

Eşitlik (3.5)

$$MC = 100 \times (MW - MD) / MW$$

Eşitlik (3.6)

Burada;

ME : 1 sa süresince 105 °C ± 5 °C sıcaklıkta etüvde bekletilen boş kroze ağırlığı, mg

MM : Numune + kroze ağırlığı, mg

MB : 1 sa süresince 105 °C ± 5 °C sıcaklıkta bekletilen numune + kroze ağırlığı, mg

MW : Numune ağırlığı, mg

MD : Kuru numune ağırlığı, mg

DR : Kuru madde, mg

MC : % nem muhtevası

3.2.5. Arıtma Çamurlarında Farmasötiklerin Tayini

Kompleks matrikslerde iz seviyedeki organik kirleticileri tayin edebilmek için ekstraksiyon, temizleme ve kromatografik analiz çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Katı matriksten hedef bileşiklerin ekstraksiyonu için sokshlet, çalkalama, sonikasyon, mikrodalga destekli ekstraksiyon, süperkritik akışkan ekstraksiyonu, hızlandırılmış solvent ekstraksiyonu ve basınçlı sıvı ekstraksiyon gibi yöntemler kullanılabilir. Bu tekniklerin tercih edilebilirlikleri geri kazanım, tekrarlanabilirlik, kolay uygulanabilirlik, minimum solvent kullanımı ve ekstraksiyon süresine bağlı olabilmektedir. Çamurun komplike kompozisyonu sebebiyle çamur örneklerinin analizinde su örneklerine göre matriks etkisi daha büyüktür. Arıtma çamurunda farmasötik kalıntısını anlamak ve atıksu arıtımı süresince bileşiklerin durumunu değerlendirmek için güvenilir analitik metotların geliştirilmesi gereklidir. Arıtma çamurunda farmasötik bileşiklerin tespiti için literatürde sokshlet ekstraksiyon, ultrasonik destekli ekstraksiyon, basınçlı sıvı ekstraksiyon, mikrodalga destekli ekstraksiyon gibi çeşitli optimize metotlar uygulanmıştır. İstenilen hedef bileşikler içeren standart sertifikalı referans maddenin mevcut olmaması sebebiyle genellikle ekstraksiyon şartlarını optimize etmek için ilgilenilen bileşiklerin bilinen konsantrasyonları ile spike yapılan matriks blank laboratuvar şartlarında hazırlanarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda ekstraksiyonun spike yapıldıktan hemen sonra veya 24 saat denge zamanından sonra gerçekleştirildiği görülmektedir. Ancak yaşlanma prosesi gerçekleştirilmeden gerçekleştirilen ekstraksiyon sonuçlarının güvenilir analitik sonuçlar olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca pik girişimi, iyon bastırması ve alıkonma zamanında kayma gibi problemleri içeren yüksek matriks etkisi çamurda farmasötik bileşiklerin tespiti için önemli engellerdir. Metot geliştirme ve validasyonda matriks etkisini minimize etmek için ekstraksiyondan sonra elusyonun seyreltilmesi, kromatografik ayrılmanın optimize edilmesi, internal standart kullanımı ile baskının dengelenmesi gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Ancak bu stratejiler analitik metodun hassasiyet ve

güvenilirliğini azaltmaktadır. Şimdilerde, su örneklerinde 100 farklı ilaçtan daha fazlasını tespit etmek ve kantifiye etmek için geliştirilmiş analitik metot bulunmakla birlikte, çamurdaki analizler için metotlar yeterli derecede geliştirilmemiştir. Son zamanlarda en yaygın kullanılan ekstraksiyon yöntemleri ultrasonik destekli (USE), mikrodalga destekli (MAE), basınçlı sıvı (PLE) ekstraksiyon yöntemleridir. Farmasötik kalıntısı içeren çamur örneği ekstraktlarını temizlemenin en etkili yöntemi ise Oasis HLB, Oasis MCX veya Strata-X kullanılan SPE yöntemidir.

Tez kapsamında incelediğimiz hedef bileşikler içeren referans maddenin bulunmaması sebebiyle çamur örnekleri spike yapılarak hazırlanmıştır. Bunun için Konya kentsel atıksu arıtma tesisi dekantör çıkışından alınan çamur örnekleri 100 µg/kg ve 1000 µg/kg konsantrasyonlarında farmasötik bileşik grupları ile spike yapılmıştır. Spike prosedürüne göre 10 g sediment örneklerine uygun miktarda farmasötik bileşikler eklendikten sonra 10 mL aseton eklenmiş ve süspansiyon 220 rpm deki yatay çalkalayıcıda 30 dak çalkalanmıştır. Solvent oda sıcaklığında buharlaştırıldıktan sonra numune 3 gün boyunca 4 °C’de bekletilmiştir. Sonra numunelerin ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Arıtma çamuru örneklerinde 7 farklı farmasötik grubunda yer alan 18 bileşiğin tespiti için kullanılacak analitik prosedür EPA Method 1694 (2007) esas alınarak bazı modifikasyonlar ile geliştirilmiştir. Çamur örneklerinden farmasötik bileşiklerin ekstraksiyonu ultrasonik ekstraksiyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.5). Bunun için 2.0 g çamur örneği 5 mL metanol ile ultrasonik banyoda 15 dak ekstrakte edildikten sonra solvent faz 10 dak 6000 rpm’de santrifüjlenerek ayrılmıştır (Şekil 3.6). Ekstraksiyon 2 mL metanol ve 2 mL aseton ile 15’er dak daha gerçekleştirildikten sonra solvent fazlar birleştirilip 200 µL’ye konsantre edilmiştir. Deiyonize su ile 250 mL’ye seyreltilen ekstraktların temizleme işlemi SPE metodları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Temizleme metodunun şartlarını optimize etmek için Oasis HLB ve Oasis MCX kartuşları (Şekil 3.7) farklı şartlarda çalışılmıştır. Hedef farmasötik bileşiklerin yüksek geri kazanım verimini belirlemek için bileşik gruplarına ait tüm bileşikler içeren standart karışımın uygun konsantrasyonu nihai konsantrasyon 100 ng/L, 1000 ng/L ng/L olacak şekilde 100 mL, 200 mL, 500 mL saf su içerisine spike edilmiştir. Daha sonra konsantrasyonu %0,1 (g solute/g solution) olacak şekilde Na₂EDTA solusyonundan uygun hacimde su içerisine eklenmiştir. Numune pH’nın ekstraksiyon üzerine etkisini tespit etmek için numunelerin bir kısmının pH ayarı yapılmadan, bir kısmının ise pH değeri HCl ve NaOH ile ayarlanarak çalışılmıştır.



Şekil 3.5. Arıtma çamurlarının ultrasonik ekstraksiyonu

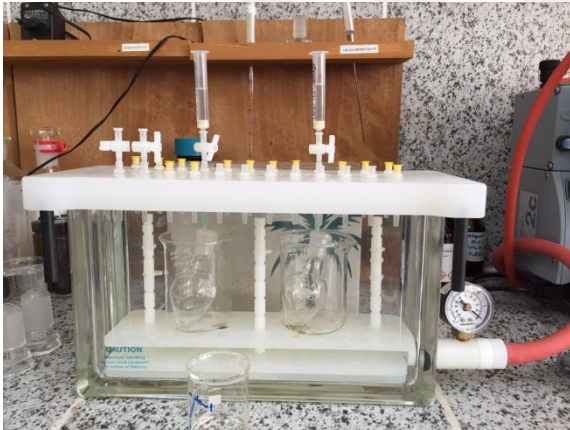


Şekil 3.6. Çamur örneklerinin santrifüj edilmesi

pH ayarı yapılmamış numuneler için Oasis HLB ve Oasis MCX SPE kartuşları 5 mL metanol ve 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızında şartlandırılırken, pH'sı ayarlanan numuneler için SPE kartuşu 5 mL metanol ve ayarlanan pH değerindeki 5 mL saf su ile şartlandırılmıştır. Spike bileşikleri içeren numuneler yaklaşık 1 mL/dak akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Numune ön konsantrasyonundan sonra kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dak akış hızından kartuş içerisindeki kalıntı EDTA'nın giderilmesi için yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dak akış hızında gerçekleştirilmiştir. Ekstrakt azot gazı altında kuruyana kadar buharlaştırılmış ve 200 µL, 400 µL veya 1 mL metanol/su (50/50, v/v) içerisinde yeniden çözülmüştür. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC/MS-MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Analizler 2 tekrar olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar içerisinde farmasötik bileşikler için yüksek geri kazanım veriminin elde edildiği yöntem çamur numunelerinin analizi için kullanılmıştır.



Şekil 3.7. Çalışmada kullanılan Oasis HLB ve Oasis MCX kartuşları



Şekil 3.8. SPE düzeneği

Bulanık olan ekstraktlar kantitatif analiz esnasında kromatografik problemlerden kaçınmak için $0,22 \mu\text{m}$ gözenek çapına sahip PTFE şırınga filtreden geçirilmiştir. PTFE'nin polar bileşiklere karşı inört olduğu bilinmektedir. Literatür çalışmalarında spike solusyondan gelen ekstraktın filtreden geçirilen ve geçirilmeyen denemelerinde bileşiklerin geri kazanım değerlerinde önemli bir değişim olmadığı görülmüştür.



Şekil 3.9. Atıksu örneklerinin ön işleme için kullanılan filtreler

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Farmasötik Bileşikleri İçin Tespit Edilen Optimum Kromatografi Şartları

Antibiyotik, analjezik, anti-enflamatuar, beta-bloker, kolesterol ilaçları, kanser ilaçları ve psikiyatri ilaçları grubunda incelenen bileşiklerden pozitif modda çalışılan bileşikler en uygun taşıyıcı faz A: %0,1 formik asit ve 5 mM amonyum format içeren su, B: metanol, negatif modda çalışılan bileşikler en uygun taşıyıcı faz A: 10 mM amonyum asetat içeren su, B: metanol kullanımı ile elde edilmiştir. En uygun taşıyıcı faz akış hızı 0.6 mL/dak olarak tespit edilmiştir. Başlangıç taşıyıcı faz oranı %90 (A): %10 (B) olup 1 dak boyunca bu oranda tutulmuştur. Sonra taşıyıcı faz B lineer olarak 3 dak içinde %30'a, 8 dak içinde %70'e, 2 dak içinde %95'e çıkartılmış ve 2 dak bu oranda tutulmuştur. Başlangıç taşıyıcı faz şartlarına tekrar dönülerek, gelecek enjeksiyondan önce 4 dak bu şartlarda çalışma gerçekleştirilmiştir. Kolon sıcaklığı 35 °C ve enjeksiyon hacmi 2 µL'dir.

Çizelge 4.1'de araştırılan farmasötik bileşiklere ait m/z, RT, LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, R², tekrarlanabilirlik değerleri verilmiştir. 10 ng/µL konsantrasyonunda hazırlanan her bileşiğe ait standart HPLC-MS sistemine scan modda enjekte edilerek protonlanmış ürün iyonu [M+H]⁺ veya proton kopartılmış ürün iyonu [M-H]⁻ tespit edilmiştir. Çalışılan bileşikler için LOD değerlerinin 0,000001 ng/L ile 0,0192 ng/L aralığında, LOQ değerlerinin ise 0,000006 ng/L ile 0.641 ng/L aralığında tespit edildiği görülmektedir. Doğrusal cevap 2-100 µg/L aralığında tespit edilmiştir. R² değerleri 0,9933-0,9997 aralığında elde edilirken, tekrarlanabilirlik değerlerinin %1,52 ile %8,44 aralığında değiştiği görülmektedir.

Çizelge 4.1. Çalışmada incelenen farmasötik bileşikleri için tespit edilen m/z, RT, LOD, LOQ, doğrusal cevap aralığı, R², tekrarlanabilirlik değerleri

Farmasötikler	m/z değeri	RT	LOD (ng/L)	LOQ (ng/L)	Doğrusal cevap aralığı (µg/L)	R ²	Tekrarlanabilirlik (RSD) n=6
AZI	749, 375 [M+H] ⁺	9,862	0,000005	0,000015	2-100	0,9987	4,65
CLAR	748, 590 [M+H] ⁺	13,734	0,000004	0,000013	2-100	0,9994	2,80
CIPRO	332, 314 [M+H] ⁺	6,943	0,000014	0,000048	2-100	0,9947	2,27
ERY	734, 576 [M+H] ⁺	12,393	0,000005	0,000017	2-100	0,9997	1,52
SMZ	279 [M+H] ⁺	6,659	0,00006	0,0002	2-100	0,9995	2,40
ACETAM	152, 110 [M+H] ⁺	2,828	0,00098	0,0033	2-100	0,9957	4,47
ACETLY. ACİD	137 [M-H] ⁻	2,829	0,00016	0,00053	2-100	0,9986	1,82
IBUP	205 [M-H] ⁻	13,229	0,00196	0,0065	2-100	0,9996	3,50
NAPROX	185, 230 [M-H] ⁻	15,308	0,00564	0,018	2-100	0,9997	2,94
DICLO	296 [M-H] ⁻	15,186	0,00067	0,00223	2-100	0,9989	1,95
ATE	267 [M+H] ⁺	3,438	0,0095	0,032	2-100	0,9980	1,62
STL	273 [M+H] ⁺	2,424	0,0192	0,0641	2-100	0,9969	2,24
FNB	361 [M+H] ⁺	16,345	0,000022	0,000074	2-100	0,9975	2,22
GFB	249 [M-H] ⁻	15,106	0,00088	0,00293	5-100	0,9965	4,29
CBZ	237 [M+H] ⁺	12,388	0,00017	0,00057	2-100	0,9933	7,60
LZP	321-290 [M+H] ⁺	13,490	0,00059	0,0019	2-100	0,9980	6,00
TAM	372 [M+H] ⁺	15,387	0,000001	0,000006	2-100	0,9939	3,90
IFO	261 [M+H] ⁺	8,693	0,000041	0,00014	2-100	0,9987	8,44

