



T.C.
KONYA TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

HASTANE ATIK SUYUNDAKİ
İLAÇ ETKEN MADDELERİN
OZONLAMA PROSESİ İLE ARITIMI

Mahammad MANSIMLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Aralık-2024
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL VE ONAYI

Mahammad MANSIMLI tarafından hazırlanan “Hastane Atık suyundaki İlaç Etken Maddelerin Ozonlama prosesi ile arıtımı” adlı tez çalışması 30/12/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Konya Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Göver

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Havva Ateş

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Taylan Dolu

İmza

.....

.....

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mevlüt UYAN
Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması Konya Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 241001022 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

İmza

Mahammad MANSIMLI

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HASTANE ATIK SUYUNDAKİ İLAÇ ETKEN MADDELERİN OZONLAMA PROSESİ İLE ARITIMI

Mahammad MANSIMLI

**Konya Teknik Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Havva ATEŞ

2024, 54 Sayfa

Jüri

**Dr. Öğr. Üyesi Havva Ateş
Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Göver
Dr. Öğr. Üyesi Taylan Dolu**

Hastane atık suları ağır metaller, toksik kimyasallar, farmasötikler ve mikroorganizmalar olmak üzere pek çok kirleticici içermektedir. Dünya geneline hastane atık suları çoğunlukla evsel atık su alt yapısına deşarj edilerek kentsel atık su arıtma tesislerinde (AAT) arıtılmaktadır. Ancak bu AAT'ler genellikle konvansiyonel kirleticicilerin arıtımı üzerine inşa edildikleri için bu tür dirençli kirleticicilerin arıtımında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle farmasötik aktif bileşenler çevre ve insan sağlığı yönünden ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bu bağlamda, hastane atık sularının yerinde ön oksidasyon ile arıtımı bu çekincelerin azaltılmasında önemli bir adımdır.

Bu çalışmada, gerçek hastane atık sularında psikiyatrik ilaç, sinir uyarıcılar, analjezik ve antibiyotik grubu dahil 15 ilaç etken madde ve 15 metabolitin varlığı araştırılmıştır. Ayrıca tespit edilen farmasötik aktif bileşenlerin ozonlama (O_3) ve perokson (O_3/H_2O_2) proseslerindeki akıbetleri incelenmiştir.

İncelenen ilaç etken madde analizleri HPLC/MS-MS cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Deneyler ozonlama prosesinde 0,05-5,0 mg O_3 /mg Kimyasal Oksijen İhtiyacı (KOİ), perokson prosesinde ise sabit ozon dozunda (0,1 mg O_3) 0,2, 0,5 mg ve 1,0 mg H_2O_2 /mg KOİ çalışma şartlarında yapılmıştır. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre; toplam analjezik ve antibiyotikler 22,9 ve 40.6 $\mu g/L$ olarak belirlenmiştir. 1,5 mg O_3 /mg KOİ çalışma şartlarında tespit edilen tüm ilaçlar ve metabolitlerinin tamamen giderildiği tespit edilmiştir. Sülfametoksazol en düşük ozon dozunda (0,05 mg O_3 /mg KOİ) parçalanırken, siprofloksasin ve 2-hidroksi ibuprofen stokiometrik olmayan ozon dozlarına nispeten direnç göstermiş ve giderim verimleri sırasıyla 0,5 mg O_3 /mg KOİ'de %77 ve %37 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre düşük ozon dozunda (0,5 mg O_3 /mg KOİ) karbamazepin %99,7 giderilirken, kafein için benzer giderim verimlilikleri daha yüksek ozon dozlarında (1,5 mg O_3 /mg KOİ) elde edilmiştir. Perokson prosesinde ise karbamazepin giderim verimliliği nispeten artış gösterse de (%20), kafein giderimi için benzer olumlu sonuç gözlemlenmemiştir. Her iki proses için mg KOİ başına oksijen oranları dikkate alındığında, ozonlama prosesinin belirlenen ilaçların gideriminde daha etkili bir proses olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, yalnız ozonlama uygulamasında 1,5 mg O_3 /mg KOİ oranında %48 KOİ giderimi sağlanmıştır. Bu hususta, hastane atık sularının ön oksidasyonunun hem KOİ hem ilaç yüklerinin atık su arıtma tesislerinde arıtma süreçlerine girmeden önemli seviyelerde azaltılabileceği gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Farmasötik aktif bileşikler, hastane atık suyu, ileri oksidasyon, O_3/H_2O_2 , O_3 .

ABSTRACT

MS THESIS

TREATMENT OF PHARMACEUTICAL ACTIVE COMPOUNDS IN HOSPITAL WASTEWATER BY OZONATION PROCESS

Mahammad MANSIMLI

**Konya Technical University
Institute of Graduate Studies
Department of Environmental Engineering**

Advisor: Asst. Prof. Dr. Havva ATEŞ

2024, 54 Pages

Jury

**Asst. Prof. Dr. Havva Ateş
Asst. Prof. Dr. Tuğçe Göver
Asst. Prof. Dr. Taylan Dolu**

Hospital wastewater contains many pollutants including heavy metals, toxic chemicals, pharmaceuticals and microorganisms. It is mostly discharged to the domestic wastewater infrastructure and treated together with domestic wastewater in urban wastewater treatment plants (WWTPs) around the world. However, since these WWTPs are usually built on the treatment of conventional pollutants, they are inadequate for the treatment of such resistant pollutants. Therefore, pharmaceutical active ingredients are a serious problem for the environment and human health. In this context, on-site pre-oxidation of hospital wastewater is an important step in reducing these concerns..

In this study, the presence of 15 pharmaceutical active compounds and 15 metabolites including psychiatric drugs, neurostimulants, analgesics and antibiotics in real hospital wastewater, and their fate were investigated by ozonation (O_3) and peroxon (O_3/H_2O_2) treatment processes.

The analysis of the selected pharmaceutical active compounds was performed by HPLC/MS-MS. The experiments were carried out in ozone doses between 0.05-5.0 mg O_3 /mg COD in the ozonation process, and 0.2, 0.5 mg and 1.0 mg H_2O_2 /mg COD in the peroxone process at constant ozone dose (0.1 mg O_3). According to the results of the study, total antibiotics and analgesics were determined as 22.9 and 40.6 $\mu\text{g/L}$, respectively. Detected all pharmaceutical active compounds and metabolites were completely removed at 1.5 mg O_3 /mg COD. Sulfamethoxazole was degraded at the lowest ozone dose (0.05 mg O_3 /mg COD), while ciprofloxacin and 2-hydroxy ibuprofen were relatively resistant to non-stoichiometric ozone doses. The removal efficiencies of ciprofloxacin and 2-hydroxy ibuprofen were 77% and 37% at 0.5 mg O_3 /mg COD, respectively. According to the results of the study, carbamazepine was removed at 99.7% at low ozone dose (0.5 mg O_3 /mg COD), while similar removal efficiencies for caffeine were obtained at higher ozone doses (1.5 mg O_3 /mg COD). For peroxon process, although carbamazepine removal efficiency increased relatively (20%), similar positive effect was not observed for caffeine. Considering the oxygen ratios per mg COD for both processes, the ozonation process was more effective process for the removal of the detected pharmaceutical active compounds. Furthermore, 48% COD removal was achieved at a rate of 1.5 mg O_3 /mg COD in ozonation alone. In this respect, it was observed that pre-oxidation of hospital wastewater can significantly reduce both COD and pharmaceutical loads without entering treatment processes in wastewater treatment plants.

Keywords: Pharmaceutical active compounds, hospital wastewater, advanced oxidation, O_3/H_2O_2 , O_3 .

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında ve tamamlanmasında akademik rehberliği ve teşvik edici yaklaşımıyla çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Havva ATEŞ’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, rehberliği ve desteğiyle her zaman yanımda olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Taylan DOLU’ya gönülden teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecimde, her koşulda manevi desteğini esirgemeyen ve desteğiyle zorlukları aşmamı sağlayan sevgili dostum Muhammed Isayev’e minnettarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, sevgileri, fedakarlıkları ve sonsuz destekleriyle bugüne gelmemi mümkün kılan canım aileme en derin şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca, tez çalışmamın yürütülmesine finansal katkıda bulunarak destek sağlayan Konya Teknik Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü’ne teşekkür ederim.

Mahammad MANSIMLI
KONYA-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Problem Tespiti ve Motivasyon	1
1.2. Tezin Amaç ve Kapsamı	2
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
2.1. Mikrokirleticiler	4
2.2. Farmasötik Aktif Bileşikler (PhACs)	5
2.3. Farmasötiklerin Kaynağı	6
2.3.1. Noktasal kirlilik kaynağı	7
2.3.2. Yayılı kirlilik kaynağı	9
2.4. Farmasötikler ve Çevre Üzerine Etkileri	10
2.5. İleri Oksidasyon Prosesleri	12
2.5.1. Ozonlama	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1. Hastane Atık suyu Numune Alımı	19
3.2. İlaç Etken Madde ve Klasik Parametre Analizleri	19
3.3. Ozonlama Prosesi	20
3.4. Kimyasallar ve Reaktifler	20
3.5. Deneysel Koşullar	26
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	27
4.1. Konvansiyonel Parametrelerin Ön Ozonlama Prosesi ile Giderimleri	27
4.2. İlaçların Ön Ozonlama Prosesi ile Giderimleri.....	31
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
5.1. Sonuçlar	39
5.2. Öneriler	40
KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

Kısaltmalar

AAT: Atık su arıtma tesisi
AZI: Azitromisin
BOİ: Biyokimyasal oksijen ihtiyacı
CAF: Kafein
CBZ: Karbamazepin
CBZ-diol: Karbamazepin-diol
2-Hidroksi CBZ: 2-Hidroksi karbamazepin
3-Hidroksi CBZ: 3-Hidroksi karbamazepin
CIP: Sipprofloksasin
CLA: Klaritromisin
CLI: Klindamisin
DCF: Diklofenak
4'-Hidroksi-DCF: 4'-Hidroksi-diklofenak
5-Hidroksi-DCF: 5-Hidroksi-diklofenak
ERY: Eritromisin
IBU: İbuprofen
1-Hidroksi-IBU: 1-Hidroksi-ibuprofen
2-Hidroksi-IBU: 2-Hidroksi-ibuprofen
İOP: İleri oksidasyon prosesleri
KOİ: Kimyasal oksijen ihtiyacı
LC-MS/MS: Sıvı kromatografi tandem kütle spektrometrisi
LOQ: Tayin sınırı
MET: Metronidazol
NAP: Naproksen
NCT: Nikotin
PAR: Parasetamol
PhAC: Farmasotik aktif bileşikler
PRM: Primidon
SMX: Sülfametoksazol
TOK: Toplam organik karbon
TMP: Trimetoprim

1. GİRİŞ

1.1. Problem Tespiti ve Motivasyon

Hastane atıksuları; teşhis süreçlerinde ortaya çıkan ağır metaller, toksik kimyasallar, hastane ve araştırma laboratuvarı atıkları ile hasta vücudundan metabolize edilmeden atılan farmasötikler ve mikroorganizmalar gibi çeşitli matrisleri içermektedir (Blanch ve diğ., 2003; Bhandari ve diğ., 2023). Dünya genelinde hastane atık suları genellikle evsel atık su altyapısına deşarj edilmekte ve kentsel atık su arıtma tesislerinde (AAT) birlikte arıtılmaktadır. Bu durum, PhAC'lerin hem çevre hem de insan sağlığı üzerinde oluşturduğu riskler nedeniyle giderek artan bir endişe kaynağı haline gelmektedir (Verlicchi ve diğ., 2010). Bu endişenin temel kaynağı, yalnızca mikrokirletici grubundaki farmasötiklerin çevrede birikiminin artması değil, aynı zamanda atık su ortamlarında bulunan mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesidir. Bu durum, öncelikle dünya genelinde yetkili otoriteler tarafından antibiyotik kullanımına yönelik kısıtlamaların getirilmesine yol açmıştır. Ayrıca, son yıllarda özellikle kentsel AAT'lerde biyolojik sistemlerin farmasötik maddeleri giderme potansiyeli üzerine çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. (Gracia-Lor ve diğ., 2012; Golovko ve diğ., 2014; Nieto-Juarez ve diğ., 2021; Nas ve diğ., 2021; Dolu ve diğ., 2023; Dolu ve diğ., 2024).

İlaç etken maddelerin neden olduğu kirliliğin önemli bir kısmı hastane atık sularından kaynaklanmaktadır. Öte yandan, AAT'lerde yapılan çalışmalarda bazı antibiyotikler için antibiyotik yükü oldukça yüksektir ve bu antibiyotikler AAT çıkış sularında sucul organizmalar için risk oluşturabilecek seviyelerde kalabilmektedir (Aydın ve diğ., 2019). Konvansiyonel AAT'lerde antibiyotik giderim verimlerinin kış ve yaz aylarında farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu doğrultuda, bu kirleticilerin gideriminde suyun karakterizasyonunun yanı sıra sıcaklığının da önemli olduğu ifade edilebilir. Örneğin, Aydın ve diğerleri (2019) kentsel bir AAT'de kış ve yaz ayları için toplam antibiyotik giderim oranlarını %38 ve %76 olarak belirlemiştir. Bu sonuç, kentsel AAT'de hem antimikrobiyal mikroorganizmaları hem de antimikrobiyal madde yüklerini azaltmak için hastane atık sularının ön arıtımının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Hastane atık sularının yerinde arıtımına yönelik olarak, başta Avrupa ülkeleri olmak üzere, çeşitli ülkelerde pilot ve tam ölçekli çalışmalar gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmalarda, doğal bazlı arıtma prosesleri, aktif çamur prosesleri (Azar ve diğ., 2010;

Yuan ve diğ., 2013), membran biyoreaktörler (Casas ve diğ., 2015; Ooi ve diğ., 2018), çeşitli filtrasyon prosesleri (Ajo ve diğ., 2018), kimyasal arıtma (Lien ve diğ., 2016) ve üçüncül arıtmayı da içeren kombine sistemler (Chitnis ve diğ., 2004; Kosma ve diğ., 2010; Kovalova ve diğ., 2013) kullanılarak hastane atık sularının arıtılabilirliği incelenmiştir. Bazı pilot ve tam ölçekli arıtma tesislerinde, arıtma sürecinin son aşaması olarak ozonlama, klorlama ve UV ile dezenfeksiyon işlemleri kullanılmaktadır. Farmasötik bileşiklerin gideriminde ozonlama prosesi, UV ve klorlamaya kıyasla daha etkili olmasına rağmen, ozonun ortamda bulunan diğer organik maddelerle de reaksiyona girmesi nedeniyle, ilaç etken maddelerinin gideriminde benzer üstünlükler ancak yüksek temas sürelerinde elde edilebilmektedir (Zheng ve diğ., 2017).

Ozon, yüksek reaktifliği ile bilinir, ancak sudaki düşük çözünürlüğü nedeniyle arıtma süreçlerindeki etkinliği uzun reaksiyon sürelerine bağlıdır. Bu nedenle, ozonlama prosesinde istenen arıtma verimliliğine ulaşmak için temas süresinin artırılması gerekmektedir. Uzun reaksiyon süreleri, ozonun farmasötik bileşikler ve diğer organik kirleticiler ile etkili bir şekilde reaksiyona girmesini sağlayarak, su kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir. Bu durum, ozonlama süresinin optimize edilmesi gereken kritik parametrelerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır (Langlais, 1991). Son yıllarda öne çıkan perokson prosesi, ozonun çözünürlüğünü artıran hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanımı ile dikkat çekmektedir. Hidrojen peroksit, ozonun çözünürlüğünü artırarak, uzun süre ortamda varlığını sürdürebilen hidroksil radikallerinin oluşumunu sağlar. Bu sayede, perokson prosesi refrakter kirleticilerin daha etkin bir şekilde giderilmesine olanak tanıyabilmektedir. Perokson prosesinin bu avantajı, özellikle farmasötik bileşikler gibi konvansiyonel arıtma yöntemlerine direnç gösteren kirleticilerin gideriminde önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, bu prosesin uygulanması, arıtma tesislerinde hem işlem verimliliğini artırmakta hem de su kalitesini iyileştirmektedir (Hörsh ve diğ., 2003; Kataki ve diğ., 2021).

1.2. Tezin Amaç ve Kapsamı

Bu tezin amacı; hastane atık sularındaki farmasötik maddelerin ön arıtım olarak kullanılan ozonlama ve perokson prosesleri ile arıtılabilirliğini araştırmaktır. Bu kapsamda bir hastanenin kanalizasyon bağlantısından alınan gerçek atık suda arıtma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Seçilen 30 (15 analit ve 15 metabolit) ilaç etken maddenin

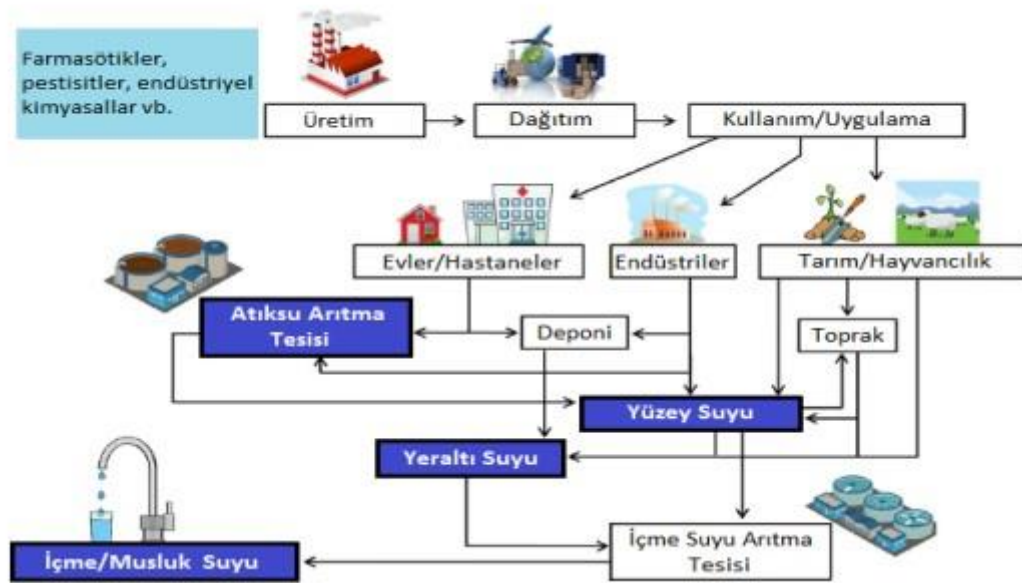
hastane atık suyundaki varlığı ve farklı ozon ve oksidan dozlarındaki giderimleri araştırılmıştır.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Mikrokirleticiler

Mikrokirleticiler, sularda ve atık sularda mikrogram ve daha düşük konsantrasyonlarda bulunan ancak bu konsantrasyonlarda bile insan ve çevre üzerine olumsuz etkileri olduğu belirlenmiş maddelerdir. Mikrokirleticiler; organik ve inorganik yapıdaki kirleticilerdir (Sanderson ve diğ., 2003). Mikrokirleticiler ilaçlar, endokrin bozucu bileşikler, steroidler ve hormonlar, kokular, kişisel bakım ürünlerinin bileşenleri, güneş koruyucu maddeler, böcek kovucular, pestisitler, poliaromatik hidrokarbonlar, antiseptikler, yüzey aktif maddeler, alev geciktiriciler ve endüstriyel katkı maddeleri gibi insan sağlığına ve çevreye zarar veren çeşitli kimyasal maddelerden oluşmaktadır. Bu maddeler endüstriyel, tarımsal, askeri, ticari ve evsel faaliyetlerden kaynaklanan atıkların bileşenlerinde bulunmaktadır ve pek çok çevresel ortamda tespit edilmeleri sebebiyle çevre biliminin karşılaştığı en önemli sorunlardan biridir. Mikrokirleticiler, yüksek toksisiteye sahip olmalarının yanı sıra düşük biyolojik bozunabilirlikleri ve konvansiyonel biyolojik arıtma yöntemlerine karşı dirençleri ile dikkat çekmektedir. Bu kirleticiler, AAT'ler, tarımsal yüzey akışlar ve endüstriyel atıklar yoluyla doğrudan su kaynaklarına ulaşabilmektedir (Şekil 2.1) (Trapido ve diğ., 2014).