4.2. Arıtma Çamuru Örneklerinin Fizikokimyasal Özellikleri

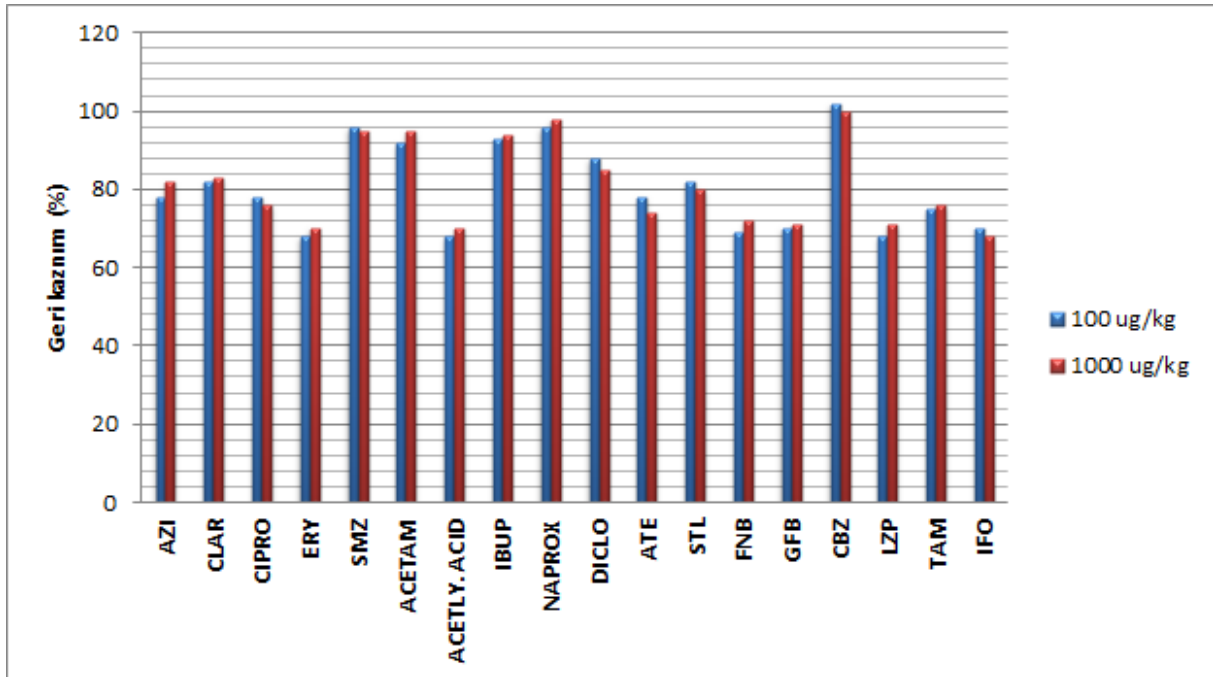
Konya kentsel atıksu arıtma tesisi dekantör çıkışından alınan arıtma çamuru örneklerinin %nem ve % KM değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir. Çizelge incelendiğinde, çamur örneklerinin nem değerlerinin % 62,38-82,59 arasında, katı madde değerlerinin ise %18,2-37,57 arasında değiştiği görülmektedir.

Çizelge 4.2. Arıtma çamuru örneğinin nem ve katı madde değerleri (%)

Aylar	%nem	%katı madde
Ocak	73	27
Şubat	80,84	19,16
Mart	81,8	18,2
Nisan	78,75	21,25
Mayıs	71,03	28,97
Haziran	62,38	37,57
Temmuz	79,55	20,45
Ağustos	69,59	30,43
Eylül	75,29	24,69
Ekim	82,59	22,9
Kasım	81,74	18,27
Aralık	63,52	36,49

4.3. Arıtma Çamurunda Farmasötik Bileşikler İçin Elde Edilen Ekstraksiyon Çalışması Sonuçları

Şekil 4.1’de arıtma çamuruna yapılan 100 ve 1000 µg/kg konsantrasyonlarındaki hedef bileşiklerin ekstraksiyon temizleme aşamasından sonra elde edilen geri kazanım verimleri görülmektedir. Geri kazanım değerlerinin 100 µg/kg için %68-102 aralığında, 1000 µg/kg için %67-100 aralığında elde edilmiştir. Bu değerler US EPA tarafından çoklu bileşikler için tavsiye edilen %60-120 geri kazanım değerlerini sağlamaktadır.



Şekil 4.1. Arıtma çamuru ekstraksiyon geri kazanım değerleri

Chen ve ark., (2013a) gerçek bir şekilde bütün hedef farmasötikler için ekstraksiyon metodunu optimize etmek için arıtma tesisi toplanan susuzlaştırılmış çamur örnekleri homojenize edilmiş, dondurulmuş, dondurularak kurutulmuş ve 0.45 mm elekten elenmiştir. Ön işlemleri gerçekleştirilen çamur örneklerine her bir bileşik için 50 µg/kg konsantrasyonunda metanol solusyonu ile karıştırılmıştır. Karışım dondurularak kurutulmuş ve homojen hale getirmek için tekrar elenmiştir. Optimizasyon metodu uygulanmadan önce karışım yaşlanmış numune elde etmek için 2 haftadan daha fazla bekletilmiştir. Ekstraksiyon metodu olarak hızlandırılmış solvent ekstraksiyon sistemi ile basınçlı sıvı ekstraksiyon (PLE) ve ultrasonik destekli ekstraksiyon (UAE) yöntemleri denenmiştir. Ekstraksiyon solventi olarak metanol/su, asetonitril/su, aseton/su ve metanol/McIlvaine buffer kullanılmıştır. Ekstraksiyondan sonra temizleme aşaması iki farklı metot kullanılarak SPE ile gerçekleştirilmiştir. İlkinde, solvent 500 mL safsu ile seyreltilmiştir. İkincisinde ise kalıntı metanol etkisini minimize etmek için metanol buharlaştırılmış ve 60 mL safsu ile seyrelme yapılmıştır. Ekstraksiyon verimi üzerine pH'ın etkisini belirlemek için SPE önce ekstraksiyon sıvısının pH'ı 3,7 ve 9'a ayarlanmıştır. Analizler HPLC-MS/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Seçilen solvent türleri çalışılan pekçok bileşik için benzer ekstraksiyon sonuçları vermiştir. Metanol/McIlvaine buffer sadece nalidixic acid, ketoprofen ve diclofenac için diğer solventlerden daha yüksek geri kazanım sağlamıştır. PLE yönteminin UAE yöntemine göre daha iyi sonuçlar verdiği, temizleme aşamasında ise, her iki metodunda bütün bileşikler için iyi bir ekstraksiyon sağladığı görülmüştür. Solvent etkisini azaltmak için uygulanan safsu ile seyreltme olayı en yaygın kullanılan yöntemdir. Bazı bileşikler içinse evaporasyon yöntemi ile dilüsyon yönteminden daha düşük geri kazanımlar elde edilmiştir. pH etkisinin önemsiz olduğu pH ayarı yapılmaksızın SPE sistemine numunenin verilebileceği tespit edilmiştir.

Chen ve ark., (2013b) Çin'de susuzlaştırılmış 45 arıtma çamuru örneğinde genel olarak tüketilen 30 farmasötik bileşiğin kalıntı tespiti için analizler gerçekleştirmişlerdir. Çamur örnekleri basınçlı sıvı ekstraksiyon metodu ile ekstrakte edilmiştir. Bunun için metanol/EDTA-McIlvaine buffer (50/50, v/v) kullanılarak hızlandırılmış solvent ekstraksiyon sistemi kullanılmıştır. Ekstrakt 500 mL su ile seyreltilmiş ve Oasis HLB cartridges (500 mg/6 mL) ile temizlendikten sonra 0,2 µm PTFE şırınga filtreden geçirilmiştir. Hedef bileşiklerin kantitatif analizleri LC-MS/MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşikleri için elde edilen geri kazanım değerleri aşağıdaki Çizelge 4.3'de verilmiştir.

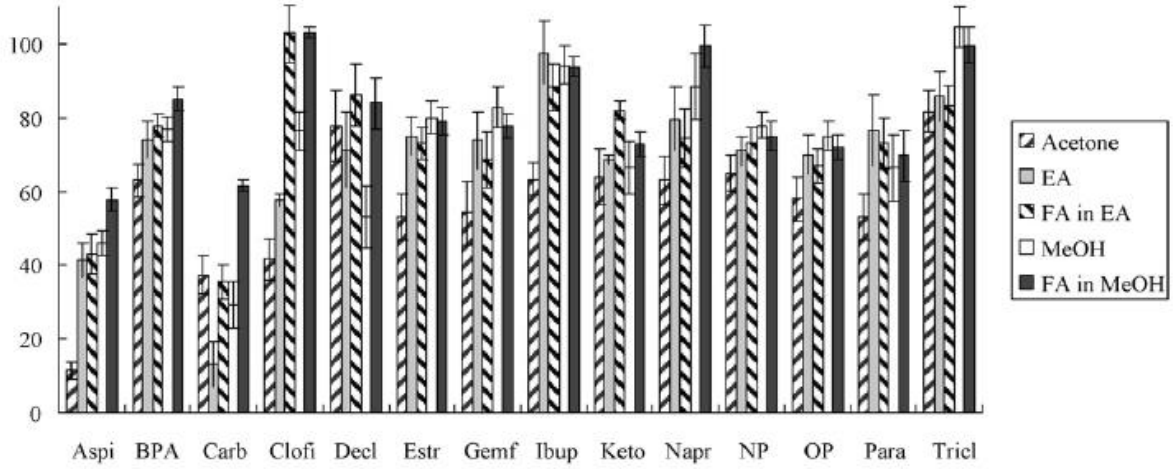
Çizelge 4.3. Arıtma çamurundan bileşiklerin geri kazanımı (%) (Chen ve ark., 2013)

Bileşikler	Geri kazanım (%)	LOQ (µg/kg)
Bezafibrate	115,9±13,5	3,4
Carbamazepine	108,2±10,5	1,0
Chlortetracycline	79,0±0,3	20,0
Ciprofloxacin	71,7±11,3	20,0
Diclofenac	86,6±12,8	6,0
Difloxacin	95,0±5,3	20,0
Erythromycin	63,6±11,8	10,0
Gemfibrozil	66,6±9,2	17,2
Ibuprofen	91,8±12,3	16,3
Indomethacin	109,7±17,0	19,4
Ketoprofen	70,1±23,8	15,0
Mefenamic acid	95,1±13,8	4,8
Metoprolol	92,8±12,3	1,0
Oxytetracycline	185,0±7,1	20,0
Sulfamethazine	98,4±4,5	2,0
Sulfamethoxazole	79,9±6,1	2,0
Tetracycline	132,8±23,0	20,0
Trimethoprim	93,5±17,5	1,0

Arıtma çamuru örneklerinde quinolone antibiyotiklerin tespiti için 3 farklı ekstraksiyon tekniği kullanılmış ve verimleri mukayese edilmiştir. Sertifikalı referans maddenin bulunmaması sebebiyle çamur örnekleri spike yapılarak hazırlanmıştır. Bunun için 0.5 g kuru arıtma çamuru örneğine 0.5 mL metanol içerisinde farmasötik bileşiği içeren (20, 200, 600 ng/g) solusyon eklenmiştir. Karışım 10 dak vorteks ile karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda, oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiş ve sonra analizlerde kullanılmıştır. Ultraonik destekli ekstraksiyon (USE), mikrodalga destekli ekstraksiyon (MAE) ve basınçlı sıvı ekstraksiyon (PLE) yöntemlerinin kullanıldığı çalışmada her yöntem optimize edilmiştir. Kantitatif tayinler pozitif ESI modda LC-MS/MS ile gerçekleştirilmiştir. Geri kazanım veriminin çalışılan bileşikler için %97,9 ile %104,8 aralığında değiştiği üç ekstraksiyon yöntemi için geri kazanım verimlerinin istatistiksel açıdan birbirinden farklı olmadığı tespit edilmiştir (Dorival-Garcı'a ve ark., 2013).

1 g çamur örneğine 0.1 mL 2000 ng/mL konsantrasyonunda spike yapılan farmasötik bileşikler %1 formik asit içeren 5 mL metanol ile vorteks karıştırıcı da 2 dak karıştırılmıştır. Sonrasında ise 20 dak ultrasonik olarak ekstrakte edildikten sonra 10 dak 3000 rpm de santrifüj edilmiş ve 4 ve 3 mL ekstraksiyon solventi ile ekstraksiyon tekrarlandıktan sonra süpernatant kısımlar birleştirilerek 1 mL'ye konsantre edilmiştir. Konsantre ekstrakt 100 mL suda çözülerek HLB kartuş ile temizlenmiştir. Bileşiklerin kantitatif analizleri derivatizasyon aşamasını takiben GC-MS sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Farklı solventler ve farklı spike

konsantrasyonları için elde edilen geri kazanım verimleri aşağıda Şekil 4.2 ve Çizelge 4.4 verilmiştir (Yu ve Wu, 2012).



Şekil 4.2. Farklı solventler ile USE metodunda elde edilen geri kazanım değerleri (Yu ve Wu, 2012).

Çizelge 4.4. Analitik metod performansı ve validasyon verileri (Yu ve Wu, 2012).