Şekil 2.1. Mikrokirleticilerin çevresel ortamda dağılımı (Barbosa ve diğ., 2016)

2.2. Farmasötik Aktif Bileşikler (PhACs)

Farmasötik aktif bileşikler (PhAC), insan ve hayvan sağlığını korumada ve iyileştirmede kritik bir rol oynar. Bu bileşikler, enfeksiyonların ve hastalıkların önlenmesi, teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi amacıyla kullanılır. PhAC'in geniş kullanım alanı, antibiyotikler, analjezikler, antienflamatuvarlar, antidepresanlar ve hormonlar gibi çeşitli ilaç sınıflarını kapsar. Bu bileşiklerin etkinliği, farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerine dayanır ve bunlar, hedef organlarda belirli biyokimyasal süreçleri modüle ederek etkilerini gösterirler (Daughton ve Ternes, 1999; Peng ve diğ., 2020; Royano ve diğ., 2023). 2017 yılında reçeteli ilaçlara toplam 1135 milyar ABD doları harcandığı tespit edilmiştir ki, bu maliyetin günümüzde daha çok olduğu tahmin edilmektedir (Couto ve diğ., 2019). Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık standartlarındaki iyileşmeler ve yaşılanan nüfusla birlikte, farmasötik aktif bileşiklerin tüketiminin gelecek yıllarda artacağı öngörülmektedir (Verlicchi ve diğ., 2012). Yalnızca 2013 yılında, 100'den fazla yeni formülasyon veya kimyasal madde, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından klinik kullanım için onaylanmıştır (Peake ve diğ., 2015).

İlaçların ağız yoluyla alınmasının ardından, bazı farmasötik bileşikler vücutta metabolize edilirken, diğerleri atılmadan önce bozulmadan kalır. Hem bu farmasötikler hem de onların metabolitleri atıksuya karışır ve kentsel atıksu arıtma tesislerine ulaşır. Ancak, mevcut atıksu arıtma süreçleri birçok farmasötik bileşiğin tamamen giderilmesinde yetersiz kalmaktadır. Sonuç olarak, bu bileşiklerin bir kısmı arıtılmış su ile birlikte doğal su kaynaklarına ulaşmaktadır. PhAC'ların çevresel ortamlara salınımı yalnızca evsel atıksu ile sınırlı değildir. Bu bileşikler ayrıca su ürünleri yetiştiriciliğinde ve hayvan yemlerinde kullanıldıktan sonra doğrudan çevreye bırakılmaktadır. Bu durum, sucul ekosistemlerde ve toprakta farmasötik bileşiklerin birikmesine ve potansiyel olarak zararlı etkiler yaratmasına neden olmaktadır (Ternes ve diğ., 1999; Nas ve diğ., 2021). Bu nedenle, PhAC'ler, çevrede eser seviyelerde tespit edildikleri ve etkileri çoğunlukla bilinmediği için son yıllarda artan bir endişe kaynağı haline gelen bileşikler olarak kabul edilmektedir (McEneff ve diğ., 2015). Örnek olarak, antibiyotikler organizmalarda ekolojik zarara neden olma ve bakteri popülasyonlarında antibiyotik direnç genlerini (ARG'ler) oluşturma potansiyeline sahip olabilir (Kümmerer, 2004).

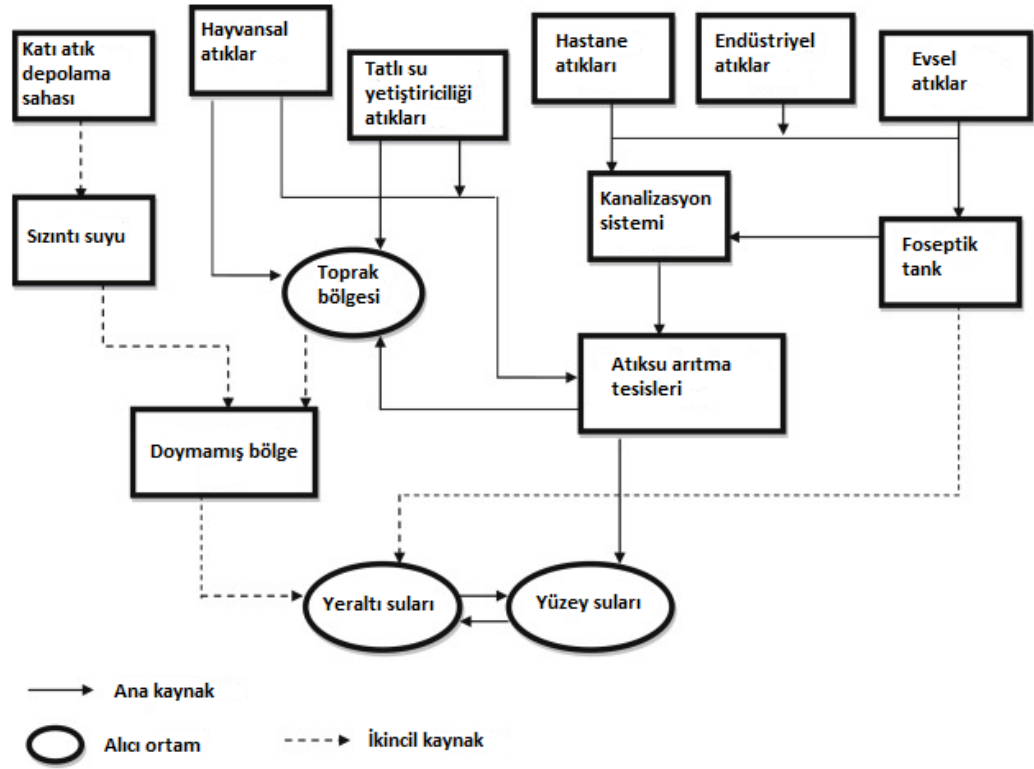
2.3. Farmasötiklerin Kaynağı

Sucul ortamlardaki PhAC'lerin en yüksek konsantrasyonları, genellikle evsel, endüstriyel ve hastane atık sularının doğrudan etkilediği bölgelerde tespit edilmektedir. Bu tür atık sular, çeşitli ilaç kalıntılarını ve metabolitlerini içerir ve bu bileşiklerin su kaynaklarına karışmasına neden olur. Evsel atık sular, özellikle yaygın olarak kullanılan ilaçların kalıntılarını içerirken, endüstriyel atık sular, farmasötik üretim süreçlerinden kaynaklanan daha yüksek ve çeşitli PhAC konsantrasyonlarına sahip olabilir. Hastane atık suları ise, özellikle antibiyotikler, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve diğer tedaviye yönelik spesifik farmasötikleri yüksek konsantrasyonlarda içerebilir (López-Serna ve diğ., 2011).

Çevrede mevcut olan farmasötiklerin kaynağı, genellikle noktasal ve yayılı kirlilik olarak iki ana kategoriye ayrılır. Noktasal kirlilik, genellikle belirli bir noktadan yayılan ve belli bir kaynağa dayanan kirlilik türüdür. Bu tür kirlilik, matematiksel modeller ve belirli kaynakların tanımlanmasıyla genellikle kolayca hesaplanabilir. Öte yandan, yayılı kirlilik kavramı, daha geniş coğrafi alanlara yayılan ve tek bir kaynaktan değil, birden çok kaynaktan gelen kirlilik türünü ifade eder. Yayılı kirlilik, belirli bir kaynağa veya noktaya bağlı olmaksızın geniş bir bölgeyi etkileyebilir ve bu nedenle coğrafi ölçekte tanımlanması daha zordur. Yayılı kirlilik genellikle tarımsal faaliyetler, kentsel alanlardan sızan sular ve yol drenajı gibi sürekli ve yaygın etkilere sahip kirlilik kaynaklarıyla ilişkilendirilir. Bu tür kirlilik, belirli bir noktadan değil, genellikle su sistemlerinin doğal akışıyla taşınır ve yayılır (Lapworth ve diğ., 2012).

Noktasal kaynaklı kirlilik, çevresel etkileri açısından genellikle yayılı kirlilikten farklı bir dinamik sergiler. Yayılı kirlilik ile genellikle daha düşük çevresel yüke sahip olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, yayılı kirliliğin çevresel etkilerinin, noktasal kaynaklara kıyasla daha az belirgin olabileceğini ortaya koymaktadır (Murray ve diğ., 2010).

Şekil 2.2'de, farmasötiklerin kaynaklardan alıcı ortamlara taşınımı verilmiştir. Farmasötik aktif bileşiklerin çöp sahası, hayvan atıkları, tatlı su balıkçılığı atıkları, hastane atıkları, endüstriyel atıklar ve evsel atıklar olmak üzere altı ana kaynağı bulunmaktadır (Heberer., 2002; Eggen ve diğ., 2010; Pal ve diğ., 2010; Lapworth ve diğ., 2012). Farmasötiklerin doğal çevrede alıcı ortamları ise toprak bölgesi, yeraltı suyu ve yüzeysel sular olmak üzere üç ana gruba ayrılmaktadır.



Şekil 2.2. Farmasötiklerin çevrede neden olduğu kirliliğin potansiyel kaynak ve yolları (Dolu, 2021)

2.3.1. Noktasal kirlilik kaynağı

Farmasotik aktif bileşik içeren atıksular çeşitli sektörler ve faaliyetlerden kaynaklanmaktadır, bunlar arasında hastaneler, su ürünleri yetiştiriciliği, endüstriyel tesisler ve evler yer almaktadır (Şekil 2.2). Bu farklı kaynaklar, atık sularda çeşitli bileşenlerin varlığına ve kirlilik düzeylerinin farklılığına neden olmaktadır. Örneğin, hastanelerden gelen atık sular, tıbbi atıkların ve kimyasal bileşenlerin varlığı nedeniyle özellikle dikkate değerdir. Atık suların büyük bir kısmı kanalizasyon sistemi aracılığıyla evsel atıksu arıtma tesislerine deşarj edilmekte, bir kısmı ise bir kısmı ise direkt deşarj ile çevreye salınmaktadır (Daughton ve Ternes., 1999).

Farmasötiklerin sucul çevrelere geçişindeki temel etkenlerden biri, insan metabolizmasından tam olarak ayrışamayan farmasötik bileşenlerin atılımıyla ilişkilidir. Bu durum, farmasötik maddelerin vücuttan atılma süreçlerindeki karmaşıklığı ve etkileşimleriyle ilişkilendirilmektedir. İnsan vücudu tarafından alınan farmasötiklerin bir

kısmı, metabolize edilmeden veya tam olarak parçalanmadan vücuttan dışkı yoluyla atılır. Bu atıklar, genellikle kanalizasyon sistemleri aracılığıyla atık su arıtma tesislerine taşınır (Kümmerer, 2009). Evsel atıkların arıtılması sürecinde kentsel AAT'ler, ilaç etken maddelerinin sucul ortama yayılmasının temel kaynağı olarak tanımlanmıştır (Ternes, 1998).

Evlerden gelen atıkların yanı sıra, hastaneler ve endüstriyel tesisler gibi kurumlar da çevresel kirliliğin önemli kaynakları arasında yer almaktadır. Bu kurumlar, genellikle ihmal edilen ancak çevresel etkileri büyük olan atık su ve atık malzemelerin yayılmasına katkıda bulunmaktadır (Kümmerer, 2009). Özellikle hastane atık suları, çeşitli farmasötik ilaçlar ve kimyasal maddelerin yoğun olarak bulunduğu bir kaynaktır. Bu atık sular, hastane faaliyetleri sırasında kullanılan ilaçların ve tıbbi malzemelerin atılmasıyla kirlenir. Bu, çevredeki su sistemlerine ve yeraltı su tabakalarına zararlı maddelerin sızmasına neden olabilir. Araştırmalarda, hastane atık sularında antiepileptikler ve antienflamatuarlar da dahil olmak üzere 16 kadar ilaç tespit edilmiştir (Gómez ve diğ., 2006). Bazı çalışmalar, kanalizasyon arıtma tesislerinin çıkış suyunda ve giriş suyunda farmasötiklerin akıbetini araştırmış ve kentsel AAT'lerde farmasötiklerin gideriminin yetersiz olduğunu rapor etmiştir (Vieno ve diğ., 2007; Snyder, 2008; Bueno ve diğ., 2012). Örneğin, Gao ve diğ. (2012) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, bazı antibiyotikler arıtma tesisleri tarafından tamamen giderilememiş ve ortalama giderim verimi %34 ila %72 arasında değişmiştir. Sucul ortamın yanı sıra, toprak bölgesi de atık su deşarjından olumsuz etkilenen bir diğer ortamdır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar, atık suyun sulama için kullanılmasının özellikle Çin ve Tunus gibi gelişmekte olan ülkelerde sulanan topraklarda bazı ilaçların ve diğer kirleticilerin varlığına yol açtığını ortaya koymuştur (Wu ve diğ., 2010; Gibson ve diğ., 2010; Chen ve diğ., 2011; Fenet, 2012; Durán-Álvarez ve diğ., 2012).

Kanalizasyon alt yapısı bulunmayan bölgelerde atık suların arıtılması için kullanılan fosseptik tankları da su ortamına ve toprağa karışan PhAC'lerin en önemli kaynaklarından biridir. Godfrey ve diğerleri (2007) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, bir septik sistemde 22 farklı ilaç türü incelenmiştir ve bunlardan 18'i tespit limitinin üzerindedir ve en yaygın olarak tespit edileni kafeindir. Yapılan çalışmalar da ABD'deki septik sistemin ibuprofen, parasetamol, salisilik asit ve triklosan gibi benzer türde farmasötikler içerdiğini ortaya koymuştur (Carrara ve diğ., 2007; Godfrey ve diğ., 2007; Conn ve diğ., 2010). Yeraltı suyu tablalarının sığ olduğu ve akiferlerin yüksek

geçirgenliğe sahip olduğu yerlerde septik tanklar yeraltı suyu kaynağı kirliliği için büyük bir tehlikedir (Lapworth ve diğ., 2012).

Evsel atık depolama sahaları, içerdikleri çeşitli bileşikler ve maddeler nedeniyle genellikle geniş kapsamlı çevresel etkilere sahiptir (Eggen ve diğ., 2010). Düzenli depolama sahaları, çevre sağlığını ciddi şekilde tehdit edebilecek potansiyel riskler barındırabilir. Bu sahaların içeriği, çeşitli atıkların bir araya gelmesiyle oluşur ve içerdikleri katkı maddeleri, çevresel sistemlere zarar verebilecek özelliklere sahip olabilir. Özellikle, düzenli depolama sahalarındaki çöp yığınlarının içinde bulunan organik maddeler, ağır metaller ve benzeri kirleticileri çöpün yapısındaki su ile ya da depolama sahasına giren yağmur suları ile zamanla çözünerek çöp sızıntı suyuna geçmektedir. Bu nedenle, sızıntı suyu, çevredeki toprak ve su kaynaklarına zarar verebilecek çözünmüş kirleticileri içerebilmektedir (Li ve diğ., 2009). Buszka ve diğerlerinin (2009) yaptığı araştırmada, düzenli depolama sahalarında yer alan gözlem kuyularında yapılan analizler sonucunda yeraltı suyunda hormonlar, ilaçlar ve yangın geciktiriciler gibi çeşitli kirleticilerin varlığı tespit edilmiştir. Bulgular, özellikle düzenli depolama sahalarının alt bölgelerinde, sızıntı suyunun çevredeki su kaynaklarını kirlletme riskini göstermektedir. Bu durum atık yönetimi ve çevresel koruma stratejileri açısından önemli bir yol göstericidir. Barnes ve diğerlerinin (2004) ABD’de gerçekleştirdiği bir araştırmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Araştırma, düzenli depolama sahalarına yakın kuyularda yüksek konsantrasyonlarda ilaçların bulunduğunu ve bu ilaçların yeraltı sularında kalıcılığını sürdürdüğünü göstermektedir. Barnes ve diğerlerinin (2004) çalışmadan elde ettiği bulgular, düzenli depolama sahalarının yeraltı suyu kalitesi üzerindeki potansiyel negatif etkilerini vurgulamaktadır. Bu durum, atık suyun toprak ve yeraltı su tabakalarına nüfuz etmesiyle ortaya çıkan kirlilik olaylarının yaygınlığını ve ciddiyetini gözler önüne sermektedir.

2.3.2. Yayılı kirlilik kaynağı

Arıtma çamurunun arazi yüzeyine uygulanması, farmasötiklerin toprağa ve tatlı su kaynaklarına ulaşmasının en önemli kaynağıdır (Lapworth ve diğ., 2012; Harrison ve diğ., 2006). Biyokatı olarak adlandırılan arıtma çamuru, atık suların arıtılması sonucu ortaya çıkan kalıntıdır. Son zamanlarda Amerika’da toprak iyileştirici olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, örneğin tahmini olarak 8×10^6 kuru ton çamur üretilmekte ve bunların %50’si toprak kalitesini artırabilecek besin maddeleri ve organik madde içerdiği

için araziye uygulanmaktadır (Kinney, 2008). Ancak, bazı kirleticiler atıksu arıtma tesisleri tarafından tam olarak giderilmemektedir. Kinney ve diğerleri (2008) tarafından yapılan çalışmaya göre, biyokatıda bulunan en yüksek farmasötik konsantrasyonu tiabendazoldür (yaklaşık 5000 µg/kg). Kafein ve karbamazepin gibi diğer farmasötik türleri de biyokatıda bulunmaktadır. Ayrıca, biyokatıdaki yüksek farmasötik konsantrasyonu ve iki tür halojenli hidrokarbonun yüksek çözünürlüğü nedeniyle, biyokatı toprak iyileştirici olarak uygulandığında potansiyel yeraltı suyu kirliliğine yol açtığı belirlenmiştir (Lapworth ve diğ., 2012).

Akiferlerin yapay olarak beslenmesi, özellikle de ABD ve Avustralya gibi tatlı suyun yeraltı suyundan sağlandığı ülkelerde, tatlı su kaynaklarını artırabileceği için daha önemli hale gelmiştir (Díaz-Cruz ve Barceló, 2008). Akiferlerin yapay olarak yeniden beslenmesi süreci doğal yeraltı suyu oluşum sürecine benzerdir. Yapay besleme için su genellikle göl, nehir veya diğer yüzey sularından alınmaktadır (Kuster ve diğ., 2010). Ancak toprak ve yeraltındaki kısa devrelerin oluşumu doğal zayıflama mekanizmaları nedeniyle yeraltı suyunun uzun vadede potansiyel kirlenmesine neden olabilir (Lapworth ve diğ., 2012).

2.4. Farmasötikler ve Çevre Üzerine Etkileri

PhAC'lerin alıcı ortama salınması çevre kirliliğine ve ekosistemlerdeki biyolojik denge bozulmalarına neden olabilir. Özellikle, bu bileşiklerin sucul organizmalar üzerindeki akut ve kronik etkilerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Bu araştırmalar, çevresel etkileri anlamak ve koruma önlemleri geliştirmek için önemli bir adım olabilir. Antibiyotikler, mikroorganizmaların çoğalmasını ve büyümesini engelleyen veya zayıflatan kimyasal bileşiklerdir ve tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, antibiyotiklerin su sistemlerine salınması, mikroorganizmalar arasında direnç oluşturabilir ve çevresel mikrobiyal ekosistemler üzerinde ciddi etkilere neden olabilir. Bu bağlamda, antibiyotik direncinin çevresel etkilerinin daha iyi anlaşılması ve etkin bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir (Bilal ve diğ., 2020).

Uygulanan farmasötik aktif bileşik dozlarının %95'i kadarı idrar veya dışkı ile değişmeden atılabilir ve evsel atık suya deşarj edilebilir. Tedavide kullanıldıktan ve atıldıktan sonra, farmasötikler ham atık suya geçer. Atık su arıtımı yetersiz olduğunda veya hiç olmadığında, bu kalıntılar nehirlere, akarsulara ve göllere boşaltılır. AAT'lerde farmasötiklerin giderim oranları, bileşiklerin kimyasal özellikleri, arıtma süreci, aktif

çamurun yaşı ve ilgili çevresel koşullar (örn. sıcaklık ve ışık yoğunluğu) ve atık suların biyokimyasal özellikleri gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Arıtılmış atık suda su kirliliğine neden olan çok sayıda farmasötik bileşik tespit edilmiştir.

Farmasötik bileşikler çevreye ulaştığında, akıbetlerini birkaç süreç belirler: bozunma ve dönüşüm, adsorpsiyon ve yeraltı suyuna doğru akış veya bitki alımı. Bu süreçler, farmasötik maddelerin kimyasal-fiziksel özelliklerine; molekülün yüküne (pKa-pH bazlı asit ayrışma sabitine bağlı olarak), oktanol/su katsayısına (K_{ow}) ve toprak özelliklerine bağlıdır.

Reçete yazımı, toksisite ve çevredeki varlıkları göz önüne alındığında, antibiyotikler, hormonlar, steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, β -blokerler, kan lipid düzenleyicileri, antiepileptikler, analjezikler, anti-enflamatuarlar ve antidepresanlar en çok çalışılan ilaç gruplarıdır. Geçtiğimiz yıllarda bazı ülkelerin atık sularında ve doğal su kütlelerinde çok çeşitli farmasötikler tespit edilmiştir. İopromid (kontrast madde), primidon (anti-epileptik), bezafibrat (lipid düzenleyici), metoprolol (β -bloker), venlafaksin (anti-depresan), karbamazepin (anti-epileptik), diklofenak (anti-inflamatuar) ve sülfametaksazol (antibiyotik) atık sularda, ikincil atık sularda, yeraltı sularında ve yüzey sularında çeşitli konsantrasyonlarda ölçülmüştür (Miarov ve diğ., 2020).

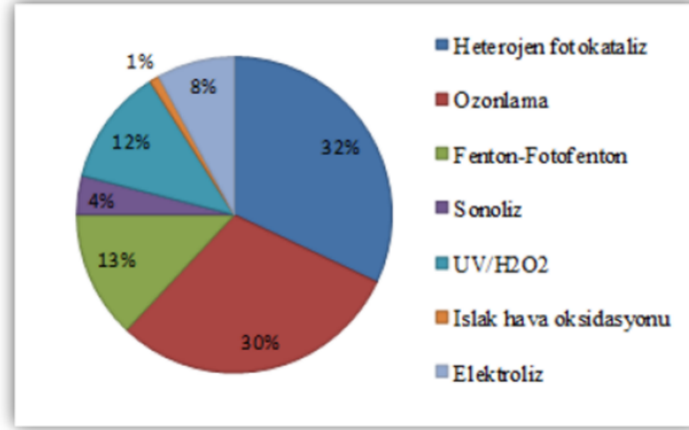
Suda yaşayan organizmalarda antihistaminiklerin olumsuz etkilerini değerlendiren çalışmalar toprak bakterileri, solucanlar, balıklar, omurgasızlar, biyofilm ve daha birçok ortamı test etmiş ve çeşitli olumsuz etkileri doğrulamıştır (Kristofco ve diğ., 2016; Kristofco ve Brooks., 2017). Antikanser ilaçlardan kaynaklanan kalıntılar, doğrudan veya dolaylı olarak DNA'nın yapısına ve işlevlerine müdahale etmekte, bu da maruz kalan organizmaların hedef olmayan hücrelerini ve dokularını da etkilemektedir (Heath ve diğ., 2016). Çeşitli çalışmalar, psikiyatrik ilaçların çok düşük konsantrasyonlarda fizyolojik sistemleri etkileyebileceğini göstermektedir. Van Der Ven ve diğ. (2006) tetrasiklik bir antidepresan olan mianserin α -östrojenik aktiviteye sahip olduğunu ve zebra balığında endokrin bozulmasına yol açtığını göstermiştir. Fluoksetin, diazepam, prozac, sertralin, paroksetin ve diğer farmakolojik olarak aktif bileşikler üzerine yapılan bir dizi başka çalışma, antidepresanların ve anksiyolitiklerin sucul matrislerdeki canlı organizmalar üzerinde önemli olumsuz etkilerini açıkça göstermiştir (Silva ve diğ., 2017).

Küresel olarak kullanılan ilaçların sayısını değerlendirmek zordur. Bununla birlikte, Rand-Weaver genel kullanımda 3000'den fazla beşerî ilaç olduğunu bildirmiştir (Rand-Weaver ve diğ., 2013). Boxall ve diğ. (2012) dünya çapında tıbbi ve veterinerlik

amaçlı 4000'den fazla farmasötik ürünün mevcut olduğunu ve bunun sonucunda yıllık üretimin 100.000 ton farmakolojik olarak aktif bileşiği aştığını bildirmiştir (Boxall ve diğ., 2012). Dahası, ilaç tüketimi artmaya devam etmektedir. İlaç tüketimindeki artış, yaşlanmaya bağlı ve kronik hastalıkları tedavi etmek için artan ilaç talebine ve klinik uygulamalardaki değişikliklere bağlanabilir (Miarov ve diğ., 2020). Artan dünya nüfusu, sağlık sektörüne yapılan yatırımların artması, araştırmalardaki ilerlemeler, küresel pazarın ulaşılabilirliği ve yaşlanan toplumlar, geçtiğimiz on yıllar boyunca ilaç talebinde önemli artışlara katkıda bulunmuştur (Van Boeckel ve diğ., 2014). Dahası, her yıl yeni ilaçlar geliştirilmekte ve üretilmektedir. Örneğin, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında toplam 43 yeni aktif madde piyasaya sürülmüştür (Miarov ve diğ., 2020).

2.5. İleri Oksidasyon Prosesleri

İleri oksidasyon prosesleri (İOP) genellikle tehlikeli, dirençli ve biyolojik olarak parçalanamayan organik kirleticilerin bozunması için en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu süreçlerin temeli, çözeltilerde hidroksil radikallerinin üretilmesidir. Tipik İOP'ler arasında laboratuvar, pilot ve tam ölçekli çalışmalarda gelişmiş bir AAT teknolojisi olarak kullanılan ozonlama yer almaktadır. Yapılan çalışmalar ozonlamanın birçok PhAC'nin önemli ölçüde giderilmesini sağlayabildiğini ve kentsel AAT çıkış sularının kalitesini iyileştirmek için yararlı bir arıtma işlemi olabileceğini göstermiştir. Ozonun UV radyasyonu veya katalizör ile birlikte kullanılması hidroksil radikaline dönüşümünü hızlandırarak mikrokirletici madde dönüşümü için gereken reaksiyon süresini azaltabildiği tespit edilmiştir. Ayrıca, ozonlamanın hem kirletici konsantrasyonunu hem de suda yaşayan organizmalar üzerindeki toksik etkileri azalttığı bilinmektedir (Souza ve diğ., 2018). İleri oksidasyon yöntemlerinin, biyolojik arıtma süreçlerinden önce veya sonra uygulanması, mineralizasyonun ve biyolojik parçalanabilirliğin artırılması yoluyla sulardaki ilaç kalıntılarının önemli ölçüde azaltılmasını mümkün kılmaktadır. Atık sulardan farmasötik giderimi için kullanılan İOP'ler ile %90'nın üzerinde giderim verimi elde edilebilmektedir (Şekil 2.3) (Klavarioti ve diğ., 2009). Çizelge 2.1'de oksidanlara ait oksidasyon potansiyel değerleri sunulmuştur. Buna göre ozonlamanın oldukça reaktif olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, Şekil 2.3'te de görüldüğü üzere, ozonlama prosesi, diğer sistemlere kolay entegrasyonu ve kimyasal çamur oluşumuna neden olmaması gibi özellikleriyle en sık tercih edilen İOP'lerden biridir.



Şekil 2.3. Literatürde bulunan farklı İOP ile yapılan çalışmaların dağılımları (Klavarioti ve diğ., 2009)

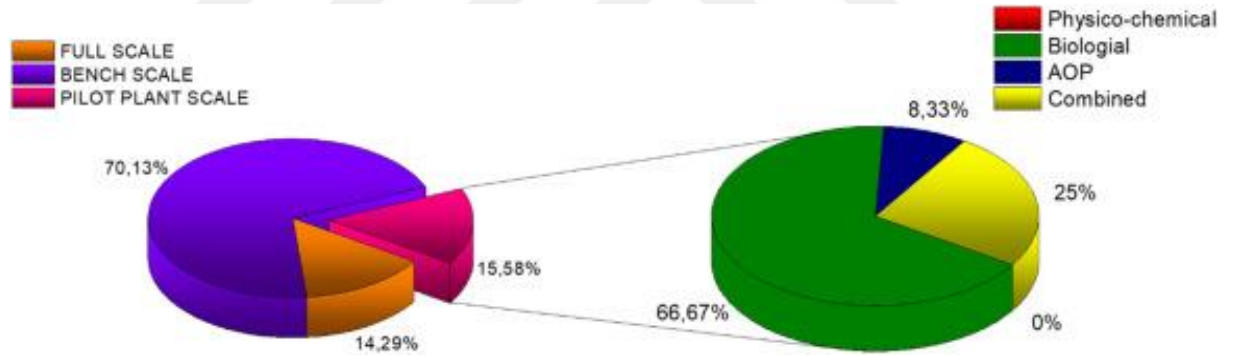
Çizelge 2.1. Farklı oksidanların reaktivliği (Pera-Titus ve diğ., 2004)

Oksidan	Oksidasyon potansiyeli (volt)
Flor	3.03
Hidroksil radikali	2.80
Atomik oksijen	2.42
Ozon	2.07
Hidrojen peroksit	1.77
Hipokloröz asit	1.49
Klor	1.36
Brom	1.09

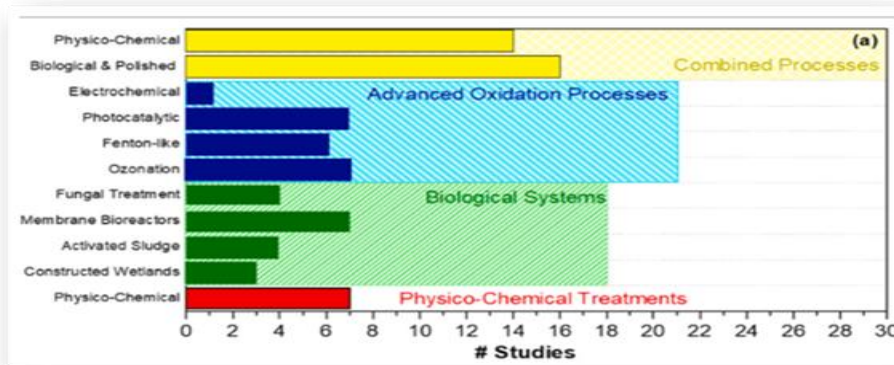
2.5.1. Ozonlama

Güçlü oksidanlardan biri olan ozon, birçok organik madde ile reaksiyona girebilir. Bu özelliği nedeniyle genel olarak su ve atık su arıtma süreçlerinde dezenfektan olarak kullanımı çok tercih edilmektedir. Ozonlama sırasında mikrokirleticiler, doğrudan ozon molekülleri veya ozonun ayrışması zamanı oluşan hidroksil radikallerinin aracılığıyla oksitlenir. Ozon molekülleri belirli fonksiyonel gruplarla seçici olarak reaksiyona girerken, hidroksil radikalleri ile gerçekleşen oksidasyon seçici değildir (Huber ve diğ., 2003). Ozonlamanın en belirgin avantajlarından biri ön arıtım aşamasında uygulandığında ilaçların biyolojik parçalanabilirliğini iyileştirmesidir (Coelho ve diğ., 2009). 2022 yılında yapılan bir derleme çalışmasına göre hastane atık sularının büyük

oranda (%70) laboratuvar ölçeğinde, %15 oranlarında ise tam ve pilot ölçekli tesislerde arıtmalarının gerçekleştiği belirtilmektedir. Bu bağlamda laboratuvar ölçeğinde yapılan çalışmaların önemli bir kısmının biyolojik arıtmayla gerçekleştirildiği ancak %10 kadarının İOP'ler ile yapıldığı bildirilmiştir (Şekil 2.4). Diğer taraftan Şekil 2.5'te İOP'ler ile birlikte çeşitli prosesler ile hastane atık sularının arıtımı üzerine son 6 yılda yapılan çalışmaların sayısı sunulmuştur. Buna göre ozonlama prosesinin hastane atık sularında kullanımı ile ilgili çok kısıtlı çalışmanın bulunduğu belirtilmiştir (Pariente ve diğ., 2022). Yapılan çalışmalarda arıtma değişkeni olarak ozonlama dozu ve pH yanında UV ve hidrojen peroksit kullanımının yaygın olarak çalışmalarda yer verildiği görülmektedir. Yine ilaç grubundan antibiyotik türlerinin hastane atık sularında yüksek tespit sıklığı nedeniyle daha fazla çalışıldığı da görülmektedir. İlave, literatür incelendiğinde, İOP'ler ile gerçekleştirilen arıtmada verimi etkileyen başlıca faktörlerin farmasötik bileşiklerin konsantrasyonu, bozunma oranı, oksidasyon dozu, atık su kalitesi parametreleri ve işletme koşulları olduğu ifade edilebilir. Çizelge 2.2'de hastane atık suyunun ozonlama içeren prosesler ile arıtımı üzerine yapılan çalışmalar özetlenmiştir.



Şekil 2.4. 2014-2020 yılları arasında hastane atık sularının arıtımı ile ilgili çalışmaların ölçekleri (Pariente ve diğ., 2022)



Şekil 2.5. Hastane atık sularının arıtımı ile ilgili 2014-2020 yılları arasında yayınlanmış çalışma sayısı (Pariente vd., 2022)

Çizelge 2.2. Hastane atık suyunun ozonlama/ozonlama içeren kombine arıtma prosesleriyle farmasötiklerin giderimi üzerine yapılan çalışmalar

Ozon dozu	Çalışılan pH	Reaktör hacmi	Reaksiyon süresi	Numune özellikleri	İncelenen Farmasötikler	Çalışma sıcaklığı	Katalizör/ Kimyasal	Ölçüm Yöntemi	Giderim verimleri	Önemli bulgular	Kaynak
100 mg/L	pH: 3.70 ve 10.85	250 ml	120 dk	KOİ 450 mg/L	Amoksisilin, Siprofloksasin	Oda sıcaklığı: 20 ± 2°C	H ₂ O ₂	SPE-LC-MS/MS	Alkali koşullarda Amoksisilin %99, Siprofloksasin %96	Hem asidik hem de alkali koşulların (pH 3.70 ve pH 10.85) bozunma etkinliğini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, her iki antibiyotiğin konsantrasyonları pH 3.70'te pH 10.85'e göre daha yüksek kalmıştır ve Toplam Organik Karbonun (TOK) giderilmesi de pH 10.85'te pH 3.70'e göre daha etkili olmuştur.	Aleksic ve diğ.,2021
4 mgO ₃ /L	pH:3-9	500 ml	5 dk		Amoksisilin, Siprofloksasin, Asetaminofen	Oda sıcaklığı		LC-ESI-MS	pH 9'da: Amoksisilin %98, Siprofloksasin, %99, Asetaminofen %98.5	Ozon dozu 5 mg/L'ye yükseltildiğinde, giderim verimi Amoksisilin, Asetaminofen ve Siprofloksasin için sırasıyla %85, %66 ve %74 olarak belirlenmiştir. Reaksiyon süresi 5 dakikadan fazla olduğunda ve ozon dozu 4 mg/L'nin üzerine çıktığında radikallerin kendini süpürme etkisinden dolayı giderim verimi düşmüştür.	Anjali ve diğ.,2022
10 mg O ₃ /L	pH 7	2.5 L, 0.8 m çapında	10 dk	pH 7.8 KOİ 642: mg/L, Fosfor: 7 mgP/L	Siprofloksasin, Norfloksasin ve Ofloksasin	25 ± 1°C		SPE-UHPLC-MS/MS	Siprofloksasin ve Ofloksasin konsantrasyonu sırasıyla %66 ve %84 düşmüştür. Siklofosfamid hariç tüm hedef bileşikler %100 giderilmiştir.	Siprofloksasin, Norfloksasin ve Ofloksasin hastane atık suyunda örneklerinde büyük oranda tespit edilirken, artırılmış atık su örneklerinde sadece Siprofloksasin tespit edilebilmiştir. Bileşiklerin ölçülen konsantrasyonları İfosfamid hariç tüm deneylerde hafta boyunca azalmaktadır.	Rodrigues-Silva ve diğ., 2019
43.9 g/m ³		1 L ve 0,065 m çapında	10-20 dk	KOİ: 256 mg O ₃ /L pH: 8.89	İnotekan, İfosfamid, Siklofosfamid ve Kapesitabin	20 °C	H ₂ O ₂	SPE-LC-MS/MS			Ferre-Aracil ve diğ., 2016

Çizelge 2.2'nin devamı...