Bileşik	% Geri Kazanım			Intra-day RSD, % (n=3)	Inter-day RSD, % (n=6)	LOD (ng/g)	LOQ (ng/g)
	Düşük seviye 40 ng/g	Orta seviye 300 ng/g	Yüksek seviye 2000 ng/g				
ACETYL.ACID	64±6,2	58±3,0	64±4,9	7,4	10,4	6,0	20
CBZ	67±5,3	62±1,4	60±6,0	4,4	5,8	2,7	9,5
CFA	99±7,3	103±1,3	93±8,8	7,7	9,9	3,9	13
DICLO	n.a,	84±6,7	88±9,3	6,5	9,7	11	37
GFB	72±6,4	78±3,3	77±8,2	7,1	10,0	5,0	17
IBUP	87±4,5	94±2,6	82±2,8	3,8	4,3	2,0	6,7
KETOP	74±6,1	73±3,4	79±5,9	5,5	8,7	5,0	17
NAPROX	91±8,2	99±5,6	95±6,6	7,0	10,7	2,2	7,6
ACETAM	n.a,	70±7,0	63±6,5	8,5	13,3	11	39

n.a. not available

Çizelge 4.5’de farmasötik bileşiklerinin arıtma çamurundaki analizleri için kullanılan ekstraksiyon yöntemi ve geri kazanım değerleri sunulmuştur. Literatür çalışmaları incelendiğinde genellikle 0,1-5,0 g arasında numune miktarının kullanıldığı görülmektedir. USE metodunun kullanıldığı çalışmalarda ekstraksiyon solventi olarak metanol ve aseton kullanılmakta, ekstraksiyon aşaması 3-4 kez, 5-15 dak ekstraksiyon süresi ile tekrarlanmaktadır. Birleştirilen ekstraktlar konsantre edildikten (200 µL-1 mL) sonra safsu ile (20-500 mL) seyreltildikten sonra temizleme aşaması Oasis HLB, Oasis MCX ve Strata X kartuşları kullanılarak temizlenmiştir. Spike konsantrasyonunun 100-2000 ng/g arasında değiştiği çalışmalarda elde edilen hedef bileşikler için geri kazanım değerleri Çizelge 4.5’de görülmektedir.

Çizelge 4.5. Arıtma çamurunun analizinde ekstraksiyon teknikleri

Bileşikler	Numune Tipi	Yöntem	Temizleme	Spike konsantrasyonu	Geri kazanım (%)	Analiz	Kaynak
DICLO, IBUP, KETOP, MEFEN ACID., NAPROX.	Aktif çamur sistemi ve membran biyoreaktör	USE 2×(MeOH, 6 mL + 2 mL) 10 dk Aceton, 2 mL, 10 dk	SPE (Oasis MCX)		43-72	GC-MS	Kimura ve ark., (2007)
DICLO, IBUP, KETOP, NAPROX, SMX, TMP, CBZ, PRO, CFA, GFB	Anaerobik çürümüş, susuzlaştırılmış çamur, kompost ve sediment	USE 1.5 g çürümüş çamur, 2 g kompost-sediment MeOH, 5 mL, 15 dk MeOH, 2 mL, 15 dk; Aceton, 2 mL, 15 min 200 µL ye azaltıp 250 mL ye seyreltme	SPE (Oasis HLB)	300 ng/g	41-115	HPLC-FLD	Martin ve ark., (2010)
CBZ, IFO, DZP, DICLO, IBUP, INDO	Anaerobik çürümüş çamur	USE 0.5 g numune 4 x 2 mL methanol 2x 2 mL acetone. 200 µL ye azaltılıp, 150 mL ye seyreltme	SPE (C ₁₈ , Oasis MCX)	100 ng/g (DICLO, IBUP, INDO) 200 ng/g (CBZ, IFO, DZP)	25-72	LC-MS/MS	Ternes ve ark., (2005)
Antibiyotikler	Anaerobik ve aerobik çürümüş çamur	USE Phosphate buffer 10 mL, 10 dk.	^a		14-95	HPLC-MS	Lindberg ve ark., (2005)
IBUP, NAPROX, DICLO, KETOP	Partikül madde ve arıtma çamuru	USE 40 mg numune MeOH:H ₂ O (2.5:1.5) 4 mL, 30 min, 50°C Azaltıp 100 mL ye seyreltme	SPE (C ₁₈)	1200 ng/g	99-107	GC-MS	Samaras ve ark., (2011)
ATE, MET, CBZ, PRO	Yoğunlaştırılmış ve kurutulmuş çamur, arıtılmamış çamur ve sediment	USE 0.1 g çamur 1 g sediment 2 x ACN:H ₂ O (5:3), 8 mL, 15 min	SPE (Oasis HLB)	1000 ng/g	65-126	UPLC-MS/MS	Yu ve ark., (2011)

Çizelge 4.5. (devam) Arıtma çamurunun analizinde ekstraksiyon teknikleri

Bileşikler	Numune Tipi	Yöntem	Temizleme	Spike konsantrasyonu	Geri kazanım (%)	Analiz	Kaynak
AZI, CLAR, CIPRO, CTC, OXY, SMX, TMP, ACETAM, IBUP, INDO, KETOP, MEFEN ACID, NAPROX, DICLO, CBZ, ATE, MET, PRO, BZF, CFA,	Arıtma çamuru, birincil çamur, atık çamur	USE Birincil çamur H ₂ O:MeOH (9:1), pH 11, 25 mL , 15 dak H ₂ O:MeOH (9:1), pH 11, 25 mL , 10 dak H ₂ O:MeOH (9:1), pH 11, 25 mL , 10 dak	SPE (Oasis HLB)	50 µg	40-130	HPLC-MS/MS	Okuda ve ark., (2009)
TMP, SMZ, SMX, ERY, AZI, CLAR	Aktif çamur ve çürütülmüş çamur	USE 0.5 g numune 4 x MeOH, 4 mL, 5 dk MeOH, 2 mL, 5 dk 2 x 2 mL Aceton, 5 dk 200 µL ye azaltılıp, 150 mL ye seyreltme	SPE (Oasis HLB)	400 ng/g	31-62	LC-MS/MS	Göbel ve ark., (2005)
ACETYL.ACID, CBZ, CFA, DICLO, GFB, IBUP, KETOP, NAPROX, ACETAM,	Arıtma çamuru (%80 su içeriği)	USE 1.0 g numune 3 x (4 mL ve 3 mL solvent) 1 mL ye azaltılıp, 100 mL ye seyreltme	SPE (Oasis HLB)	300 ng/g	58-103	GC-MS	Yu ve Wu (2012)
CIPRO, DOXY, CLAR, ERY, CBZ, DICLO	Biyokatı	USE 0.5 g numune	SPE (Strata X)	1000 ng/g	31-83	LC-MS/MS	Chenxi ve ark., (2008)
	Arıtma çamuru	USE 0.1 g numune 2 x 10 mL MeOH:Aceton (1:1) 15 dk Azaltıp, 20 mL ye seyreltme (2 mL MeOH:Aceton(1:1)+18 mL safsu)	SPE (Oasis HLB)	50-100-400 ng/g	>80	LC-MS/MS	Topuz ve ark., (2014)

Çizelge 4.5. (devam) Arıtma çamurunun analizinde ekstraksiyon teknikleri

Bileşikler	Numune Tipi	Yöntem	Temizleme	Spike konsantrasyonu	Geri kazanım (%)	Analiz	Kaynak
CBZ, CTC, CIPRO, CLAR, CFA, DICLO, GFB, SMZ, SMX	Arıtma çamuru	USE 0.5 g numune 2× 3 mL metanol, 3 mL acetone 200 µL ye azaltılıp, 150 mL ye seyreltme	SPE (Oasis HLB)	^b	31-129	LC-ESI-MS/MS	Spongberg ve Witter (2008)
ATE, TMP, SMZ, OXY, SMX, ERY, CIPRO, MET, CTC, PRO, CBZ, CLAR, BZF	Arıtma çamuru	USE 0.5 g numune 3 x 10 mL 1:1 (V/V) MeOH: 0.2 mol/L citric acid Azaltıp, 300 mL ye seyreltme	SPE(Oasis HLB)	1000 ng/g (OXY, CTC) 200 ng/g (diğerleri)	58-114	UPLC-MS/MS	Yuan ve ark., (2014)
CBZ, DZP, IBUP, NAPROX, DICLO, SMX	Anaerobik çürütücü çıkışı	USE 4 x MeOH ve Aceton 5 dk	SPE (Oasis HLB) (Antibiotic) Isolute EN Cartridges (CBZ) Oasis MCX (Acidic Pharmaceuticals)	CBZ, DZP: 20 µg/L IBUP, NAPROX, DICLO: 10 µg/L SMX: 40 µg/L	38-113	LC-MS/MS	Carballa ve ark., (2007)
CBZ, DICLO, IBUP, MET, PRO, TMP, ATE, NAPROX, FLU	Arıtma çamuru	USE 0.5 g numune 0.5 mL 2 M (Mg(NO ₃) ₂) ve 10 mL acetonitrile: dichloromethane (1:1) 1 mL ye azaltma	^b	2000 ng/g	45-102	LC-MS/MS	Malmborg ve Magnér (2015)
ERY, SMX	Arıtma çamuru	USE 5 g numune 2:1:1 mixture methanol, 0.1 M citric acid Azaltıp 500 mL ye seyreltme	SPE (Oasis HLB)	^b	64-70	LC-ESI-MS/MS	Xu ve ark., (2007)

^a: temizleme yapılmamış, ^b: rapor edilmemiş

4.4. Arıtma Çamuru Örneklerinin Farmasötik Analiz Sonuçları

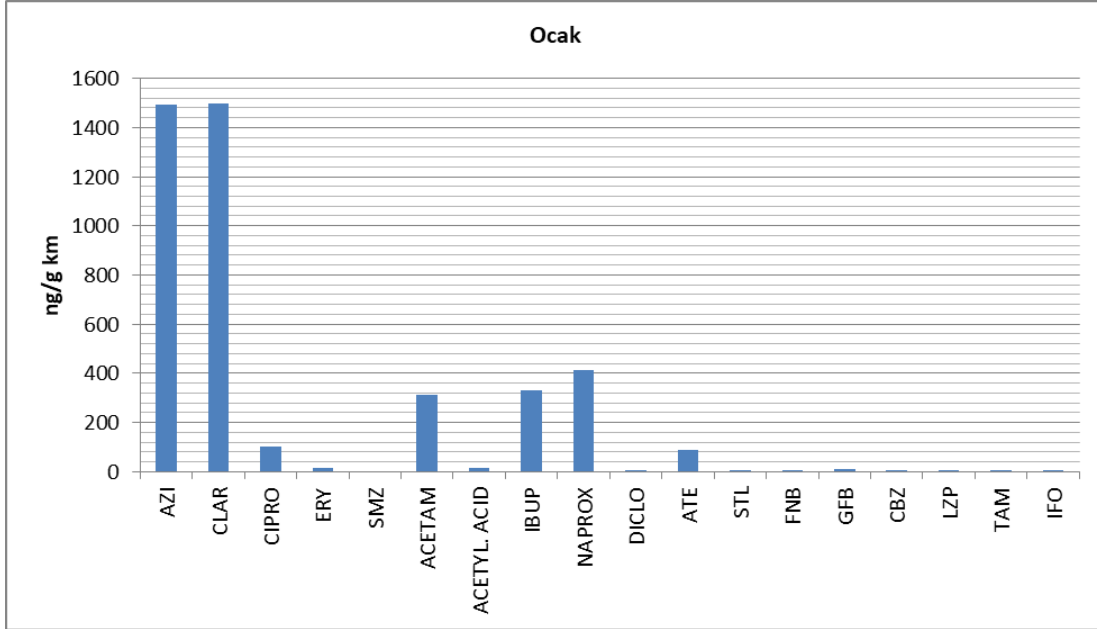
Arıtma çamuru örneklerinde farmasötik bileşiklerin konsantrasyonları belirlenmiştir. Çizelge 4.6'da arıtma çamurunda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. AZI <dl-1494,18 ng/g km aralığında, CLAR <dl-1496,45 ng/g km aralığında, CIPRO <dl-283 ng/g km aralığında, ERY0,03-13,04 ng/g km aralığında, SMZ <dl-6,63 ng/g km aralığında, ACETAM <dl-309,99 ng/g km aralığında, ACETYL. ACID 8,47-845,08 ng/g km aralığında, IBUP <dl-332,65 ng/g km aralığında, NAPROX 4-412,67 ng/g km aralığında, DICLO<dl-19,02 ng/g km aralığında, ATE <dl-93,88 ng/g km aralığında, STL <dl-163,67 ng/g km aralığında, FNB 1,11-712,56 ng/g km aralığında, GFB 0,07-1657,37 ng/g km aralığında, CBZ <dl-45,09 ng/g km aralığında, LZP <dl-16,52 ng/g km aralığında, TAM 0,01- 6,1 ng/g km aralığında, IFO <dl-5,13 ng/g km aralığında tespit edilmiştir. AZI, CLAR, CIPRO, ERY bileşikleri Ocak ve Şubat aylarında diğer aylara göre yüksek tespit edilmiştir. SMZ, DICLO, CBZ, LZP, TAM, IFO bileşikleri diğer bileşiklere göre düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Şekil 4.3-4.15 arasında aylık örneklerde tespit edilen farmasötik konsantrasyonlar gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Arıtma çamuru örneklerinde tespit edilen farmasötik konsantrasyonları (ng/g km)

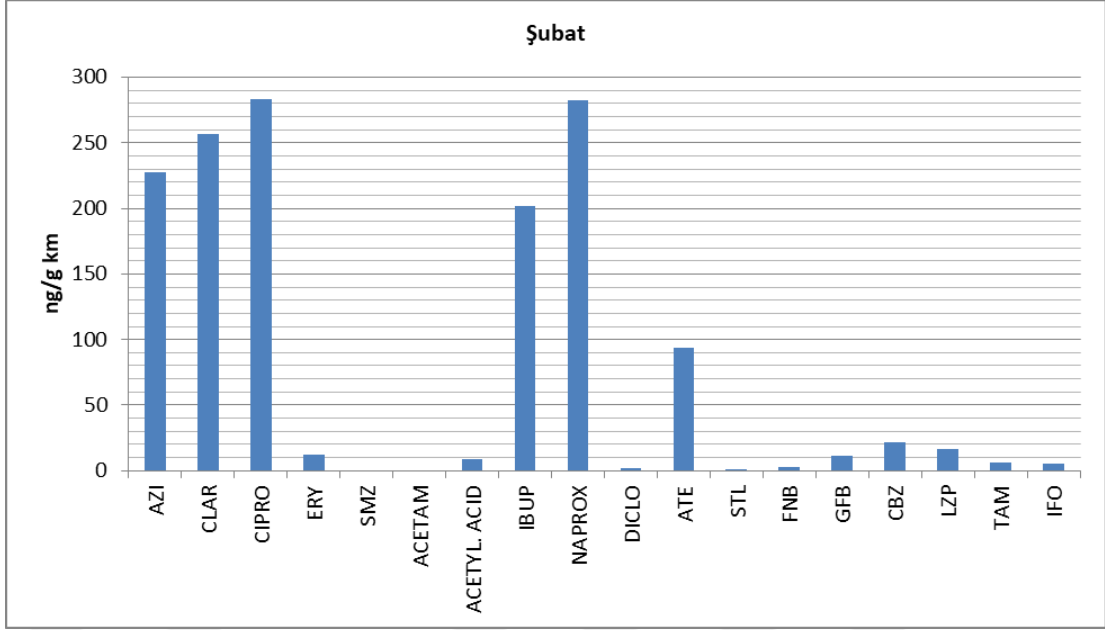
Farmasötikler	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
AZI	1494,18	227,84	36,15	1,28	<dl	1,49	4,62	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl
CLAR	1496,45	257,04	4,6	<dl	<dl	0,6	<dl	2,3	1,91	1,78	0,57	<dl
CIPRO	100,29	283	30,71	3,62	<dl	26,96	28,3	68,11	97,2	159,67	18,82	54,67
ERY	13,04	12,59	8,91	7,63	5,6	5,24	7,98	0,05	0,03	0,04	9,06	4,44
SMZ	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl	0,38	<dl	6,63	0,96	0,84	<dl	<dl
ACETAM	309,99	<dl	288,36	292,85	277,07	40,01	89,05	<dl	<dl	<dl	299,23	23,18
ACETYL. ACID	12,91	8,47	288,36	292,85	277,07	40,01	89,05	527,57	845,08	769,27	299,23	23,18
IBUP	332,65	202,1	213,42	<dl	182,98	38,55	<dl	12,17	10,44	3,4	6,6	16,12
NAPROX	412,67	282,56	11,3	6,92	6,68	4	6,35	70,35	54,5	56,31	7,73	8,93
DICLO	4,13	2,22	3,63	0,35	9,18	3,72	<dl	1,66	3,13	<dl	19,02	<dl
ATE	86,38	93,88	12,17	12,99	9,45	13,56	11,98	86,54	<dl	<dl	17,14	6,49
STL	0,3	0,98	20,17	163,67	62,47	9,3	17,82	59,68	<dl	<dl	28,24	10,62
FNB	6,46	2,85	271,87	579,55	712,56	1,11	357,11	1,34	14,54	2,93	422,59	692,81
GFB	11,05	11,06	1657,37	969,86	928,71	0,7	968,04	0,08	0,07	0,11	1570,37	797,62
CBZ	7,82	22,04	0,65	1,01	1,92	0,93	<dl	23,37	44,59	45,09	6,85	0,28
LZP	5,41	16,52	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl	<dl
TAM	6,1	6,1	4,77	4,07	2,96	4,58	4,18	0,01	1,11	0,08	4,75	2,35
IFO	5,13	5,06	0,08	0,09	0,06	<dl	0,07	0,26	0,25	0,18	0,02	0,01

Şekil 4.3’de Ocak ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde ocak ayında AZI ve CLAR bileşiklerinin diğer bileşiklerden daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu görülmektedir. En yüksek konsantrasyonda CLAR bileşiği (1496 ng/g km) tespit edilmiştir ve SMZ bileşiği <dl olarak bulunmuştur.

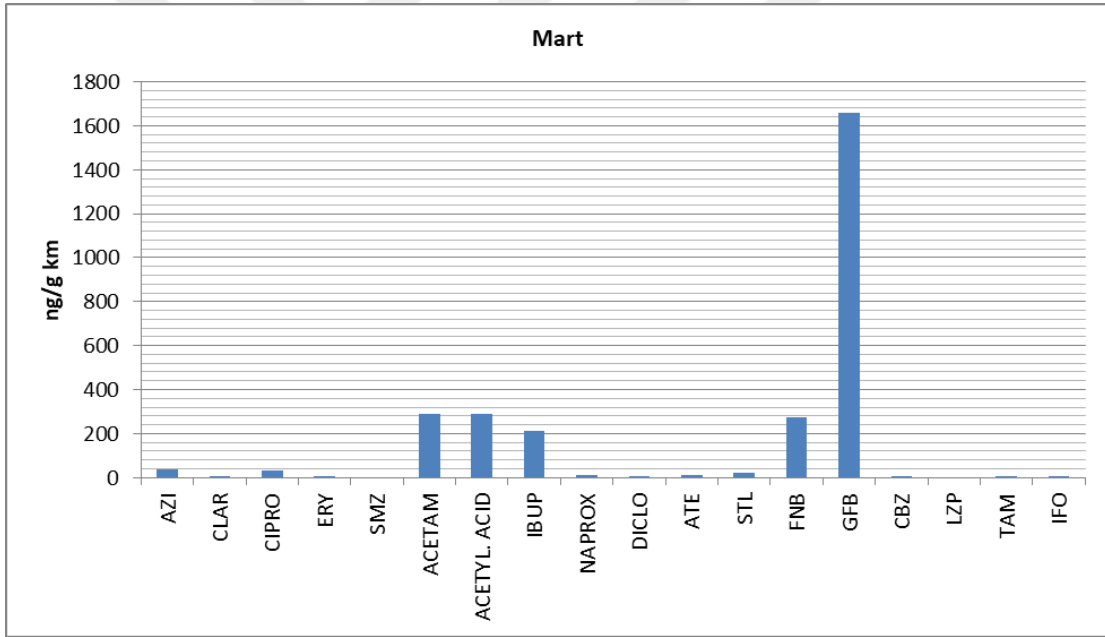


Şekil 4.3. 2016 yılı Ocak ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.4’de Şubat ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde Şubat ayında AZI, CLAR, CIPRO, IBUP, NAPROX, ATE bileşiklerinin diğer bileşiklerden daha yüksek konsantrasyonda olduğu görülmektedir. En yüksek konsantrasyonda CIPRO bileşiği (283 ng/g km) tespit edilmiştir ve SMZ ve ACETAM bileşikleri <dl olarak bulunmuştur. Şekil 4.5’de Mart ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Şekil incelendiğinde Mart ayında GFB (1657 ng/g km) bileşiğinin diğer bileşiklerden daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu görülmektedir. ACETAM, ACETY. ACID, IBUP, FNB bileşikleri 213-288 ng/g km aralığında tespit edilmiştir. Diğer bileşikler <dl-36 ng/g km aralığında tespit edilmiştir.

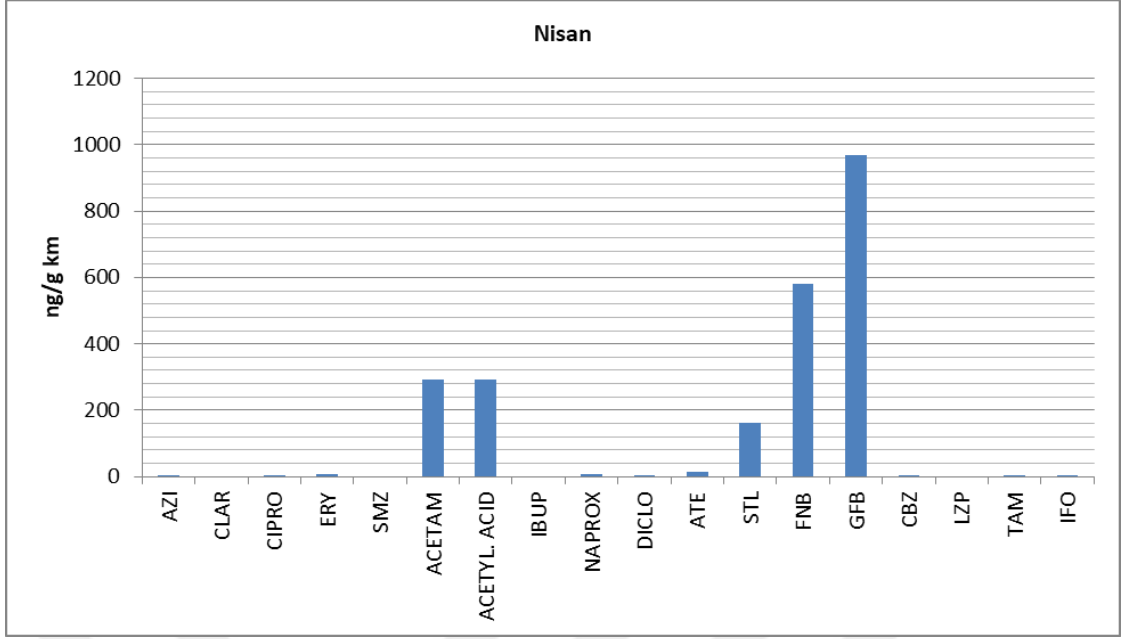


Şekil 4.4. 2016 yılı Şubat ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

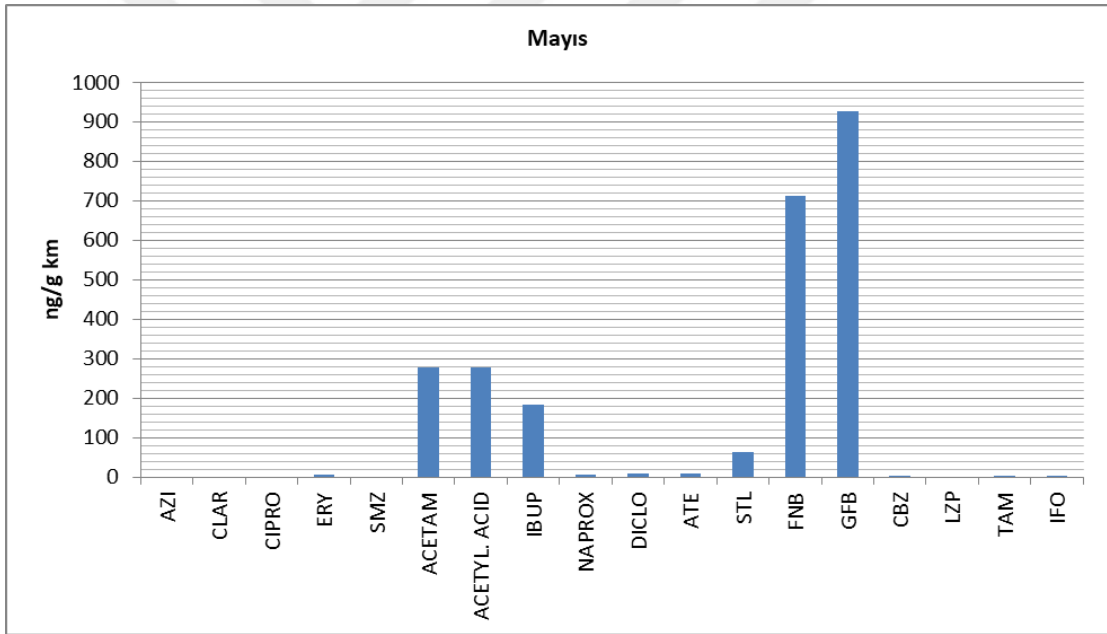


Şekil 4.5. 2016 yılı Mart ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.6'da Nisan ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Nisan ayında farmasötik konsantrasyonları <dl-969 ng/g km aralığındadır. ACETAM, ACETYL. ACİD, STL, FNB, GFB bileşikleri diğerlerine göre yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Şekil 4.7'de Mayıs ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Mayıs ayında farmasötik konsantrasyonları <dl-928 ng/g km aralığındadır. ACETAM, ACETYL. ACİD, IBUP, STL, FNB, GFB bileşikleri diğerlerine göre yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