0.25,0.5,1 ve 1.5 g O ₃ /g COD	pH 7 ve 8.5	500 ml	30 dk	pH: 8.1-8.5	56 ilaç etken madde	Oda sıcaklığı: 22 ± 2°C	H ₂ O ₂	SPE-HPLC/MS/MS	≥0.5 O ₃ -COD, pH 7 ve 8.5 - %92-100 giderim	H ₂ O ₂ + O ₃ sırasında mikrokirletici giderim verimliliği pH 7 de arıtıma pozitif katkısı olmuştur ancak pH 8.5'te daha az giderime yol açmıştır. Hastane atık suyunda bulunan mikrokirleticilerin üçte ikisi (56'dan 38'i) fenoller, anilinler, aktif aromatikler, aminler ve tiyoeterler gibi ozon-reaktif bileşikler içeren bileşiklerdir ve düşük spesifik ozon dozlarında dahi etkili bir şekilde giderilebilir.	Lee ve diğ., 2014
8g O ₃ /saat	pH 5,6,11	1L	20 dk	pH: 8.2, KOİ: 18 mh/L	Ifosfamid, Siklofosfamid ve 5-Flourourasil	20 °C	H ₂ O ₂	SPE-LC/MS/MS	pH 11'de tam giderim sağlanmıştır	Ana bileşikler 20 dakika içerisinde tamamen uzaklaştırılmıştır. Ancak, atık suların TOK 120 dakika sonra bile tamamen giderilmemiş, 30 dakikada sadece %30 giderim ve 120 dakikada %73 giderim elde edilmiştir.	Lin ve diğ., 2015
1.57g O ₃	O ₃ ve O ₃ /UV;pH 11 ve 8.6 ; O ₃ /Fe ⁺² ve O ₃ /Fe ²⁺ /UV: pH 3	1.5 L	120 dk	Biyokimyasal Oksijen İhtiyacı (BOİ): 140 mg/L, KOİ: 448 mg/L, pH:8.6	Azitromisin, Siprofloksasin, Trimetoprim, Penisilin, Naficilin, Ketoprofen, Fenibitazon, Prednizon, Prednizalon, Betametazon, Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Labetalol, Metoprolol, Propranolol	Oda sıcaklığı	Fe ⁺² , UV	SPE-LC/MS	Betametazon hariç (%99.5 giderim) PhAC'lerin hepsi giderilmiş, aromatiklik %81 azalmış, KOİ giderim verimi %64 olmuştur.	En yüksek mineralizasyon verimliliği O ₃ /UV, pH 11 de %55.9, pH 8.6 de %54.7.	Souza ve diğ., 2018
3.5-17.0 mg/m ³	pH 5-7	2.50 L ve 0.05 m	2-12 dk	KOİ 677 mg O ₃ /L, pH 7	Ibuprofen ve Oflaksasin	22 ± 8 °C	H ₂ O ₂		Oflaksasin %99, Ibuprofen %95	Ibuprofenin toksik koşullar altında perokson bozunması ile giderime yönelik nispeten yüksek etkinlik gösterdiği gözlemlenmiştir.	Khan ve diğ., 2022

Çizelge 2.2'nin devamı...

0.5 - 5.3 O ₃ /COD	pH 5-8	1L	60 dk	pH5-9, KOİ- 6-20 mg/L	Ibuprofen, Diklofenak, Triklosan, Ketoprofen, Sülfadiazin, Diatriozik Asit	15 °C		GC-MS SPE- HPLC/MS/MS	En iyi: Sülfadiazin - 0.50±0.04 O ₃ /COD En kötü: Diatriozik asit 4.7±0.6 O ₃ /COD	pH 7.75'te gözlemlenen ozon ömrü <1 dakikadır ancak pH 5.0'da yaklaşık 10 dakikadır, bu nedenle ozonun alıcı suya salınmasını önlemek için potansiyel olarak 10 kat daha büyük bir reaksiyon tankı gerektirir. Artan pH, herhangi bir ilacı uzaklaştırmak için gereken artan ozon dozlarıyla sonuçlandı.	Hansen ve diğ., 2016
10 mg O ₃ /L	pH 9	1.5 L	60 dk	pH 7, KOİ:420 mg/L,nitrat- 6.7 mh/L,fosfat- 13.9 mg/L	Doksorubisin, Daunorubisin, Epirubisin ve Irinotekan	20 ± 2 °C	UV	SPE-LC/MS	Doksorubisin, Daunorubisin, Epirubisin: pH 9 da %97.3, %88.3, %99; Irinotekan pH 9 da %45.6, pH 5 de %63.8 giderim	Ozonlama kullanıldığında Doksorubisin, Daunorubisin, Epirubisin ve Irinotekanın tamamen giderildi. UV/fotoliz antikanser ilaçların konsantrasyonunu azaltır, ancak iki proste kirleticilerin tamamen giderilmesinde etkili olmamıştır. Ozonlamanın, UV-fotoliz işlemine kayla daha kısa sürede daha verimli idi.	Souza ve diğ., 2018
20 mgO ₃ /L	pH 5-9	2L	30-60 dk	pH 8.1, BOİ:387±197, KOİ:807± 325 mg/L	Siprofloksasin	20 °C	UV, H ₂ O ₂		Toplam bozunma pH 9'da gerçekleşmiştir	Ozonloma prosesinde H ₂ O ₂ varlığı KOİ ve UV absorbans gideriminin %100'ünü sağlamıştır	Arslan ve diğ., 2014

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hastane Atık suyu Numune Alımı

Çalışmada kullanılan hastane atık suyu, Konya ilini temsil eden ve çeşitli bölümleri bünyesinde barındıran bir üniversite hastanesinden sabah saatlerinde, 2 saatlik kompozit olarak toplanmıştır. Elde edilen numuneler, aynı gün içerisinde klasik parametre analizlerine tabi tutulmuş; ayrıca asitlendirme işlemi uygulanarak muhafaza edilen numunelere ait ilaç etken madde analizleri (ham ve arıtılmış örnekler) birkaç gün içinde gerçekleştirilmiştir.

3.2. İlaç Etken Madde ve Klasik Parametre Analizleri

Numuneler, 1 L'lik hacimde 0,45 µm şırınga filtreler kullanılarak süzölmüştür. Katı faz ekstraksiyonu (SPE) işleminde HLB kartuşları tercih edilmiştir. Ekstraksiyon süreci özetle şu adımları içermektedir: İlk olarak, kartuş 20 ml metanol ve 6 ml su ile şartlandırılmıştır (1). Ardından, 1 L numune kartuş üzerinden geçirilmiştir (2). Sonrasında kartuş, 10 ml su ile yıkanmış (3) ve vakum altında hızlı bir şekilde (10 ml/dakika) kurutulmuştur. Kurutma işleminden sonra, kartuş 10 ml metanol ile elue edilerek analitler solvente geçirilmiştir. Solvent, 1 ml'ye kadar hafif bir nitrojen akışı altında konsantre edilmiştir (4). İç standart eklenerek elde edilen çözelti, HPLC-MS/MS (Agilent, 6460, HPLC serisi 1200) cihazında EPA 1694 metoduna göre (Pharmaceuticals and Personal Care Products in Water, Soil, Sediment, and Biosolids by HPLC-MS/MS) analiz edilmiştir. Numunelerde 15 farklı ilaç etken maddesi ve 15 metabolit için analizler yapılmıştır. Kalibrasyon eğrisi, 10-2000 ng/L aralığında oluşturulmuş ve incelenen bileşikler için tespit sınırı (LOD) 5 ng/L olarak belirlenmiştir. HPLC-MS/MS için mobil faz akış hızı ve sıcaklık sırasıyla 0,6 ml/dakika ve 35 °C, taşıyıcı gaz akış hızı ve sıcaklığı ise 10 ml/dakika ve 325 °C olarak ayarlanmış olup, enjeksiyon hacmi 30 µL olarak kullanılmıştır.

KOİ ve fosfat gibi klasik kirletici parametre analizleri, APHA standart metoduna (APHA 2005) göre gerçekleştirilmiştir. UV taramaları ise spektrofotometrik olarak Hach Dr-5000 cihazı kullanılarak yapılmıştır. pH ve iletkenlik ölçümleri, Hach multi HQ40D cihazı ile gerçekleştirilmiştir. BOİ analizi ise, WTW Oxitop cihazı ile kullanıcı el kılavuzuna uygun şekilde yapılmıştır.

3.3. Ozonlama Prosesi

Çalışmada, ozonlama prosesi 13 g/sa kapasiteye sahip bir cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ozon üretimini artırmak amacıyla ozon sisteminin önünde bir oksijen konsantratörü yer almaktadır. Bu ön işlem ile havadaki oksijen konsantre edilerek ozon jenaratörüne beslenmektedir. Ardından, ozon jenaratöründe iki atomlu oksijen molekülleri, üç atomlu ozon gazına dönüştürülerek 2 L'lik kapalı reaktöre gönderilmektedir. Bu reaktörde, istenen temas süresi boyunca sistemden salınan atık ozon miktarı, %10'luk potasyum iyodür çözeltisinde tutularak titrimetrik yöntemle ölçülmektedir. Deneylerde kullanılan ozonlama prosesi Şekil 3.1'de sunulmuştur.



Şekil 3.1. Ozonlama cihazı

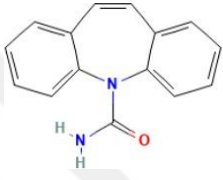
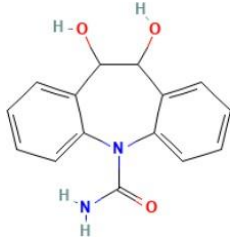
3.4. Kimyasallar ve Reaktifler

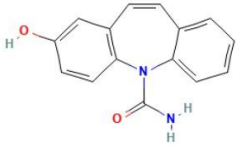
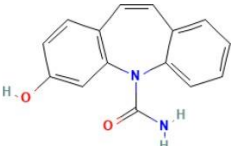
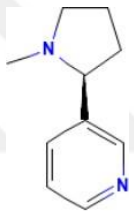
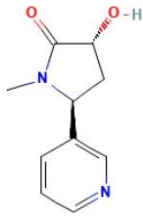
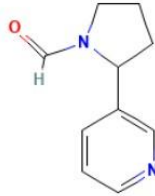
Çalışmada 4 farklı gruba ait 15 farmasötik aktif madde ve 15 metaboliti incelenmiştir. Psikiyatrik ilaç grubundan karbamazepin (CBZ) ve karbamazepin -diol, karbamazepin 10,11-epoksid, 2-hidroksi karbamazepin ve 3-hidroksi karbamazepin dahil dört metaboliti, sinir uyarıcılar grubundan kafein (CAF), nikotin (NCT) ve nikotinin metabolitlerinden trans-3'-hidroksi kotinin ve n-formilnornikotin, analjezik grubundan parasetamol (PAR), diklofenak (DCF), ibuprofen (IBU) ve naproksen (NAP) ve metabolitleri 4'-hidroksidiklofenak, 5- hidroksidiklofenak, 1- hidroksibuprofen, 2-

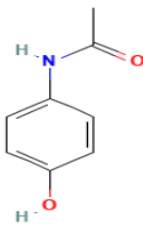
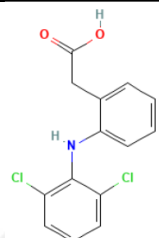
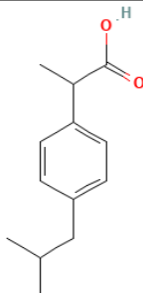
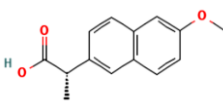
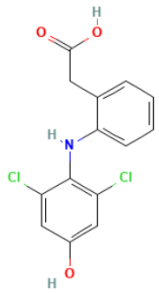
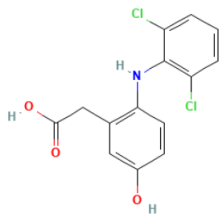
hidroksibuprofen, karboksibuprofen, (S)-O-desmetil naproksen, antibiyotik grubundan siprofloksasin (CIP), sülfametoksazol (SMX), trimetoprim (TMP), eritromisin (ERY), metronidazol, (MET), klaritromisin (CLA), azitromisin (AZI), klindamisin (CLI) ve metabolitlerinden n-asetil-sülfametoksazol, sülfametoksazol-β-D-glukuronid ve klindamisin sülfoksit ölçülmüştür.

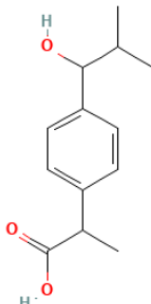
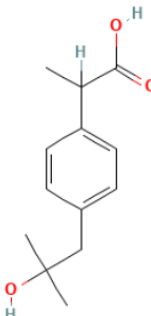
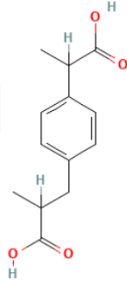
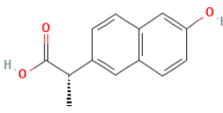
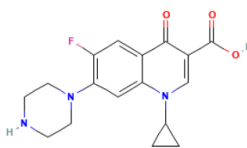
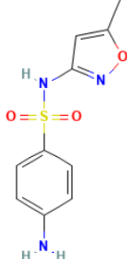
Çizelge 3.1, tez kapsamında araştırılan tüm farmasötik bileşikler ve bu bileşiklerin bazı temel ve fizikokimyasal özelliklerini göstermektedir.

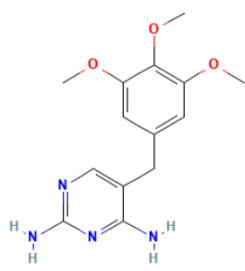
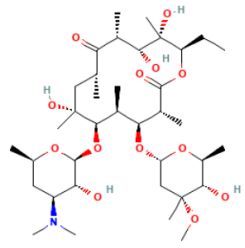
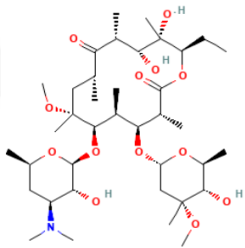
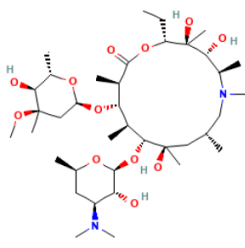
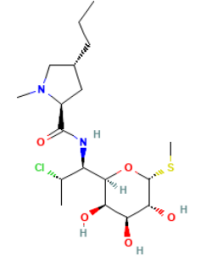
Çizelge 3.1. Araştırılan farmasötik bileşikler ve bazı özellikleri

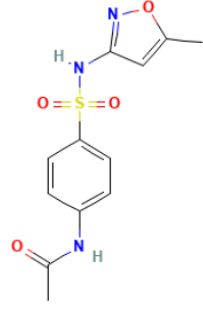
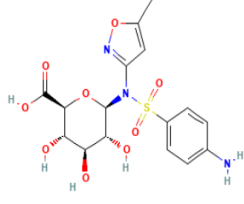
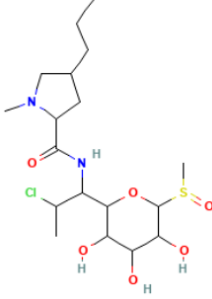
Farmasötik Bileşikler	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Molekül Formülü	Molekül Yapısı
Karbamazepin (CBZ)	236,27	$C_{15}H_{12}N_2O$	
Karbamazepin-diol (CBZ-diol)	270,28	$C_{15}H_{14}N_2O_3$	
Karbamazepin-10,11-epoksi (CBZ-10,11-epoksi)	252,27	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	

2-Hidroksi karbamazepin (2-Hidroksi CBZ)	252,27	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	
3-Hidroksi karbamazepin (3-Hidroksi CBZ)	252,27	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	
Kafein (CAF)	194,19	$C_8H_{10}N_4O_2$	
Nikotin (NCT)	162,23	$C_{10}H_{14}N_2$	
Trans-3'- HidroksiKotinin (Trans-3'- HidroksiCOT)	192,21	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	
Nornikotin, N- formil (F-NCT)	176,21	$C_{10}H_{12}N_2O$	

Parasetamol (PAR)	151,16	$C_8H_9NO_2$	
Diklofenak (DCF)	296,1	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	
İbuprofen (IBU)	206,28	$C_{13}H_{18}O_2$	
Naproxen (NAP)	230,26	$C_{14}H_{14}O_3$	
4'-Hidroksi- diklofenak (4'- Hidroksi-DCF)	312,1	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$	
5-Hidroksi- diklofenak (5- Hidroksi-DCF)	312,1	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$	

1-Hidroksi- ibuprofen (1- Hidroksi-IBU)	222,28	$C_{13}H_{18}O_3$	
2-Hidroksi- ibuprofen (2- Hidroksi-IBU)	222,28	$C_{13}H_{18}O_3$	
Karboksi- ibuprofen (Karboksi-IBU)	236,26	$C_{13}H_{16}O_4$	
(S)-O-Desmetil naproksen ((S)- O-Desmetil NAP)	216,23	$C_{13}H_{12}O_3$	
Siprofloksazin (CIP)	331,34	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$	
Sülfametaksazol (SMX)	253,28	$C_{10}H_{11}N_3O_3S$	

Trimetoprim (TMP)	290,32	$C_{14}H_{18}N_4O_3$	
Eritromisin (ERY)	733,9	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	
Metronidazol (MET)	171,15	$C_6H_9N_3O_3$	
Klaritromisin (CLA)	748,0	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	
Azitromisin (AZI)	749,0	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$	
Klindamisin (CLI)	425,0	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$	

N-asetil-sülfametaksazol (N-asetil-SMX)	295,32	$C_{12}H_{13}N_3O_4S$	
Sülfametaksazol-β-D-glukuronid (SMX-β-D-glukuronid)	429,4	$C_{16}H_{19}N_3O_9S$	
Klindamisin sülfoksit (CLI sülfoksit)	441,0	$C_{18}H_{33}ClN_2O_6S$	

3.5. Deneysel Koşullar

Deneylerde, öncelikle hastane atık suyunun kimyasal oksijen ihtiyacı (KOİ) analizi yapılmış ve sisteme ilave edilecek ozon ve/veya H_2O_2 miktarları hesaplanmıştır. Deneysel çalışmalarda, ön oksidasyon işlemleri yalnızca ozon (O_3) ve perokson (O_3/H_2O_2) yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir. Ozonlama deneyleri 0,05 (30 sn), 0,1 (1dk), 0,25 (2,5 dk), 0,5 (5 dk), 1,5 (15 dk), 3,0 (30 dk) ve 5,0 (50 dk) mg O_3 /mg KOİ oranlarında gerçekleştirilmiştir. Perokson deneyleri ise sabit ozon dozunda (0,1 mg O_3 /mg KOİ) 0,2, 0,5 ve 1,0 mg H_2O_2 /mg KOİ oranlarındaki çalışma şartlarında gerçekleştirilmiştir. Perokson deneyleri, hastane atık suyuna belirlenen miktarlarda hidrojen peroksit (H_2O_2) eklendikten sonra sabit ozon temas süresinde (1 dk) gerçekleştirilmiştir. Deneyler oda sıcaklığında ve hastane atık suyunun doğal pH değerinde yapılmıştır.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Tezin bu bölümü aşağıdaki makalelerde yayımlanmıştır.