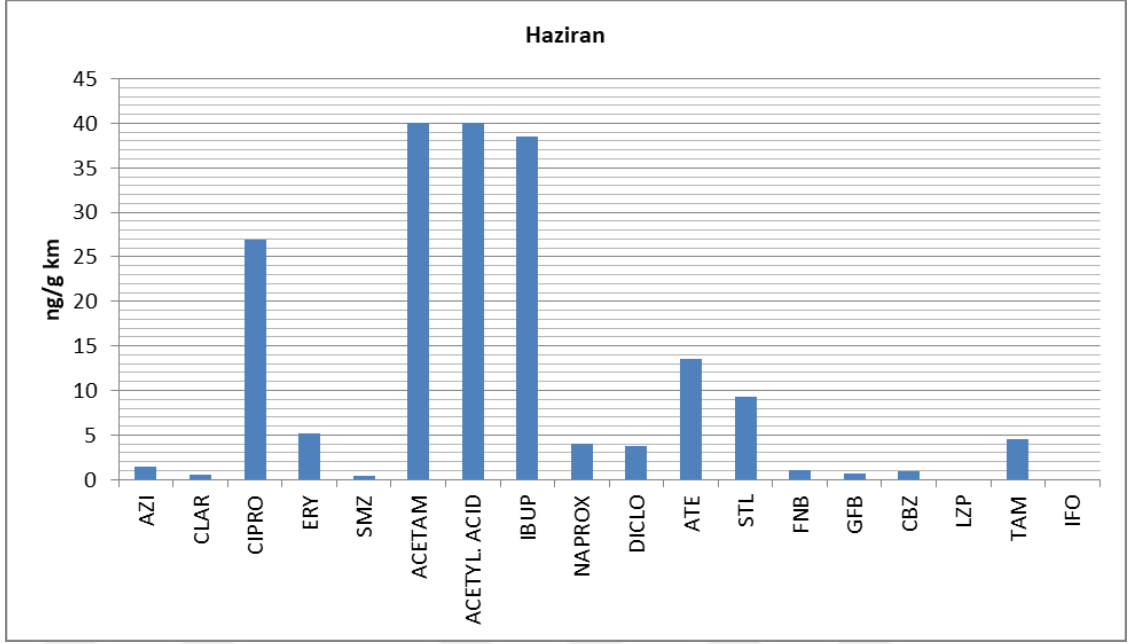


Şekil 4.6. 2016 yılı Nisan ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

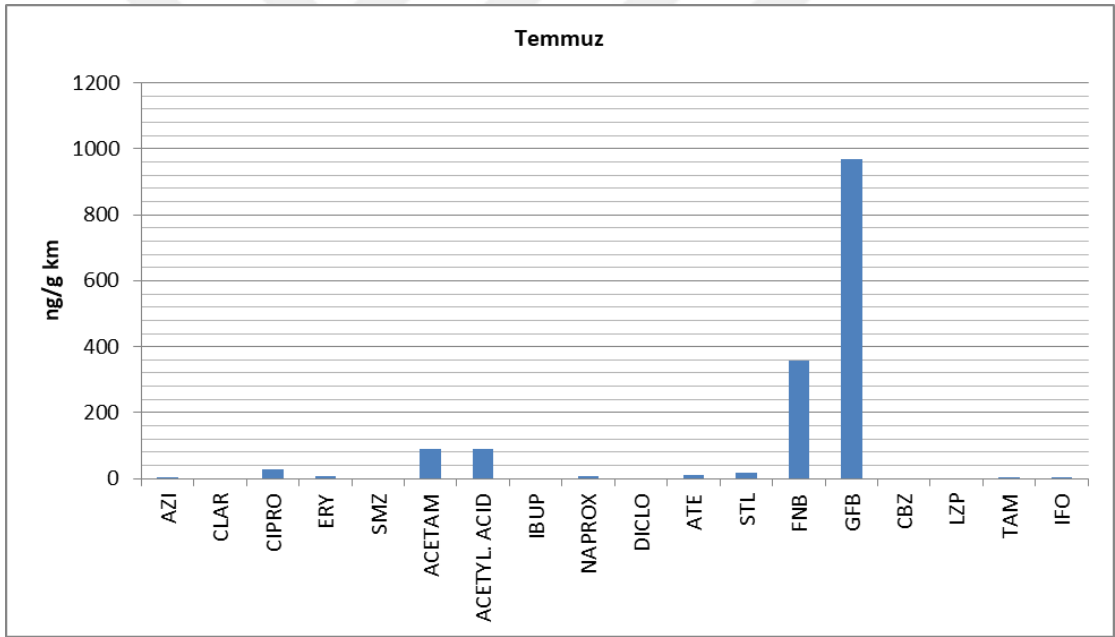


Şekil 4.7. 2016 yılı Mayıs ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.8’de Haziran ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. CIPRO, ACETAM, ACETYL. ACİD, IBUP bileşikleri diğer bileşiklere göre daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. LZP, IFO bileşikleri ise <dl olarak tespit edilmiştir. Şekil 4.9’da Temmuz ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Temmuz ayında GFB bileşiği (968 ng/g km) en yüksek konsantrasyonda, CLAR, SMZ, IBU, DICLO, CBZ, LZP bileşikleri <dl olarak tespit edilmiştir. Diğerleri ise 0.07-357 ng/g km olarak tespit edilmiştir.

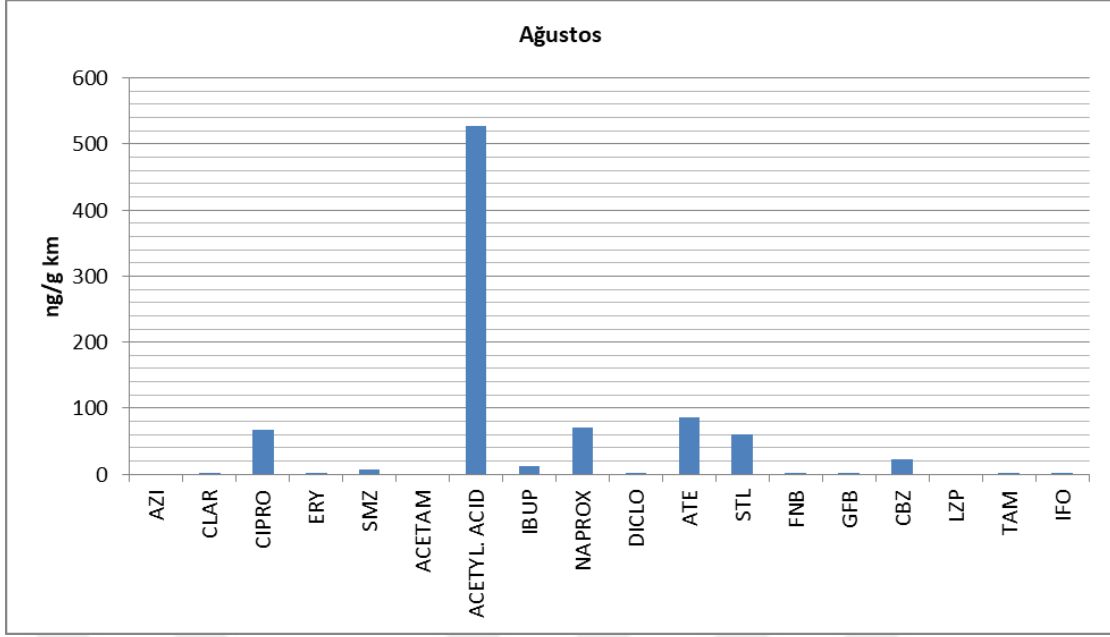


Şekil 4.8. 2016 yılı Haziran ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

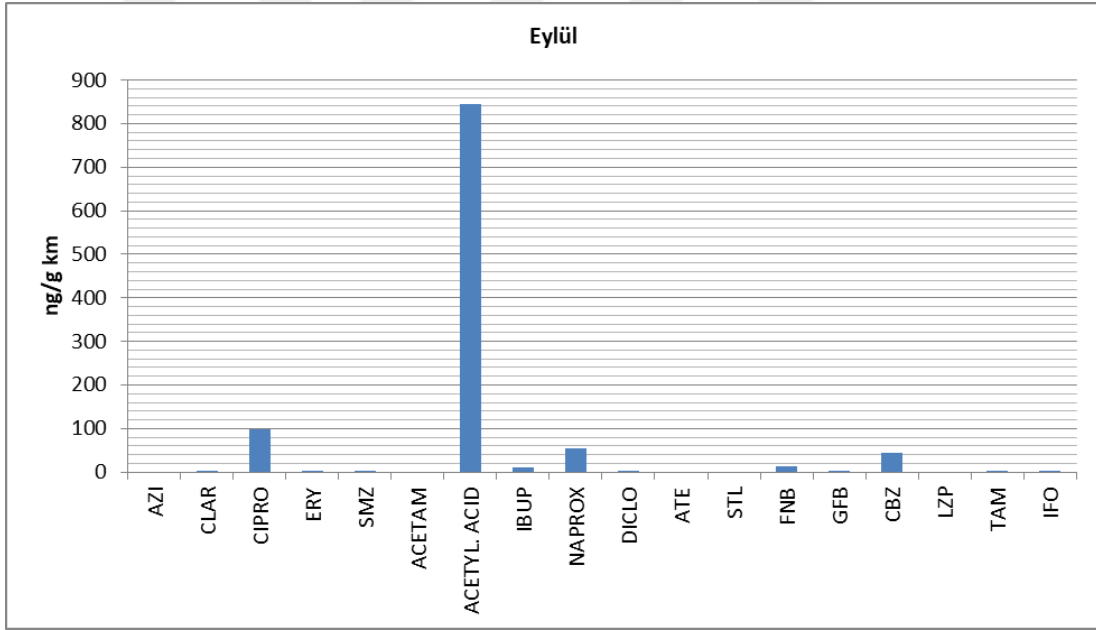


Şekil 4.9. 2016 yılı Temmuz ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.10'da Ağustos ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Ağustos ayında ACETYL. ACID (527 ng/g km) en yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. AZI, ACETAM, LZP bileşikleri <dl olarak tespit edilmiştir. Şekil 4.1'de Eylül ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Eylül ayında en yüksek konsantrasyonda ACETYL. ACID 845 ng/g km olarak tespit edilmiştir. AZI, ACETAM, ATE, STL, LZP bileşikleri ise <dl olarak tespit edilmiştir.

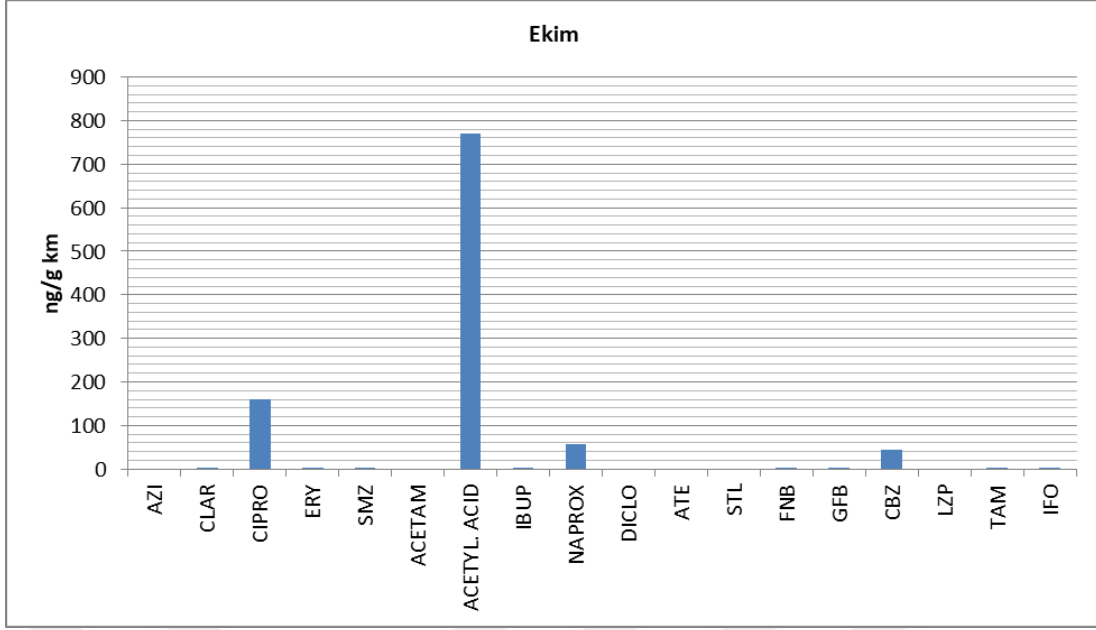


Şekil 4.10. 2016 yılı Ağustos ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

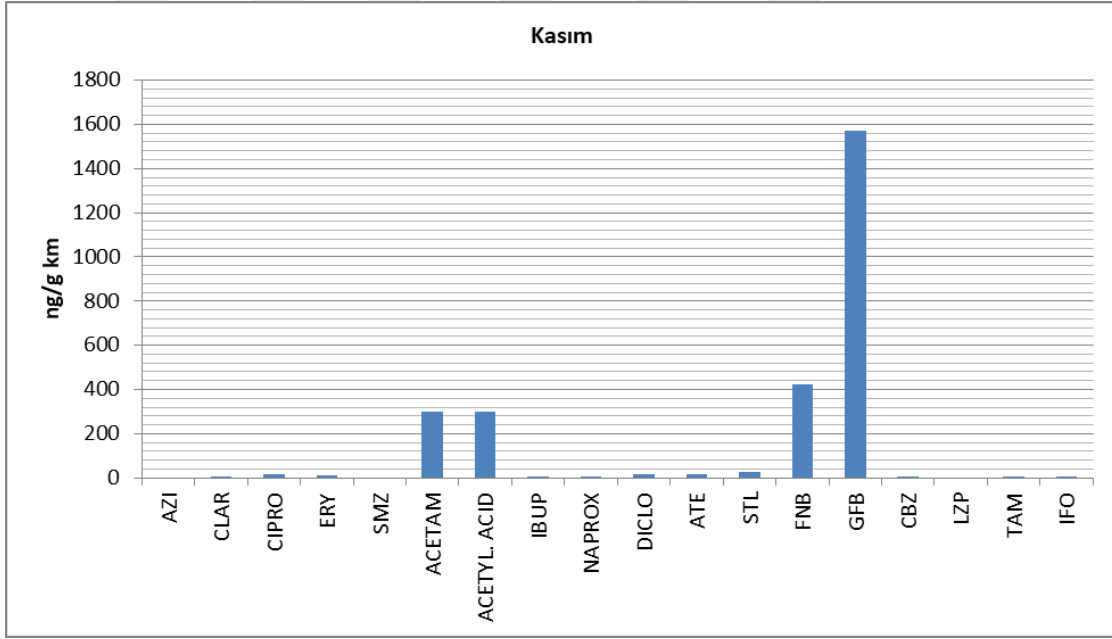


Şekil 4.11. 2016 yılı Eylül ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.12’de Ekim ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Eylül ayına benzer şekilde ACETYL. ACID en yüksek konsantrasyonda 769 ng/g km olarak tespit edilmiştir. AZI, ACETAM, DICLO, ATE, STL, LZP bileşikler <dl olarak tespit edilmiştir. Şekil 4.13’de Kasım ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Kasım ayında GFB bileşiği 1570 ng/g km olarak en yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. AZI, SMZ, LZP bileşikleri <dl olarak tespit edilmiştir.

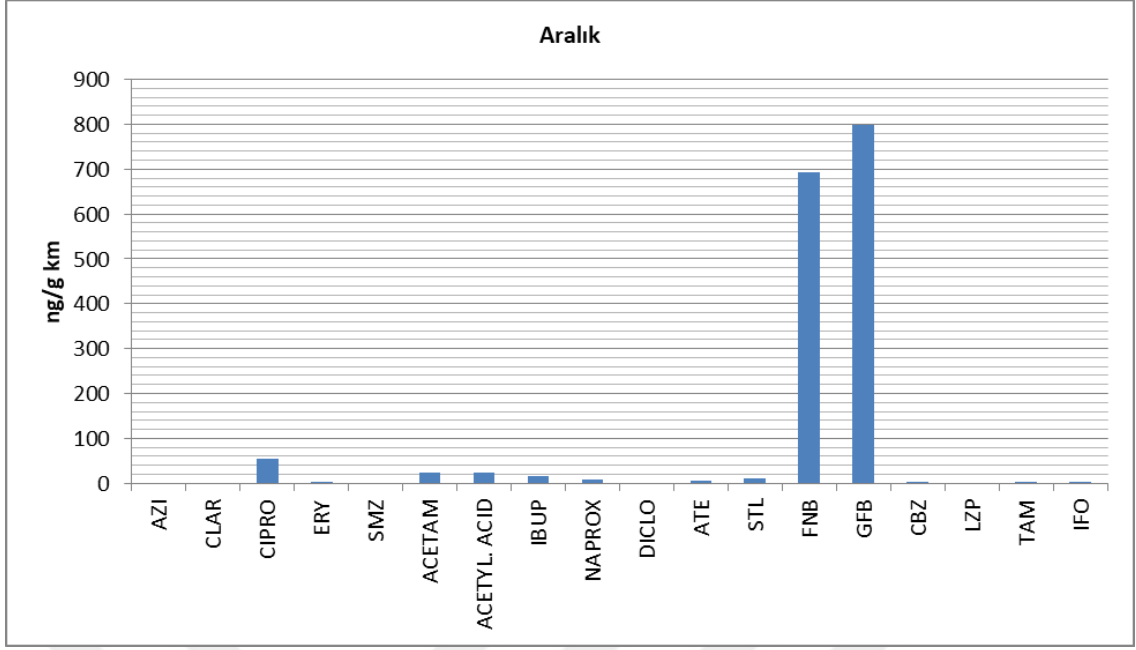


Şekil 4.12. 2016 yılı Ekim ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

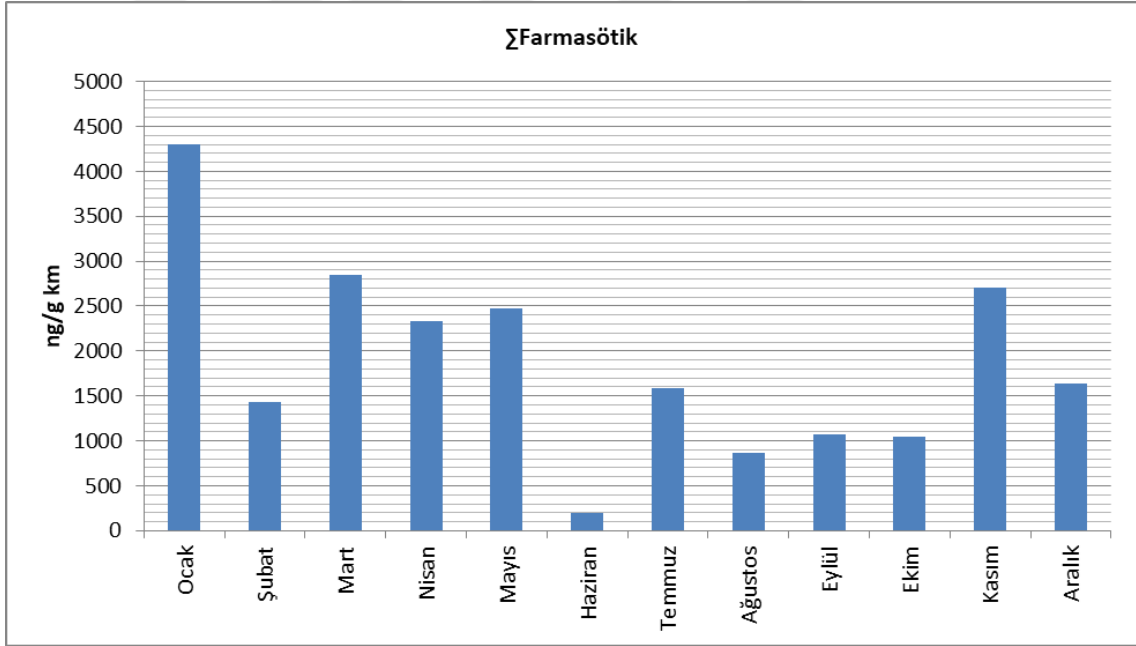


Şekil 4.13. 2016 yılı Kasım ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.14’de Aralık ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. FNB (692 ng/g km) ve GFB (792 ng/g km) bileşikleri diğer bileşiklere göre yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Şekil 4.15’de yıl boyunca tespit edilen toplam farmasötik konsantrasyonları görülmektedir. En yüksek farmasötik konsantrasyonu Ocak (4304 ng/g km) ayında, en düşük farmasötik konsantrasyonu Haziran (191 ng/g km) ayında tespit edilmiştir.

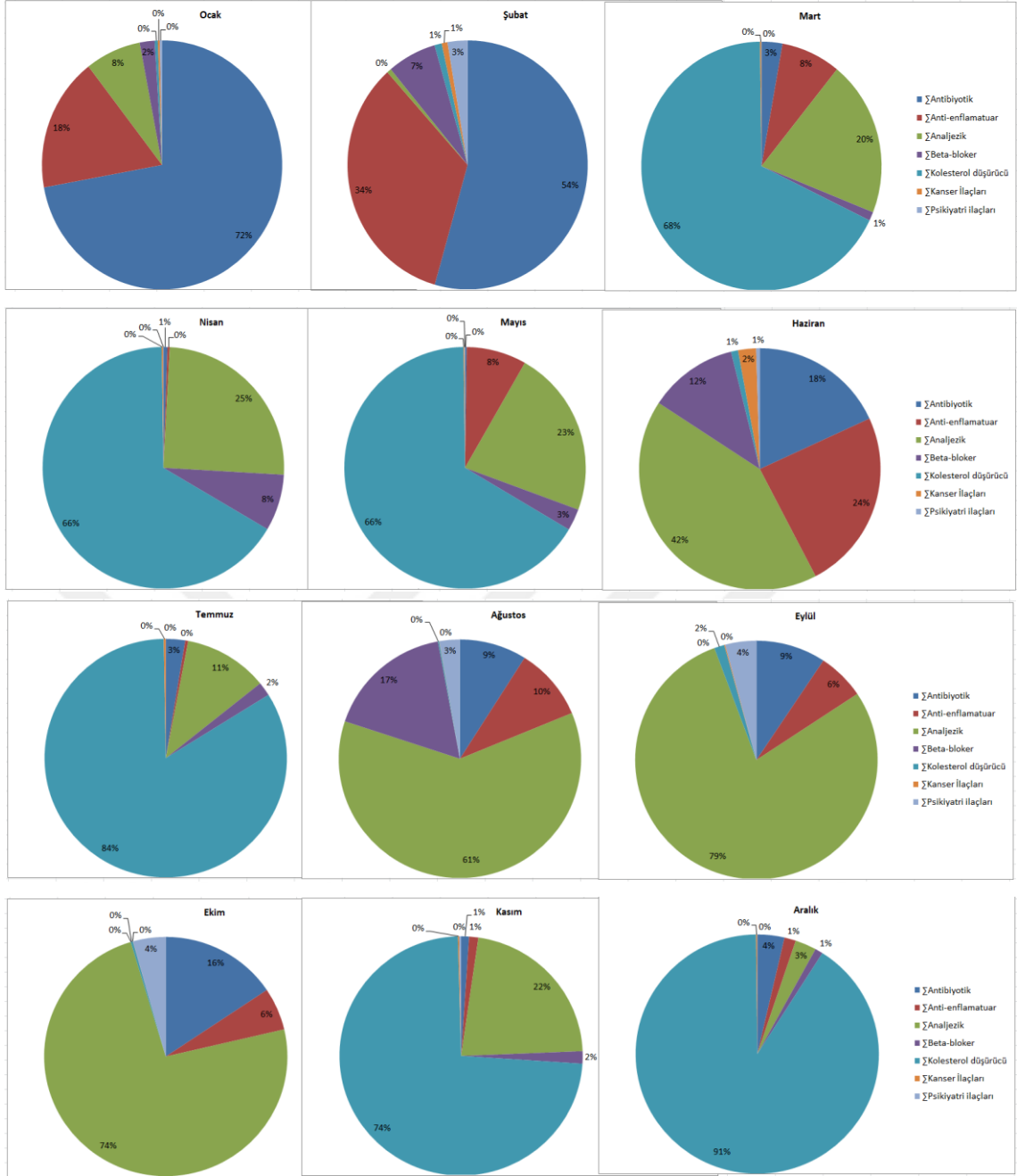


Şekil 4.14. 2016 yılı Aralık ayında tespit edilen farmasötik konsantrasyonları



Şekil 4.15. 2016 yılı Toplam farmasötik konsantrasyonları

Şekil 4.16'da her ayda tespit edilen toplam farmasötik konsantrasyonlarının da antibiyotik, anti-enflamatuar, analjezik, beta-bloker, kolesterol düşürücüler, kanser ilaçları, psikiyatri ilaçlarının % dağılımları verilmiştir. Antibiyotikler Ocak, Şubat aylarında, kolesterol düşürücüler Mart, Nisan, Mayıs, Temmuz, Kasım, Aralık aylarında, analjezikler Haziran, Ağustos, Eylül, Ekim aylarında en baskın tespit edilen grup olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.16. Toplam farmasötik konsantrasyonlarında farmasötik grupların dağılımı

Çizelge 4.7’de literatür çalışmalarında ve bu çalışmada arıtma çamurunda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verimiştir. Bu çalışmada tespit edilen CIPRO, ERY, GFB bileşiklerinin konsantrasyonları literatüderin düşük iken, diğer bileşikler benzer veya yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir.

Çizelge 4.7. Farklı aktif çamurlarda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Analit	Konsantrasyon (ng/g kuru ağırlık)	Kaynak
AZI	81-850	Guerra ve ark. (2014)
	78	Ivanová ve ark., (2018)
	200-666	Peysson ve ark., (2013)
	299	Radjenovic' ve ark., (2009)
	<dl-1494	Bu çalışma
CLAR	28,31	Yuan ve ark., (2014)
	4,6-580	Guerra ve ark. (2014)
	26	Ivanová ve ark., (2018)
	<dl	Peysson ve ark., (2013)
	5,2	Chenxi ve ark., (2008)
	1,6-30,2	Barron ve ark., (2008)
	16-41	Göbel ve ark., (2005)
	25-63	Göbel ve ark., (2005)
2,3-1496,5	Bu çalışma	
CIPRO	355,40	Yuan ve ark., (2014)
	1780-16000	Guerra ve ark. (2014)
	5,85	Martin ve ark., (2015)
	778	Chenxi ve ark., (2008)
	22,6-46,4	Barron ve ark., (2008)
	0,9-4,8	Göbel ve ark., (2005)
	230	Ferdig ve ark., (2005)
68-100	Bu çalışma	
ERY	1,4-92	Guerra ve ark. (2014)
	<dl	Motoyama ve ark. (2011)
	0,03-13	Bu çalışma
SMZ	<LOD	Martin ve ark., (2012)
	<10	Guerra ve ark. (2014)
	<dl-6,63	Bu çalışma
ACETAM	103±9,0	Jelic ve ark., (2009)
	14-150	Guerra ve ark. (2014)
	<dl	Martin ve ark., (2015)
	32	Subedi ve ark. (2014)
	340	Subedi ve ark., (2017)
	<dl-310	Bu çalışma
IBUP	43,2±5,5	Jelic ve ark., (2009)
	1020-2988	Martin ve ark., (2012)
	741	Radjenovic' ve ark., (2009)
	<dl	Martin ve ark., (2015)
	18-145	Subedi ve ark., (2015)
	48	Subedi ve ark., (2017)
12,16-332,6	Bu çalışma	
NAPROX	<LOQ-40,1	Martin ve ark., (2012)
	9,31	Martin ve ark., (2015)
	8	Malmborg ve Magner, (2015)
	70,35-412,6	Bu çalışma
DICLO	27,5±0,5	Jelic ve ark., (2009)
	<LOD	Martin ve ark., (2012)
	330	Ivanová ve ark., (2018)
	35-133	Peysson ve ark., (2013)
	380	Radjenovic' ve ark., (2009)
	26,4	Martin ve ark., (2015)
	<dl-4240	Dong ve ark., (2016)
	1,65-4,13	Bu çalışma

Çizelge 4.7. (devam) Farklı aktif çamurlarda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları

Analit	Konsantrasyon (ng/g kuru ağırlık)	Kaynak
ATE	10,8±1,1	Jelic ve ark., (2009)
	<LOQ	Yuan ve ark., (2014)
	8,62	Martin ve ark., (2015)
	49	Subedi ve ark., (2017)
	5	Malmborg ve Magner, (2015)
	86,5	Bu çalışma
STL	1,7±0,2	Jelic ve ark., (2009)
	0,3-59,7	Bu çalışma
FNB	3,3±0,3	Jelic ve ark., (2009)
	13	Ivanová ve ark., (2018)
	1,34-6,46	Bu çalışma
GFB	14,3±1,9	Jelic ve ark., (2009)
	<LOD-1099	Martin ve ark., (2012)
	375	Martin ve ark., (2015)
	0,084-11,05	Bu çalışma
CBZ	10,1±0,1	Jelic ve ark., (2009)
	18,4-30,8	Martin ve ark., (2012)
	2,98	Yuan ve ark., (2014)
	86	Ivanová ve ark., (2018)
	<dl-50	Peysson ve ark., (2013)
	<dl-11060	Dong ve ark., (2016)
	3,02-18,8	Subedi ve ark., (2015)
	9	Subedi ve ark., (2017)
	<dl-46	Motoyama ve ark. (2011)
7,82-23,37	Bu çalışma	
LZP	3,67-15	Subedi ve ark., (2015)
	<dl-16,52	Bu çalışma
TAM	15	Ivanová ve ark., (2018)
	0,01-6,1	Bu çalışma

Arıtma tesisi çıkışında, arıtma tesisi girişinden daha düşük konsantrasyonların tespit edilmesi, bu bileşiklerin giderildiği anlamına gelmemektedir. Ayrıca giderim mekanizmalarının açıklanabilmesi için yapılan çamur analizleri neticesinde, alınan çamur örneklerinde farmasötik bileşikler yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Bu sonuç sudaki farmasötik bileşiklerin bir kısmının çamurda adsorplandığını göstermiştir. Arıtma çamurlarının gübre vb. amaçlarla tarımsal alanda kullanılması için mevcut çalışmalarda, çamurun farmasötik içeriği göz önünde bulundurulmamaktadır. Arıtma çamurunun kullanımının söz konusu olması durumunda, farmasötik analizleri ile farmasötik içeriğinin mutlaka ortaya konulması gerekmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Antibiyotik, analjezik, anti-enflamatuar, beta-bloker, kolesterol ilaçları, kanser ilaçları ve psikiyatri ilaçları grubunda yer alan 18 farmasötik bileşiğin kentsel arıtma çamurunda varlığı tespit edilmiştir. Bunun için konvansiyonel biyolojik arıtım içeren evsel atıksu arıtma tesisinde oluşan ön ve son çökeltim çamurlarının çamur yoğunlaştırma, anaerobik çamur çürütme ve susuzlaştırma ünitesi çıkışından 12 ay boyunca arıtma çamuru örnekleri alınmıştır. Alınan örnekten 2.0 g çamur örneği 5 mL metanol ile ultrasonik banyoda 15 dak ekstrakte edildikten sonra solvent faz 10 dak 6000 rpm'de santrifüjlenerek ayrılmıştır. Ekstraksiyon 2 mL metanol ve 2 mL aseton ile 15'er dak daha gerçekleştirildikten sonra solvent fazlar birleştirilip 200 µL'ye konsantre edilmiştir. Deiyonize su ile 250 mL'ye seyreltilen ekstraktların temizleme işlemi SPE metodları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analjezik bileşiklerinin ekstraksiyonu için Oasis MCX kartuşu kullanılırken diğer bileşikler için Oasis HLB kartuşu kullanılmıştır. Antibiyotik, kolesterol düşürücü ve kanser ilaçlarının pH değerleri temizleme işleminde önce 2.0'ye ayarlanmıştır. Kartuşlar 5 mL metanol ve 5 mL deiyonize su ile şartlandıktan sonra ekstraktlar kartuştan geçirilmiştir. Kartuşta tutulan hedef bileşiklerin elusyonu ise 4x2.5 mL metanol ile gerçekleştirilmiştir. Hedef bileşikler için elde edilen metot geri kazanım verimi %67-102 aralığında elde edilmiştir. En yüksek farmasötik konsantrasyonu Ocak (4304 ng/g km) ayında, en düşük farmasötik konsantrasyonu Haziran (191 ng/g km) ayında tespit edilmiştir. Antibiyotikler Ocak, Şubat aylarında, kolesterol düşürücüler Mart, Nisan, Mayıs, Temmuz, Kasım, Aralık aylarında, analjezikler Haziran, Ağustos, Eylül, Ekim aylarında en baskın tespit edilen grup olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde araştırılan bileşiklerden beta blokerlar, kanser ilaçları, kolesterol düşürücüler, psikiyatri ilaçlarının satışı reçete ile yapılırken, analjezik ve antienflamatuarlar eczanelerden reçetesiz temin edilebilmektedir. Sağlık Bakanlığı artan ilaç kullanımı ile ilgili önlemler almaya başlamıştır. Akılcı ilaç kullanımı için eylem planı hazırlayan Sağlık Bakanlığı, Nisan 2016'dan itibaren ise antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımını önlemek için reçetesiz satışlarını durdurmuştur. Kutularda ilaç sayıları azaltılmıştır. Gerçekleştirilmesi planlanan bazı eylemler arasında ise, ilk öğretimde doğru ilaç kullanımının ders olarak anlatılmasını, hastane ve sağlık merkezlerinde akılcı ilaç kullanım ekiplerinin bulundurulması halkın bilinçlendirilmesi yer almaktadır. Antibiyotiklerin reçetesiz satışının durdurulması, bilinçsiz ve gereksiz

tüketimi önleyecek, hem insan sağlığına olumsuz etkileri azaltacak, hemde çevredeki kalıntı konsantrasyonlarını düşürecektir. Bu çalışmada atıksularda yaz döneminde en çok analjezik ve anti enflamatuarlar, kış döneminde ise antibiyotik, analjezik ve anti-enflamatuarlar grupları tespit edilmiştir. Analjezik ve anti-enflamatuar gruplarıda insanlar tarafından kolaylıkla temin edilip bilinçsiz olarak tüketilmektedir. Bu ilaçların reçetesiz satışlarının durdurulması, insan ve çevre sağlığı açısından önemlidir.

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

Atıksu arıtımı sonucu oluşan kentsel arıtma çamurlarının toprakta kullanımı ile çamurun içeriğinde bulunan farmasötiklerin toprağa, yeraltı suyuna hatta çamurun uygulandığı toprakta yetiştirilen ürünlere geçmesi muhtemeldir. İnsanlar pek çok şekilde (süt, et, kontamine gübre ve arıtma çamuruna maruz kalmış ürünler, balık, içme suyu gibi) onların beslenmesi esnasında farmasötik kalıntılara maruz kalmaktadırlar. Çevre ortamlarında pek çok farmasötik bileşik düşük konsantrasyonlarda tespit edilmekte olup düşük seviyedeki bir veya daha fazla kirleticiye maruz kalmanın uzun dönemli etkileri bilinmemektedir. Özellikle, antibiyotikler ve ark.,er medikal ürünlere dolaylı olarak maruz kalmak insanlarda antimikrobiyal direnç azalmaktadır. Bu nedenle konu ile ilgili gerekli önlemler bir an önce alınmalıdır. Arıtma çamurlarının tarımsal kullanımı ile ilgili yönetmeliğe farmasötik bileşikler ile ilgili limit değerler eklenmelidir.

Farmasötik endüstrisi de kirlilik kontrol ölçümü ve izleme için kendi üzerine düşen payı ödemelidir. Bütün alanlarda olduğu gibi “green by design” ilaçların geliştirilmesine başlanmalıdır. Arıtım boyunca daha iyi adsorbe olan ve çevrede daha az kalıcı olan tehlikesiz ilaçlar dizayn edilmelidir. Kullanılmayan farmasötikler için etkili geri toplama ve bertaraf yöntemleri oluşturulmalıdır. Vatandaşlar kullanılmayan veya süresi geçmiş antibiyotiklerin nasıl geri dönüşümünü sağlayacakları konusunda bilgilendirilmelidir. Doktorların daha az reçete yazması için teşvik edilmelidir. Halk çevredeki farmasötik problemi ve alternatif ilaç/tıp hakkında bilgilendirilmelidir.

Mevcut konvansiyonel atıksu arıtma tesisleri farmasötik bileşikleri de giderecek şekilde modifiye edilmelidir. Atıksudaki farmasötiklerin giderimi için aktif karbon, UV arıtımı ya da ileri oksidasyon prosesleri gibi yeni teknolojiler bulunmakla birlikte farklı durumlar için en iyi seçenek bulunmalıdır. Avrupa birliği 2012 yılında Su Çerçeve Direktifi öncelikli kirletici izleme listesinde 3 farmasötik (diclofenac, 17 α -ethinyl estradiol, 17 β -estradiol) için, 2015 yılında ise bu listeye 4 bileşik daha ekleyerek 7 bileşik (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, diclofenac, estrone, 17 α -ethinylestradiol ve 17 β -estradiol) için sınır değeri tanımlanmıştır. Buna rağmen Avrupa Birliği ve ülkemizdeki arıtma çamurlarının toprakta kullanımı ile ilgili yasal mevzuatta farmasötik bileşikler için limit değerler tanımlanmamıştır. Günümüzde 3000 den fazla lisanslı farmasötik kullanıldığı düşünülecek olursa daha fazla farmasötik bileşik bu listeye dahil edilmelidir. Ülkemiz için bu bileşikler su ve stabilize çamur kalite standartları arasında izlenmeli ayrıca atıksu ve çamurda kirleticileri izleyecek yasal prosedürler geliştirilmelidir. Farmasötik kirleticileri açısından atıksu arıtma tesisinin geliştirilme maliyeti hesaplanırken farmasötik endüstrisinin de kirletici payı ödemesi sağlanmalıdır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde global koordinasyon, izleme ve kapasite oluşturulmaya ihtiyaç vardır. İçme suyu, arıtma çamuru, gıda ve çevrede farmasötik bileşikler ile ilgili standart metotlar geliştirilmeli ve yönetmeliklere limit değerler ilave edilmelidir. Çevre ortamlarındaki farmasötiklerin daha etkin ölçüm ve izleme çalışmaları desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

- 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.
- Aydın M.E., Kara G., Sarı S., 2002, Hastane Atıksularında Fitotoksosite, GAP IV. Mühendislik Kongresi Bildiriler Kitabı, 06-08 Haziran, Şanlıurfa, 2002.
- Aydın M.E., Sarı S., 2003, Konya İli Hastane Atıksularının Karakterizasyonu, Selçuk Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Dergisi, 18, 2, 1-8, Konya.
- Ayol A., Filibeli A. ve Dentel S. K., 2004. Biyolojik Arıtma Çamurlarının Reolojik Özelliklerinin Belirlenmesi ve Reolojik Parametrelerin Gerçek Ölçekteki Tesislerde Kullanılmasında Kimyasal Şartlandırma Örneği, 1. Ulusal Arıtma Çamurları Kongresi, Sivas.
- Barron L., Tobin J., Paull B., 2008, Multi-residue determination of pharmaceuticals in sludge and sludge enriched soils using pressurized liquid extraction, solid phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. J. Environ. Monit. 10, 353.
- Batchelder A.R., 1981, Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in liquid cultures, Journal of Environmental Quality, 10, 515–518.
- Bergmann A., Fohrmann R., Weber F., 2011, Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln, UmweltBundesamt, Dessau-Roßlau.
- Berto, J., Rothenbach G.C., Barreiros M.A.B., Correia A.X.R., Peluso-Silva S., Radetski C.M., 2009, Physico-chemical, microbiological and ecotoxicological evaluation of a septic tank/Fenton reaction combination for the treatment of hospital wastewaters, Ecotoxicology and Environmental Safety, 72, 1076-1081.
- Besse J.P., Latour J. F., Garric J., 2012, Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? Environment International, 39 (1) 73.
- Bilgin N., Eyüpoğlu H., Üstün H. (2002) Biyokatıların Arazide Kullanımı, Köy Hizmetleri Ankara Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Ankara.
- Boxall A.B.A., Fogg L.A., Baird D.J., Lewis C., Telfer T.C., Kolpin D., Gravell, A., 2005, Targeted monitoring study for veterinary medicines in the UK environment, Final Report to the UK Environmental Agency.
- Buerge I.J., Buser H.R., Poiger T., Müller M.D., 2006, Occurrence and fate of the cytostatic drugs cyclophosphamide and ifosfamide in wastewater and surface waters, Environmental Science and Technology 40(23):7242–50.
- Calisto V., Esteves V.I., 2009, Review, Psychiatric pharmaceuticals in the environment, Chemosphere, 77, 1257-1274.