Mansımlı, M., Ateş, H., (2024). Hastane Atıksuyuna Ön Oksidasyon Uygulamaları (O_3 , O_3/H_2O_2): İlaç Etken Maddeler ve Klasik Kirleticilerin Akıbeti, Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi, 12(1), 98-108.

Mansımlı, M., Ateş, H. Removal of Pharmaceutically Active Compounds from Hospital Wastewater by Ozonation Pretreatment, (in press), DOI: 10.35208/ert.1511061.

4.1. Konvansiyonel Parametrelerin Ön Ozonlama Prosesi ile Giderimleri

Hastane atık suları, içerik ve miktar bakımından evsel atık sulardan belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Evsel atık sularla karşılaştırıldığında, hastane atık suları yüksek kirlilik yüküne sahip olup, dirençli özellikler taşıdığı için farklı bir arıtma yaklaşımı gerektirmektedir (Kosma ve diğ., 2010; Verlicchi ve diğ., 2010). Hastane atık suları için kimyasal oksijen ihtiyacı (KOİ) ve toplam askıda katı madde (TSS) konsantrasyonları sırasıyla 120-500 mg/L ve 150-160 mg/L aralığında değiştiği belirtilmektedir (Kumari ve diğ., 2020). Ancak, literatürdeki pek çok çalışma göz önüne alındığında, sunulan değer aralıkları oldukça değişkendir (Çizelge 4.1). Numune alma yöntemleri, hastane içinde bulunan bölümler, hastanenin büyüklüğü gibi faktörler, atık su karakterizasyonunun değişkenliğini etkileyen önemli unsurlardır. Hastane atık sularının karakterizasyonu, ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Örneğin, Asya kıtasında yapılan çalışmalarda KOİ konsantrasyonunun ortalama 590 mg/L civarında olduğu belirtilmiş (Majumder ve diğ., 2021), Türkiye’de ise bu değer ortalama 418 ± 167 mg/L olarak belirlenmiştir (Gönder ve diğ., 2021). Ancak, bu çalışmada tespit edilen KOİ değeri, ortalama $767,1 \pm 232$ mg/L ile daha yüksek bir konsantrasyona sahiptir.

Hastane atık sularının pH değeri ise oldukça geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir (5,1–10,4). Bu geniş pH aralığının, hastanelerde yaygın olarak kullanılan dezenfektanlarla doğrudan ilişkilendirildiği düşünülmektedir. Bu çalışmada ise, hastane atık sularının pH değerleri 6,8 ile 8,9 arasında ölçülmüştür (Çizelge 4.1).

Yalnızca ozonlama uygulanan deneysel çalışmada, 0,05 ve 0,5 mg O_3 /mg KOİ oranlarında KOİ giderim verimliliği ihmal edilebilir seviyelerde kalmıştır. Ancak, beslenen ozon miktarının stokiometrik değeri aşması durumunda KOİ giderim verimliliği %50 seviyelerine ulaşmıştır (Çizelge 4.2). Ham atık suyun BOİ değeri 560

mg/L olarak ölçülmüş, 1,5 mg O₃/mg KOİ'yi aşan çalışma koşullarında ise 108 mg/L seviyesine kadar düşüş gözlemlenmiştir. Ayrıca, giriş BOİ/KOİ oranı 0,41 iken, arıtma sonrası bu oran 0,20'ye düşmüştür. Bu sonuçlar, ozonlama prosesinin hastane atık sularında daha kolay parçalanabilir organik maddeleri hızla oksitleyebildiğini göstermektedir. Dünya genelinde hastane atık suların ortalama BOİ/KOİ oranı Asya ve Avrupa'da sırasıyla 0,29 ve 0,34 olarak belirlenmiştir, bu değer evsel atık sularında görülen değerlerden oldukça düşük olup, hastane atık sularının arıtılmasını zorlaştırmaktadır (Sun ve diğ, 2016).

Diğer yandan, fosfat konsantrasyonlarının artan ozon dozlarıyla birlikte atık suda yükseldiği tespit edilmiştir. Bu durum, organik fosfat ve polifosfatların oksidasyon sürecinde orta fosfat bileşiklerine dönüşümü ile açıklanabilir (Gonzalez, 2021). Azot giderimi açısından değerlendirildiğinde, düşük ozon dozlarında azot giderim oranının oldukça düşük kaldığı, ancak yüksek ozon dozlarında bu oranın %44 seviyelerine ulaştığı görülmüştür (Çizelge 4.2).

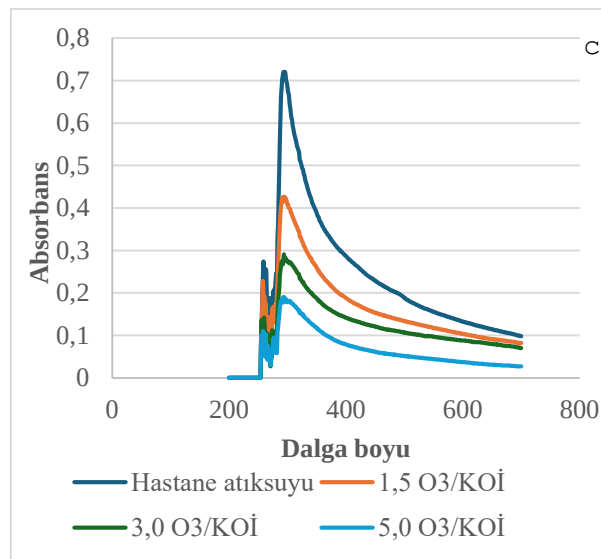
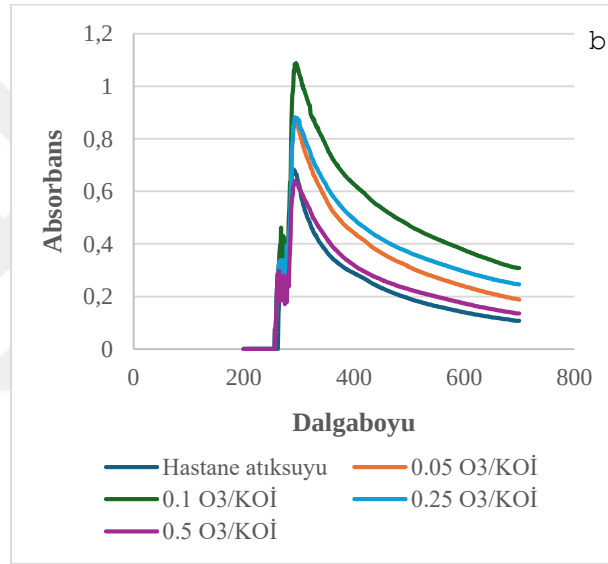
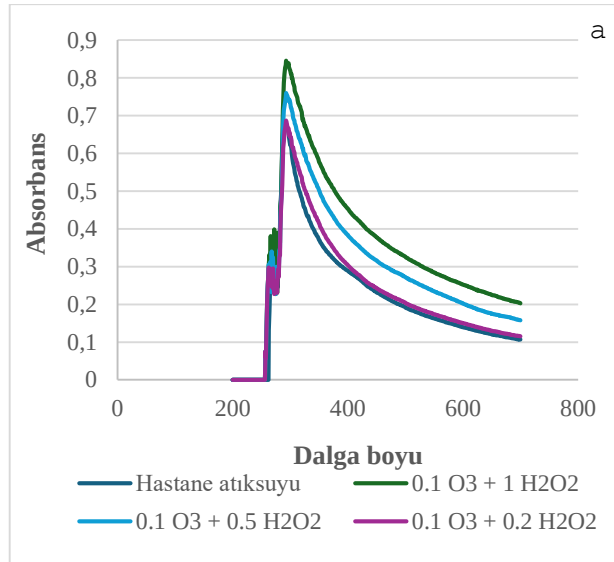
Çalışmada, UV-görünür bölge spektrometresi analizlerinde hastane atık suyuna kıyasla arıtılan numunelerin dalga boyu tarama eğrileri hemen hemen tüm çalışma koşullarında yüksek absorbanans değerlerine sahipti. Görünür bölge spektrumlarındaki soğurma değerlerini etkileyen faktörler arasında bağlı grupların etkisi, konjugasyon etkisi ve izomeri etkisi bulunmaktadır. Bu bağlamda, oksidasyon sırasında kirleticilerin yapılarında bu etkilerden birinin veya birkaçının meydana geldiği düşünülmektedir (Ogawa ve ark., 2020). O₃/H₂O₂ deneylerinde, artan ozon ve hidrojen peroksit dozlarının spektrumların absorbanans değerlerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1a). Bununla birlikte, yalnızca ozonlama yapılan deneylerde 0,05–0,25 mg O₃/mg KOİ koşullarında absorbanans değerlerinde artış gözlemlenmiş, ancak 0,5 mg O₃/mg KOİ koşullarında düşüş yaşanmıştır. Buna rağmen, bu değerler hala ham hastane atık suyunun absorbanans değerlerinin üzerinde seyretmiştir. Stokiyometrik oranın üzerindeki deneysel koşullarda ise UV spektrumlarında belirgin bir düşüş eğilimi görülmüştür (Şekil 4.1b, Şekil 4.1c). Renk giderimini değerlendirmek amacıyla UV₅₂₅ ve UV₆₂₀ absorbanans değerleri referans alınarak yapılan hesaplamalar, en yüksek ozon dozunda renk giderim verimliliğinin %72'ye ulaştığını göstermiştir.

Çizelge 4.1. Hastane atık suyu klasik kirletici karakterizasyonları

KOI	Çözünmüş organik karbon	BOİ	Azot türleri	Fosfat	pH	Kaynak
256 mg O ₃ /L					8.89	Ferre-Aracil vd., 2016
	5,1 mgC/L		NH ₄ ⁺ <6 µgN/L, NO ₂ 1 µgN/L, NO ₃ 4.2 µgN/L		8.5	Lee vd., 2014
	18 mg/L		NO ₃ ⁻ -N= 1.3 mg/L		8,2	Lin vd., 2015
448 mg/L		140 mg/L			8.6	Souza vd., 2018
677 mg O ₃ /L					7	Khan vd., 2022
6-20 mg/L					5-9	Hansen vd., 2016
420 mg/L			NO ₃ ⁻ -N= 6.7 mg/L	13.9 mg/L	7	Souza vd., 2022
807±25 mg/L		387±197			8,1	Arslan vd., 2014
48 - 277,5 mg/L		20-55 mg/L	TN: 10,1 - 23,7 mg/L		6,2-7,1	Wen vd., 2004
490-1042 mg/L		220-410 mg/L	TN: 69-289 mg/L	TP: 4,8-13,4 mg/L	7,4-9,0	Arvaniti vd., 2023
332,8-1344,0 mg/L		100-560 mg/L	TN: 68 mg/L	3,97-8,86 mg/L	6,8-8,9	Bu çalışma

Çizelge 4.2. Ozonlamanın klasik parametre giderimleri üzerine etkisi

O ₃ /KOI oranı	KOI giderimi (%)	BOİ (mg/L)	Fosfat (PO ₄ -P mg/L)	Toplam azot (mg/L)	İletkenlik (µs/cm)
0,05	<10	-	7,34	62,2	6,26
0,1	<10	-	6,39	62,6	6,16
0,25	<10	-	6,19	49,6	6,26
0,5	<10	-	6,07	64,2	6,31
1,5	48	148	17,26	50,0	5,54
3,0	50	108	9,15	38,2	5,55
5,0	50	126	13,92	53,8	5,61



Şekil 4.1. Hastane atık suyu ve arıtılmış numuneler için UV spektrumları

4.2. İlaçların Ön Ozonlama Prosesi ile Giderimleri

Hastane atık sularında yaygın olarak tespit edilen ilaç etken maddeleri antibiyotikler ve psikiyatrik ilaçlardır ve bu maddelerin konsantrasyonları 1,0 mg/L'yi aşabilmektedir (Pariante ve ark., 2022). Bununla birlikte, yapılan bir derleme çalışması, hastane atık sularında Kuzey Amerika'daki ortalama analjezik konsantrasyonunun Asya ve Avrupa'dan daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Öte yandan, ortalama antibiyotik konsantrasyonunun ise Asya'da daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Analjezik ve antibiyotiklerin ortalama konsantrasyonlarının ise 10 ila 100 µg/L arasında değiştiği bildirilmiştir (Majumder ve ark., 2021). Hastane atık sularında en sık tespit edilen antibiyotikler arasında siprofloksasin (CIP), sülfametoksazol (SMX) ve trimetoprim (TMP) yer almaktadır (Majumder ve ark., 2019). Bu çalışmada, hastane atık sularındaki toplam analjezik ve antibiyotik konsantrasyonları sırasıyla 22,9 µg/L ve 40,6 µg/L olarak ölçülmüştür. Ayrıca, farklı zamanlarda toplanan hastane atık su örneklerinde tespit edilen PhAC'lerin içeriklerinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Çizelge 4.3). Psikiyatrik ilaç ve sinir uyarıcılardan sadece karbamazepin ve kafein tespit edilirken incelenen metabolitler tespit limitinin altında (<5 µg/L) kalmıştır. Diğer taraftan incelenen analjezik ve antibiyotiklerin pek çoğu tespit edilmiştir. Çalışma kapsamında alınan her iki hastane atık su örneğinde de CIP, SMX ve TMP antibiyotikleri tespit edilmiştir. Analjeziklerden parasetamol antibiyotiklerden siprofloksasin en yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Toplam ilaç etken madde konsantrasyonu ise alınan iki numune için 1,33 mg/L ve 0,19 mg/L olarak tespit edilmiştir. 0,19 mg/L toplam ilaç etken madde konsantrasyonuna sahip hastane atık suyunda numune 2'de (HA-N2) incelenen ilaç etken maddelerden yarısı tespit edilmiştir. Numune alma saati ve hastanede oluşan diğer atık su kaynaklarının ortak toplanması nedeniyle ilaç etken maddelerin seyrelmeden kaynaklı tespit limitinin altında kalması muhtemeldir. Bu nedenle iki numune arasında ilaç etken madde açısından önemli farklılıklar görülmüştür.

Çizelge 4.3. Alınan hastane atık sularında incelenen farmasötiklerin konsantrasyonları (ng/L)

Farmasötik Aktif Bileşikler	HA-N1	HA-N2
Parasetamol	333675	6961
Diklofenak	<5	1891
4'-Hidroksidiklofenak	<5	<5
5-Hidroksidiklofenak	<5	<5
İbuprofen	<5	2103
1-Hidroksiibuprofen	<5	<5
2-Hidroksiibuprofen	1204	5512
Karboksibuprofen	<5	<5
Naproksen	<5	3226
(S)-O-Desmetil Naproksen	<5	3210
Siprofloksasin	31100	18521
Sülfametoksazol	14919	3572
N-asetil-sülfametoksazol	<5	4560
Sülfametoksazol-β-D-glukuronid	<5	<5
Trimetoprim	626	1196
Eritromisin	<5	<5
Metronidazol	<5	9989
Klaritromisin	<5	1453
Azitromisin	<5	1302
Klindamisin	<5	<5
Klindamisin Sülfoksit	<5	<5
Karbamazepin	1652	574
Karbamazepin-diol	<5	<5
Karbamazepin 10,11-epoxide	<5	<5
2-Hidroksi Karbamazepin	<5	<5
3-Hidroksi Karbamazepin	<5	<5
Primidon	<5	<5
Nikotin	<5	<5
Trans-3'- Hidroksi Kötin	<5	<5
N-Formilnornikotin	<5	<5
Kafein	949755	131539

HA-N1: Hastane atık suyu numune 1, HA-N2: hastane atık suyu numune 2

Dünya genelinde hastane atık sularının arıtımında yapılan çalışmalarda, membran biyoreaktör (MBR) sistemlerinin yaygın bir şekilde kullanıldığı görülmektedir (Nguyen ve diğ., 2017, Chiarello ve diğ., 2016, Prasertkulsak ve diğ., 2016). Ancak yapılan çalışmalarda, MBR prosesinin ilaçların önemli bir kısmının gideriminde etkili olmasına karşın özellikle psikiyatrik ve dirençli antibiyotikler için etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir (Lee ve diğ., 2014). Öte yandan, ozonlama ile bu ilaçların etkili bir şekilde giderildiği ifade edilmektedir. Literatürde, yalnızca ozonlama, ozon odaklı oksidasyon prosesleri (UV/O₃, O₃/katalizör ve O₃/H₂O₂) ile arıtım ve bunların yanı sıra kombine arıtma proseslerinde ozon kullanımının arıtma etkinliğini artırmaya yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; Khan ve diğ. (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmada CBZ'nin ozon ve perokson (O₃/H₂O₂) ile gideriminin 10 dakika temas süresi sonunda sırasıyla >%80 ve >%85 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada, sisteme ilave edilen ozon miktarı 1,0-7,0 mg/L-dk ve H₂O₂ 2,5 mg/L (% 35 lik) olarak belirtilmiştir.

Bu çalışmada ise kullanılan ozonlama prosesinin kapasitesi daha yüksek olduğundan çok daha kısa reaksiyon sürelerinde çalışma tamamlanmıştır. Bu bağlamda psikiyatri grubuna ait ilaçlardan CBZ atık suda 1652 ng/L olarak tespit edilmiş ve ozonlama prosesinde stokiyometrik oranın altındaki ozon dozlarında dahi dikkate değer seviyelerde giderim gözlemlenmiştir (Çizelge 4.4, Şekil 4.2a). Öyle ki 0,25 mg O₃/mg KOİ oranında dahi CBZ konsantrasyonu tespit limit değeri olan 5 ng/L'nin altında kalmış ve bu değere göre hesaplanan giderim verimliliği %99,7'nin üzerinde olmuştur. Diğer taraftan perokson prosesinde benzer şekilde mg KOİ başına atık suya beslenen ozon miktarı sabit tutularak (0,1 mg O₃/mg KOİ) değişen oranlarda hidrojen peroksit ilavesi yapılmıştır. Bu çalışmanın bir diğer amacı perokson prosesinin (O₃/H₂O₂) etkinliğini belirlemek olduğundan ozonlama prosesi için elde edilen giderim verimlilikleri göz önünde bulundurularak ozon miktarı 0,1 mg O₃/mg KOİ olarak belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, hidrojen peroksit ilavesi CBZ için yaklaşık %20 oranında ek bir giderim sağlarken, hidrojen peroksit miktarının artışıyla giderim verimliliğinin artışının doğrusal olmadığı gözlemlenmiştir (Çizelge 4.4). Bunun nedeni hidroksil radikallerinin seçici olmaması nedeniyle yüksek organik kirliliğe sahip hastane atık suyundaki diğer kirlleticiler ile de reaksiyona girmesidir. Benzer sonuçlar Khan ve diğ. (2020) yaptığı çalışmada da gözlemlenmiştir. Kısa reaksiyon sürelerinde dahi ozonlama prosesi, perokson prosesine kıyasla ilaçların giderilmesinde daha yüksek verimlilik sağlamıştır. pH, ozonun suda çözünürlüğü, enerji tüketimi ve çeşitli faktörlere duyarlılık gibi

etmenler, perokson prosesinin verimliliğini önemli ölçüde kısıtlamaktadır (Piras ve diğ., 2020).

İnsan vücudundan, alınan karbamazepinin (CBZ) yaklaşık %13'ünün değişmeden dışkı ve idrar yoluyla vücuttan atıldığı bildirilmektedir (Nkoom ve diğ., 2019). İlaveten, bu bileşiğin biyoparçalanmaya karşı (0,005-0,389 L/gMLSS gün) oldukça dirençli olduğu tespit edilmiştir (Tran ve diğ., 2018). Diğer taraftan evsel atık sularda CBZ'nin yanı sıra yüksek konsantrasyonlarda ve sıklıkla tespit edilen dört metabolitin hastane atık sularında ölçüm değerinin altında kaldığı gözlemlenmektedir. Özellikle CBZ-diolün evsel atık sularda CBZ bileşiğinden 5-10 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ifade edilmektedir. Diğer taraftan CBZ-diolün CBZ'nin insan vücudunda oluşan önemli bir metaboliti olduğu bildirilmektedir (Ekpeghere ve diğ., 2018). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, evde tedavi amacıyla da kullanılan bu ilacın kanalizasyon alt yapısında evsel AAT'ye ulaşana kadar olan süreçteki mikrobiyal dönüşümünden kaynaklanabileceğini de düşündürmektedir. Öyle ki, hastanelerde dışkı kaynaklı atıkların oluşumu ve kanalizasyon sisteminde kalış süreleri evsel atık sulara kıyasla oldukça kısa sürelerle sınırlıdır. Aynı ilaç grubuna sahip PRM evsel atık sularda 100-420 ng/L (Wick ve diğ., 2009, Ryu ve diğ., 2014) aralığında tespit edilirken bu çalışmada kullanılan hastane atık suyunda tespit limitinin altında kalmıştır. Bu da söz konusu ilacın yatan hasta tedavilerinden ziyade evde tedavi için kullanıldığını düşündürmektedir.

Sinir uyarıcılar grubundan NCT ve iki metaboliti tespit limitinin altında kalırken CAF 949,7µg/L ile oldukça yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Arvaniti ve diğ. (2023) hastane atık sularında 220 öncelikli kirleticinin varlığını araştırdıkları çalışmalarında sigara ve kahve kökenli CAF ve NCT'nin nispeten yüksek konsantrasyonlarda tespit ettiklerini bildirmişlerdir ve CAF ve NCT konsantrasyonları sırasıyla 193 µg/L ve 162 µg/L olarak tespit edilmiştir. Benzer olarak başka bir çalışmada CAF hastane atık suyunda 11,27-83,21 µg/L aralığında tespit edilmiştir (Gomez ve diğ., 2006). Ozonlama prosesinde CAF giderimi 0,5 mg O₃/mg KOİ oranında %50 seviyelerinde giderilirken 1,0 mg O₃/mg KOİ ve üzerindeki oranlarda giderim >%99,9 olarak belirlenmiştir. Perokson ile oksidasyon çalışmalarında ise giderim verimliliği önemli seviyelerde artış göstermemiştir. 0,1 mg O₃/mg KOİ oranında bile %9,4 olan CAF giderim verimliliği, 0,1 mg O₃+0,2 mg H₂O₂/mg KOİ şartlarında %13,3 olarak belirlenmiştir. Diğer taraftan biyolojik arıtmada oldukça kolay giderilebilen CAF bileşiğinin ozonlama prosesinde biyolojik arıtmaya karşı oldukça dirençli olan CBZ'ye kıyasla daha düşük ozon dozlarında giderildiği gözlemlenmiştir. Sentetik çözeltisinden

CAF'ın ozonlama prosesiyle degradasyonunun araştırıldığı bir çalışmada ilk 15 saniyelik reaksiyon periyodunda parçalanmanın özellikle hızlı olduğu, ardından çok daha yavaş bir oranda azaldığı belirtilmiştir. Bu hız sabitindeki azalma hız kontrolünü sağlayan bir ara ürünün varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Rosal ve diğ., 2009).

Analjezik grubundan Parasetamol (PCT) 13 g/saat O₃ akış hızı altında 15 dakika içinde tamamen giderilmiştir. Ayrıca, en düşük ozon dozunda bile %82 oranında giderim sağlanmıştır (Şekil 4.2b). PCT'nin ozonlanması üzerine yapılan çalışmalarda, PCT'nin asidik veya alkali pH'da daha kolay giderildiği tespit edilmiştir. Örneğin, Andreozzi ve diğ. (2003) 4,9-5,3 mM PCT içeren sulu çözeltide asidik ve nötr pH'da tamamen giderildiğini rapor etmişlerdir. Ancak asidik pH'da giderim daha kısa sürede tamamlanmıştır. Başka bir çalışmada, 1 g/saat ozon dozunda pH 7.2 ve 60 dakika temas süresinde TOK sadece %18 oranında (20 mg/L) azaltılmıştır. Bu da PCT'nin mineralizasyonunun ozonlama ile oldukça düşük olduğunu göstermektedir (Trousil ve diğ., 2018). Degradasyon ve KOİ giderimi, 50 mg/L PCT'nin 0,5 g/saat ozon dozunda 60 dakikalık temas için pH 2,0'de %69 ve %35, doğal pH'da %94 ve %39, pH 10,0'da %96 ve %65 olarak belirlenmiştir (Luo ve diğ., 2023). İlaç etken maddelerden ozon reaktif maddelerin giderimleri ozonlama prosesiyle kolaylıkla gerçekleşirken farklı radikallerin varlığını içeren diğer oksidasyon proseslerine göre daha yavaş gerçekleşiyor olabilir. Bu bağlamda PCT için ozonlama prosesinde 0,1 mg O₃/mg KOİ ozon dozunda %84,7 giderim verimliliği elde edilirken, perokson prosesinde sabit 0,1 mg O₃/mg KOİ+1,0 mg H₂O₂/mg KOİ dozunda çok daha düşük giderim verimliliği (%71,2) ile sonuçlanmıştır. PCT'nin aksine IBU ozona dirençli bir maddedir, bu nedenle ozonlama prosesinde 0,5 mg O₃/mg KOİ şartlarında %37,5 giderilirken, perokson prosesinde en düşük dozda bile tamamen giderilmiştir (Çizelge 4.4). IBU'nun %15'i orijinal formunda vücuttan atılırken, hidroksi-IBU formu için bu oran %26 dır (Da Silva ve diğ., 2014). IBU'nin ana biyotransformasyon ürünleri de 2-hidroksi-IBU ve 1-[4-(2-metilpropil)fenil]etan-1-ol'dur (MPPE) (Dong ve diğ., 2019). Bu nedenle, IBU'ya ek olarak, türevleri de atık suda tespit edilebilir. Bu çalışmada, seçilen yan ürünlerden hem IBU hem de 2-hidroksi-IBU hastane atık suyunda sırasıyla 2103 ve 5512 ng/L olarak tespit edilmiştir. 2-hidroksi-IBU, 0,05 ile 0,5 mg O₃/mg KOİ arasındaki ozon dozlarına direnç göstermiştir ve 2-hidroksi-IBU'nun giderim verimliliği bu şartlarda %38'e ancak ulaşmıştır. Ancak, hem ana hem de yan ürün 1,5 mg O₃/mg KOİ'de tamamen giderilmiştir (Çizelge 4.4, Şekil 4.2b). Olak-Kucharczyk ve diğ. (2022) IBU ve 2-hidroksi-IBU, 4EBA ve MPPE gibi önemli yan ürünlerinin bu çalışmaya benzer şekilde ozonlama ile kolayca giderildiğini belirlemiştir.

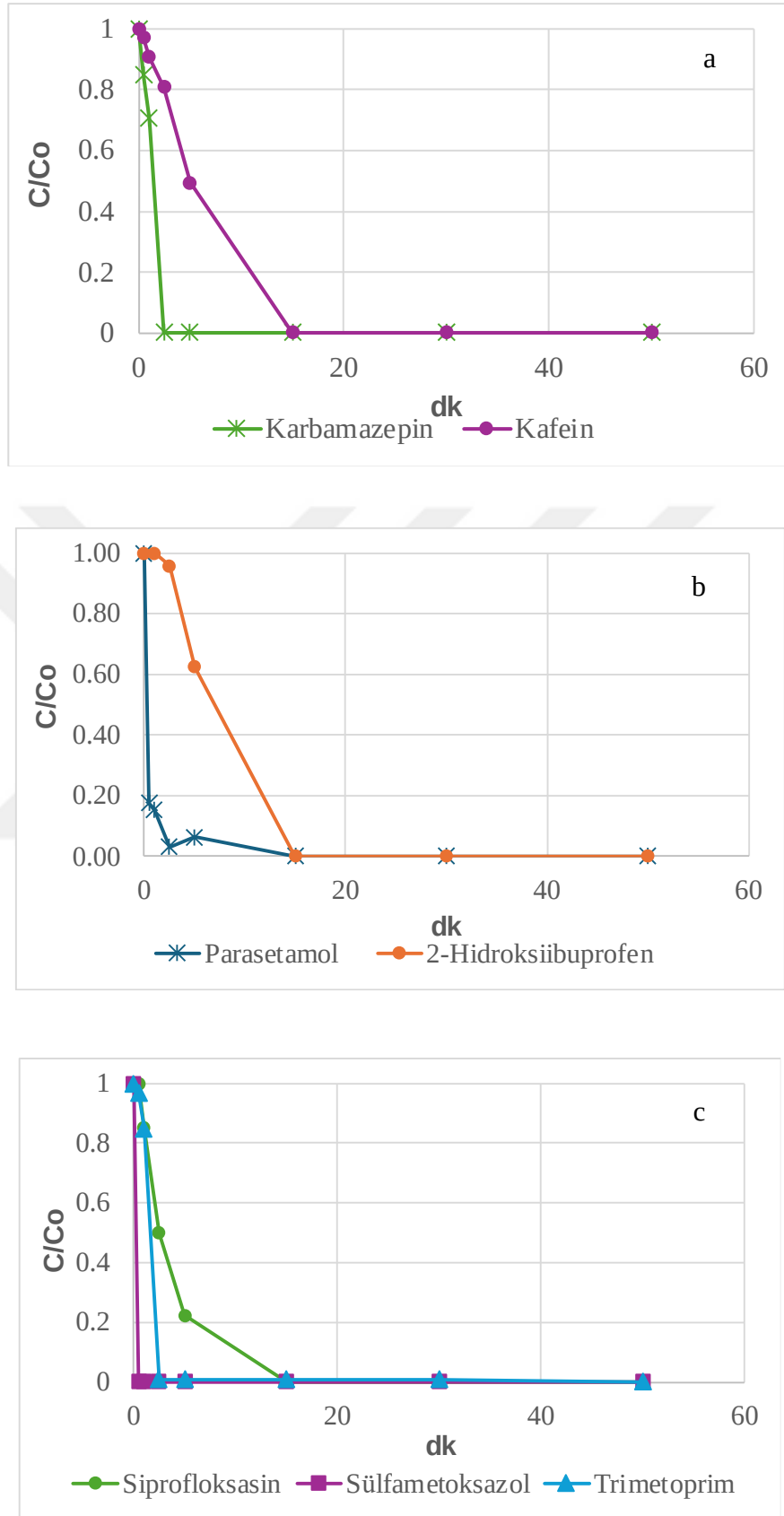
Ozonlama işlemi, içme suyu ve atık sulardan DCF'nin arıtılması için etkili bir yöntemdir, ancak sulu çözeltide tehlikeli olmayan yan ürünlerin oluşumu için ozonun DCF'ye 10:1 molar oranı önemli olduğu belirlenmiştir (Sein ve diğ., 2008). Bu çalışmada da DCF 1,5 mg O₃/mg KOİ dozunda limit değerinin altında kalmıştır. Daha düşük ozon dozlarında alınan hastane atık suyunda DCF tespit edilemediği için akıbeti belirlenememiştir. Ancak DCF'nin ozon reaktif bir madde olduğu belirtilmektedir (Wang ve diğ., 2018), bu nedenle daha düşük ozon dozlarında da yüksek giderim verimi elde edilebileceği tahmin edilmektedir. NAP ve bozunma yan ürünü (S)-O-desmetil NAP benzer konsantrasyonlarda tespit edilmiş ve 1,5 mg O₃/mg KOİ ozon dozunda tamamen giderim sağlanmıştır.

Antibiyotik grubundan incelenen on antibiyotik ve metabolitinden altı tanesi hastane atık suyunda tespit edilmiştir. CIP alınan her iki numunede de en yüksek konsantrasyonda idi (Çizelge 4.3). CIP, PCT gibi stokiyometrik ozon dozu (0,05-0,5 mg O₃/mg KOİ) altında oksidasyona dirençlidir. Her ikisi de aromatik bir yapı gösterdiğinden, ortaya çıkan bu sonuç bileşiklerin moleküler yapısıyla ilişkilendirilebilir. CIP'nin ozonlama ile mineralizasyonu, yalnızca aromatik halkalar ve oksijenli gruplar içeren sözde kalıcı organik kirleticiler için gözlemlenenden tipik olarak daha az belirgindir (Zhai ve diğ., 2021). Bu bağlamda, CIP'nin giderim verimi 0,05-0,5 mg O₃/mg KOİ dozu arasında <77% olmuştur. SMX ve N-asetil-SMX en düşük dozda (0,05 mg O₃/mg KOİ) kolayca giderilmiştir. Alharbi ve diğ. (2016) SMX'in ozonlanması sırasında on üç dönüşüm ürününün giderimini ve oluşumunu araştırmıştır. Çalışma sonuçları, SMX ve oluşum yan ürünlerinin bizim çalışmamızda olduğu gibi kolayca giderildiğini göstermektedir. Öte yandan, Dantas ve diğ. (2008) SMX'in 0,4 g/L ozon dozunda 15 dakika içinde parçalanmasına rağmen, SMX'in sadece %10'unun mineralize olduğunu rapor etmiştir. Klaritromisin (CL) 1,5 mg O₃/mg KOİ dozunda giderilmiştir. Alınan hastane atık su numunelerinde eritromisin (ERY) ve klindamisin (CLN) tespit edilmemiştir. Bu durum, bu antibiyotiklerin hastanede yatan hastalarda kullanılmamasıyla ilgili olabilir. MP, 0,25 mg O₃/mg KOİ dozunda LOQ değeri altına düşmüştür. Metronidazol, klaritromisin ve azitromisin 9989, 1453 ve 1003 ng/L olarak belirlenmiş ve 1,5 mg O₃/mg KOİ'de uzaklaştırılmıştır (Çizelge 4.4). AZI, bu çalışmada bulunanın aksine hastane atık sularında yüksek konsantrasyonlarda (Majumder ve diğ., 2021) tespit edilen bir antibiyotiktir. Bu antibiyotikler, hastane atık suyunun ilk örneğinde tespit edilmediğinden daha düşük oksidan dozlarında akıbetleri değerlendirilememiştir.

Çizelge 4.4. Ozon ve perokson prosesi için farklı arıtma şartlarında farmasötiklerin akıbeti (%)

Farmasötik Aktif Bileşikler	0.05	0.1	0.25	0.5	1.5	3.0	5.0	0.2*	0.5*	1.0*
	mg O ₃ /mg KOİ							mg H ₂ O ₂ /mg KOİ		
Parasetamol	82.4	84.7	97.0	93.6	100	100	100	56.3	76.4	71.2
Diklofenak	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
4'-Hidroksidiklofenak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5-Hidroksidiklofenak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İbuprofen	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
1-Hidroksiibuprofen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Hidroksiibuprofen	<5	<5	<5	37.5	100	100	100	100	100	100
Karboksibuprofen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Naproksen	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
(S)-O-Desmetil Naproksen	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
Siprofloksasin	<5	14.9	50.0	77.6	100	100	100	25.5	27.2	5.8
Sülfametoksazol	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
N-asetil-sülfametoksazol	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
Sülfametoksazol-β-D-glukuronid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimetoprim	<5	15.1	100	100	100	100	100	35.7	52.6	57.8
Eritromisin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metronidazol	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
Klaritromisin	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
Azitromisin	-	-	-	-	100	100	100	-	-	-
Klindamisin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Klindamisin Sülfoksit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Karbamazepin	<5	9,4	19,1	50,5	100	100	100	13,3	10,5	8,1
Karbamazepin-diol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Karbamazepin 10,11-epoxide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-Hidroksi Karbamazepin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-Hidroksi Karbamazepin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primidon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nikotin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trans-3'- Hidroksi Kotin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-Formilhornikotin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kafein	15	29	100	100	100	100	100	48	50	48

*0.1 mg O₃/mg KOİ sabit ozon dozu, - işareti; kullanılan hastane atık suyunda tespit edilmediği için (<LOQ 5) giderim verimliliği belirlenmemiştir.



Şekil 4.2. Analjezik (a), antibiyotik (b) ve psikiyatrik ve sinir uyarıcıları (c) grubu ilaç etken madde konsantrasyonlarının ozonlama prosesi ile zamana göre değişimleri

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

İleri oksidasyon süreçlerinin pilot veya tam ölçekli arıtma tesislerindeki arıtma süreçlerine dahil edilmesi, kimyasal kullanım gerekliliği ve ilgili maliyetler de dahil olmak üzere bir dizi sınırlayıcı faktör nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Ancak bu durum, yüksek kirletici yüke sahip atık suların arıtılabilmesi için proseslerin ölçeğinin büyütülmesini gerektirebilmektedir. Öte yandan, çevrede kalıcı organik maddelerin yayılımını azaltmak için kaynağında arıtma uygulamalarının önemi büyüktür. Bu çalışmada, yüksek ilaç etken madde yüküne sahip hastane atık suyunun ozonlama ve perokson prosesleri ile arıtılması incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, uzun reaksiyon sürelerinde KOİ giderim verimliliğinin %50 seviyelerine ulaştığını, düşük ozon dozlarında ise incelenen ilaçların büyük oranda (> %99) giderildiğini göstermiştir. Perokson prosesinin, ozonlama ile karşılaştırıldığında daha az etkili olmasına rağmen arıtma verimliliğine belirgin katkı sağladığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastane atık sularının kanalizasyon altyapısına deşarj edilmeden önce ön oksidasyon işlemine tabi tutulmasının, ilaç yükünün önemli bir kısmını azaltabileceğini ortaya koymaktadır.

PhAC'lerin bir kısmı biyolojik olarak kalıcı ve toksik özellikleri nedeniyle çevresel açıdan önemli bir endişe kaynağıdır. Kullanımlarının hızla yaygınlaşması bu bileşenlerin sucul ekosistemlerde tespit edilme sıklığının da kayda değer bir şekilde artmasına yol açmaktadır. Noktasal olmayan PhAC kaynaklarının kontrol altına alınmasının zorlukları dikkate alındığında, insan ve çevre sağlığını korumak adına noktasal kaynakların etkin bir şekilde yönetimi kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, hastane atık suları, PhAC'lerin yanı sıra antibiyotik dirençli mikroorganizmaların varlığı nedeniyle hem çevresel hem de halk sağlığı açısından önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır.

Elde edilen bulgular, hastane atık suyunun ön ozonlama işleminde 30 PhAC ve metabolitlerinin neredeyse tamamen giderildiğini göstermiştir. Özellikle 1,5 mg O₃/mg KOİ ozon dozunun, incelenen PhAC'lerin ve metabolitlerinin gideriminde etkili olduğu tespit edilmiştir.

5.2. Öneriler

Elde edilmiş sonuçlar ozonlama ve perokson prosesinin etkili olduğunu göstermiş olsa da;

- 1- Hastane atık suyunun 24 saat kompozit olarak alınarak daha uzun sürelerde PhAC içeriğinin takip edilmesi, optimum dozu belirlemek açısından yararlı olacaktır. Bu sayede, tespit limitinin altında kalan maddeler için de proses etkinliği ortaya konulabilecektir.
- 2- Prosesin etkinliğini belirlemek için kanalizasyon alt yapısı boyunca numune alınarak önerilen bu ön arıtma işleminin arıtma tesisi yükü üzerine etkisi belirlenmelidir.
- 3- PhAC analizleri dışında mikrobiyolojik analizlerin de yapılması; uygulanan bu işlemin antimikrobiyallere karşı mikroorganizmaların direnç geliştirmesi üzerindeki etkisi de belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., Yang, Y., 2017, Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review, *Environment international*, 99, 107-119.
- Ajo, P., Preis, S., Vornamo, T., Mänttari, M., Kallioinen, M., Louhi-Kultanen, M., 2018, Hospital wastewater treatment with pilot-scale pulsed corona discharge for removal of pharmaceutical residues, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6(2), 1569-1577.
- Aleksić, S., Žgajnar Gotvajn, A., Premzl, K., Kolar, M., Turk, S. Š., 2021, Ozonation of amoxicillin and ciprofloxacin in model hospital wastewater to increase biotreatability, *Antibiotics*, 10(11), 1407.
- Alharbi, S. K., Price, W. E., Kang, J., Fujioka, T., Nghiem, L. D., 2016, Ozonation of carbamazepine, diclofenac, sulfamethoxazole and trimethoprim and formation of major oxidation products, *Desalination and Water Treatment*, 57(60), 29340-29351.
- Amore, B. M., Kalhorn, T. F., Skiles, G. L., Hunter, A. P., Bennett, G. D., Finnell, R. H., Slattery, J. T., 1997, Characterization of carbamazepine metabolism in a mouse model of carbamazepine teratogenicity, *Drug metabolism and disposition*, 25(8), 953-962.
- Andreozzi, R., Caprio, V., Marotta, R., Vogna, D., 2003, Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system, *Water research*, 37(5), 993-1004.
- Anjali, R., Shanthakumar, S., 2022, Simultaneous degradation of amoxicillin, ciprofloxacin and acetaminophen in a mixture by ozonation: Kinetics and mechanisms pathway, *Journal of Cleaner Production*, 378, 134509.
- APHA, 2005, Standard methods for the examination of water and waste water, 21st edn. Washington, DC, American Public Health Association
- Arslan, A., Veli, S., Bingöl, D., 2014, Use of response surface methodology for pretreatment of hospital wastewater by O₃/UV and O₃/UV/H₂O₂ processes, *Separation and Purification Technology*, 132, 561-567.
- Arvaniti, O. S., Gkotsis, G., Nika, M. C., Gyparakis, S., Manios, T., Thomaidis, N. S., Stasinakis, A. S., 2023, Study on the Occurrence of Artificial Sweeteners, Parabens, and Other Emerging Contaminants in Hospital Wastewater Using LC-QToF-MS Target Screening Approach, *Water*, 15(5), 936.
- Aydin, S., Aydin, M. E., Ulvi, A., Kilic, H., 2019, Antibiotics in hospital effluents: occurrence, contribution to urban wastewater, removal in a wastewater treatment plant, and environmental risk assessment, *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 544-558.

- Azar, A. M., Jelogir, A. G., Bidhendi, G. N., Mehrdadi, N., Zaredar, N., Poshtegal, M. K., 2010, Investigation of optimal method for hospital wastewater treatment, *J. Food Agric. Environ*, 8, 1199-1202.
- Aus der Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A., 2016, Pharmaceuticals in the environment—Global occurrences and perspectives, *Environmental toxicology and chemistry*, 35(4), 823-835.
- Barbosa, M. O., Moreira, N. F., Ribeiro, A. R., Pereira, M. F., & Silva, A. M., 2016, Occurrence and removal of organic micropollutants: An overview of the watch list of EU Decision 2015/495, *Water research*, 94, 257-279.
- Barnes, K. K., Christenson, S. C., Kolpin, D. W., Focazio, M. J., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Barber, L. B., 2004, Pharmaceuticals and other organic waste water contaminants within a leachate plume downgradient of a municipal landfill, *Groundwater Monitoring & Remediation*, 24(2), 119-126.
- Bateman, D. N., 2012, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Medicine*, 40(3), 140.
- Batt, A. L., Kostich, M. S., Lazorchak, J. M., 2008, Analysis of ecologically relevant pharmaceuticals in wastewater and surface water using selective solid-phase extraction and UPLC–MS/MS, *Analytical Chemistry*, 80(13), 5021-5030.
- Bhandari, G., Chaudhary, P., Gangola, S., Gupta, S., Gupta, A., Rafatullah, M., Chen, S., 2023, A review on hospital wastewater treatment technologies: Current management practices and future prospects, *Journal of Water Process Engineering*, 56, 104516.
- Bilal, M., Mehmood, S., Rasheed, T., Iqbal, H. M., 2020, Antibiotics traces in the aquatic environment: persistence and adverse environmental impact, *Current opinion in environmental science & health*, 13, 68-74.
- Blanch, A. R., Caplin, J. L., Iversen, A., Kühn, I., Manero, A., Taylor, H. D., Vilanova, X., 2003, Comparison of enterococcal populations related to urban and hospital wastewater in various climatic and geographic European regions, *Journal of Applied Microbiology*, 94(6), 994-1002.
- Boxall, A. B., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., Hickmann, S., Van Der Kraak, G., 2012, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions?, *Environmental health perspectives*, 120(9), 1221-1229.
- Bueno, M. M., Gomez, M. J., Herrera, S., Hernando, M. D., Agüera, A., Fernández-Alba, A. R., 2012, Occurrence and persistence of organic emerging contaminants and priority pollutants in five sewage treatment plants of Spain: two years pilot survey monitoring, *Environmental Pollution*, 164, 267-273.
- Buszka, P. M., Yeskis, D. J., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Meyer, M. T., 2009, Waste-indicator and pharmaceutical compounds in landfill-leachate-

- affected ground water near Elkhart, Indiana, 2000–2002, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 82, 653-659.
- Carrara, C., Ptacek, C. J., Robertson, W. D., Blowes, D. W., Moncur, M. C., Sverko, E. D., Backus, S., 2008, Fate of pharmaceutical and trace organic compounds in three septic system plumes, Ontario, Canada, *Environmental science & technology*, 42(8), 2805-2811.
- Casas, M. E., Chhetri, R. K., Ooi, G., Hansen, K. M., Litty, K., Christensson, M., Bester, K., 2015, Biodegradation of pharmaceuticals in hospital wastewater by staged Moving Bed Biofilm Reactors (MBBR), *Water research*, 83, 293-302.
- Chen, F., Ying, G. G., Kong, L. X., Wang, L., Zhao, J. L., Zhou, L. J., Zhang, L. J., 2011, Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China, *Environmental Pollution*, 159(6), 1490-1498.
- Chiarello, M., Minetto, L., Giustina, S. D., Beal, L. L., Moura, S., 2016, Popular pharmaceutical residues in hospital wastewater: quantification and qualification of degradation products by mass spectroscopy after treatment with membrane bioreactor, *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 16079-16089.
- Chitnis, V., Chitnis, S., Vaidya, K., Ravikant, S., Patil, S., Chitnis, D. S., 2004, Bacterial population changes in hospital effluent treatment plant in central India, *Water Research*, 38(2), 441-447.
- Coelho, A. D., Sans, C., Agüera, A., Gómez, M. J., Esplugas, S., Dezotti, M., 2009, Effects of ozone pre-treatment on diclofenac: intermediates, biodegradability and toxicity assessment, *Science of the total environment*, 407(11), 3572-3578.
- Conn, K. E., Lowe, K. S., Drewes, J. E., Hoppe-Jones, C., Tucholke, M. B., 2010, Occurrence of pharmaceuticals and consumer product chemicals in raw wastewater and septic tank effluent from single-family homes, *Environmental Engineering Science*, 27(4), 347-356.
- Couto, C. F., Lange, L. C., Amaral, M. C., 2019, Occurrence, fate and removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) in water and wastewater treatment plants—A review, *Journal of Water Process Engineering*, 32, 100927.
- Dantas, R. F., Contreras, S., Sans, C., Esplugas, S., 2008, Sulfamethoxazole abatement by means of ozonation, *Journal of hazardous materials*, 150(3), 790-794.
- Daughton, C. G., Ternes, T. A., 1999, Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?, *Environmental health perspectives*, 107(suppl 6), 907-938.
- Da Silva, J. C. C., Teodoro, J. A. R., Afonso, R. J. D. C. F., Aquino, S. F., Augusti, R., 2014, Photolysis and photocatalysis of ibuprofen in aqueous medium: characterization of by-products via liquid chromatography coupled to high-

- resolution mass spectrometry and assessment of their toxicities against *Artemia Salina*, *Journal of Mass Spectrometry*, 49(2), 145-153.
- Díaz-Cruz, M. S., Barceló, D., 2008, Trace organic chemicals contamination in ground water recharge, *Chemosphere*, 72(3), 333-342.
- Dolu, T., 2021, Farmasötiklerin ileri biyolojik atıksu arıtma tesisindeki akıbetleri, membran prosesler ile giderimleri ve farklı tarımsal uygulamalar ile toprak ve bitkilere geçişleri.
- Dolu, T., Nas, B., 2023, Dissemination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and metabolites from wastewater treatment plant to soils and agricultural crops via real-scale different agronomic practices, *Environmental Research*, 227, 115731.
- Dolu, T., Nas, B., 2024, Occurrence, Fate, and Removal of Selected Antibiotics in Advanced Biological Urban Wastewater Treatment Plant, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 24(4), 1005-1018.
- Drewes, J., 2009, Ground water replenishment with recycled water-water quality improvements during managed aquifer recharge, *Ground Water*, 47(4), 502.
- Dong, W., Sun, S. P., Yang, X., Zhou, K., Li, Y., Wang, X., Chen, X. D., 2019, Enhanced emerging pharmaceuticals removal in wastewater after biotreatment by a low-pressure UVA/FeIII-EDDS/H₂O₂ process under neutral pH conditions, *Chemical Engineering Journal*, 366, 539-549.
- Durán-Álvarez, J. C., Prado-Pano, B., Jiménez-Cisneros, B., 2012, Sorption and desorption of carbamazepine, naproxen and triclosan in a soil irrigated with raw wastewater: Estimation of the sorption parameters by considering the initial mass of the compounds in the soil, *Chemosphere*, 88(1), 84-90.
- Eggen, T., Moeder, M., Arukwe, A., 2010, Municipal landfill leachates: a significant source for new and emerging pollutants, *Science of the Total Environment*, 408(21), 5147-5157.
- Ekpeghere, K. I., Sim, W. J., Lee, H. J., Oh, J. E., 2018, Occurrence and distribution of carbamazepine, nicotine, estrogenic compounds, and their transformation products in wastewater from various treatment plants and the aquatic environment, *Science of the Total Environment*, 640, 1015-1023.
- Fenet, H., Mathieu, O., Mahjoub, O., Li, Z., Hillaire-Buys, D., Casellas, C., Gomez, E., 2012, Carbamazepine, carbamazepine epoxide and dihydroxycarbamazepine sorption to soil and occurrence in a wastewater reuse site in Tunisia, *Chemosphere*, 88(1), 49-54.
- Ferre-Aracil, J., Valcárcel, Y., Negreira, N., de Alda, M. L., Barceló, D., Cardona, S. C., Navarro-Laboulais, J., 2016, Ozonation of hospital raw wastewaters for cytostatic compounds removal. Kinetic modelling and economic assessment of the process, *Science of The Total Environment*, 556, 70-79.

- Fong, P. P., Molnar, N., 2008, Norfluoxetine induces spawning and parturition in estuarine and freshwater bivalves, *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 81, 535-538.
- Ford, A. T., Fong, P. P., 2016, The effects of antidepressants appear to be rapid and at environmentally relevant concentrations, *Environmental toxicology and chemistry*, 35(4), 794-798.
- Gao, P., Ding, Y., Li, H., Xagorarakis, I., 2012, Occurrence of pharmaceuticals in a municipal wastewater treatment plant: mass balance and removal processes, *Chemosphere*, 88(1), 17-24.
- Gibson, R., Durán-Álvarez, J. C., Estrada, K. L., Chávez, A., Cisneros, B. J., 2010, Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico, *Chemosphere*, 81(11), 1437-1445.
- Glassmeyer, S. T., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Cahill, J. D., Zaugg, S. D., Werner, S. L., Kryak, D. D., 2005, Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination, *Environmental science & technology*, 39(14), 5157-5169.
- Godfrey, E., Woessner, W. W., Benotti, M. J., 2007, Pharmaceuticals in on-site sewage effluent and ground water, western Montana, *Groundwater*, 45(3), 263-271.
- Golovko, O., Kumar, V., Fedorova, G., Randak, T., Grabic, R., 2014, Seasonal changes in antibiotics, antidepressants/psychiatric drugs, antihistamines and lipid regulators in a wastewater treatment plant, *Chemosphere*, 111, 418-426.
- Gómez, M. J., Petrović, M., Fernández-Alba, A. R., Barceló, D., 2006, Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters, *Journal of Chromatography A*, 1114(2), 224-233.
- Gómez, M. J., Agüera, A., Mezcuá, M., Hurtado, J., Mocholí, F., Fernández-Alba, A. R., 2007, Simultaneous analysis of neutral and acidic pharmaceuticals as well as related compounds by gas chromatography–tandem mass spectrometry in wastewater, *Talanta*, 73(2), 314-320.
- Gonzalez, P., 2021, Understanding Phosphorus, *Chemicals Incorporated* 13560 Colombard Court, Fontana, CA 92337, <https://www.cheminc.com/post/understanding-phosphorus>, Access date: 16 Nisan 2023.
- Gönder, Z. B., Kara, E. M., Celik, B. O., Vergili, I., Kaya, Y., Altinkum, S. M., Yilmaz, G., 2021, Detailed characterization, antibiotic resistance and seasonal variation of hospital wastewater, *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 16380-16393.

- Gracia-Lor, E., Sancho, J. V., Serrano, R., Hernández, F., 2012, Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia, *Chemosphere*, 87(5), 453-462.
- 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(4), 678-690.
- Gust, M., Buronfosse, T., Giamberini, L., Ramil, M., Mons, R., Garric, J., 2009, Effects of fluoxetine on the reproduction of two prosobranch mollusks: *Potamopyrgus antipodarum* and *Valvata piscinalis*, *Environmental Pollution*, 157(2), 423-429.
- Hansen, K. M., Spiliotopoulou, A., Chhetri, R. K., Casas, M. E., Bester, K., Andersen, H. R. 2016, Ozonation for source treatment of pharmaceuticals in hospital wastewater–Ozone lifetime and required ozone dose, *Chemical Engineering Journal*, 290, 507-514.
- Harrison, E. Z., Oakes, S. R., Hysell, M., Hay, A., 2006, Organic chemicals in sewage sludges, *Science of the total environment*, 367(2-3), 481-497.
- Heath, E., Filipič, M., Kosjek, T., Isidori, M., 2016, Fate and effects of the residues of anticancer drugs in the environment, *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 14687-14691.
- Heberer, T., 2002, Tracking persistent pharmaceutical residues from municipal sewage to drinking water, *Journal of hydrology*, 266(3-4), 175-189.
- Hird, C. M., Urbina, M. A., Lewis, C. N., Snape, J. R., Galloway, T. S., 2016, Fluoxetine exhibits pharmacological effects and trait-based sensitivity in a marine worm, *Environmental Science & Technology*, 50(15), 8344-8352.
- Hörsch, P., Speck, A., Frimmel, F. H., 2003, Combined advanced oxidation and biodegradation of industrial effluents from the production of stilbene-based fluorescent whitening agents, *Water research*, 37(11), 2748-2756.
- Huang, C. H., Renew, J. E., Smeby, K. L., Pinkston, K., Sedlak, D. L., 2011, Assessment of potential antibiotic contaminants in water and preliminary occurrence analysis, *Journal of contemporary water research and education*, 120(1), 4.
- Huber, M. M., Canonica, S., Park, G. Y., Von Gunten, U., 2003, Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes, *Environmental science & technology*, 37(5), 1016-1024.
- Jiang, N., 2019, High-silica Zeolites as Novel Adsorbents for the Removal of Organic Micro-pollutants in Water Treatment.
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., Guwy, A. J., 2008, The occurrence of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs in surface water in South Wales, UK, *Water research*, 42(13), 3498-3518.

- Kataki, S., Chatterjee, S., Vairale, M. G., Sharma, S., Dwivedi, S. K., 2021, Concerns and strategies for wastewater treatment during COVID-19 pandemic to stop plausible transmission, *Resources, Conservation and Recycling*, 164, 105156.
- Khan, A. H., Khan, N. A., Ahmed, S., Dhingra, A., Singh, C. P., Khan, S. U., Ali, I., 2020, Application of advanced oxidation processes followed by different treatment technologies for hospital wastewater treatment, *Journal of Cleaner Production*, 269, 122411.
- Khan, N. A., Khan, A. H., Ahmed, S., Farooqi, I. H., Alam, S. S., Ali, I., Mubashir, M., 2022, Efficient removal of ibuprofen and ofloxacin pharmaceuticals using biofilm reactors for hospital wastewater treatment, *Chemosphere*, 298, 134243.
- Kinney, C. A., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Burkhardt, M. R., Zaugg, S. D., Werner, S. L., Benotti, M. J., 2008, Bioaccumulation of pharmaceuticals and other anthropogenic waste indicators in earthworms from agricultural soil amended with biosolid or swine manure, *Environmental Science & Technology*, 42(6), 1863-1870.
- Klavarioti, M., Mantzavinos, D., Kassinos, D., 2009, Removal of residual pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes, *Environment international*, 35(2), 402-417.
- Kosma, C. I., Lambropoulou, D. A., Albanis, T. A., 2010, Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece, *Journal of hazardous materials*, 179(1-3), 804-817.
- Kovalova, L., Knappe, D. R., Lehnberg, K., Kazner, C., Hollender, J., 2013, Removal of highly polar micropollutants from wastewater by powdered activated carbon, *Environmental Science and Pollution Research*, 20, 3607-3615.
- Kristofco, L. A., Cruz, L. C., Haddad, S. P., Behra, M. L., Chambliss, C. K., Brooks, B. W., 2016, Age matters: Developmental stage of *Danio rerio* larvae influences photomotor response thresholds to diazinon or diphenhydramine, *Aquatic toxicology*, 170, 344-354.
- Kristofco, L. A., Brooks, B. W., 2017, Global scanning of antihistamines in the environment: Analysis of occurrence and hazards in aquatic systems, *Science of the total environment*, 592, 477-487.
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., Buxton, H. T., 2002, Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999– 2000: A national reconnaissance, *Environmental science & technology*, 36(6), 1202-1211.
- Kumari, A., Maurya, N. S., Tiwari, B., 2020, Hospital wastewater treatment scenario around the globe, *In Current developments in Biotechnology and Bioengineering* (pp. 549-570). Elsevier.

- Kuster, M., Díaz-Cruz, S., Rosell, M., de Alda, M. L., Barceló, D., 2010, Fate of selected pesticides, estrogens, progestogens and volatile organic compounds during artificial aquifer recharge using surface waters, *Chemosphere*, 79(8), 880-886.
- Kümmerer, K., 2004, Resistance in the environment, *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 54(2), 311-320.
- Kümmerer, K., 2010, Pharmaceuticals in the environment, *Annual review of environment and resources*, 35, 57-75.
- Kümmerer, K., 2009, The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use—present knowledge and future challenges, *Journal of environmental management*, 90(8), 2354-2366.
- Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., Ward, R. S., 2012, Emerging organic contaminants in groundwater: a review of sources, fate and occurrence, *Environmental pollution*, 163, 287-303.
- Langlais, B., Reckhow, D. A., Brink, D. R., 1991, Ozone in water treatment, *Application and engineering*, 558.
- Lee, Y., Kovalova, L., McArdell, C. S., Von Gunten, U., 2014, Prediction of micropollutant elimination during ozonation of a hospital wastewater effluent, *Water research*, 64, 134-148.
- Lien, L. T. Q., Hoa, N. Q., Chuc, N. T. K., Thoa, N. T. M., Phuc, H. D., Diwan, V., Lundborg, C. S., 2016, Antibiotics in wastewater of a rural and an urban hospital before and after wastewater treatment, and the relationship with antibiotic use—a one year study from Vietnam, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(6), 588.
- Lin, A. Y. C., Hsueh, J. H. F., Hong, P. A., 2015, Removal of antineoplastic drugs cyclophosphamide, ifosfamide, and 5-fluorouracil and a vasodilator drug pentoxifylline from wastewaters by ozonation, *Environmental Science and Pollution Research*, 22, 508-515.
- Li, H. S., Zhou, S. Q., Sun, Y. B., Feng, P., 2009, Advanced treatment of landfill leachate by a new combination process in a full-scale plant, *Journal of Hazardous Materials*, 172(1), 408-415.
- Li, J., Dodgen, L., Ye, Q., Gan, J., 2013, Degradation kinetics and metabolites of carbamazepine in soil, *Environmental science & technology*, 47(8), 3678-3684.
- Li, W. C., 2014, Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil, *Environmental pollution*, 187, 193-201.
- López-Serna, R., Petrović, M., Barceló, D., 2011, Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environmental and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)—tandem mass spectrometry (MS/MS), *Chemosphere*, 85(8), 1390-1399.

- Luo, L., Sun, Z., Chen, Y., Zhang, H., Sun, Y., Lu, D., Ma, J., 2023, Catalytic ozonation of sulfamethoxazole using low-cost natural silicate ore supported Fe₂O₃: influencing factors, reaction mechanisms and degradation pathways, *RSC advances*, 13(3), 1906-1913.
- Majumder, A., Gupta, B., Gupta, A. K., 2019, Pharmaceutically active compounds in aqueous environment: A status, toxicity and insights of remediation, *Environmental research*, 176, 108542.
- Majumder, A., Gupta, A. K., Ghosal, P. S., Varma, M., 2021, A review on hospital wastewater treatment: A special emphasis on occurrence and removal of pharmaceutically active compounds, resistant microorganisms, and SARS-CoV-2, *Journal of environmental chemical engineering*, 9(2), 104812.
- Martínez Bueno, M. J., Agüera, A., Gómez, M. J., Hernando, M. D., García-Reyes, J. F., Fernández-Alba, A. R., 2007, Application of liquid chromatography/quadrupole-linear ion trap mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry to the determination of pharmaceuticals and related contaminants in wastewater, *Analytical Chemistry*, 79(24), 9372-9384.
- McEneff, G., Schmidt, W., Quinn, B., 2015, Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Short Summary of Current Knowledge and the Potential Impacts on Aquatic Biota and Humans (EPA Research Report 142) 978-1-84095-579-8, *Environmental Protection Agency, Wexford, Ireland*.
- Mello Souza, D., Reichert, J. F., Ramos do Nascimento, V., Figueiredo Martins, A., 2022, Ozonation and UV photolysis for removing anticancer drug residues from hospital wastewater, *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 57(8), 635-644.
- Melvin, S. D., 2017, Effect of antidepressants on circadian rhythms in fish: Insights and implications regarding the design of behavioural toxicity tests, *Aquatic toxicology*, 182, 20-30.
- Miarov, O., Tal, A., Avisar, D., 2020, A critical evaluation of comparative regulatory strategies for monitoring pharmaceuticals in recycled wastewater, *Journal of environmental management*, 254, 109794.
- Murray, K. E., Thomas, S. M., Bodour, A. A., 2010, Prioritizing research for trace pollutants and emerging contaminants in the freshwater environment, *Environmental pollution*, 158(12), 3462-3471.
- Nas, B., Dolu, T., Argun, M. E., Yel, E., Ateş, H., Koyuncu, S., 2021, Comparison of advanced biological treatment and nature-based solutions for the treatment of pharmaceutically active compounds (PhACs): A comprehensive study for wastewater and sewage sludge, *Science of The Total Environment*, 779, 146344.
- Nas, B., Dolu, T., Argun, M. E., Yel, E., Ateş, H., Koyuncu, S., 2021, Comparison of advanced biological treatment and nature-based solutions for the treatment of

- pharmaceutically active compounds (PhACs): A comprehensive study for wastewater and sewage sludge, *Science of The Total Environment*, 779, 146344.
- Nehlig, A., Daval, J. L., Debry, G., 1992, Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects, *Brain research reviews*, 17(2), 139-170.
- Nguyen, T. T., Bui, X. T., Luu, V. P., Nguyen, P. D., Guo, W., Ngo, H. H., 2017, Removal of antibiotics in sponge membrane bioreactors treating hospital wastewater: Comparison between hollow fiber and flat sheet membrane systems, *Bioresource technology*, 240, 42-49.
- Nieto-Juárez, J. I., Torres-Palma, R. A., Botero-Coy, A. M., Hernández, F., 2021, Pharmaceuticals and environmental risk assessment in municipal wastewater treatment plants and rivers from Peru, *Environment international*, 155, 106674.
- Nkoom, M., Lu, G., Liu, J., Yang, H., Dong, H., 2019, Bioconcentration of the antiepileptic drug carbamazepine and its physiological and biochemical effects on *Daphnia magna*, *Ecotoxicology and environmental safety*, 172, 11-18.
- O'Flynn, D., Lawler, J., Yusuf, A., Parle-McDermott, A., Harold, D., Mc Cloughlin, T., White, B., 2021, A review of pharmaceutical occurrence and pathways in the aquatic environment in the context of a changing climate and the COVID-19 pandemic, *Analytical Methods*, 13(5), 575-594.
- Ogawa, K., Umetsu, Y., Kamimura, K., 2020, Changes in the absorption spectra and colour of tetraphenylporphyrins after redox reactions, *Journal of Chemical Research*, 44(9-10), 613-617.
- Olak-Kucharczyk, M., Foszpańczyk, M., Żyła, R., Ledakowicz, S., 2022, Photodegradation and ozonation of ibuprofen derivatives in the water environment: Kinetics approach and assessment of mineralization and biodegradability, *Chemosphere*, 291, 132742.
- Ooi, G. T., Tang, K., Chhetri, R. K., Kaarsholm, K. M., Sundmark, K., Kragelund, C., Andersen, H. R., 2018, Biological removal of pharmaceuticals from hospital wastewater in a pilot-scale staged moving bed biofilm reactor (MBBR) utilising nitrifying and denitrifying processes, *Bioresource technology*, 267, 677-687.
- Pal, A., Gin, K. Y. H., Lin, A. Y. C., Reinhard, M., 2010, Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects, *Science of the total environment*, 408(24), 6062-6069.
- Pariente, M. I., Segura, Y., Álvarez-Torrellas, S., Casas, J. A., De Pedro, Z. M., Diaz, E., Martínez, F., 2022, Critical review of technologies for the on-site treatment of hospital wastewater: From conventional to combined advanced processes., *Journal of Environmental Management*, 320, 115769.

- Pascoe, D., Karntanut, W., Müller, C. T., 2003, Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*, *Chemosphere*, 51(6), 521-528.
- Peake, B. M., Braund, R., Tong, A., Tremblay, L. A., 2015, The Life-cycle of Pharmaceuticals in the Environment, *Elsevier*.
- Peng, Q., Song, J., Li, X., Yuan, H., Liu, M., Duan, L., Zuo, J., 2020, Pharmaceutically active compounds (PhACs) in surface sediments of the Jiaozhou Bay, north China, *Environmental Pollution*, 266, 115245.
- Pera-Titus, M., García-Molina, V., Baños, M. A., Giménez, J., Esplugas, S., 2004, Degradation of chlorophenols by means of advanced oxidation processes: a general review, *Applied Catalysis B: Environmental*, 47(4), 219-256.
- Petrovic, M., Gros, M., Barcelo, D., 2006, Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography–quadrupole–time-of-flight mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1124(1-2), 68-81.
- Piras, F., Santoro, O., Pastore, T., Pio, I., De Dominicis, E., Gritti, E., Santoro, D., 2020, Controlling micropollutants in tertiary municipal wastewater by O₃/H₂O₂, granular biofiltration and UV254/H₂O₂ for potable reuse applications, *Chemosphere*, 239, 124635.
- Prasertkulsak, S., Chiemchaisri, C., Chiemchaisri, W., Itonaga, T., Yamamoto, K., 2016, Removals of pharmaceutical compounds from hospital wastewater in membrane bioreactor operated under short hydraulic retention time, *Chemosphere*, 150, 624-631.
- Quyen, V. T. K., Phuc, L. V., Tin, N. T., Hien, V. T. D., Dan, C. N., Thanh, D. Q. T., Thanh, B. X., 2016, COUPLING OF MEMBRANE BIOREACTOR AND OZONATION FOR REMOVAL OF ANTIBIOTICS FROM HOSPITAL WASTEWATER, *Waste Technology*, 4(1), 31-35.
- Rand-Weaver, M., Margiotta-Casaluci, L., Patel, A., Panter, G. H., Owen, S. F., Sumpter, J. P., 2013, The read-across hypothesis and environmental risk assessment of pharmaceuticals, *Environmental science & technology*, 47(20), 11384-11395.
- Raszeowski, G., Jamka, K., Bojar, H., Kania, G., 2022, Endocrine disrupting micropollutants in water and their effects on human fertility and fecundity, *Annals of Agricultural & Environmental Medicine*, 29(4).
- Ray, M. B., Chen, J. P., Wang, L. K., Pehkonen, S. O., 2006, Advanced oxidation processes, *Advanced physicochemical treatment processes*, 463-481.
- Rodrigues-Silva, C., Porto, R. S., Santos, S. G. D., Schneider, J., Rath, S., 2019, Fluoroquinolones in hospital wastewater: analytical method, occurrence, treatment with ozone and residual antimicrobial activity evaluation, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 30, 1447-1458.

- Rosal, R., Rodríguez, A., Perdigón-Melón, J. A., Petre, A., García-Calvo, E., Gómez, M. J., Fernández-Alba, A. R., 2009, Degradation of caffeine and identification of the transformation products generated by ozonation, *Chemosphere*, 74(6), 825-831.
- Royano, S., De la Torre, A., Navarro, I., Martínez, M. Á., 2023, Pharmaceutically active compounds (PhACs) in surface water: Occurrence, trends and risk assessment in the Tagus River Basin (Spain), *Science of the Total Environment*, 905, 167422.
- Ryu, J., Oh, J., Snyder, S. A., Yoon, Y., 2014, Determination of micropollutants in combined sewer overflows and their removal in a wastewater treatment plant (Seoul, South Korea), *Environmental monitoring and assessment*, 186, 3239-3251.
- Sanderson, H., Johnson, D. J., Wilson, C. J., Brain, R. A., Solomon, K. R., 2003, Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening, *Toxicology letters*, 144(3), 383-395.
- Santos, L. H., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., Montenegro, M. C. B. S. M., 2010, Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment, *Journal of hazardous materials*, 175(1-3), 45-95.
- Sarmah, A. K., Meyer, M. T., Boxall, A. B., 2006, A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment, *Chemosphere*, 65(5), 725-759.
- Sein, M. M., Zedda, M., Tuerk, J., Schmidt, T. C., Golloch, A., Von Sonntag, C., 2008, Oxidation of diclofenac with ozone in aqueous solution, *Environmental science & technology*, 42(17), 6656-6662.
- Silva, L. J., Pereira, A. M., Rodrigues, H., Meisel, L. M., Lino, C. M., Pena, A., 2017, SSRIs antidepressants in marine mussels from Atlantic coastal areas and human risk assessment, *Science of the total environment*, 603, 118-125.
- Snyder, S. A., 2008, Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in water, *Ozone: Science and Engineering*, 30(1), 65-69.
- Souza, F. S., Da Silva, V. V., Rosin, C. K., Hainzenreder, L., Arenzon, A., Pizzolato, T., Féris, L. A., 2018, Determination of pharmaceutical compounds in hospital wastewater and their elimination by advanced oxidation processes, *Journal of environmental science and health, part A*, 53(3), 213-221.
- Sun, Y., Chen, Z., Wu, G., Wu, Q., Zhang, F., Niu, Z., Hu, H. Y., 2016, Characteristics of water quality of municipal wastewater treatment plants in China: implications for resources utilization and management, *Journal of Cleaner Production*, 131, 1-9.
- Ternes, T. A., 1998, Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers, *Water research*, 32(11), 3245-3260.

- Ternes, T. A., Stumpf, M., Mueller, J., Haberer, K., Wilken, R. D., Servos, M., 1999, Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—I. Investigations in Germany, Canada and Brazil, *Science of the total environment*, 225(1-2), 81-90.
- Tran, N. H., Reinhard, M., Gin, K. Y. H., 2018, Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review, *Water research*, 133, 182-207.
- Trapido, M., Epold, I., Bolobajev, J., Dulova, N., 2014, Emerging micropollutants in water/wastewater: growing demand on removal technologies, *Environmental Science and Pollution Research*, 21, 12217-12222.
- Trousil, V., Palarčík, J., Blažková, Z., Kořínková, J., Machalický, O., Cakl, J., 2018, Paracetamol and ibuprofen removal from aqueous solutions by ozonation and photochemical processes.
- Van Boeckel, T. P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Laxminarayan, R., 2014, Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data, *The Lancet infectious diseases*, 14(8), 742-750.
- Van Der Ven, K., Keil, D., Moens, L. N., Van Leemput, K., Van Remortel, P., De Coen, W. M., 2006, Neuropharmaceuticals in the environment: Mianserin-induced neuroendocrine disruption in zebrafish (*Danio rerio*) using cDNA microarrays, *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 25(10), 2645-2652.
- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D., 2010, Hospital effluents as a source of emerging pollutants: an overview of micropollutants and sustainable treatment options, *Journal of hydrology*, 389(3-4), 416-428.
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E., 2012, Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—a review, *Science of the total environment*, 429, 123-155.
- Vieno, N. M., Härkki, H., Tuhkanen, T., Kronberg, L., 2007, Occurrence of pharmaceuticals in river water and their elimination in a pilot-scale drinking water treatment plant, *Environmental science & technology*, 41(14), 5077-5084.
- Yuan, S., Jiang, X., Xia, X., Zhang, H., Zheng, S., 2013, Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China, *Chemosphere*, 90(10), 2520-2525.
- Zhang, Y., Geißen, S. U., Gal, C., 2008, Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies, *Chemosphere*, 73(8), 1151-1161.
- Zhai, L. F., Guo, H. Y., Chen, Y. Y., Sun, M., Wang, S., 2021, Structure-dependent degradation of pharmaceuticals and personal care products by electrocatalytic wet

air oxidation: A study by computational and experimental approaches, *Chemical Engineering Journal*, 423, 130167.

- Zhao, Z., Zhang, L., Deng, J., Wu, J., 2015, The potential effects of phytoplankton on the occurrence of organochlorine pesticides (OCPs) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in water from Lake Taihu, China, *Environmental Science: processes & impacts*, 17(6), 1150-1156.
- Zheng, J., Su, C., Zhou, J., Xu, L., Qian, Y., Chen, H., 2017, Effects and mechanisms of ultraviolet, chlorination, and ozone disinfection on antibiotic resistance genes in secondary effluents of municipal wastewater treatment plants, *Chemical Engineering Journal*, 317, 309-316.
- Wang, H., Zhan, J., Yao, W., Wang, B., Deng, S., Huang, J., ... & Wang, Y., 2018, Comparison of pharmaceutical abatement in various water matrices by conventional ozonation, peroxone (O_3/H_2O_2), and an electro-peroxone process. *Water research*, 130, 127-138.
- Wen, X., Ding, H., Huang, X., Liu, R., 2004, Treatment of hospital wastewater using a submerged membrane bioreactor, *Process biochemistry*, 39(11), 1427-1431.
- Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H., Ternes, T. A., 2009, Fate of beta blockers and psycho-active drugs in conventional wastewater treatment, *Water research*, 43(4), 1060-1074.
- Wu, C., Sponberg, A. L., Witter, J. D., Fang, M., Czajkowski, K. P., 2010, Uptake of pharmaceutical and personal care products by soybean plants from soils applied with biosolids and irrigated with contaminated water, *Environmental science & technology*, 44(16), 6157-6161.