- Cengiz M., 2007, Çevrede Veteriner Antibakteriyel İlaçlarının (Tetrasiklin Ve Sulfonamidler) Araştırılması Konulu Doktora Tez Çalışması, Uludağ Üniversitesi.
- Cermola M., DellaGreca M., Lesce M.R., Previtera L., Rubino M., Temussi F., Brigante M. 2005, Phototransformation of fibrates drugs in aqueous media, Environ. Chem. Lett. 3:39–42.
- Çevre ve Orman Bakanlığı, Atıksu Arıtma Tesisi Teknik Usuller Tebliği, 2010.
- Chen Y., Cao Q., Deng S., Huang J, Wang B., Yu G., 2013a, Determination of pharmaceuticals from various therapeutic classes in dewatered sludge by pressurized liquid extraction and high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS), International Journal of Environmental Analytical Chemistry 93(11).
- Chen Y., Yu G., Cao Q., Zhang H., Lin Q., Hong Y., 2013b, Occurrence and environmental implications of pharmaceuticals in Chinese municipal sewage sludge, Chemosphere 93, 1765–1772.
- Chenxi W., Spongberg A.L., Witter J.D., 2008, Determination of the persistence of pharmaceuticals in biosolids using liquid-chromatography tandem mass spectrometry. Chemosphere 73, 511-518.
- Chong M.N., Jin B., 2012, Photocatalytic treatment of high concentration carbamazepine in synthetic hospital wastewater, Journal of Hazardous Materials 199-200, 135-142.
- Claraa M., Strenna B., Gansb O., Martinezb E., Kreuzingera N., 2005, Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants Kroissa, Water Research, 39, 4797–4807.
- Corre K.S.L., Ort C., Kateley, D., Allen, B., Escher, B.I., Keller, J., 2012, Consumption-based approach for assessing the contribution of hospitals towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater, Environment International, 45, 99-111.
- Dentel S.K., Abu-Orf M.M., Walker C.A., 2000. Optimization of slurry flocculation and dewatering based on electrokinetic and rheological phenomena, Chemical Engineering Journal, 80,65-72.
- Dorival- García N., Zafra- Gómez A., Camino-Sánchez F.J., Navalón A., Vúlchez J.L., 2013b, Analysis of quinolone antibiotic derivatives in sewage sludge samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry: Comparison of the efficiency of three extraction techniques, Talanta 106, 104–118.
- Dunbar, G.C., Perea, M. H. and Jenner, F.A., 1989, Patterns of benzodiazepine use in Great Britain as measured by a general population survey, Br. J. Psychiatry, 155836-841.
- Durak Z., 2005. Adana Sofulu Düzensiz Çöp Depolama Alanında Oluşan Çöp Sızıntı Sularının Bitki Yetiştirilmesinde Kullanılması, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova

Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Adana.
<http://library.cu.edu.tr/tezler/6235.pdf>

- Eberle W. M., Whitney D. A., Powell G. M., 1994. Sewage Sludge Use on Agricultural Land, Department of Agronomy, MF-1168.
- Evsel ve Kentsel Arıtma Çamurlarının Toprakta Kullanılmasına Dair Yönetmelik Çevre ve Orman Bakanlığı, 2010
- Fan H., Li J., Zhang L., Feng L., 2014, Contribution of sludge adsorption and biodegradation to the removal of five pharmaceuticals in a submerged membrane bioreactor, *Biochemical Engineering Journal* 88, 101–107.
- Feng L., van Hullebuscha E.D., Rodrigo M.A., Giovanni Esposito, Oturan M.A., 2013, Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes. A review, *Volume 228*, 944–964.
- Ferdig M., Kaleta A., Buchberger W., 2005, Improved liquid chromatographic determination of nine currently used (fluoro)quinolones with fluorescence and mass spectrometric detection for environmental samples, *J. Sep. Sci.* 28, 1448–1456
- Filibeli A., 1996. Arıtma Çamurlarının İşlenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Yayınları, 255, İzmir.
- Göbel A., Thomsen A., McArdell C.S., Alder A.C., Giger W., Theib N., Löffler D., Ternes T.A., 2005, Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge *J. Chromatogr., A* 1085, 179-189.
- Göbel, A., Athomsen, A., McArdell, C.S., Joss, A., Giger, W., 2005, Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. *Environmental Science Technology* 39 (11), 3981-3989.
- Götz K., Keil F., 2007, Medikamentenentsorgung in privaten Haushalten: Ein Faktor bei der Gewässerbelastung mit Arzneimittelwirkstoffen? *UWSF* 19:180-188.
- 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.
- Guerra P., Kim M., Shah A., Alaei M., Smyth S.A., 2014, Occurrence and Fate of Antibiotic, Analgesic/Anti-Inflammatory, and Antifungal Compounds in Five Wastewater Treatment Processes, *Science of the Total Environment*, 473–474, 235–243.
- Gültekin P., Gür K., Özcan S., 2004, Eskişehir ilindeki hastane atıksularının karakterizasyonu üzerine bir araştırma, I.Ulusal Çevre Kongresi, 521-527, Sivas.
- Hamscher G., Sczesny S., Höper H. Nau H., 2002, Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance

- liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Analytical Chemistry*, 74, 1509–1518.
- Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Hoper, H., Nau, H., 2005, Different behaviour of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure, *Environ. Toxicol. Chem.*, 24, 861-868.
- Hernando M.D., Petrovic M., Fernandez-Alba A.R., Barcelo D., 2004, Analysis by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry and acute toxicity evaluation for beta-blockers and lipid-regulating agents in wastewater samples, *Journal of Chromatography A* 1046, 133-140.
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K. and Kratz, K.L., 1999, Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *Sci. Total Environ.*, 225, 109-118.
- <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr>, 2002
- Ivanová L., Mackuľak T., Grabic R., Golovko O., Koba O., Vojs Staňová A., Szabová P., Grenčíková A., Bodík I., 2018, Pharmaceuticals and illicit drugs – A new threat to the application of sewage sludge in agriculture, *Science of the Total Environment* 634, 606-615
- Jelic A., Gros M., Ginebreda A., Cespedes-Sa'nchez R., Ventura F., Petrovic M., Barcelo D., 2011, Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment, *Water research* 45, 1165-1176.
- Jelic A., Petrovic M., Barcelo D., 2009, Multi-residue method for trace level determination of pharmaceuticals in solid samples using pressurized liquid extraction followed by liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry, *Talanta* 80, 363–371.
- Jones V., Gardner M., Ellor B., 2014, Concentrations of trace substances in sewage sludge from 28 wastewater treatment works in the UK, *Chemosphere* 111, 478–484.
- Karabay O., 2008, Türkiye’de antibiyotik kullanımı ve direnç nereye gidiyor, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):116-120.
- Košjek T., Heath E., 2011, Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment, *Biogenic Volatile Org. Compd. S.I.* 30 (7) 1065.
- Kümmerer K., 2008, *Pharmaceuticals in the Environment; Sources, Fate, Effects and Risks*, Freiburg, Germany.
- Kurt G., 2011, Stabilize olmuş arıtma çamurunun bazı toprak mikroorganizmalarının sayıları üzerindeki etkisinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Lindberg R.H., Wennberg P., Johansson M.I., Tysklind M., Andersson B.A.V., 2005, Screening of Human Antibiotic Substances and Determination of Weekly Mass Flows in Five Sewage Treatment Plants in Sweden, *Environ. Sci. Technol.* 39, 3421–3429.

- Malmberg J., Magner J., 2015, Pharmaceutical residues in sewage sludge: Effect of sanitization and anaerobic digestion, *Journal of Environmental Management* 153 1-10.
- Martín J., Camacho-Munoz D., Santos J.L., Aparicio I., Alonso E., 2012, Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: Removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal, *Journal of Hazardous Materials* 239–240, 40–47.
- Martín J., Camacho-Munoz D., Santos J.L., Aparicio I., Alonso E., 2012, Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: Removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal, *Journal of Hazardous Materials* 239–240, 40–47.
- Martín J., Santos J.L., Aparicio I., Alonso E., 2015, Pharmaceutically active compounds in sludge stabilization treatments: Anaerobic and aerobic digestion, wastewater stabilization ponds and composting, *Science of the Total Environment* 503–504, 97–104-
- Maurer M., Escher B.I., Richle P., Schaffner C., Alder A.C., 2007, Elimination of beta-blockers in sewage treatment plants , *Water research*, 41,1614 – 1622.
- Metcalf and Eddy, "Wastewater Engineering: Treatment and Reuse (4th Ed.)" McGraw-Hill Science/Engineering/Math | ISBN: 0070418780 | March 26, 2002.
- Motoyama M., Nakagawa S., Tanoue R., Sato Y., Kei Nomiyama K., Ryota Shinohara R., 2011, Residues of pharmaceutical products in recycled organic manure produced from sewage sludge and solid waste from livestock and relationship to their fermentation level, *Chemosphere* 84, 432–438.
- Motoyama M., Nakagawa S., Tanoue R., Sato Y., Nomiyama K., Shinohara R., 2011, Residues of pharmaceutical products in recycled organic manure produced from sewage sludge and solid waste from livestock and relationship to their fermentation level, *Chemosphere* 84, 432–438-
- Nieto A., Borrull F., Marce R.M., Pocurull E., 2007, Selective extraction of sulfonamides, macrolides and other pharmaceuticals from sewage sludge by pressurized liquid extraction , *Journal of Chromatography A*, 1174, 125–131.
- Nussbaumer S., Bonnabry P., Veuthey J.L., Fleury-Souveraina S., 2011, Analysis of anticancer drugs: A review, *Talanta* 85, 2265– 2289
- Öbek E., Tatar Ç. Y., Hasar H., Karataş F. ve Erulaş M. F., 2005. Tavuk Kesimhanesi Atıksu Arıtma Tesisi Giriş ve Çıkış Suları İle Arıtma Çamurundaki Vitamin Düzeylerinin Değerlendirilmesi, *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 17 (2), 327-334.
- Obreza T. A., O' Connor G. A., 2003, The Basics of Biosolids Application to Land In Florida, University of Florida IFAS Extension, SL 205.
- Ohayon M., Caulet M., 1995, Insomnia and psychotropic drug consumption, *Prog.. Neuro-Psychopharmacol & Psychfat.*, 421-431.

- Peysson W., Vulliet E., 2013, Determination of 136 pharmaceuticals and hormones in sewage sludge using quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction followed by analysis with liquid chromatography–time-of-flight-mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1290, 46– 61.
- Radjenovic' J., Petrovic' M., Barcelo D., 2009, Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment, *Water Research* 43, 831 – 841.
- Roig B., 2010, *Pharmaceuticals in the environment—current knowledge and need assessment to reduce presence and impact*. London, UK: IWA; 198.
- Sacher F., Gabriel S., Metzinger M., Stretz A., Wenz M., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I., 2002, Arzneimittelwirkstoffe im Grundwasser-Ergebnisse eines Monitoring-Programms in Baden-Württemberg (Active pharmaceutical ingredients in ground water – the results of a monitoring program in Baden Württemberg (Germany)), *Vom Wasser*, 99, 183-196.
- Sacher F., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I., 2001, Pharmaceuticals in groundwaters analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany, *Journal of Chromatography A* 938 (2001) 199-210.
- Saygı Ş., Battal D., Şahin N.Ö., 2012, Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi, *Marmara Pharmaceutical Journal* 16, 82-90.
- Siyasal H., Berktaş A., Ertugrul T., 2007. Eysel ve Endüstriyel Atıksu Arıtma Tesislerinde Oluşan Çamurların Çökme Özellikleri ve Susuzlaştırılması, *Fatih Üniversitesi, Üniversite Öğrencileri 2. Çevre Sorunları Kongre Kitabı*, İstanbul 197-200. http://cevre.club.fatih.edu.tr/web yeni/konfreweb/kongre_kitabi.pdf
- Song M., Hang T., Zhang Z., Chen H., 2007, Effects of the coexisting diterpenoid tanshinones on the pharmacokinetics of cryptotanshinone and tanshinone IIA in rat, *European journal of pharmaceutical sciences* 32, 247–253.
- Spongberg A., Witter J.D., 2008., *Pharmaceutical Compounds in the Wastewater Process Stream in Northwest Ohio*, *Science of the Total Environment* 397, 148-157.
- Subedi B., Balakrishna K., Ian Joshua D., Kannan K., 2017, Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products including psychoactives, antihypertensives, and antibiotics in two sewage treatment plants in southern India *Chemosphere* 167, 429-437.
- Subedi B., Balakrishna K., Sinhad R.K., Yamashitae N., Balasubramanianf V.G., Kannan K., 2015, Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India *Journal of Environmental Chemical Engineering* 3, 2882–2891.
- Subedi B., Lee S., Moon H.B., Kannan K., 2014, Emission of artificial sweeteners, select pharmaceuticals, and personal care products through sewage sludge from wastewater treatment plants in Korea, *Environment International* 68, 33–40.

- Ternes T.A., 1998, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water Research* 32 (11), 3245–3260.
- Ternes T.A., 1998, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Res.* 32 (11), 3245–3260.
- Ternes T.A., Bonerz M., Herrmann N., Löffler D., Keller E., Bago B., Alder A.C., 2005, Determination of pharmaceuticals, iodinated contrast media and musk fragrances in sludge by LC tandem MS and GC/MS, *Journal of Chromatography A* 1067:213–223.
- Ternes, T.A., Bonerz, M., Schmidt, T., 2001, Determination of neutral pharmaceuticals in wastewater and rivers by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A* 938 (1-2), 175-185.
- Vázquez P., Martínez Galera M., Serrano Guirado A., 2010, Determination of five beta-blockers in wastewaters by coupled-column liquid chromatography and fluorescence detection, *Analytica Chimica Acta* 666, 38–44.
- Vazquez-Barquero J. L., Díez-Manrique J. F., Pena C., Arenal-Gonzalez A., Cuesta M.J., ARTAL J.A., 1989, Patterns of Psychotropic Drug Use in a Spanish Rural, Community, *Br. J. Psychiatry*, 155, 633-641.
- Vieno N.M., Tuhkanen T., Kronberg L., 2006, Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry detection, *Journal of Chromatography A* 1134, 101–111.
- Weigel S., Berger U., Jensen E., Kallenborn R., Thoresen H., Hühnerfuss H., 2004, Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites, *Chemosphere* 56, 583–592.
- Yuan X., Qiang Z., Ben W., Zhu B., Liu J., 2014, Rapid detection of multiple class pharmaceuticals in both municipal wastewater and sludge with ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Journal of environmental sciences*, 26, 1949–1959.
- Ziylan A., Ince N.H., 2011, Review, The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes, *Journal of Hazardous Materials* 187, 24-36.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Emre ERYİĞİT
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Aksu/Isparta 17.02.1988
Telefon : 05066363242
Faks :
e-mail : emreeryigitgfb@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Cumhuriyet Lisesi, Burdur	2004
Üniversite	: Selçuk Üniversitesi, Selçuklu, Konya	2011
Yüksek Lisans	: Necmettin Erbakan Üniversitesi, Karatay, Konya	devam
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2011-2015	Yunus Emre Geri Dönüşüm	Çevre Mühendisi
2016-	Kredi Yurtlar Kurumu	Memur

UZMANLIK ALANI: Çevre Mühendisliği

YABANCI DİLLER: İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR