

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

Halil KABAK

**KULLANILAN BAZI TIBBİ İLAÇLARIN CANLI AKTİF ÇAMUR
BİYOKÜTLESİ TARAFINDAN ADSORPLANMA ÖZELLİĞİNİN İNCELENMESİ**

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ADANA, 2008

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KULLANILAN BAZI TIBBİ İLAÇLARIN CANLI AKTİF ÇAMUR
BİYOKÜTLESİ TARAFINDAN ADSORPLANMA ÖZELLİĞİNİN
İNCELENMESİ**

Halil KABAK
DOKTORA TEZİ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Bu tez 31.12.2008 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Oybirliği İle Kabul Edilmiştir.

İmza
Doç.Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK
DANIŞMAN

İmza
Prof. Dr. Ahmet YÜCEER
Üye

İmza
Prof. Dr. Osman SERİNDAG
Üye

İmza
Prof. Dr. Mustafa ÖZYURT
Üye

İmza
Yrd. Doç. Dr. Çağatayhan B. ERSÜ
Üye

Bu tez Enstitümüz Çevre Mühendisliği Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

Prof. Dr Aziz ERTUNÇ
Enstitü Müdürü
İmza-Mühür

Bu Çalışma Çukurova Üniversitesi Projeleri Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmiştir.

Proje No: MMF-2006-D-9

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

ÖZ

DOKTORA TEZİ

KULLANILAN BAZI TIBBİ İLAÇLARIN CANLI AKTİF ÇAMUR BİYOKÜTLESİ TARAFINDAN ADSORPLANMA ÖZELLİĞİNİN İNCELENMESİ

Halil KABAK

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

Danışman: Doç. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK
Yıl : 2008 Sayfa : 138
Jüri : Doç. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK
Prof. Dr. Ahmet YÜCEER
Prof. Dr. Osman SERİNDAG
Prof. Dr. Mustafa ÖZYURT
Yrd. Doç. Dr. Çağatayhan B. ERSÜ

Bu çalışmada, ağrı kesici grubundan olan tıbbi ilaçlardan diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksenin kesikli sitemde canlı aktif çamur tarafından adsorpsiyonla giderim özellikleri incelenmiştir. Her bir ilacın canlı aktif çamur tarafından belirli oranlarda adsorplandığı ve adsorpsiyon işleminin büyük oranda ilk 20-40 dakika içerisinde gerçekleştiği ve tüm ilaçlar içinde, 80 dakika içerisinde dengeye ulaşıldığı tespit edilmiştir. Giderim verimi ilaç türüne bağlı olarak %40-79 arasında değişim göstermektedir. Yapılan denge deneylerinde elde edilen sonuçlar Langmuir ve Freundlich izoterm modellerine uygulanmış ve her bir ilacın aktif çamur tarafından adsorpsiyonunun Freundlich izotermine daha iyi uyum gösterdiği görülmüştür. Her bir ilacın canlı aktif çamur tarafından adsorplanma kinetikleri incelenmiş ve adsorpsiyon hızlarının yalancı ikinci dereceden hız modeline uyduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca deneysel olarak elde edilen değerler adsorpsiyon katsayılarının (Kd) hesaplanmasında da kullanılarak canlı aktif çamurun ilaçları adsorplama özellikleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tıbbi ilaçlar, Abiyotik giderim, Adsorpsiyon izotermi.

ABSTRACT

Ph. D. THESIS

AN EXAMINATION OF THE ADSORPTION CHARACTERISTICS OF VARIOUS PHARMACEUTICALS ON TO LIVE ACTIVATED SLUDGE SYSTEM.

Halil KABAK

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK

Year : 2008 Pages:138

Jury : Assoc. Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK

Prof. Dr. Ahmet YÜCEER

Prof. Dr. Osman SERİNDAG

Prof. Dr. Mustafa ÖZYURT

Assistant Prof. Dr. Çağatayhan B. ERSÜ

In this study, the removal properties of several anti-inflammatory pharmaceuticals such as diclofenac, paracetamol, ibuprofen and naproxen through the adsorption by live activated sludge were investigated in a batch system. Each pharmaceutical was found to be adsorbed by the live activated sludge at various rates. It was found that the adsorption took place substantially at the first 20 to 40 minutes of the contact time and reached steady-state within 80 minutes for all pharmaceuticals tested. Removal rates varied between 40-79% for all pharmaceuticals examined. Results obtained from the equilibrium experiments have been applied to both Langmuir and Freundlich isotherm models and data fitted better to Freundlich isotherm model compared to Langmuir model for all pharmaceuticals. The kinetics of the adsorption were also investigated and it was found that the adsorption rates were best described by the pseudo second order model. Sorption coefficient, K_d , which describes the solid liquid partitioning characteristics of a compound in sorption mechanism were also calculated for each pharmaceutical.

Key Words: Pharmaceuticals, Abiotic removal, Adsorption isotherms.

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca değerli fikirlerinden ve yardımlarından faydalandığım ve bu tezi hazırlamamda bana büyük destek veren, beni bilgi ve tecrübesiyle destekleyen çalışmamda gösterdiği ilgi ve sabrından dolayı danışman hocam sayın Doç. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez İzleme Komitesi olarak tezin ilerlemesinde yol gösterici önerileri için Prof. Dr. Ahmet YÜCEER ve Prof. Dr. Osman SERİNDAG’a içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarımın deneysel aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Çevre Mühendisi Gökhan YAMAN’ a, çalışmalarımda gerekli olan ilaçları temin eden Abdi İbrahim İlaç Sanayi’ne teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması kapsamında verdiği manevi destekten dolayı İller Bankası Adana Bölge Müdürü sayın Mustafa AKGÜN ve Gaziantep Bölge Müdürü sayın Hüseyin SÖNMEZLER’e ayrıca teşekkür ederim.

Bana her zaman, her konuda sonsuz bir sabırla destek olan sevgili eşim Seçil KABAK’a ve kızım Secem KABAK’a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ	1
1.1. Tıbbi İlaçlar.....	4
1.1.1. Tıbbi İlaçların Sınıflandırılması.....	5
1.1.2. Tıbbi İlaç Üretim ve Kullanım Oranları.....	8
1.2. Tıbbi İlaçların İnsan Organizması Tarafından Metabolizması.....	12
1.2.1. Uygulama (Kullanım).....	13
1.2.2. Resorpsiyon ve Dağılma.....	13
1.2.3. Etki.....	13
1.2.4. Ayrılma ve Biyolojik Dönüşüm.....	14
1.3. Sucul Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçlar.....	15
1.3.1. Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçların Kaynakları.....	17
1.3.2. Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçların Oluşumları ve Akıbetleri....	19
1.3.3. Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçların Ekotoksikolojik Etkileri.....	20
1.3.4. Tıbbi İlaçların Yasal Düzenlemesi (Mevzuat).....	22
1.4. Tıbbi İlaçların Atıksulardan Giderilmesinde Teknik Olasılıklar.....	22
1.4.1. Tıbbi İlaçların Atıksu Arıtma Tesislerinde Giderim Prosesleri...	23
1.4.1.1. Biyolojik Parçalanma.....	24
1.4.1.2. Abiyotik Prosesler.....	25
1.4.1.2.(1). Sorpsiyon.....	25
1.4.1.2.(2). Sıyırma ve Uçuculuk.....	27
1.4.1.2.(3). Abiyotik Hidroliz.....	28
1.4.1.2.(4). Abiyotik Oksidasyon.....	28

1.4.1.3. İleri Arıtma Yöntemleri.....	29
1.4.2. Sucul Sistemlerin Tıbbi İlaçlarla Kirlenmesinin Önlenmesinde Diğer Yaklaşımlar.....	30
1.5. Adsorpsiyon Teorisi.....	31
1.5.1. Adsorpsiyon İzotermi.....	33
1.5.1.1. Langmuir İzotermi.....	34
1.5.1.2. Freundlich İzotermi.....	36
1.5.1.3. Brauner-Emmett-Teller (BET) İzotermi.....	36
1.5.2. Adsorpsiyon Kinetiği.....	38
1.5.2.1. Kinetik Modeller.....	40
1.5.3. Adsorpsiyon Termodinamiği.....	42
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	44
3. MATERYAL VE METOD.....	59
3.1. Materyal.....	59
3.1.1. Çalışmada Kullanılan Tıbbi İlaçlar ve Özellikleri.....	59
3.1.1.1. Parasetamol (Asetaminofen).....	60
3.1.1.2. Diklofenak (Diklofenak Sodyum).....	61
3.1.1.3. İbuprofen.....	63
3.1.1.4. Naproksen.....	65
3.2. Metodlar.....	68
3.2.1. Standart Stok Çözeltilerin Hazırlanması.....	70
3.2.2. Örneklem Çözeltilerin Hazırlanması.....	70
3.2.3. Ölçüm Metodunun Doğrulanması.....	71
3.3. Adsorpsiyon Çalışmaları.....	72
3.4. Uygunluk Analizleri.....	73
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	74
4.1. Başlangıç Adsorpsiyon Testleri.....	74
4.1.1. Başlangıç İlaç Konsantrasyonunun Etkisi.....	76
4.2. Aktif Çamurun Seçilen İlaç türleri İçin Denge (İzoterm) Modellemesi.....	76
4.3. Adsorpsiyon Kinetiği.....	84

4.3.1. Adsorpsiyon Hızını Etkileyen Basamakların Aktif Çamur-İlaç Sistemine Uygulanması.....	84
4.3.2. Kinetik Modeller.....	90
4.3.2.1. Lagergren Birinci Dereceden Hız Etkisi.....	90
4.3.2.2. İkinci Dereceden Hız Etkisi.....	94
4.3.2.3. Yalancı İkinci Dereceden Hız Etkisi.....	98
4.4. Yalancı İzotermiler.....	102
4.5. Adsorpsiyon Termodinamiği.....	104
4.6. İlaçların Giderim Oranları.....	106
4.7. Adsorpsiyon Katsayıları (K_d) Değerlerinin Hesaplanması.....	112
4.8. Oktanol/Su Ayrıştırma Katsayısı (K_{ow}) Değerlerinin Hesaplanması.....	115
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	119
KAYNAKLAR.....	122
ÖZGEÇMİŞ.....	138

ÇİZELGELER DİZİNİ**SAYFA**

Çizelge 1.1.	Türkiye İlaç Sanayii Profili.....	5
Çizelge 1.2.	Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketim Oranları.....	9
Çizelge 1.3.	Türkiyede ve Diğer Ülkelerde İlaç Sayısı ve Sunuş Biçimleri	10
Çizelge 1.4.	Çeşitli Ülkelerde Yıllık İlaç Tüketim Miktarları.....	11
Çizelge 1.5.	Bazı Tıbbi İlaçların Ekotoksikolojik Özellikleri.....	21
Çizelge 1.6.	Bazı Tıbbi İlaçların Çeşitli Arıtma Prosesleri İle Giderim Performansları.....	29
Çizelge 1.7.	R_L Değerleri ve İzoterm Tipleri.....	35
Çizelge 2.1.	Bazı İlaç Gruplarının Aktif Çamurla Adsorpsiyonla Giderimi.....	47
Çizelge 2.2.	Kullanılan Bazı Tıbbi İlaçların Çeşitli Ülkelerde, Çeşitli Atıksu Arıtma Tesislerindeki Giriş-Çıkış Konsantrasyonları ve Giderim Verimleri.....	49
Çizelge 2.3.	Sedimentlerin İndirekt ve Direkt Metotla Hesaplanan Freundlich İzoterm Sabitleri.....	54
Çizelge 3.1.	Parasetamolün Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri.....	61
Çizelge 3.2.	Diklofenak-Diklofenak Sodyumun Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri.....	63
Çizelge 3.3.	İbuprofenin Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri.....	65
Çizelge 3.4.	Naproksenin Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri.....	67
Çizelge 3.5.	Çalışmada Kullanılan İlaçların Maksimum Absorbans Yaptığı Dalga Boyları (λ_{max}).....	68
Çizelge 3.6.	Etken Madde İle Ticari İlaç Okumalarının Karşılaştırılması..	71
Çizelge 4.1.	Langmuir İzoterm Katsayıları.....	80
Çizelge 4.2.	Freundlich İzoterm Katsayıları.....	83
Çizelge 4.3.	Film Difüzyonu Hız Katsayıları ($k=dakika^{-1}$).....	84
Çizelge 4.4.	Parçacık İçi Difüzyon Hız Sabitleri ($k_p, mg/g dakika^{0.5}$).....	87
Çizelge 4.5.	Birinci Dereceden Hız Katsayılarının ($k_{1,ad}$) ($dakika^{-1}$) DeneySEL ve Teorik Değerleri.....	92

Çizelge 4.6. İkinci Dereceden Hız Katsayılarının (k) (g/mg.dakika) Deneysel ve Teorik Değerleri.....	96
Çizelge 4.7. Yalancı İkinci Dereceden Hız Katsayılarının ($k_{2,ad}$) (g/mg.dakika) Deneysel ve Teorik Değerleri.....	100
Çizelge 4.8. Yalancı ve Gerçek İzotermilerin Karşılaştırılması.....	102
Çizelge 4.9. Gibbs Serbest Enerjilerinin Karşılaştırılması.....	104
Çizelge 4.10. Çalışmada Kullanılan İlaçların Adsorpsiyonla Giderim Yüzdeleri.....	111
Çizelge 4.11. Çalışmada Kullanılan İlaçlar İçin Literatürde Bulunan Giderim Oranları	112
Çizelge 4.12. Çalışmada Kullanılan Her Bir İlaç İçin Deneysel Olarak Elde Edilen K_d Değerleri.....	114
Çizelge 4.13. Literatürde Bulunan ve Bazı Araştırmacılar Tarafından Geliştirilen K_d ile K_{ow} Arasındaki Eşitlikler.....	117
Çizelge 4.14. K_{ow} ve Log K_{ow} Değerleri.....	117
Çizelge 4.15. Literatürde Bazı Araştırmacılar Tarafından Bulunan Log K_{ow} Değerleri.....	118

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1.	Tedavi Gruplarına Göre Tıbbi İlaçlar.....	7
Şekil 1.2.	Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketim Oranları.....	9
Şekil 1.3.	Çeşitli Ülkelerde Kişi Başına Üretici Fiyatları İle İlaç Tüketimi, 2005 (ABD \$).....	10
Şekil 1.4.	Ağız Yoluyla Alınan İlacın İnsan Vucudundaki Geçirdiği Evreler.....	12
Şekil 1.5.	Tıbbi İlaçların İnsan Organizması Tarafından Metabolizması.....	14
Şekil 1.6.	Tıbbi İlaçların Çevresel Sucul Ortamlara Muhtemel Taşınım Yolları.....	18
Şekil 1.7.	Tıbbi İlaçların Oluşumları ve Akıbetleri.....	19
Şekil 1.8.	Bazı Tıbbi İlaçların Aktif Çamura Adsorpsiyonu ve Absorpsiyonu.....	26
Şekil 1.9.	Adsorpsiyon Mekanizması.....	39
Şekil 3.1.	Çalışmada Kullanılan Aktif Çamur.....	59
Şekil 3.2.	Parasetamolün Etken Maddesi ve Yapısal Formülü.....	60
Şekil 3.3.	Dilofenak, Diklofenak Sodyum Etken Maddesi ve Yapısal Formülü.....	62
Şekil 3.4.	İbuprofenin Etken Maddesi ve Yapısal Formülü.....	64
Şekil 3.5.	Naproksenin Etken Maddesi ve Yapısal Formülü.....	66
Şekil 3.6.	Ölçümlerde Kullanılan Spektrofotometre.....	68
Şekil 3.7.	Parasetamol ve Diklofenak İçin Kalibrasyon Eğrisi.....	69
Şekil 3.8.	İbuprofen ve Naproksen İçin Kalibrasyon Eğrisi.....	69
Şekil 3.9.	Ölçümlerde Kullanılan Örnekleme ve Standart Çözeltiler..	70
Şekil 3.10.	Adsorpsiyon Çalışmaları.....	73
Şekil 4.1.	Diklofenak İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği.....	74
Şekil 4.2.	Parasetamol İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği.....	74
Şekil 4.3.	İbuprofen İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği.....	75
Şekil 4.4.	Naproksen İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği.....	75

Şekil 4.5.	Farklı başlangıç İlaç Konsantrasyonlarında Aktif Çamur Birim Kütlesi Başına Giderilen İlaç Miktarları (Temas süresi: 160 dak., Adsorbent derişimi 0,15 g/L, Çalkalama hızı: 75 rpm.).....	76
Şekil 4.6.	Aktif Çamur-Diklofenak Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiğı.....	77
Şekil 4.7.	Aktif Çamur-Parasetamol Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiğı.....	78
Şekil 4.8.	Aktif Çamur-İbuprofen Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiğı.....	78
Şekil 4.9.	Aktif Çamur-Naproksen Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiğı.....	79
Şekil 4.10.	Aktif Çamur-Diklofenak Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiğı.....	81
Şekil 4.11.	Aktif Çamur-Parasetamol Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiğı.....	81
Şekil 4.12.	Aktif Çamur-İbuprofen Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiğı.....	82
Şekil 4.13.	Aktif Çamur-Naproksen Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiğı.....	82
Şekil 4.14.	Diklofenak İçin Film Difüzyonu Eğrisi.....	85
Şekil 4.15.	Parasetamol İçin Film Difüzyonu Eğrisi.....	85
Şekil 4.16.	İbuprofen İçin Film Difüzyonu Eğrisi.....	86
Şekil 4.17.	Naproksen İçin Film Difüzyonu Eğrisi.....	86
Şekil 4.18.	Diklofenak İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi.....	88
Şekil 4.19.	Parasetamol İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi.....	88
Şekil 4.20.	İbuprofen İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi.....	89
Şekil 4.21.	Naproksen İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi.....	89
Şekil 4.22.	Diklofenak İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiğı..	90
Şekil 4.23.	Parasetamol İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiğı.	91
Şekil 4.24.	İbuprofen İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiğı...	91

Şekil 4.25.	Naproksen İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiği...	91
Şekil 4.26.	Aktif Çamur-Diklofenak Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	92
Şekil 4.27.	Aktif Çamur-Parasetamol Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	93
Şekil 4.28.	Aktif Çamur-İbuprofen Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	93
Şekil 4.29.	Aktif Çamur-Naproksen Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	93
Şekil 4.30.	Diklofenak İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	94
Şekil 4.31.	Parasetamol İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	94
Şekil 4.32.	İbuprofen İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	95
Şekil 4.33.	Naproksen İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	95
Şekil 4.34.	Aktif Çamur-Diklofenak Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	96
Şekil 4.35.	Aktif Çamur-Parasetamol Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	97
Şekil 4.36.	Aktif Çamur-İbuprofen Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	97
Şekil 4.37.	Aktif Çamur-Naproksen Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	97
Şekil 4.38.	Diklofenak İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	98
Şekil 4.39.	Parasetamol İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	99
Şekil 4.40.	İbuprofen İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	99
Şekil 4.41.	Naproksen İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.....	99
Şekil 4.42.	Aktif Çamur-Diklofenak Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	100
Şekil 4.43.	Aktif Çamur-Parasetamol Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	101
Şekil 4.44.	Aktif Çamur-İbuprofen Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzotermGrafiği.....	101

Şekil 4.45. Aktif Çamur-Naproksen Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği.....	101
Şekil 4.46. Yalancı Langmuir İzoterm Grafikleri.....	103
Şekil 4.47. Yalancı Freundlich İzoterm Grafikleri.....	103
Şekil 4.48. Diklofenak İçin K_c^0 Sabitinin Bulunması.....	105
Şekil 4.49. Parasetamol İçin K_c^0 Sabitinin Bulunması.....	105
Şekil 4.50. İbuprofen İçin K_c^0 Sabitinin Bulunması.....	105
Şekil 4.51. Naproksen İçin K_c^0 Sabitinin Bulunması.....	106
Şekil 4.52. Diklofenak İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları.....	106
Şekil 4.53. Diklofenak İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları...	107
Şekil 4.54. Parasetamol İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları.....	107
Şekil 4.55. Parasetamol İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları...	108
Şekil 4.56. İbuprofen İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları.....	109
Şekil 4.57. İbuprofen İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları.....	109
Şekil 4.58. Naproksen İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları.....	110
Şekil 4.59. Naproksen İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları.....	110

1. GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sucul ve diğer ortamlarda (çevresel ortam) tıbbi ilaçlardan kaynaklanan mikro kirleticilerin görülmesi ve bunların bu ortamlarda yaşayan canlılara olan olumsuz etkilerinin ortaya konması, endişeleri arttırmıştır (Richardson ve Brown, 1985; Halling-Sorensen ve ark., 1998; Ternes, 1998; Daughton ve Ternes, 1999; Kümmerer ve ark., 2000; Heberer, 2002). Özellikle 2004 yılında Hindistan ve Pakistan’da yaşayan 3 akbaba türünde meydana gelen beklenmedik hızlı ölüm nedeninin, büyük ve küçük baş hayvanlarda geniş çapta kullanılan diklofenak adlı ağrı kesiciden kaynaklandığının ortaya konması bilim dünyasında büyük sürpriz ve şaşkınlık yaratmıştır (Oaks ve ark., 2004) .

Yapılan çalışmalarda organizmalar üzerinde tıbbi ilaçlardan kaynaklanan ve tespit edilen bazı etkiler, cinsiyet oranlarının değişmesi, cinsiyet tersinimleri, popülasyonların azalması, yumurtlama ve canlı kalma oranlarının azalmasıdır. Günümüzde tıbbi birçok kimyasalın kullanımı sonucu, bunların çevresel ortamlardaki taşınımı, bozunumu, dönüşümü, miktarları ve nihai akıbetleri konularında sınırlı bilgi mevcuttur.

İnsan ve veteriner ilaçlarının kullanımı oldukça fazladır. Avrupa birliği ülkelerinde ağrıkesiciler, doğum kontrol, antibiyotik, kalp ilaçları, kolesterol, sinir ve kemoterapi ilaçları vb. tıbbi ilaç yapımında yaklaşık 3000 farklı madde kullanılmaktadır (Fent ve ark, 2005). Bunların yanında veteriner ilacı olarak da çok miktarda ilaç maddesi kullanılmaktadır. Özellikle steroidal olmayan ağrıkesiciler (NSAİD) birçok ülkede yıllık yüzlerce ton mertebesinde kullanılmaktadır. Örneğin asetilsalisilikasit 836 t, Almanya 2001, parasetamol 622 t, Almanya 2001, ibuprofen 345 t, Almanya 2001, naproksen 35 t, İngiltere 2000 ve diklofenak 86 t, Almanya 2001 (Fent ve ark, 2005). Günümüzde genel amaçla kullanılan 100.000’ in üzerinde sentetik (xenobiotic) organik kimyasal mevcuttur (Schwarzenbach ve ark., 2003).

Tıbbi ilaçlar insan metabolizmasından dışkı ve idrarla ilaç metabolitleri veya hiç değişmeden (ana madde) atılmakta ve sucul sistemlere çeşitli yollarla ulaşmaktadırlar. Bunlardan en önemlileri evsel atıksular, hastane atıksuları, ilaç

endüstrisi atıksuları ve deponi sızıntı sularıdır (Holm ve ark., 1995). Arıtılmış evsel atıksularda tıbbi ilaçların görülmesi olayı ilk defa ABD’de klofibrinik asitin (kolesterol düzenleyici) 0,8-2 µg/L konsantrasyon aralığında tespiti ile başlamıştır (Garrison ve ark., 1976). Daha sonraki yıllarda yeni hassas ve polar bileşiklerdeki düşük konsantrasyonları ölçebilen bilimsel metot ve analitik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesiyle halen mevzuatlarda olmayan ve önceki yıllarda tespit edilemeyen birçok mikro kirleticiler tespit edilmeye başlanmıştır. Bununla birlikte mevcut analitik yöntemlerle tespit edilemeyen birçok kirleticinin olduğu ve mevzuatlarla da sınırlandırılmadığı için düşük konsantrasyonlarda alıcı ortamlara doğrudan deşarj edildiği düşünülmektedir (Heberer, 2002).

Kısmen veya hiç arıtılmadan alıcı ortama verilen bu tıbbi ilaçlar nehirlerin, göllerin, denizlerin, haliçlerin ve sıklıkla da yeraltı ve içmesularının kirlenmesine neden olmaktadır. Günümüze kadar çeşitli Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda arıtma tesisi çıkış sularında, yüzeysel ve yeraltı sularında 100’ ün üzerinde ilaç bileşimine rastlandığı bildirilmiştir (Heberer, 2002). Bu bileşiklerin çevreye olan potansiyel etkileri çoğunlukla bilinmemektedir (Lange ve Dietrich, 2002).

Tıbbi ilaçların birçoğu biyolojik ayrışmaya karşı dirençli olup, bu bileşikler geleneksel atıksu arıtma tesislerinde ancak kısmen yada hiç arıtılmadan alıcı ortamlara verilmektedir. Mevcut atıksu arıtma tesisleri büyük oranda ve tesise düzenli gelen organik maddelerin, azot fosfor gibi nütrientlerin giderimi üzerine projelendirilmiştir. Kullanılan birçok tıbbi ilaç ise atıksu arıtma tesislerinde metabolitleri ve farklı kimyasal yapılarından dolayı farklı oranlarda arıtılmakta veya hiç arıtılamamaktadır. Arıtma tesislerindeki ilaçların giderim oranları üzerindeki çalışmalar çoğunlukla giriş ve çıkış suyu konsantrasyonlarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Giderim oranları kullanılan arıtma teknolojisine, hidrolik bekletme süresine, mevsimsel koşullara ve arıtma tesisinin performansına bağlı olarak büyük değişiklikler göstermektedir (Ternes, 1998; Heberer, 2002; Clara ve ark., 2004; Carballa ve ark., 2004). Gelişmiş ülkelerde tıbbi kimyasalların arıtılması amacıyla ileri arıtma teknolojileri kullanılmaktadır. Bunlar ozonlama, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi yüksek basınçlı membran sistemleri, fiziksel kimyasal prosesler ve

adsorpsiyondur (Ternes ve ark., 2002). Ancak adsorbsiyon dışında kullanılan sistemler enerji yoğunluklu teknolojilerdir.

Adsorpsiyon işlemi özellikle biyokimyasal süreçler yardımı ile arıtımı ya hiç gerçekleşmeyen ya da çok zor gerçekleşen kirletici parametrelerin arıtımında alternatif bir işlem (yöntem) olarak değer kazanmaya başlamıştır. Adsorpsiyon işleminde kütlesine oranla yüzey alanı büyük olan maddelerin adsorplayıcı madde (adsorban) olarak kullanımı tercih edilmektedir. Aktif karbonun (1000 m²/g) bu amaçla kullanımı oldukça yaygındır. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle aktif karbonun kullanımı avantajlı olmamaktadır. Güncel araştırmalar verim/maliyet oranı yüksek olan adsorbanların arıtımda kullanımları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Geleneksel aktif çamur atıksu arıtma tesislerinde organik maddelerin gideriminde çeşitli mekanizmalar söz konusudur. Bunlar biyolojik parçalanma, havalandırma, fotokimyasal reaksiyonlar ve adsorbsiyondur. Birçok toksik ve biyolojik parçalanmaya dirençli organik maddelerin giderilmesinde adsorpsiyonu da içeren abiyotik giderim biyolojik giderimden daha fazla giderim sağlayabilmektedir. Tıbbi ilaçların atıksu arıtma tesislerinde gideriminde hangi mekanizmaların etkin olduğu şu ana kadar tam olarak araştırılmamıştır.

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

Zor parçalanan ve toksik bileşiklerin sağlık ve çevresel etkileri ile ilgili olarak onların biyolojik arıtma proseslerindeki oran ve dönüşümlerini anlamak önemlidir. Birçok toksik ve zor parçalanan organik bileşiklerin biyolojik atıksu arıtma proseslerine girişlerinde biyolojik olmayan ya da abiyotik kayıplar, biyodegradasyondan daha belirleyici olabilmektedir. Abiyotik kayıplar bileşiklerin reaktördeki karışık sıvıdaki katılara (mixed liquor) adsorbe olarak atık çamurla birlikte sistem dışına transferi ve bileşenlerin atmosfere uçuşması (volatilizasyon) şeklinde olmaktadır (Tchobanoglous, 2003).

Bu çalışmanın amacı literatürde evsel atıksu, yüzeysel ve yer altı sularında ençok karşılaşılan ve yukarıda bahsedildiği gibi hemen hemen her ülkede en fazla tüketilen ağrı kesicilerden Diklofenak, Parasetamol, İbuprofen ve Naproksen'in laboratuvar ortamında canlı aktif çamur biyokütlesi tarafından adsorplanabilme özelliğinin incelenmesidir. Buradan hareketle bu ilaçların gerçek durumda herhangi bir aktif çamur tesisinden nekadardır giderilebildiği ve ayrıca adsorplanmaları ile ilgili kinetik ve termodinamik diğer özellikleri ortaya konmaya çalışılacaktır.

1.1. Tıbbi İlaçlar

Tıbbi ilaç (farmasötik ürün) insanlarda ve hayvanlarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi veya bir fonksiyonun düzeltilmesi ya da insan (hayvan) yararına değiştirilmesi için kullanılan, genelde bir veya daha fazla yardımcı maddeler ile formüle edilmiş etkin madde(ler) içeren bitmiş dozaj şeklidir. İlaç Sanayii beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu, besleyici, tanı aracı olarak kullanılan sentetik, biyolojik, bitkisel ve hayvansal kaynaklı ilaç etkin ve yardımcı maddeleri ile farmasötik teknolojiye uygun olarak müstahzar ilaç üreterek sağlık hizmetlerine sunan bir sanayi dalıdır.

İlaç sanayii Dünya Sağlık Örgütü'nün ve ulusal ilaç (sağlık) otoritesinin ortaya koyduğu kurallara bağlı olarak üretim ve pazarlama dahil olmak üzere her aşama ve süreçte ulusal sağlık otoritelerinin denetimi altında faaliyet göstermektedir.

Ülkemizde ilaç sanayi üç bölümde faaliyet göstermektedir.

- Beşeri mamul ilaç üretimi ve pazarlaması
- Veteriner mamul ilaç üretimi ve pazarlaması
- İlaç etkin maddeleri üretimi ve pazarlaması
- Diyagnostik ve diğer farmasötik ürünler üretimi

Halen sektörde beşeri ilaçlar bölümünde 300 kadar firma, etkin maddeler bölümünde 9 firma veteriner ilaçlar bölümünde 139 firma pazarda yer almaktadır. Bunlar içinde TMO Bolvadin Afyon Alkaloidleri Fabrikası ve MSB Ordu İlaç Yapım Fabrikası kamuya, diğer tüm kuruluş ve tesisler özel sektöre aittir. SSK'ya ait ilaç

fabrikası 2005 yılında faaliyetini durdurmuştur. Sektörde her bölümün faaliyetini tek olarak yürüten firmalar yanında iki veya üç bölüm faaliyetlerini birlikte yürüten firmalar da yer almaktadır. Türkiye ilaç pazarında, tüm sunuş biçimleriyle 2006 yılı itibari ile (tablet, ampul, şurup v.b.) 6200 adet ilaç mevcuttur. Bu ilaçların yüzde 36'sını ithal ilaçlar, yüzde 64'nü Türkiye'de üretilen ilaçlar oluşturmaktadır (İlaç Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, 2006). Türkiye ilaç sanayi profili Çizelge 1.1'de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Türkiye İlaç Sanayi Profili (İlaç Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, 2006).

		1990	2000	2001	2002	2003	2004
Üretim (Kutu)	Milyon Adet	674	1094	952	969	1130	v.y.
Hammadde	Ton	9632	4980	4382	3909	3324	v.y.
Satışlar	Milyon USD	933	2737	2553	3032	4886	6239
Kişi başına ilaç tüketimi	USD	23	41,6	38	45	60	85
İthalat Toplam	Milyon USD	470,1	1511	1534	1716	2419	2710
Hammadde İthalatı		386,3	828	836	874	1236	1380
Mamul ilaç ithalatı		83,8	683	698	842	1183	1330
İhracat Toplam		89,8	140	149	157	246	248
Hammadde ihracatı		23	69	72	78	77	67
Mamul ilaç ihracatı		66,8	71	77	79	169	181
Yatırımlar	Milyon USD	100	68,6	77	82	85	v.y.
İstihdam	Kişi	10578	19300	20840	21549	23175	v.y.

v.y. : veri yok

1.1.1. Tıbbi İlaçların Sınıflandırılması

Bilim ve teknolojinin hızla gelişmesiyle ilaç ve tedavi hizmetlerindeki yenilikler, ortalama yaşam süresini gelişmiş ülkelerde 78'e çıkarırken, sağlık harcamalarında da önemli artışlar getirmiştir. Günümüzde bütün ülkelerin sağlık alanındaki en önemli sorunlarının başında sağlık harcamalarındaki artışlar gelmektedir. Hükümetler artan harcamaları rasyonel hale getirmek için çareler aramaya yönelmektedir. Bu nedenlerle, 1970' li yıllardan itibaren self medikasyon yani kendi kendini tedavi kavramı giderek önem kazanmıştır. Hükümetler bireylerin

kendi sağlıkları konusunda daha fazla sorumluluk almalarının, günlük hayatta sıklıkla rastlanan basit rahatsızlıkları, eczacının da yardımıyla, kendi kendine tedavi ederek hastanelerin ve hekimlerin yükünü azaltmalarını teşvik etmekte ve bu konudaki gerekli yasal düzenlemeleri yapmaktadırlar. Avrupa Birliği de ülkeler arasındaki mevzuat farklılıklarını gidermek ve ilaçların rasyonel kullanılmalarını sağlamak amacıyla 31 Mart 1992 tarihinde 4 direktif yayınlamıştır. Bunlar:

- İlaçların sınıflandırılması (Council Directive 92/26/EEC)
- İlaçların tanıtılması (Council Directive 92/28/EEC)
- İlaçların ambalajları ve etiketleme (Council Directive 92/27/EEC)
- İlaçların dağıtımı (Council Directive 92/25/EEC)

konularını düzenlemektedir. 92/26/EEC sayılı direktif ilaçları;

- Doktor reçetesine tabi tıbbi ürünler,
- Doktor reçetesine tabi olmayan tıbbi ürünler,

olmak üzere iki sınıfa ayırmakta ve yetkili makamlarca ruhsatlandırma safhasında ilacın ait olduğu grubun belirtilmesini zorunlu tutmaktadır. Reçeteli ilaçlarda ise;

- a- Yenilenebilen veya yenilenemeyen reçeteye tabi tıbbi ürünler,
- b- Özel doktor reçetesine tabi ürünler,
- c- Sadece belirli özel alanlarda kullanılan tıbbi reçeteye tabi ürünler, olarak alt gruplar öngörmektedir.

Türkiyede 2 Mart 1996 da yürürlüğe giren Ruhsatlandırma Yönetmeliği, ilaçların ruhsatlandırma aşamasında veya ruhsat yenilemelerinde reçeteli veya reçetesiz olarak sınıflandırılmasını öngörmektedir.

Ülkemizde pazara sunulan ilaçların büyük çoğunluğu reçeteyle satılması gereken ilaçlar kapsamındadır. Ancak pratikte uyuşturucu ve psikotrop sınıfı dışındaki ilaçların hemen tümü eczanelerden reçetesiz olarak satın alınabilmektedir.

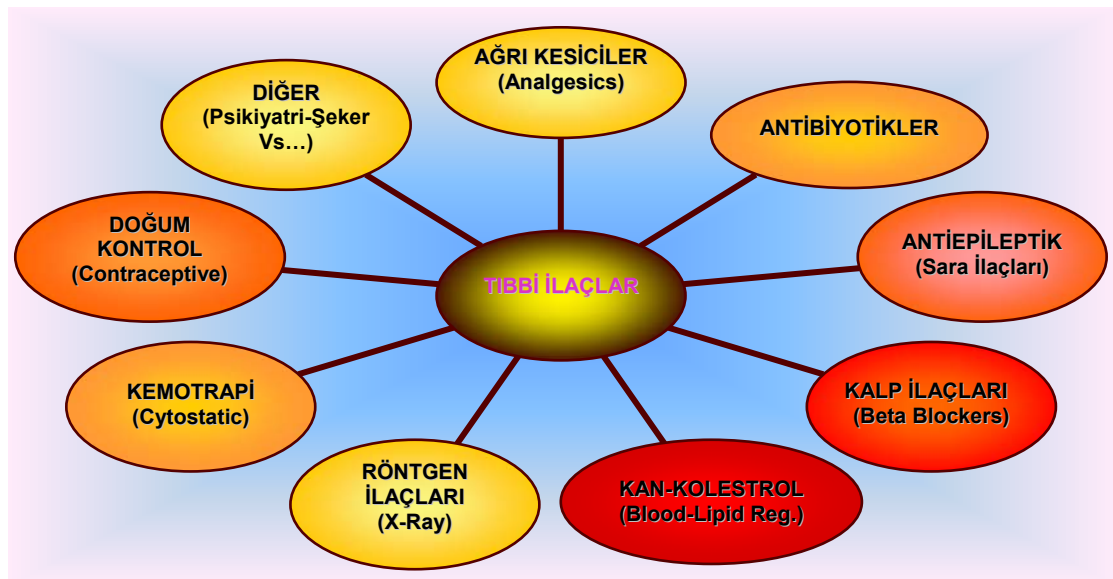
Tanım olarak reçetesiz ilaçlar, günlük hayatta sıkça rastlanan basit rahatsızlıkların giderilmesi için, hekim müdahalesi olmaksızın, gerektiğinde sadece eczacının tavsiyesiyle kullanılmasında tıbbi sakınca olmayan, kısa bir süre kullanılmak üzere güvenli ve belirtilen endikasyonlar için etkili oldukları kabul

edilmiş ilaçlardır. Bir ilacın reçetesiz satılabilmesi için ilacın etki ve yan etkilerinin, önerilen kullanım dozu ve süresinin, tatbik şeklinin, uzun yıllar kullanımı sonucu elde edilen bilgi ve bulguların uzmanlarca değerlendirilmesi ve bu değerlendirme sonucuna göre doktor tavsiyesi olmadan kullanılıp kullanılamayacağına karar verilmesi gerekir.

Tedavi grupları açısından değerlendirildiğinde tıbbi ilaçlar;

- Ağrı Kesiciler
- Antibiyotikler
- Antiepileptikler (Sara İlaçları)
- Kalp-Damar İlaçları (Beta Blockers)
- Kan-Kolestrol Düzenleyiciler (Blood-Lipid Regulator)
- Röntgen İlaçları (Contrast Media-X-Ray)
- Kemoterapi İlaçları (Cytostatics)
- Doğum Kontrol ve Hormonal İlaçlar (Contraceptive)
- Diğer İlaçlar (Psikiyatri-Şeker vs) olarak sınıflandırılabilir.

Tedavi gruplarına göre sınıflandırma şematik olarak Şekil 1.1’de görülmektedir.



Şekil 1.1. Tedavi Gruplarına Göre Tıbbi İlaçlar

Genellikle soğuk algınlığı, öksürük ilaçları, ağrı kesiciler, sindirim ilaçları, vitamin ve mineral preparatlar, laksatifler gibi ilaç gruplarını kapsayan reçetesiz ilaçların toplam ilaç satışları içindeki payı çeşitli Avrupa ülkeleri arasında farklılık göstermektedir. Reçetesiz ilaç satışları payının en yüksek olduğu ülkeler İsviçre (% 38), Almanya (% 35), Fransa (% 32), İngiltere (% 29) olarak sıralanmaktadır. Dağıtım kanalı açısından incelendiğinde ise reçetesiz ilaçların dağıtımının büyük çoğunlukla eczaneden yapıldığı görülmektedir. Avrupada 14 ülkeden Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, İtalya, Norveç, Portekiz, İspanya, İsveç'te olmak üzere 9 ülkede reçetesiz ilaçların dağıtımı sadece eczanelerden yapılmakta 5 ülkede Almanya, İrlanda, Hollanda, İsveç ve İngilterede kısıtlı sayıda bazı reçetesiz ilaçların eczane dışında (drugstore vb.) satılmasına izin verilmektedir.

1.1.2. Tıbbi İlaç Üretim ve Kullanım Oranları

Günümüzde Avrupa Birliği ülkelerinde kayıt altına alınmış 100.000 farklı kimyasal madde bulunmaktadır. Bu kimyasal maddelerden üretilen 30.000 ürünün satış miktarı 1 tonun üzerindedir (Beausse, 2004). Bunlardan tıbbi ilaç birleşimleri sucul çevre ortamlarını kirletmeleri nedeniyle artan bir şekilde önem kazanmaya başlamıştır. İnsan ve veteriner ilaçlarının kullanımı oldukça fazladır. Avrupa birliği ülkelerinde insan ve veteriner ilaç yapımında yaklaşık 4.000 farklı etken madde kullanılmaktadır (Beausse, 2004).

Ülkemizde kurulu ilaç hammaddeleri üretim tesislerinde 96 değişik madde üretilmekte olup bu tesislerin toplam üretim kapasitesi 1.500 ton/yıl dolayındadır. Bu kapasiteyi; 1.000 ton/yıl parasetamol, 76,5 ton/yıl morfin, 22,5 ton/yıl kodein fosfat, 100 ton/yıl antibiyotikler oluşturmaktadır.

Bu dört madde toplam kapasitenin %80'ini oluşturmakta olup, yıllık kapasite kullanımı ortalama %70'tir. En büyük kapasiteye sahip olduğumuz parasetamol'de kapasite kullanımı ancak %60'a, morfinde %97'ye ve antibiyotiklerde %85'e ulaşmaktadır.

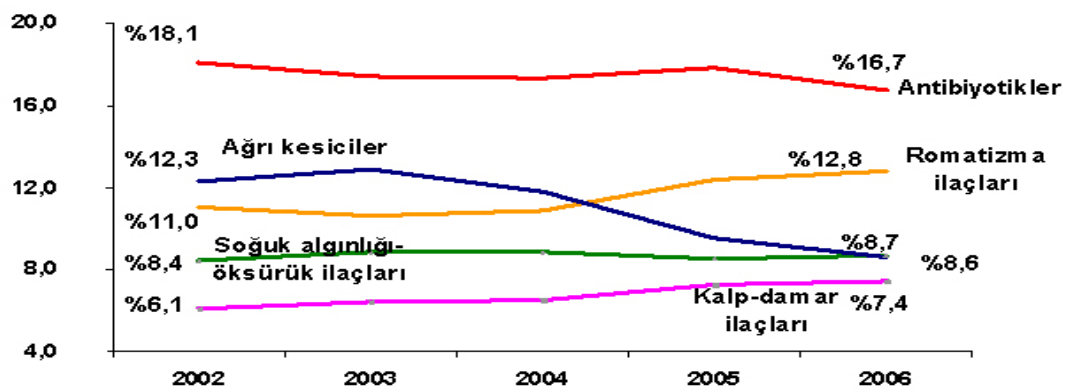
İlaç hammadde üretimi yaklaşık 200 milyon USD/yıl değerinde olup bu değer 2011 yılına kadar bir değişiklik beklenmemektedir. Üretim miktarlarında ise

yılda %4 civarında bir artış öngörülmüştür. 1.500 ton/yıl kurulu kapasitenin yalnızca %10'u, yani 150 ton/yıl kısmı ihraç edilmekte geri kalan kısım yurtiçi talep için kullanılmaktadır. Çeşitli yıllarda tedavi gruplarına göre ilaç tüketim oranları Çizelge 1.2'de ve Şekil 1.2' de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketim Oranları (<http://www.ieis.org.tr>)

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

Tedavi gruplarına göre pazar payları değerlendirildiğinde, antibiyotiklerin ilk sıradaki yerini koruduğu ancak pazar payının düştüğü gözlenmektedir. Romatizma ilaçları ve kalp-damar hastalıkları ilaçlarının kullanımı artmaya, ağrı kesici ilaçların kullanımı ise düşmeye devam etmektedir.



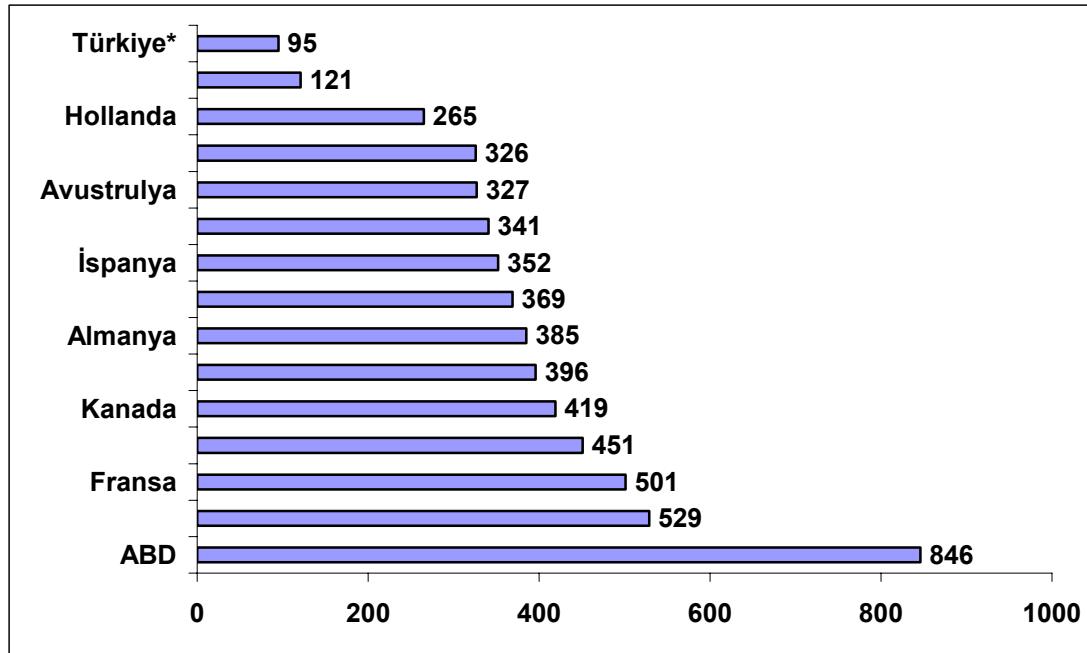
Şekil 1.2. Tedavi Gruplarına Göre İlaç Tüketim Oranları (<http://www.ieis.org.tr>)

2006 yılında Türkiye toplam ilaç pazarında tüm sunuş biçimleriyle (tablet, ampul, şurup v.b.) 6.200 adet ürün bulunmaktadır. Bunların 4.592'si reçete ile satılan ilaçlardır. Türkiye'de ve diğer ülkelerde ilaç sayısı ve sunuş biçimleri Çizelge 1.3'de 2005 yılı çeşitli ülkelerde kişi başına ilaç tüketimi değerleri Şekil 1.3'de verilmiştir.

Çizelge 1.3. Türkiye'de ve Diğer Ülkelerde İlaç Sayısı ve Sunuş Biçimleri (İlaç Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, 2001)

Ülkeler	İlaç sayısı	Sunuş Biçimleri
Almanya	9.438	31.090
Belçika	4830	5.736
Fransa	3640	7.500
İsviçre	8000	25.000
İtalya	4158	8.668
Pakistan	9000	15.000
Portekiz	4370	12.301
Tayland	8835	16.175
Türkiye	3100	8.839

Türkiye'de 2005 yılında 92 Dolar, 2006 yılında 95 Dolar olan kişi başına ilaç tüketim miktarı halen gelişmiş ülkelerin gerisinde kalmaktadır.



Şekil 1.3. Çeşitli Ülkelerde Kişi Başına Üretici Fiyatları İle İlaç Tüketimi, 2005 (ABD \$) (<http://www.ieis.org.tr>)

Tıbbi ilaçlar çok büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Bazı Avrupa ülkelerinde yıllık yüzlerce ton mertebesinde tedavi amaçlı ilaçlar kullanılmaktadır. Çizelge 1.4'de çeşitli ülkeledeki çeşitli ilaç gruplarının yıllık tüketim miktarları verilmiştir.

Çizelge 1.4. Çeşitli Ülkelerde Yıllık İlaç Tüketim Miktarları (Fent ve ark., 2005)

Tıbbi ilaçlar	Almanya 1999 ^a	Almanya 2000 ^a	Almanya 2001 ^a	Avusturya 1997 ^b	Danimarka 1997 ^c	Avustralya 1998 ^d	İngiltere 2000 ^e	İtalya 2001 ^f	İsviçre 2004 ^g
Ağrı Kesiciler									
Asetilsalisilik asit	902.27 (1)	862.60(1)	836.26 (1)	78.45 (1)	0.21 (7)	20.4 (9)			43.80 (3)
Parasetamol	654.42 (2)	641.86 (2)	621.65 (2)	35.08 (2)	0.24 (6)	295.9 (1)	390.9 (1)		95.20 (1)
Naproxen				4.63 (16)		22.8 (7)	35.07 (12)		1.70 (12)
İbuprofen	259.85 (5)	300.09 (5)	344.89 (5)	6.7 (13)	0.03 (19)	14.2 (13)	162.2 (3)	1.9 (15)	25.00 (4)
Diklofenak	81.79 (16)	82.20 (14)	85.80 (14)	6.14 (15)			26.12 (16)		4.50 (7)
Kalp ilaçları									
Atenolol							28.98 (13)	22.07 (4)	3.20 (9)
Metoprolol	67.66 (18)	79.15 (16)	92.97 (11)	2.44 (20)					
Gemfibrozol						20 (10)			0.399 (18)
Bezafibrat				4.47 (17)				7.60 (8)	0.757 (15)
Nöraktifler									
Carbamazepin	86.92 (13)	87.71 (13)	87.60 (12)	6.33 (14)		9.97 (18)	40.35 (8)		4.40 (8)
Diazepam					0.21 (8)				0.051 (21)
Antiasidikler									
Ranitidine	85.41 (15)	89.29 (12)	85.81 (13)			33.7 (5)	36.32 (10)	26.67 (3)	1.60 (13)
Cimetidine							35.65 (11)		0.063 (20)
Diuretikler									
Forosemidin					3.74 (1)			6.40 (19)	1.00 (14)
Diğer									
Metformin	368.01 (4)	433.46 (4)	516.91 (3)	26.38 (3)		90.9 (2)	205.8 (2)		51.40 (2)
Estradiol					0.12 (13)				
İopromid	64.93 (19)	63.26 (19)	64.06 (19)						6.90 (5)

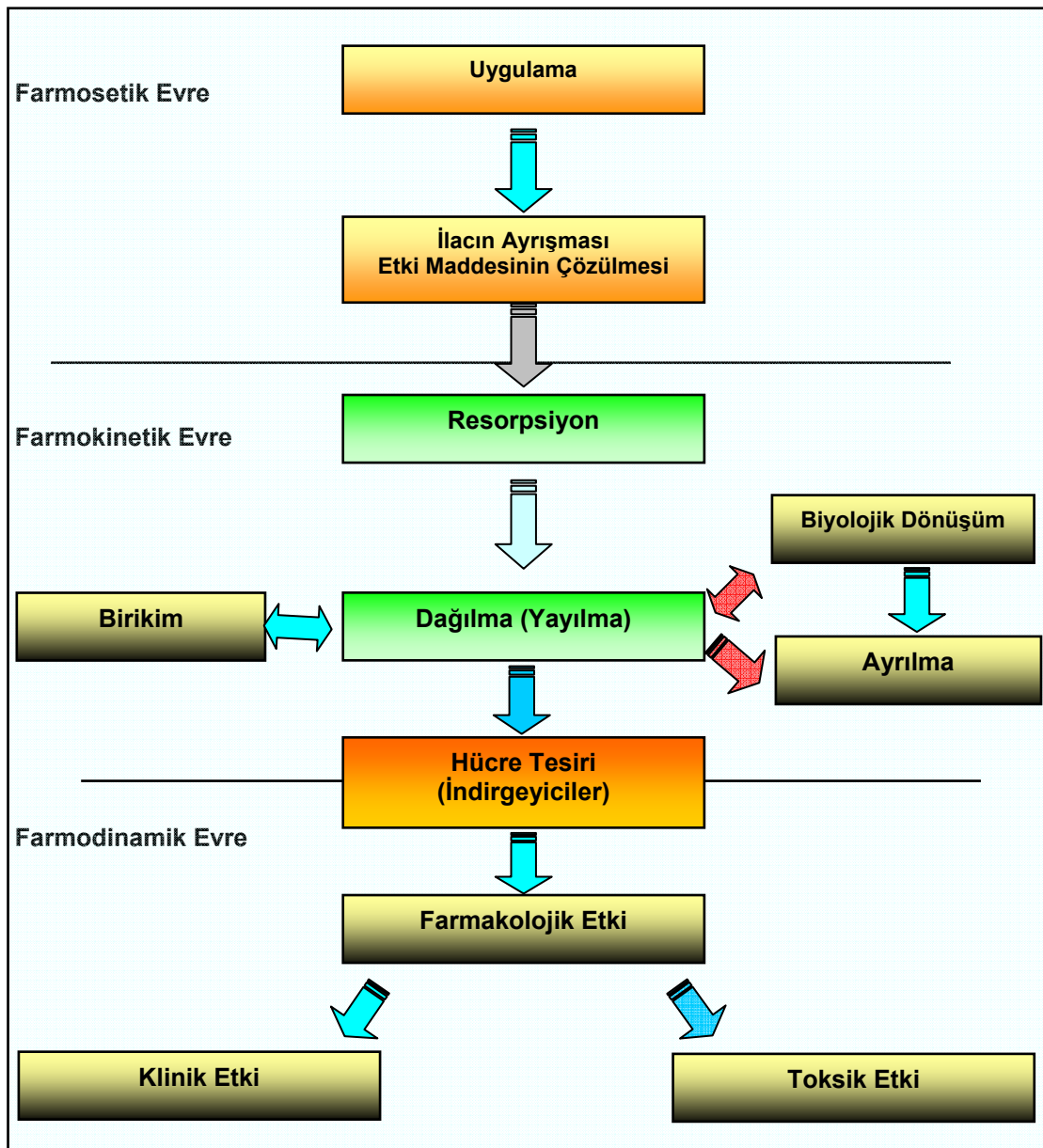
Her ülkede en çok satılan ilk 20 ilaç değerlendirilmeye alınmıştır. Parantez içindeki değerler o ülkedeki satış sıralamasını göstermektedir. Data değerleri ton/yıl. dir.

a Huschek ve ark., (2004), b Sattelberger (1999), c Stuer-Lauridsen ve ark., (2000), d Khan ve Ongerth (2004), e Jones ve ark., (2002).

f Calamari ve ark. (2003), g Fent ve ark., (2005),

1.2. Tıbbi İlaçların İnsan Organizması Tarafından Metabolizması

Tıbbi ilaçların etki mekanizması, organizmadaki sayısız ve karmaşık prosesler sonucu meydana gelmektedir. Şekil 1.4’de ağız yoluyla alınan bir ilacın organizmadaki geçirdiği en önemli evreler (etki mekanizmaları) görülmektedir.



Şekil 1.4. Ağız Yoluyla Alınan İlacın İnsan Vucudundaki Geçirdiği Evreler (Mutschler ve ark., 2001)

1.2.1. Uygulama (Kullanım)

Tıbbi ilaçlar çoğunlukla (yaygın) ağız yoluyla alınır ve mide ve bağırsak yoluyla emilir (Tabletler, kapsüller). Bunun dışında ilaçlar burundan (spreyler), rektumdan (fitiller), deriden (kremler), akciğerden (aerosol), gözden ve kulaktan (göz ve kulak damlaları) uygulanabilirler. Diğer önemli bir uygulama şekli ise enjeksiyondur.

1.2.2. Resorpsiyon ve Dağılma

Bir ilacın vucut yüzeyinden vücut içine adsorpsiyonu resorpsiyon olarak adlandırılmaktadır. Resorpsiyondan sonra ilaçlar kan yoluyla vucuda yayılır ve tesir edeceği hücrelere taşınır. Daha sonra mide bağırsak kanallarında emilen ilaçlar kılcal ve toplar damar vasıtası ile karaciğere iletilir. İlk buradan kandaki ilaçlar kalp aracılığı ile akciğer ve vucut kan dolaşımına iletilir. Bir ilacın etkisinin derecesi, bu ilacın karaciğerden ilk geçişte ne kadar bir kısmının metabolize olduğu veya tutulduğu ile yakından ilgilidir.

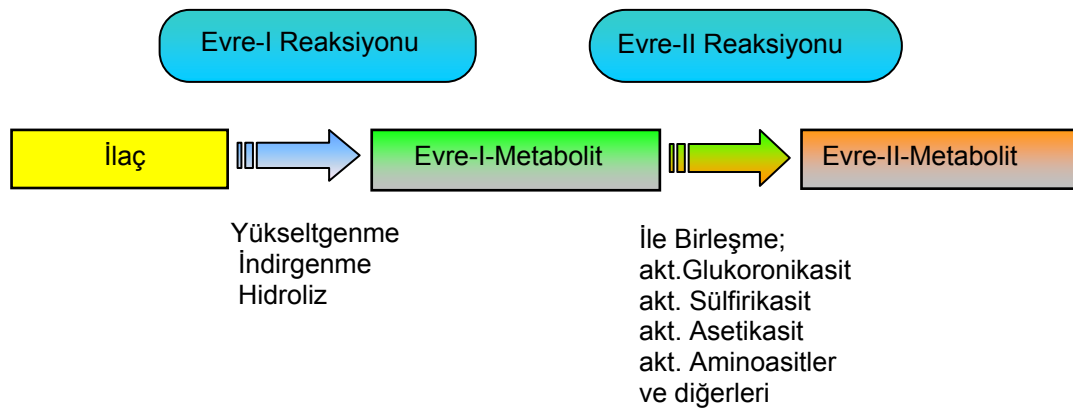
1.2.3. Etki

Bir ilacın hedeflenen terapik (iyileştirici) etkisi, o ilacın etki ettiği hücredeki konsantrasyonuna bağlıdır. Bir ilacın iyileştirici etkisinin görülmesi için etki ettiği hücredeki minimum etki konsantrasyonuna ulaşmalı ve etki sınırını aşmamalıdır. Hücredeki ilaç konsantrasyonları çoğunlukla doğrudan saptanamaz, daha ziyade kan plazmasındaki ilaç konsantrasyonunun ölçümü ile tahmin edilmektedir (Plazma konsantrasyonu). Hedeflenen terapik konsantrasyon alanı, ilacın etki sınırı ve minimum toksik konsantrasyon aralığında yer almaktadır. Bir ilacın farmakolojik etkisi o ilacın biyolojik dönüşüm veya ayrışma ile konsantrasyonunun minimum terapik konsantrasyona düşmesine bağlıdır. İlaçların hücrelerdeki parçalanma hızları plazma yarılanma ömrü ile anlaşılabilir. Yarılanma ömrü ile ilacın plazma konsantrasyonundaki değerinin yarıya düşmesi için gerekli zaman gösterilmektedir.

1.2.4. Ayrılma ve Biyolojik Dönüşüm

İlaçların insan metabolizmasından ana atılım yolları idrar, dışkı, dermal ve soluk verme şeklinde olmaktadır. Lipofilik (yağ seven) maddeler böbrek yoluyla yavaş atılırlar. Şayet bu maddeler kimyasal değişime uğramazlarsa, vucutta birikerek yağ dokularının artması tehlikesini doğurmaktadırlar. Bu nedenle hidrofilik ortamdaki lipofilik yabancı maddeleri (xenobiotikler) metabolize etmek için organizma enzim sistemlerine sahiptir. Yabancı maddelerin dönüşüm prosesleri biyolojik dönüşüm olarak adlandırılmaktadır. Bu maddelerin dönüşüm prosesleri karaciğer ve diğer organlarda (böbrek, bağırsak, akciğer, dalak, deri, kan) meydana gelmektedir. İlaçların insan organizması tarafından metabolizması yöntem olarak iki evrede oluşmaktadır. Bu evreler aşağıda Şekil 1.5’de şematik olarak gösterilmiştir.

Evre-I reaksiyonları biyolojik dönüşüm olarak adlandırılmakta ve ilaçlar yükseltgenme, indirgenme veya hidroliz reaksiyonları ile değişime uğramaktadır. Evre-II reaksiyonları ile vucuttaki Evre-I matabolitlerinin birleşmesi (konjugasyon) sağlanmaktadır. Birleşme reaksiyonları hidroliz grubu, sülfite grubu, amino ve karboksil gruplarının aktifleşmiş vucut içindeki maddelere bağlanması ile ayırt edilmektedir. En önemli Evre-II reaksiyonları aktifleşmiş glukoronik asit, sülfirik asit, asetik asit, amino asit ile olan reaksiyonlardır. Eğer ilaç bu gruplardan bir veya birkaçını içeriyorsa, Evre-II reaksiyonu doğrudan da yürüyebilir.



Şekil 1.5. Tıbbi İlaçların İnsan Organizması Tarafından Metabolizması (Mutschler ve ark., 2001)

Evre-I reaksiyonları ile ilaçlar genellikle daha polar olan metabolitlerine dönüştürülürler. Birleşme (konjugasyon) olarak ta adlandırılan Evre-II reaksiyonları Evre-I metabolitlerine glukoronikasit, sülfürikasit veya asetikasit ilavesini içermektedir. Bu metabolik reaksiyonların amacı bu ilaçların vucuttan atılımını hızlandırmaktır. İlaçlar mutlaka Evre-I ve Evre-II reaksiyonlarından geçmeyebilirler. Günümüzde birçok nedenden dolayı şu an için atıksularda glukoronidlerin ve diğer Evre-I ve Evre-II ürünlerinin ölçülmesi mümkün değildir. Eğer Evre-I ve Evre-II ürünleri arıtma prosesleri sırasında orijinal bileşiklerini oluşturan metabolitlerini serbest bırakmak için dönüştürülürse ve bu dönüşümler atıksu arıtma tesislerinde toplama ve taşıma esnasında oluşursa giderim verimlerinde dalgalanmalara neden olabilmektedir (Lishman ve ark, 2006).

1.3. Sucul Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçlar

Tıbbi ilaçlar günlük hayatımızda büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Bunlar çoğunlukla tespit edilebilen biyolojik aktif maddeler olup çok çeşitli kimyasal yapılarda olabilmektedir. Günümüze kadar sucul sistemlerde çeşitli ilaç gruplarına ait 100 den fazla tıbbi ilaç ve metabolitleri tespit edilmiştir (Jones ve ark, 2001; Heberer, 2002). En fazla tespit edilen ilaç grupları ağrıkessiciler, kolesterol, sara, antibiyotik ve kalp ilaç gruplarıdır.

Tıbbi ilaçların çevresel sucul ortamlarda ilk kez tespiti 1970'li yılların ortalarına dayanmaktadır. 1976 ve 1977 yıllarında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan bir çalışmada atıksu arıtma tesisi çıkışında klofibrakasit ve aktif metabolitleri tespit edilmiştir (Garrison ve ark., 1976; Hignite ve Azarnoff, 1977). Daha sonra 1990' lı yılların başlarında klofibrakasit, ilk defa ilaç kalıntısı olarak yer altı suyunda da tespit edilmiştir (Stan ve Linkerhägner, 1992). Bu ve bundan başka birçok tıbbi ilaç ve metabolitlerinin sucul ortamlarda tespiti ile, bunların sucul ortamdaki etkileri ve davranışları üzerinde Avrupa ve ABD'de birçok ayrıntılı ve detaylı bilimsel araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Tıbbi ilaçların sucul ortamlarda varlığı üzerinde özellikle Almanya, İngiltere, İtalya, İspanya, Kanada, Yunanistan, Brezilya, Hırvatistan, Hollanda, Avusturya, İsviçre ve ABD'de çok sayıda

araştırmalar yapılmıştır (Stan ve Heberer, 1997; Halling-Sørensen ve ark., 1998; Daughton ve Ternes, 1999; Stumpf ve ark., 1999; Daughton ve Jones- Lepp, 2001; Kümmerer., 2001; Zuccato ve ark., 2000; Kolpin ve ark., 2002). Bu çalışmalarda tıbbi ilaç ve metabolitleri atıksu arıtma tesisi çıkış sularında, yüzeysel sularda, yeraltı ve içme sularında yüksek oranlarda tespit edilmişlerdir. Bu bilimsel tespitler toplumları ve özellikle de medyayı harekete geçirmiş ve gelişmiş ülkelerde tıbbi kimyasalların (ilaçların) hangi doğal sularda ve içmesuyu kaynaklarında ne miktarda bulunduğu tespitini için detaylı çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca bu kimyasalların organizmaya alındıktan sonra endokrin sistemine kronik veya akut etkilerinin tayini gibi birçok araştırmalar toksikologlar, ekologlar, biyokimyacılar ve tıp uzmanları tarafından yapılmaktadır.

Son yıllarda yapılan bu çalışmalarda sucul ortamlarda tıbbi ilaç kullanımından kaynaklanan mikrokirleticilerin görülmesi ve bunların bu ortamda yaşayan canlılara muhtemel etkilerinin ortaya konması, endişeleri iyice arttırmıştır. Sucul ortamlarda bulunan bazı kimyasalların organizmaların normal hormonal fonksiyonlarını engelleyip endokrin sistemlerini bozabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu kimyasallar genel hatlarıyla endokrin-üreme sistemini bozan kimyasallar (Endocrine Disrupting Chemicals, (EDCs'ler), tıbbi ilaçlar ve kozmetik-bakım ürünleri (Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs'ler), hormonal olarak aktif maddeler (Hormonally Active Agents (HAAs'lar) ve antibiyotikler olarak sıralanabilir. Yapılan çalışmalarda organizmalar üzerinde tespit edilen bazı etkiler cinsiyet oranlarının değişmesi, cinsiyet tersinimleri, popülasyonların azalması, yumurtlama ve canlı kalma oranlarının azalmasıdır. Tıbbi birçok kimyasalın kullanım sonucu, bunların çevresel ortamlardaki taşınımı, bozunumu, dönüşümü, miktarları ve nihai akıbetleri konularında sınırlı bilgi mevcuttur.

Kullanılan tıbbi kimyasalların (PPCP, EDC'ler gibi) son yıllarda gelişmiş ülkelerde gündeme gelmesinin en büyük nedeni ürkütücü sonuçlar ortaya koyan bazı bilimsel çalışmalardır. Vücuda alındığında doğal hormonları taklit edip üreme sistemini bozan kimyasalların (EDC'ler) doğadaki birçok hayvan türlerinde (bazı balıklarda, kuşlarda, memelilerde ve timsahlarda) cinsiyet bozuklukları, cinsiyetsiz

doğumlar, sperm sayılarında azalmalar, erkek organizmalarda dişilik, dişi organizmalarda da erkeklik özelliklerini arttırdığı tespit edilmiştir.

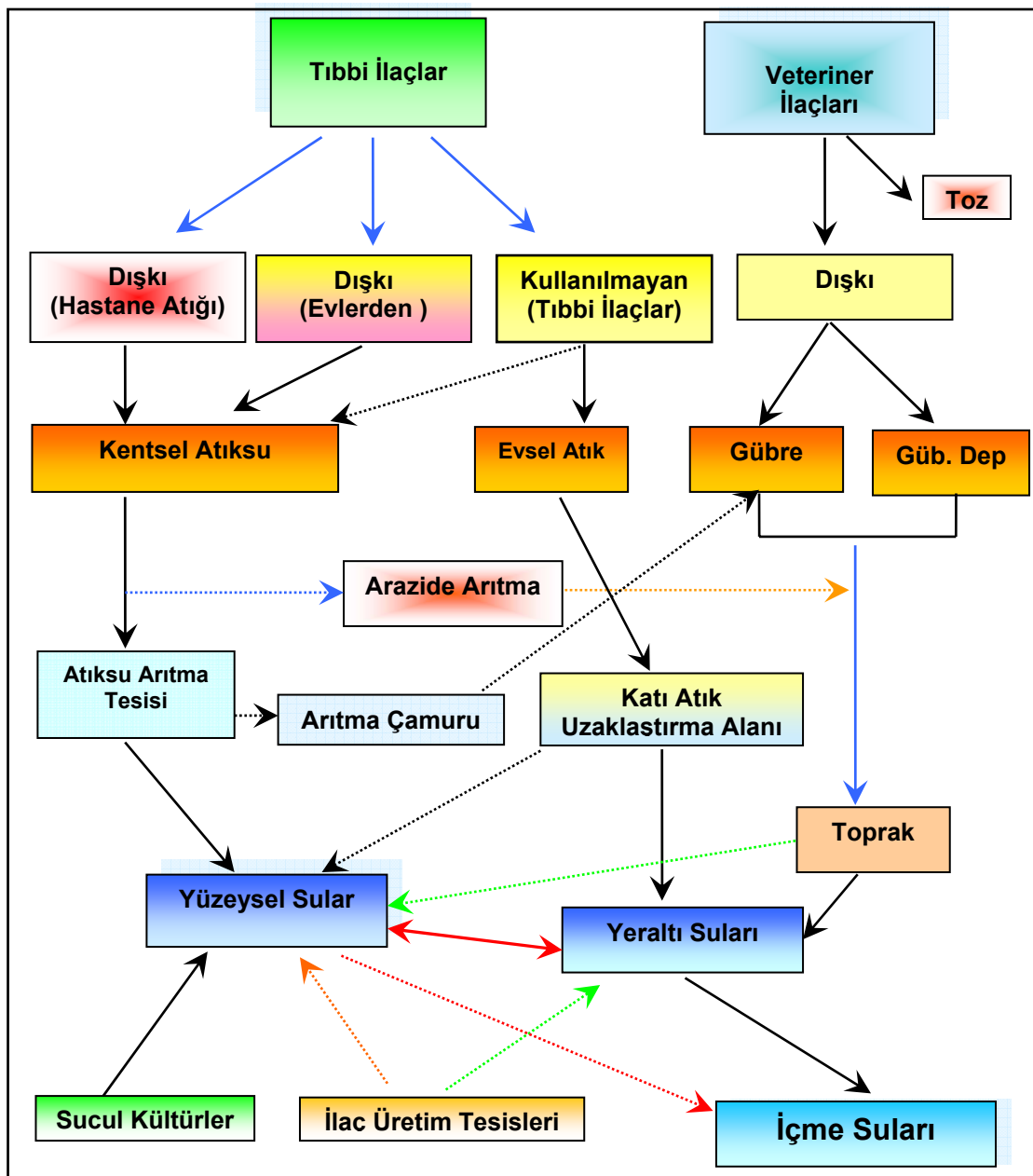
Bu tıbbi ilaçların çoğunlukla son on yılda sucul ortamlarda tespit edilmeleri, bu ilaçların daha önceleri sucul ortamlarda bulunmadığı anlamına gelmemektedir. Ancak yeni daha hassas ve daha düşük konsantrasyonları ölçülebilen bilimsel metotların ve analitik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ile bu ilaçların oluşturabilecekleri olumsuz etkiler ortaya konmaya başlanmıştır.

1.3.1. Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçların Kaynakları

Sınırlı sayıdaki kirletilmemiş içmesuyu kaynaklarının korunması ve gelecek nesillere aktarılması ülkelerin en önemli sorunları arasında yer almaktadır. Günümüzde Avrupada ve dünya genelinde sıcak iklimlerde yer alan birçok ülke içmesuyu kaynağı olarak kısmen atıksularla kirletilmiş su kaynaklarını içmesuyu kaynağı olarak kullanmaktadırlar (Crook ve ark., 1998). Yıllık binlerce ton mertebesinde kullanılan tıbbi ilaçlar çeşitli yollarla alıcı sucul ortamlara taşınmaktadır. Aşağıda Şekil 1.6'da tıbbi ilaçların çevresel sucul ortamlara muhtemel taşınım yolları gösterilmiştir. Günümüzde Avrupa birliği ülkelerinde ağrıkesiciler, doğum kontrol, antibiyotik, kalp ilaçları, kolesterol, sinir ve kemoterapi ilaçları vb. tıbbi ilaç yapımında yaklaşık 3.000 farklı etken madde kullanılmaktadır. Bunun yanında antibiyotik ve ağrıkesici olarak büyük miktarlarda veteriner ilaçları da kullanılmaktadır (Fent ve ark, 2005).

Tıbbi ilaçlar vücuda alınıp dönüştürüldükten sonra dışkı ve üre ile ilaç metabolitleri veya hammaddesi olarak bünyeden atılırlar ve sucul ortama çoğunlukla kanalizasyon yoluyla taşınırlar. Bu nedenle evsel atıksular tıbbi ilaçların alıcı sucul ortamlara taşınmasında en önemli yolu oluşturmaktadır. Hastahanelerde ve evlerde kullanılan ilaçların yanında hiç kullanılmadan doğrudan kanalizasyon sistemine ve çöpe atılan ilaçlar da başlıca kirletici kaynaklardır. Çöpe atılan ilaçlar çöp alanlarından sızıntı suyuna karışarak sucul sistemlere karışabilmekte ve kirliliğe neden olabilmektedir (Holm ve ark., 1995). Diğer bir kirletici kaynak ise veteriner ilaçlarının kullanımı sonucu oluşan gübrelerin tarımda kullanılması ile meydana

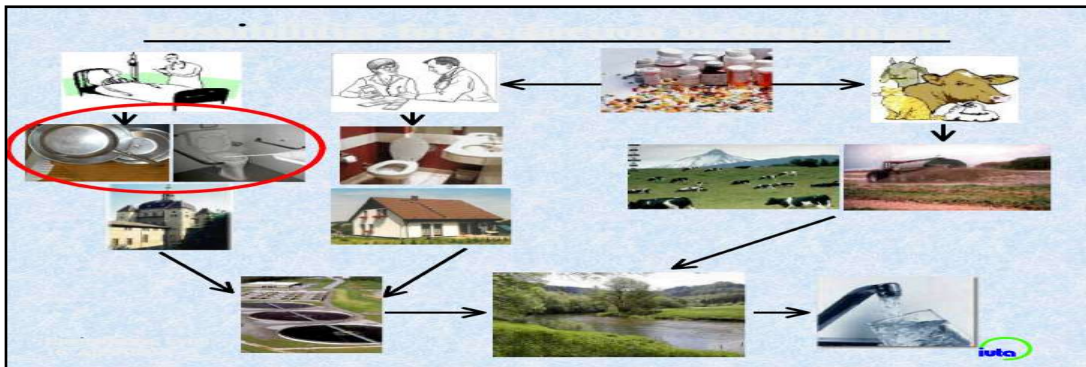
gelmektedir. Tarımda veya araziye serilen bu gübreler ve arıtma çamurları toprağa sızarak yeraltı sularına, nihai olarak da içme sularına ulaşmakta ve kirliliğe neden olabilmektedir. Yağışlı havaların etkisi ile bu işlem daha hızlı meydana gelmektedir. Atıksu arıtma tesislerinde kolayca giderilemeyen tıbbi ilaçlar, akarsulara, göllere, haliçlere deşarj edilerek yeraltı sularının ve içmesularının kirlenmesine neden olmaktadır.



Şekil 1.6. Tıbbi İlaçların Çevresel Sucul Ortamlara Muhtemel Taşınım Yolları (Heberer ve ark., 2004)

1.3.2. Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçların Oluşumları ve Akıbetleri

Tıbbi ilaç ve metabolitlerinin sucul çevre ortamlardaki davranış ve akıbetleri konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. Tıbbi ilaçların uçucu özelliklerinin az olması onların çevreye yayılmasının öncelikle sıvı transferi ve besin zinciri yoluyla ile gerçekleştiğini göstermektedir. Atıksu arıtımında çoğunlukla iki giderim prosesi önemlidir; bunlar aktif çamur adsorpsiyonu ve biyolojik bozunmadır. Adsorpsiyon tıbbi ilacın hem hidrofobik ve elektrostatik etkileşim özelliklerine hem de aktif çamurun özelliklerine bağlıdır. Birçok durumda ilaçlar çözünmüş fazda bulunmaktadır, bu durumlarda atıksu arıtımında biyolojik parçalanma en iyi giderim prosesini oluşturmaktadır. Biyolojik parçalanma aktif çamur arıtımında hem aerobik hemde anaerobik bölgede meydana gelebilir. Genel olarak tıbbi ilaçları da içeren mikro kirleticilerin biyolojik bozunması, artan hidrolik bekletme süresi ve çamur yaşı ile birlikte artmaktadır. Atıksu arıtma tesisi çıkışında çeşitli tedavi grubu ilaç sınıfından birçok tıbbi ilaç tespit edilmiştir (Ternes, 1998; Kahn ve Ongerth, 2002). Atıksuların tarımda sulama amaçlı kullanılması, bu ilaçların toprak ortamına taşınmasına neden olmaktadır. Henüz bunların bu ortamlarda akıbetleri konusunda çok az bilgi mevcuttur. İlaçların birçoğu oldukça polar olup bunun sonucunda çevresel ortamda oldukça hareketlidirler. Bu nedenle bu ilaçlar yer altı sularına sızabilmektedir. Genel olarak ilaçların akıbetleri sadece o ilaçların fizikokimyasal özelliklerine bağlı olmayıp aynı zamanda alıcı çevresel ortamın yapısına (durumuna) da bağlıdır (pH, yükseltgenme-indirgenme şartları vs.) Şekil 1.7’de tıbbi ilaçların oluşum ve akıbetleri verilmiştir.



Şekil 1.7. Tıbbi İlaçların Oluşumları ve Akıbetleri (Kiffmeyer, 2003)

1.3.3. Çevresel Ortamdaki Tıbbi İlaçların Ekotoksikolojik Etkileri

Tıbbi ilaçların bir çoğu metabolizmadan hiç değişmeden atılmaktadır. İlaçların bu özellikleri onları sucul flora ve fauna için potansiyel tehdit haline getirmiştir. Son yıllarda yürütülen birçok çalışma eser miktardaki bu ilaç kalıntılarının analizleri üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle daha polar organik bileşiklerin oluşturduğu eser halindeki organik kirleticileri belirleyebilen (ölçebilen) (sıvı kromatografisi, kütle spektrometresi v.b.) analiz metotlarının geliştirilmesi ile birçok ülkede sucul ortamlardaki ilaç kalıntıları üzerine çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiş olup bu çalışmalar çeşitli raporlarda özetlenmiştir (Halling-Sorensen ve ark., 1998; Doughton ve Ternes, 1999; Kümmerer, 2004).

Tüm bu çalışmalarda sucul ortamlarda ilaç kalıntılarının tespit edilmesine rağmen bu ilaçların ekotoksikolojik etkileri hakkında şimdiye kadar hiç veya çok az veri elde edilmiştir. Elde edilen az sayıda veride, laboratuvar ortamlarında standartlaştırılmış testlerle elde edilmiştir (Halling-Sorensen ve ark., 1998; Henschel ve ark., 1997). Bu veriler çeşitli sınıflardaki test organizmaları (bakteriler, algler, planktonlar, yengeçler, balıklar vb.) üzerinde uygulanarak elde edilmiştir. Çoğunlukla bu testler OECD (Organisation For Economic Cooperation and Development) direktifleri doğrultusunda yapılmaktadır. Bu direktif doğrultusunda akut toksisite olarak adlandırılan maksimum 96 saat süren kısa zaman testleri uygulanmaktadır. Bu testle bir maddenin çeşitli konsantrasyonlardaki etkileri araştırılmaktadır.

EC₅₀ değeri (Etki konsantrasyonu) test organizmalarının %50'sinin tepki vermesi için gerekli etkili konsantrasyonu göstermektedir. LC₅₀ değeri (öldürücü konsantrasyon) tek dozda test organizmaların %50'sinin ölmesi için gerekli konsantrasyonu ifade etmektedir. NOEC değeri ise (Saptanamayan etki konsantrasyonu) herhangi önemli bir etkinin olmadığı en yüksek konsantrasyonu, MIC ise minimum inhibe edici konsantrasyonu nitelendirmektedir. Birçok tıbbi ilaın çevresel ortamdaki canlılar üzerinde etkileri akut ve kronik olmak üzere iki türdür.

Bazı tıbbi ilaçların akut toksisite etkileri hakkındaki veriler Halling-Sorensen ve ark., 1998 ve Webb., 2001 tarafından derlenmiştir. Yapılan çalışmalarda çeşitli tedavi gruplarından 100 farklı ilaın toksisite verileri elde edilmiştir. Diğer türlerle kıyaslandığında alglerin planktonlara karşı bu farklı 100 ilaç türlerine karşı çok daha hassas olduğunu, en az hassasiyetin ise balıklarda olduğu gösterilmiştir (Webb., 2001). Birçok sucul ortamda yaşayan canlı türü uzun süreli veya tüm yaşamı boyunca tıbbi ilaç gibi mikrokirleticilerin etkisinde kalabilir. Bu nedenle bu mikrokirleticilerin kronik potansiyel etkilerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Ancak ilaçların kronik etkileri hakkında veri bulunmamakta olup, bunların kronik toksisite etkileri genellikle bilinmemektedir. Bu konuda çok daha spesifik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çizelge 1.5’de bazı tıbbi ilaçların bazı test organizmaları üzerindeki ekotoksikolojik etkileri verilmiştir.

Çizelge 1.5. Bazı Tıbbi İlaçların Ekotoksikolojik Özellikleri

İlaç Sınıfı	Tıbbi İlaç	Test Organizmaları	Toksosite	Etkisi	Referans
Ağrıkessiler	Para-setamol	Vibrio fisheri (B) Daphnia magna (K) Daphnia magna (K) Daphnia magna (K) Scenedesmus sub-picatus (A) Brachydanio rerio (F)	EC ₅₀ = 650 mg/L (0.5 sa) EC ₅₀ = 50 mg/L (48 sa) EC ₅₀ = 9,2 mg/L (48 sa) EC ₅₀ =41-136 mg/L EC ₅₀ = 134 mg/L (72 sa) EC ₅₀ = 378 mg/L (48 sa)	Biocanlılık Hareketli Hareketli Hareketli Gelişme Canlılık	Henschel ve ark, 1997 Henschel ve ark, 1997 US EPA, 1999 Lilius ve ark., 1994 Henschel ve ark, 1997 Henschel ve ark, 1997
	İbuprofen	Staphylococcus aureus (B) Vibrio fisheri (B) Daphnia magna (K) Daphnia magna (K) Leponismacrochirus (F)	MIC = 50 mg/L (pH 6) MIC = 150 mg/L (pH 7) EC ₅₀ = 12,3 (5 dak) EC ₅₀ = 9,1-11,5 (48 sa) NOEC= 3 mg/L (48 sa) LC ₅₀ = 173 mg/L (96 sa) NOEC = 10 mg/L	Veri yok Biocanlılık Canlılık Canlılık Canlılık	Elvers ve Wright,1995 Knoll, 1995 Halling-Sorensen ve ark., 1998 Halling-Sorensen ve ark., 1998
	Diklofenak	Daphnia magna (K) Brachydanio rerio (F)	EC ₅₀ = 26 mg/L (24 sa) NOEC = 18 mg/L (24 sa) LC ₅₀ = 214 mg/L (96 sa) NOEC =110 mg/L (96 sa)	Canlılık Canlılık	Biochemie GmbH, 1999 Biochemie GmbH, 1999
	Naprok-sen	Daphnia magna (K) Leponis macrochirus (F) Onchorynchus mykiss (F)	EC ₅₀ = 140 mg/L (24 sa) LC ₅₀ = 560 mg/L LC ₅₀ = 690 mg/L	Hareketli Canlılık Canlılık	Kümmerer, 2001 Kümmerer, 2001 Kümmerer, 2001

A=Algler, B=Bakteriler, K= Yengeçler, F= Balıklar, EC= Etki konsantrasyonu, LC= Öldürücü konsantrasyon, NOEC= Saptanamayan etki konsantrasyonu, MIC= Minimum inhibe edici konsantrasyon’u ifade etmektedir.

Yapılan akut toksisite deneylerinde, sucul organizmalara akut etki yapan konsantrasyonların, ilaç kalıntılarından dolayı çevresel ortamlarda bulunan konsantrasyonlardan 100-1.000 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Örneğin

salisilikasitin en düşük akut toksisite etkisi 37 mg/L iken, sucul çevresel ortamda tespit edilen en yüksek konsantrasyonunun 60 µg/L olduğu bildirilmiştir (Fent ve ark., 2005). Bu nedenle ilaçların doğrudan sucul ortamlara dökülmesi durumunda sucul canlılara akut toksisite tehdidi oluşturacağı ifade edilmektedir.

1.3.4. Tıbbi İlaçların Yasal Düzenlemesi (Mevzuat)

Günümüzde tıbbi kimyasallar için gelişmiş ülkelerde veya uluslararası düzeyde detaylı mevzuatlar mevcut değildir. Ancak ürkütücü olabilecek potansiyel etkilerinden dolayı gittikçe popüler hale gelen bu konuda özellikle gelişmiş ülkelerde toplum baskısı artmaktadır. Dolayısıyla, yakın gelecekte tıbbi kimyasal olmasından şüphe edilen birçok sentetik kimyasal için yeni ve çok sıkı mevzuatların getirilmesi buna bağlı olarak da atıksu arıtma tesisi deşarj standartlarının çok daha sıkı olması beklenmektedir. Bunun içinde çevresel ortamlarda tıbbi kimyasalların tanımlanması ve eser miktarlardaki ölçümleri için yeni analitik tekniklerin geliştirme çalışmaları çok hızlanmıştır.

1.4. Tıbbi İlaçların Atıksulardan Giderilmesinde Teknik Olasılıklar

Atıksudan mikro kirleticilerin giderimi için temelde, dört farklı yaklaşım vardır bunlar;

- Var olan arıtma teknolojilerinin en iyi şekilde optimize edilerek kullanımı,
- Var olan arıtma tesisleriyle yeni son arıtma teknolojilerinin birlikte kullanımı,
- Kaynakta ayırma metotları,
- Kaynak kontrol ölçümleri.

Atıksu arıtma tesislerinin iyileştirilmesi ve kaynakta kontrol önlemlerinin uygulanması, atıksu deşarj ve alıcı ortam standartlarının geliştirilmesi için geleneksel yöntemlerdir. Bunlardan kaynakta ayırma son zamanlarda atıksu arıtım çevrelerinde gittikçe artan bir oranda kabul gören bir yaklaşımdır (Heberer, 2002; Henze, 1997; Larsen ve Gujer, 2001). Tıbbi ilaçların atıksu arıtma tesisi çıkışlarında ve sucul ortamlarda eser miktarlarda dahi tespit edilmesi ve bunların sucul ortamlardaki

canlılara olan olumsuz etkilerinin ortaya konması, atıksu arıtma tesisi dizaynlarına yeni yaklaşımların getirilmesine neden olmuştur. Geleneksel (konvansiyonel) atıksu arıtma tesisleri büyük hacimlerde ve tesise düzenli gelen organik maddelerin (öncelikle azot fosfor gibi nütriyetlerin) giderimi üzerine projelendirilmiştir. Oysaki tıbbi ilaçlar tamamen farklıdır. Bunlar atıksu arıtma tesislerinde kendilerine (ilaca) özgü davranışları olan ayrı bileşikler olup, atıksu organik yükünün çok küçük bir parçasını temsil etmektedirler. Bu ilaç bileşiklerinin büyük bir çoğunluğu ve bunların metabolitleri kimyasal analitik metotlar geliştirilemediği için tespit dahi edilememektedirler.

1.4.1. Tıbbi İlaçların Atıksu Arıtma Tesislerinde Giderim Prosesleri

Tıbbi ilaçların büyük çoğunluğu organik madde, azot, fosfor gibi nütriyentlerin giderimi üzerine projelendirilmiş konvansiyonel atıksu arıtma prosesleri ile etkin olarak giderilememekte ve olumsuz etkiler yapacak konsantrasyonlarda sucul ortamlara deşarj edilmektedirler. Yapılan bilimsel çalışmalarda bu ilaçların çoğunun uygulanan atıksu arıtım tesislerinde tamamıyla giderilmediği, bu nedenle çıkış suyunda bulundukları belirtilmiştir (Ternes, 1998; Boyd ve ark., 2003; Metcalfe ve ark., 2003; Gomez ve ark., 2007; Gagn  t ve ark., 2006; Roberts ve Thomas, 2006). Çıkış suyunda bulunan bu kirleticilerin alıcı ortama deşarjıyla yüzey sularına, yeraltı sularına ve içme sularına karıştığı belirlenmiştir (Sacher ve ark., 2001; Heberer, 2002; Kolpin ve ark., 2002; Bendz ve ark., 2005). Sudan kirleticilerin giderimine etki eden en önemli faktör doğal (kil, sediment, mikroorganizmalar) veya ortama eklenen (aktif karbon, koag  lant) katı partiküllerin birbirlerini etkileyerek fizikokimyasal (   kme, flotasyon) veya biyolojik proseslerle (biyolojik ayrışma) giderimidir. Bununla birlikte, düşük adsorpsiyon katsayılı bileşikler sıvı fazda kalma eğilimindedirler ve atıksu arıtma tesislerinden alıcı ortama ulaşırlar (Ohlenbusch ve ark., 2000). Bu yolla ağrı kesici (anti-inflammatuvarlar, antibiyotikler) gibi sıvı fazda kalan bazı tıbbi ilaçlar çamura adsorplanırlar.

Tipik bir avrupa ülkesi atıksu arıtma tesisinde biyolojik giderim, tıbbi ilaç gibi mikrokirleticilerin giderilmesinde en etkili arıtma (giderim) prosesidir. Arıtma

çamurlarının yakıldığı yerlerde adsorpsiyon prosesi de önemli bir giderim verimi sağlamaktadır. Özel durumlarda, fiziksel prosesler yakılabilecek nitelikte olan yoğun mikrokirletici içeren çözeltileri oluşturabilirler. Fotokimyasal prosesler sucul ekosistemlerdeki mikrokirleticilerin giderilmesinde önemli bir katkı sağlarken, atıksu arıtma tesislerinde daha az rol oynamaktadırlar (Jürgens ve ark., 2002). Çıkış sularında kimyasal oksidasyon uygulaması henüz deneysel çalışma aşamasında (evresinde) olan yeni bir arıtma teknolojisidir. Adsorpsiyon mikrokirleticilerin nihai gideriminde önemli bir proses olup ancak gerçek giderim arıtma çamurlarının akıbetine bağlıdır. Sıyırma (stripping) sucul ortamdaki mikrokirleticilerin atmosfere taşınımını sağlamaktadır.

Gelişmiş ülkelerde kullanılan tıbbi ilaçların arıtılması amacıyla ileri arıtma teknolojileri uygulanmaktadır. Bunlar aşağıda (ileriki bölümlerde) verilmiştir. Genel anlamda bakıldığında tıbbi ilaçların konvansiyonel aktif çamur sistemlerindeki ana giderim mekanizmaları, biyolojik parçalanma, adsorpsiyon, sıyırma ve uçurma, abiyotik hidroliz ve abiyotik oksidasyondur. Bunların yanında ileri arıtma olarak da örneğin filtrasyon, UV-radyasyonu, ozonizasyon, membran sistemleri vb. metotlar kullanılmaktadır.

1.4.1.1. Biyolojik Parçalanma

Atıksu arıtma tesislerinde organik kirleticiler 10^{-5} - 10^{-9} g/L konsantrasyon aralığında bulunurlar (Golet ve ark., 2002). Bu kirleticiler kısmi parçalanırlar; bu bileşiklerden bazıları giderilemezken, bazıları kısmen ve bazıları da tespit sınırının altındadırlar (Golet ve ark., 2002). Günümüzde giderim verimini etkileyen parametreler tam olarak anlaşılamamıştır. Üzerinde yoğunlaşılacak araştırmalarda çamur yaşı, substrat varlığı (substrat inhibisyonu), redoks şartları (aerobik, anoksik veya anaerobik), adsorpsiyon ve reaktör konfigürasyonu üzerinde durulmaktadır.

Atıksulardaki oldukça düşük konsantrasyondaki organik kirleticileden dolayı, biyolojik dönüşüm ve parçalanma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Tıbbi ilaçların atıksu arıtma tesislerinden biyolojik parçalanma ile giderimi üzerinde günümüze kadar çok az çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar gerçek

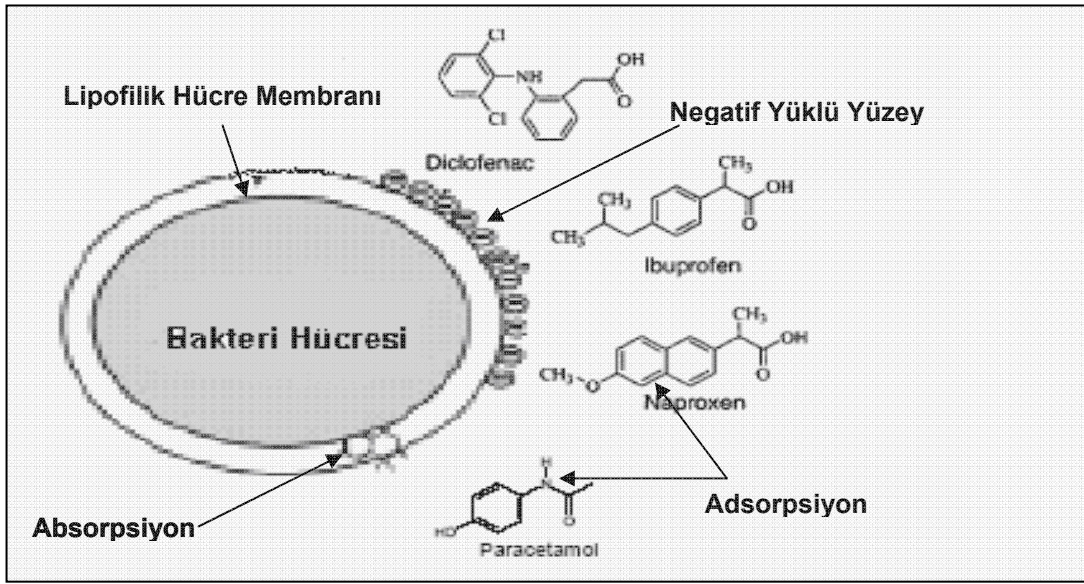
arıtma tesislerinden ziyade, laboratuvar ortamlarında oluşturulan test sistemlerinde gerçekleştirilmiştir (Kümmerer ve ark., 2000; Steger-Hartmann ve ark., 1998). Bir maddenin biyolojik parçalanması oksijen tüketiminin ölçülmesi, karbondioksit oluşturması veya çözünmüş organik karbon konsantrasyonunun giderimi ile anlaşılmaktadır. Bir maddenin en az 28 günlük deney aralığında teorik oksijen ihtiyacının %60'na ulaşıldığında veya çözünmüş organik maddenin %70'i giderildiğinde, bu madde biyolojik olarak kolayca giderilebilir olarak sınıflandırılmakta, değilse biyolojik olarak kolayca giderilemeyen olarak kabul edilmektedir.

1.4.1.2. Abiyotik Prosesler

Birçok toksik ve biyolojik olarak ayrışmaya dirençli organik bileşikler, biyolojik atıksu arıtma tesislerine girmektedir. Biyolojik olmayan, adsorpsiyon, sıyırma, uçurma gibi abiyotik giderimler bazı durumlarda biyolojik giderimden daha önemli olabilmektedir (Metcalf ve Eddy., 2003).

1.4.1.2.(1). Sorpsiyon

Atıksu arıtma tesislerinde organik mikrokirleticilerin aktif çamura sorpsiyonu iki ana mekanizmaya bağlıdır bunlar; adsorpsiyon ve absorpsiyondur. Bazı tıbbi ilaçların aktif çamura adsorpsiyonu ve absorpsiyonu Şekil 1.8'de gösterilmiştir. Absorpsiyon bir bileşiğin düz ve halkalı grupları ile mikroorganizmaların lipofilik hücre membranı ve çamurların lipit kısmının hidrofobik etkileşimidir. Adsorpsiyon bir kimyasalın pozitif yüklü grupları ile biokütlenin negatif yüklü yüzeyi arasındaki elektrostatik etkileşimlerdir (Schwarzenbach ve ark., 2003).



Şekil 1.8. Bazı Tıbbi İlaçların Aktif Çamura Adsorpsiyonu ve Absorpsiyonu (Golet ve ark., 2002)

Biyolojik arıtma proseslerindeki organik bileşiklerin absorpsiyonu oldukça hızlı olmaktadır, bir bileşiğin sorpsiyon kabiliyeti sorpsiyon katsayısından (K_d) tahmin edilebilmektedir. K_d değeri bileşiğin hidrofobik özelliğine ve katı maddenin adsorpsiyon karakteristiklerine bağlıdır. Yüksek karbon içerikli ve daha büyük yüzey alanlı katı maddeler daha yüksek K_d değerlerine sahiptir. Yapılan birkaç çalışmada elde edilen eşitliklerde K_d değeri doğrudan oktanol-su ayrışma katsayısından (K_{ow}) tahmin edilebilmektedir.

Dobbs ve arkadaşları tarafından geliştirilen böyle bir eşitlik aşağıda verilmiştir.

$\log K_d = 0,58 \log K_{ow} + 1,14$ (Dobbs ve ark., 1989), burada;

K_d = ayrışma katsayısı, L/gr

K_{ow} = oktanol/su ayrışma katsayısını (boyutsuz) ifade etmektedir.

Bununla birlikte uygun şartlarda ölçülen K_d değerleri her zaman için tahmin edilen değerlere tercih edilmelidir (Poseidon., 2005). Birçok atıksu arıtma tesisinde zor parçalananan organik bileşikler için $K_d \leq 0,5 \text{ m}^3/\text{kgSS}$ ise sorpsiyon önemsiz bir giderim mekanizmasına sahiptir (Poseidon., 2005).

Genel bir ifade olarak bir kimyasal ne kadar fazla hidrofobik olursa aktif çamur tarafından adsorpsiyonu o oranda fazla, ne kadar hidrofilik olursa aktif çamur tarafından adsorpsiyonu o oranda az olmaktadır. Sorpsiyonun etkinliğini

belirleyebilmek için aşağıdaki genel ifadeler kullanılabilmektedir (Jones ve ark., 2005; Roger., 1996)

$\text{Log } K_{ow} < 2,5$ düşük adsorpsiyon potansiyeli

$\text{Log } K_{ow} > 2,5$ ancak $< 4,0$ orta adsorpsiyon potansiyeli

$\text{Log } K_{ow} > 4,0$ yüksek adsorpsiyon potansiyeli

Sorpsiyon kirleticiler için sadece faz değişimini içerdiğinden ve biyolojik parçalanma veya dönüşüm içermediğinden arıtma çamurları çevresel açıdan büyük problem teşkil etmektedir. Bu nedenle İsviçre gibi ülkelerde arıtma çamurlarının tarımda kullanılması yasaklanmıştır. Arıtma çamurları bu gibi ülkelerde yakılarak bertaraf edilmektedir. Yasaklamanın asıl nedeni, tıbbi ilaçları da içeren birçok maddenin çevresel ortamlarda ve arıtma çamurlarında tespit edilmesinin yanı sıra, gıda güvenliğindeki endişeler, deli dana hastalığı, topraktaki ağır metal ve çeşitli mikrokirletici konsantrasyonlarının artması sonrası önleyici tedbirlerin alınmasıdır (Seyman, 2003).

1.4.1.2.(2). Sıyırma ve Uçuculuk

Uçucu xenobiotik organik bileşikler (XOC_s) su fazından havaya sıyırma ve uçurma ile taşınmaktadır. Sıyırma mekanik havalandırmadan dolayı aktif bir proses iken, uçurma difüzyon ile yönlendirilen pasif bir prosesdir. Sıyırma ve uçuculuk ifadeleri aşağıdaki eşitlikte verilmiştir.

Denge ifadesi: $K_H^* = C_{Hava} / C_{Su}$ (Henry yasası)

$$K_H = R^* T^* K_H^*$$

K_H şu eşitlikten hesap edilebilmektedir: $K_H = p_a / S$ (ölçülen K_H -değerleri tercih edilmektedir).

Bu eşitliklerde;

K_H^* : Boyutsuz K_H

R : Gaz sabiti ($8.21 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3 \cdot \text{atm} / \text{mol} \cdot \text{K}$)

C_{Hava} : Havadaki Konsantrasyon (mg / m^3)

T : Sıcaklık (K)

C_{Su} : Sudaki konsantrasyon (mg / m^3)

p_a : Gaz fazındaki kısmi basınç (atm)

K_H : Henry sabiti ($\text{atm} \cdot \text{m}^3 / \text{mol}$)

S : Sudaki Çönlülük (mol / m^3)'ü ifade etmektedir.

Sıyırma ve uçuculuk Henry yasası ile ifade edilmektedir. Sıyırma su ve hava yüzeyi arasındaki temas yüzeyinin artması ile artmaktadır. Bu nedenle sıyırma kapasitesi K_H ve havalandırma ünitesinin özelliklerine bağlıdır. K_H çoğunlukla artan sıcaklıkla artmaktadır. Genel olarak sıyrmanın atıksu arıtma tesislerinde etkili bir giderim mekanizması olabilmesi için $K_H^* > 3 \cdot 10^{-3}$ olmalıdır (Poseidon., 2005). Tıbbi ilaçların büyük çoğunluğunun moleküler kütlesi 250 g/mol den büyük ve hidrofobik özelliklerinden dolayı Henry katsayısı $0,005$ 'in altındadır. Bu nedenle sıyırma tıbbi ilaçların giderilmesinde pratik bir kullanım alanına sahip değildir (Schwarzenbach ve ark., 2003).

1.4.1.2.(3). Abiyotik Hidroliz

Abiyotik hidroliz, su ve xenobiotik organik bileşikler arasındaki reaksiyondur. Xenobiotik organik bileşiklerin metabolitlerine parçalanması sonucu oluşmaktadır. Xenobiotik organik bileşiklerden hidrolize karşı hassas olanlar alkil halidler, amidler, karbamik asitler ve esterlerdir (Connell, 1997).

1.4.1.2.(4). Abiyotik Oksidasyon

Atıksulardaki abiyotik oksidasyon, oksidanlar (O_2 , NO_3^- vb.) ve tipik olarak ilave oksijen içeren xenobiotik organik bileşikler arasındaki reaksiyonlardır. Proses çözünmüş oksijenin konsantrasyonuna, nitrat ve xenobiotik organik bileşiğin özelliklerine bağlıdır (Connell, 1997). Atık çamurların yüksek sıcaklıklarda yakılması, birçok xenobiotik organik bileşiğin minerilize olduğu etkili bir kimyasal oksidasyondur.

1.4.1.3. İleri Arıtma Yöntemleri

Gelişmiş ülkelerde kullanılan tıbbi kimyasalların arıtılması amacıyla ileri arıtma teknolojileri uygulanmaktadır. Bunlar; Ozonizasyon, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi yüksek basınçlı membran sistemleri ve aktif karbon adsorpsiyonudur. Bunlardan filtrasyon birçok xenobiotik organik bileşiğin su ortamından uzaklaştırılmasını sağlarken uv-radyasyonu ve ozonizasyon çoğunlukla xenobiotik organik bileşikler metabolitlerine dönüştürmektedir. Bu mekanizmalar birçok tıbbi ilaç için yüksek giderim verimi sağlamakla birlikte, ozonizasyon atıksu arıtımında üçüncül ileri arıtma sağlamaktadır (Poseidon., 2005). Bununla birlikte ozonizasyon sonunda toksik metabolitlerin oluşumunda dikkatli olunmalıdır (Wert ve ark., 2007). Aşağıda Çizelge 1.6’da çeşitli ilaç gruplarının çeşitli arıtma prosesleri ile giderim performans özetleri verilmiştir.

Çizelge 1.6. Bazı Tıbbi İlaçların Çeşitli Arıtma Prosesleri İle Giderim Performansları (Snyder ve ark., 2003; Ying ve ark., 2004)

Grup	Sınıflandırma	AC	O ₃ /AOP _s	UV	Cl ₂ /ClO ₂	Koagülasyon/ Flokülasyon	NF	RO
Tıbbi İlaç	Antibiyotikler	O-İ	D-M	O-İ	K-İ	K-D	İ	M
	Antidepresanlar	İ-M	D-M	O-İ	K-O	K-D	İ-M	M
	Ağrıkesiciler	M	M	M	K-O	K	İ-M	M
	Kalp İlaçları	M	M	O-İ	K-O	K	İ-M	M
	X-Ray Röntgen İlaçları	İ-M	D-M	O-İ	K-O	K-D	İ-M	M
	Psikiyatri Kontrol İlaçları	İ-M	D-M	O-İ	K-O	K-D	İ-M	M
	M, Mükemmel(>%90); İ İyi (%70-90); O, Orta (%40-70); D, Düşük (%20-40), K, Kötü (<%20) AC: Aktif Karbon, O ₃ /AOP _s : Ozonlama/İleri Oksidasyon Prosesi, UV: Ultra Viole Radyasyonu, Cl ₂ /ClO ₂ : Klor/Klor Dioksit, NF: Nano Filtrasyon, RO: Ters Osmoz							

1.4.2. Sucul Sistemlerin Tıbbi İlaçlarla Kirlenmesinin Önlenmesinde Diğer Yaklaşımlar

Geleneksel olarak sucul ekosistemlerin insan kaynaklı kirleticiler tarafından kirlenmesinin engellenmesinde veya azaltılmasında iki yol vardır. Bunlar bu kirleticilerin atıksu arıtma tesislerinde giderilmesi veya bunların kullanımının yasaklanmasıdır. Yasaklamanın yerine endüstriler diğer bir yaklaşım getirmişlerdir. Bu yaklaşımın esasını kirletici emisyonlarını düşürücü üretim proseslerinin geliştirilmesi oluşturmaktadır. Son 15-20 yılda gelişmiş endüstrileşmiş ülkelerde kirleticilerin azaltılması yönünde yoğun programlar uygulanmaktadır. Bu programların amacı kirleticilerin sucul sistemlerdeki mevcudiyetinde değil, çevresel ortamlara su yoluyla taşınan kirleticilerin engellenmesinde sürdürülebilir çözümlerin üretilme arzusudur.

Sucul ekosistemlerin insan kaynaklı kirleticiler tarafından kirlenmesinin engellenmesinde önemli bir yaklaşım da atık planıdır. Henze (1997) atıkların ileride atıksu arıtma tesislerinde ve deponilerde en uygun şartlarda bertaraf edilebilmeleri için az atık oluşumunu sağlayan önlemlerin, atıkların olduğu evlerde ve endüstrilerde alınması gerektiğini belirtmiştir. Tıbbi ilaçlardan kaynaklanan kirliliğin engellenmesi için evlerde uygulanabilecek tedbirler; metabolizma sonucu oluşan idrarların (üre) biriktirilmesi, üre içeren tuvalet sularını kaynağında ayrılması sayılabilir (Larsen ve Gujer, 1996; Otterpohl, 2002). Atık kontrolünde özellikle yüksek konsantrasyonlarda tıbbi ilaç içeren hastahane atıksularının bir ön arıtmadan geçirilerek kanalizasyon sistemine verilmesi atık kontrolünde iyi bir örnek oluşturmaktadır (Giger ve ark., 2003).

Ürenin kaynağında ayrılması atıksu mühendisliği açısından son yıllarda en önemli araştırma konularından biri haline gelmiştir. İnsan kullanımı sonucu oluşan organik kimyasalların çoğu böbrekten atılabilmeleri için polar, suda çözünabilir formlara dönüştürülmektedir (Sheldon ve ark., 1986). Bu teknoloji özellikle atıksulardaki tıbbi ilaçların akıbetleri konusundaki sorular için özel bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Üre ayırma sistemine sahip tuvaletlerin birçok çeşidi bulunmaktadır (<http://www.novaquatis.eawag.ch>) ve birkaç büyük avrupalı atıksu otoriteleri bu

teknolojiyi test etmek için pilot ölçekli çalışmalar yürütmektedir (Johansson, 2001; Bastian ve ark., 2002; Kühni ve ark., 2002; Peter-Fröhlich ve ark., 2003). Üre ayırma işleminin kaynağında yapılmak istenmesinin ana gayesi nütriyentlerden ve mikrokirleticilerden kaynaklanan su kirliliğinin kontrol altına alınmasıdır. Üre evsel atıksu hacminin %1'den daha az bir kısmını oluşturmaya rağmen, atıksu arıtma sistemine giren nütriyentlerin ve insan metabolizması sonucu oluşan birçok mikrokirleticiyi (tıbbi ilaçlar, hormonlar vs.) içermektedir. Tedavi amaçlı kullanımlar dışında, kullanılmayan tıbbi ilaçların evlerde tuvaletlere atılarak uzaklaştırılması, atıksuların bu mikrokirleticilerle kirlenmesini arttırmaktadır (Heberer, 2002). Birçok durumda etkili bir üre ayırma sistemi ile atıksu tesislerindeki nütriyentlerin ve mikrokirleticilerin giderilmesi ve böylece atıksu arıtma tesislerindeki nütriyent ve mikrokirleticilerin giderilmesi için yapılan atıksu arıtma tesisi dizaynları değiştirilerek ekonomik anlamda büyük kazançlar sağlanabilmektedir. İsviçrede bir atıksu arıtma tesisinde yürütülen çalışmada her tuvalet başına 10 L biriktirme kapasiteli bir üre ayırma sisteminin eklenmesi ve basit bir kontrol sistemi ile kanalizasyon sistemindeki evsel atıksuların nitrifikasyon kapasitesinin %30 arttığı ve ürenin %50 oranında azaldığı ortaya konmuştur (Rauch ve ark., 2003).

1.5. Adsorpsiyon Teorisi

Adsorpsiyon, bir fazda bulunan iyon ya da moleküllerin, bir diğer fazın yüzeyinde yoğunlaşması ve konsantre olması işlemi olarak tanımlanmaktadır (havada veya suda bulunan kirleticilerin aktif karbon üzerine adsorpsiyonu, kirlenmiş olan havanın veya suyun iyileştirilmesinde sıklıkla kullanılan bir işlemdir). Birikim gösteren maddeye adsorbat, adsorplayan katıya adsorban denilmektedir. Adsorpsiyonun büyüklüğü suda çözünmüş olan maddenin sudaki çözünürlüğü ile yakından ilgilidir. Suda az çözünen maddelerin adsorplanması daha az gerçekleşmektedir. Yapısında hidrofilik ve hidrofobik gruplar içeren moleküllerde, molekülün hidrofobik ucu yüzeye tutunma eğilimi göstermektedir. Ayrıca molekülün boyutu da adsorpsiyonu olumsuz etkileyen faktörlerdendir.

Üç tip adsorpsiyon çeşidi vardır:

- Fiziksel
- Kimyasal
- Değişim (İyon değişimi gibi)

Fiziksel adsorpsiyonda Van der Waals kuvvetleri adsorbat ile adsorban arasındaki bağlantıyı sağlar. Adsorbat adsorbanın yüzeyinde birikir ve gevşek bir tabaka oluşturur. Proses esnasında açığa çıkan ısı 2-5 kcal/mol'dür. Burada bir aktivasyon enerjisi mevcut değildir, ancak elektrostatik kuvvetler aracılık etmektedir. Fiziksel adsorpsiyon genellikle tersinirdir.

Kimyasal adsorpsiyonda adsorban ve adsorbat arasında kimyasal bağlanma olur. Genellikle adsorbat yüzey üzerinde bir molekül kalınlığında bir tabaka oluşturur, moleküller yüzey üzerinde hareket etmezler. Adsorban yüzeyinin tamamı, bu monomoleküler tabaka ile kaplandığında, adsorbanın adsorplama kapasitesi bitmiş olur. Bu tür adsorpsiyon çok nadir olarak geri dönüşümlüdür (tersinmez). Açığa çıkan aktivasyon enerjisi 10-50 kcal/mol'dür. Bu nedenle yüksek sıcaklıkta kimyasal adsorpsiyon daha hızlı gerçekleşir. Bununla beraber oluşan bağlar fiziksel adsorpsiyondaki bağlardan kuvvetlidir.

Kimyasal adsorpsiyon yalnızca bir tabakalı olabildiği halde, fiziksel adsorpsiyon bir tabakalı veya çok tabakalı olabilir. Fiziksel adsorpsiyon genellikle tersinir bir olaydır. İşlem şartlarının değiştirilmesi ile desorpsiyon meydana gelirken kimyasal adsorpsiyon, kuvvetli bağ oluşumu söz konusu olduğu için tersinmez bir işlemdir. Fiziksel adsorpsiyon genellikle sıcaklık yükseltilmesi ile azaldığı halde, kimyasal adsorpsiyon, adsorpsiyonun ekzotermik veya endotermik olmasına ve aktivasyon enerjisine bağlı olarak sıcaklık yükseltilmesi ile artış veya azalma gösterebilir. Fiziksel adsorpsiyonun hızı artan sıcaklık ile hızlı bir şekilde düşerken, kimyasal adsorpsiyonda adsorpsiyon hızı sıcaklık yükseldikçe artmaktadır (Smith, 1981). Katı yüzeyindeki adsorpsiyon işlemi, difüzyon kinetiğine bağlı olarak gerçekleşmektedir.

Değişim (Exchange) adsorpsiyonu, adsorbat ile yüzey arasındaki elektriksel çekim ile olmaktadır. Burada, zıt elektrik yüklerine sahip olan adsorbat ile adsorban yüzeyinin birbirlerini çekmesi önem kazanmaktadır. Küçük çaplı ve elektrik yükü fazla olan iyonlar daha iyi adsorbe olurlar.

Bir çok fiziksel, kimyasal ve biyolojik sistemlerde adsorpsiyon olayı tercih edilmekte ve özellikle endüstriyel uygulamalarda su ve atıksuların arıtılmasında aktif karbon sıkça kullanılmaktadır.

Adsorpsiyon; atık sulardan zehirli atıkların uzaklaştırılmasında çokça kullanılan bir yöntemdir. Verimli çalışan adsorpsiyon proseslerinde adsorpsiyon denge verileri gerekli kinetik ve kütle transfer metotları kullanılarak elde edilir. Bu modeller bize kontak halindeki adsorpsiyon proseslerinin belirli işletme koşulları aralığında nasıl davranacağı hakkında bilgi vermektedir.

Tüm bu adsorpsiyon çeşitlerine rağmen, bir adsorpsiyon işlemini tek bir adsorpsiyon çeşidi ile açıklamak zordur. Adsorpsiyonun hızı ve miktarı adsorban yüzeyinin bir fonksiyonudur. Bunun için, aktif karbon ($1000 \text{ m}^2/\text{g}$) gibi kütesine oranla yüzey alanı büyük olan maddeler kullanılır. Gazların adsorpsiyonu sırasında basınç yükseltilecek olunursa, adsorban daha fazla miktarda madde adsorplayacaktır. Çözeltilerin adsorpsiyonu için de aynı kural geçerlidir. Çözeltinin adsorpsiyonu, adsorbe olacak maddenin doğasına ve çözelti içerisindeki konsantrasyonuna bağlıdır. Bir diğer önemli faktör ise sıcaklıktır (Sawyer ve McCarty, 1978).

1.5.1. Adsorpsiyon İzotermi

Adsorpsiyon dengesi, adsorpsiyon izotermi olarak bilinen bağıntılarla ifade edilebilir. Adsorpsiyon izotermi adsorbanın birim kütesine adsorbe olan kimyasal miktarıyla dengedeki çözelti konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi temsil eder. Gazlar için konsantrasyon genellikle mol yüzdesi veya kısmi basınç olarak verilir. Çözeltiler içinse konsantrasyon kütle birimleri olarak verilir (mg/L , ppm v.s.).

Genel olarak, sabit sıcaklıkta adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı ile denge basıncı veya konsantrasyonu arasındaki bağıntıya adsorpsiyon izotermi adı verilir. Adsorpsiyon, adsorban yüzeyinde biriken madde konsantrasyonu ve çözeltide kalan madde konsantrasyonu arasında bir denge oluşuncaya kadar devam eder.

Adsorpsiyon dengesi kurulduktan sonra adsorpsiyon miktarında ve çözelti konsantrasyonunda bir değişiklik olmaz. Adsorpsiyon izotermi adsorplanan madde konsantrasyonu ile değişim gösteren fonksiyonlardır. Denge izotermi modellerin

oluşturulmasında ve adsorpsiyon sistemlerinin tasarlanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır.

Belli bir şarttaki izoterm bir modele uyarken başka şartlarda ise bu modele uymamaktadır. Bu nedenle genelde uygulanabilir tek bir model bulunmamaktadır. Zaman içerisinde Jaeger ve Erdös tarafından oluşturulan genel bir formülden yola çıkarak birçok araştırmacı, farklı izoterm denklemleri ortaya koymuşlardır. Bulunan modellerde bazı varsayımlar yapılarak yeni modeller geliştirilebilir. Günümüzdeki çalışmalar genellikle belirlenmiş modeller kullanılarak, bu modeller yardımıyla adsorban veya adsorplanan maddenin (adsorbat) değiştirilmesi üzerinedir. En genel kullanım gören izoterm Langmuir ve Freundlich denklemleridir (Ng ve ark., 2003; Wong ve ark., 2004; Aksu ve Yener, 2001; Aksu ve ark., 1999).

1.5.1.1. Langmuir İzotermi

Langmuir izotermi, adsorban yüzeyinin enerji açısından benzer olduğu varsayımıyla, tek tabakalı homojen adsorpsiyonu açıklamak için kullanılmaktadır. Bu izotermi açıklayan bir çok kaynak vardır, kaynaklardaki terimsel ifadeler farklılık göstermelerine rağmen işaret ettikleri sonuç aynıdır (Eşitlik.1.1-3).

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{K_L} + \left(\frac{a_L}{K_L}\right)C_e \quad (1.1)$$

$$q_e = \frac{Q_{\max} a_L C_e}{1 + a_L C_e} \quad (1.2)$$

$$q_e = \frac{K_L C_e}{1 + a_L C_e} \quad (1.3)$$

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

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

K_L : Adsorbatın adsorptivitesine bağlı olan sabit (L/g)

a_L : Adsorpsiyon enerjisine bağlı olan sabit (L/mg)

$Q_{\max}$: Adsorbanın maksimum adsorplama kapasitesi (mg/g)

$Q_{\max}$ (K_L/a_L) tek tabakalı adsorban kapasitesini göstermektedir (mg/g). C_e/q_e değerinin, C_e değerine göre değişimi grafiğe dökülmesiyle ortaya çıkan doğrunun eğimi ve kesim noktası sırasıyla a_L/K_L ve $1/K_L$ sabitlerinin değerini verecektir. Burada $Q_{\max}$ değeri adsorbanın maksimum adsorplama kapasitesini verecektir. Özellikle tek tabakalı adsorpsiyonun meydana geldiği heterojen adsorpsiyon sistemlerinde bu izoterm denge durumunu net olarak açıklayamaz. Adsorpsiyonun elverişliliğini bulmak için boyutsuz R_L (dağılma) sabiti hesaplanır (Eşitlik 1.4) ve bu sabitin 0 ile 1 arasında değerler alması elverişlilik durumunun sağlandığına işaret eder (Çizelge 1.7) (Aksu ve Yener 2001; Bayat, 2002, Basibuyuk ve Forster, 2003; Ho ve Wang, 2004).

$$R_L = \frac{1}{1 + bC_0} \quad (1.4)$$

b (a_L): Langmuir sabiti (L/mg)

C_0 : Maddenin çözeltideki başlangıç derişimi (mg/L)

Çizelge 1.7. R_L Değerleri ve İzoterm Tipleri

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

Langmuir izotermi için yapılan kabuller aşağıda sıralanmıştır.

- Materyalin tüm yüzeyi aynı adsorpsiyon aktivitesine sahiptir ve enerji bakımından üniformdur,
- Adsorbe edilen moleküller arasında herhangi bir etkileşim, rekabet yoktur,
- Tüm adsorpsiyon aynı mekanizma ile olur ve her adsorbe edilen kompleks aynı yapıya sahip kabul edilir,

- Adsorpsiyonun derecesi, yüzey üzerindeki tam bir mono moleküler tabakadan büyük olamaz (Smith, 1981).

1.5.1.2. Freundlich İzotermi

Freundlich, adsorpsiyon prosesini ifade eden Eşitlik 1.5'deki ampirik denklemi geliştirilmiştir. Freundlich'e göre bir adsorbentin yüzeyi üzerinde bulunan adsorpsiyon alanları heterojendir yani farklı türdeki adsorpsiyon alanlarından teşkil edilmiştir.

$$q_e = K_F C_e^{\frac{1}{n}} \quad (1.5)$$

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

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

K_F : Deneysel olarak hesaplanır (Adsorpsiyon kapasitesi) (L/g)

n : Adsorpsiyon yoğunluğu (birimsiz)

Freundlich izoterm denkleminde (Eşitlik 1.5) eşitliğin her iki tarafının da logaritması alınarak doğrusal hale getirilir (Eşitlik 1.6).

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

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

1.5.1.3. Brauner-Emmett-Teller (BET) İzotermi

Brunauer, Emmett ve Teller tarafından geliştirilen BET izotermi, çok tabakalı adsorpsiyonun açıklanabilmesi için, Langmuir izotermine göre daha kullanışlıdır. Bu model, adsorbatın yüzeyde birden fazla tabaka oluşturduğunu varsaymaktadır ve bu

açından Langmuir izoterminin her bir tabakaya uygulanmış şeklidir (Sawyer ve McCarty, 1978).

Bir adsorpsiyonunun hangi izotermle daha iyi açıklandığının bulunması için deneysel olarak elde edilen veriler tüm izoterm denklemlerine uygulanıp grafiğe dökülür. Verilerin doğrusal bir grafik oluşturduğu (korelasyon katsayısının bulunmasına yardımcı olur) izoterm çeşidi o adsorpsiyon için en uygun olanıdır. Ama bir veya daha fazla izoterm de uygun olabilmektedir.

Özel durumlarda kullanılan bazı izotermelere örnek olarak aşağıdaki izotermeler verilebilir (Ho ve ark., 2002):

- Temkin: Sorpsiyon ısısındaki düşüşün logaritmik yerine lineer düşüş gösterdiği sistemler için.
- Dubinin-Radushkevich: Karakteristik sorpsiyon eğrisinin adsorbanın gözenekli yüzeyine bağlı olduğu sistemler için.
- Toth: Örneğin karbon üzerindeki fenolik bileşikler gibi heterojen sistemler için.
- Sips: Bir molekülün iki siteyi de kapsadığı durumlarda.

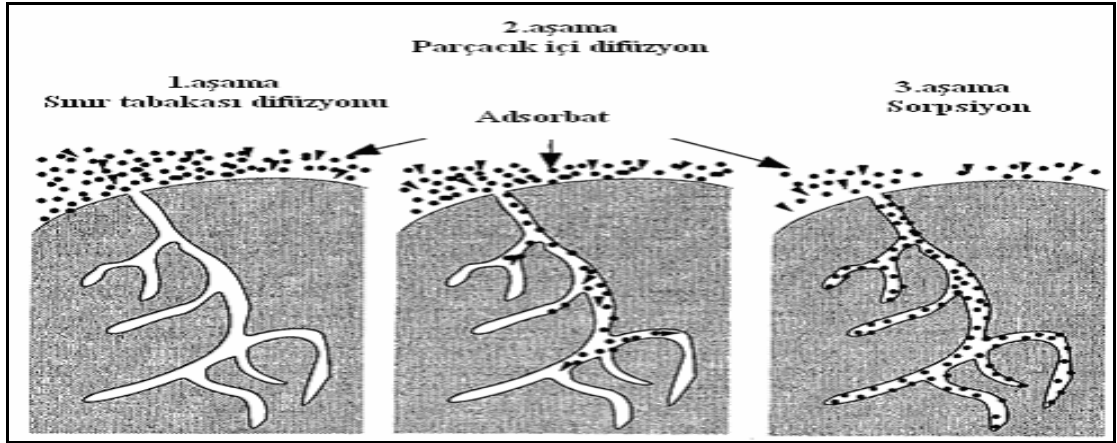
Adsorpsiyonu etkileyen en önemli etkenlerden biri de adsorbatın çeşitli özellikleridir. Suda çözünebilen (hidrofilik) bir madde, suda daha az çözünen (hidrofobik) diğer bir maddeye göre daha az adsorbe olacaktır. Aynı şekilde hidrofilik ve hidrofobik olan iki grubu içeren bir molekülün hidrofobik ucu tutunmayı sağlayacaktır. Molekül büyüklüğü de adsorpsiyonu etkilemektedir. Adsorbanın gözenek büyüklüğüne en uygun büyüklükte olan molekül daha iyi adsorbe olacaktır. Değişim adsorpsiyonuna ait özel bir durum olarak, iyonize olmuş maddeler nötral maddelere göre daha az adsorbe olacaktır. Genel olarak, maddelerin nötral olduğu pH aralıklarında adsorpsiyon hızı artar. Çok bileşenli çözeltiler içerisinde bulunan bir madde, saf olarak bulunduğu çözeltideki durumuna göre daha az adsorbe olur. Bunun nedeni, aynı çözücüde birlikte bulunduğu diğer maddelerle olan adsorbe olma rekabetidir (Sawyer ve McCarty, 1978).

1.5.2. Adsorpsiyon Kinetiği

Adsorpsiyon kinetiğinin anlaşılması ile adsorbent ile adsorbentin temas süresi tespit edilir. Adsorpsiyon basamaklarının daha iyi anlaşılabilmesi için adsorpsiyon kinetiğinin araştırılması önem teşkil eder (Ho ve McKay, 1999). Bir çözeltide bulunan adsorbatın adsorbent tarafından adsorplanması 4 temel aşamada gerçekleşir: (Sawyer ve McCarty, 1978; Chu ve Chen, 2002; Keskinan ve ark., 2003).

1. Film tabakası difüzyonu (Bulk solution transport); Gaz ya da sıvı fazda bulunan adsorbat, adsorbanı kapsayan bir film tabakası sınırına doğru difüze olur. Bu basamak, adsorpsiyon düzeneğinde belirli bir hareketlilik (karıştırma) olduğu için çoğunlukla ihmal edilir.
2. Sınır tabakası difüzyonu (film mass transfer/boundary layer diffusion); Film tabakasına gelen adsorbat buradaki durgun kısımdan geçerek adsorbanın gözeneklerine doğru ilerler.
3. Parçacık içi difüzyon (intraparticle diffusion); Sonra adsorbanın gözenek boşluklarında hareket ederek adsorbsiyonun meydana geleceği yüzeye doğru ilerler.
4. Sorpsiyon; En son olarak da adsorbatın adsorbanın gözenek yüzeyine tutunması meydana gelir.

Adsorpsiyon mekanizmasının aşamaları aşağıda Şekil 1.9'da gösterilmiştir.



Şekil 1.9. Adsorpsiyon Mekanizması (Aeresol & Particulate Research Lab, 2006)

Eğer adsorbentin bulunduğu faz hareketsiz ise, birinci basamak en yavaş ve adsorpsiyon hızını belirleyen basamak olabilmektedir. Bu nedenle, eğer akışkan hareket ettirilirse, yüzey tabakasının kalınlığı azalacağı için adsorpsiyon hızı artacaktır. Son basamak ölçülemeyecek kadar hızlı olduğundan ve ilk basamak da iyi bir karıştırma olduğu düşünülerek adsorpsiyon hızına aksi bir etki yapmayacakları için 2. ve 3. basamak hız belirleyicidir (Basibuyuk ve Forster, 2003; Chu ve Chen, 2002; Keskinan ve ark., 2003). Sınır tabakası difüzyonu adsorpsiyon işleminin ilk birkaç dakikasında, parçacık içi difüzyon ise adsorpsiyon işleminin geri kalan daha uzun bir süresinde meydana geldiği için, adsorpsiyon hızını tam olarak etkileyen basamağın parçacık içi difüzyon olduğu söylenebilir (Basibuyuk ve Forster, 2003).

Adsorpsiyon işleminin ilk birkaç dakikasında sınır tabakası difüzyonunun etkisini araştırmak için $-\log C_t/C_0$ değerinin zamana (ilk 5-10 dk'lık kısım için) karşı grafiği çıkartılır. Oluşan eğrinin doğrusallığı ne kadar 1'e yakınsa sınır tabakası difüzyonunun eksininin o kadar önemli olduğu söylenebilir. Adsorpsiyon işlemine parçacık içi difüzyonunun etkisinin bulunması ise q_t değerinin zamanın kareköküne karşı grafiği çıkartılarak anlaşılır. Eğim hız sabitini verecektir (Waranusantigul ve ark., 2003).

$$-k_t = 2.303 \log \frac{C_t}{C_0} \quad (1.7)$$

C_t : Her temas zamanında çözeltide kalan adsorbat derişimi (mg/L)

C_0 : Başlangıçtaki adsorbat derişimi (mg/L)

k : Sınır tabakası difüzyonu sabiti (zaman⁻¹)

$$k_p = \frac{q_t}{t^{0.5}} \quad (1.8)$$

q_t : t zamanında birim adsorbent üzerine adsorplanan miktar (mg/g)

t: Zaman (dk)

k_p : Parçacık içi difüzyon hız sabiti (mg/g dk^{0.5})

1.5.2.1. Kinetik Modeller

Adsorpsiyon sistemlerinin reaksiyon derecelerini belirlemede bir çok kinetik model kullanılmaktadır. Genel olarak kullanılan kinetik model Lagergren tarafından geliştirilen birinci dereceden reaksiyon denklemidir (Ho ve Wang, 2004). Reaksiyon denklemi aşağıda (Eşitlik. 1.9) ifade edilmiştir.

$$\log \frac{q_e - q_t}{q_e} = -\frac{k_{1,ad} t}{2.303} \quad (1.9)$$

q_e : Denge halinde adsorbe edilen madde miktarı (mg/g)

q_t : Herhangi bir zamanda adsorbe edilen madde miktarı (mg/g)

$k_{1,ad}$: Lagergren adsorpsiyon hız sabiti (dk⁻¹)

Ho tarafından 1995 yılında geliştirilen yalancı ikinci dereceden hız denklemi hızın adsorbat konsantrasyonundan bağımsız, katı fazdaki adsorpsiyon kapasitesine ve zaman bağılı olduğunu göstermiştir.

$$\frac{t}{q_t} = \left[\frac{1}{k_{2,ad} q_{eq}^2} \right] + \frac{1}{q_{eq}} t \quad (1.10)$$

$k_{2,ad}$: Yalancı ikinci dereceden adsorpsiyon hız sabiti (g/mg.dk)

İkinci dereceden hız eşitliği:

$$\frac{1}{(q_e - q_t)} = \frac{1}{q_e} + kt \quad (1.11)$$

k : İkinci dereceden adsorpsiyon hız sabiti (g/mg.dk)

q_e : Denge meydana geldiği zaman adsorbe edilen madde miktarı (mg/g)

q_{eq} : Hesaplanan, adsorbe edilen madde miktarı (mg/g)

q_t : Herhangi bir zamandaki adsorbe edilmiş olan madde miktarı (mg/g)

$\log(q_e - q_t)$, t/q_t ve $1/(q_e - q_t)$ değerlerinin t karşı ayrı ayrı grafiğe dökülmesiyle $k_{1,ad}$, $k_{2,ad}$ ve k değerleri hesaplanır.

Deneylerden elde edilen veriler, grafikler üzerinden değerlendirilerek adsorpsiyona en uygun olan izoterm ve adsorpsiyon hızının derecesi bulunur. Adsorban kapasitesi, adsorban yüzeyini ve adsorbata olan yatkınılığını açıklayan ve denge çalışmaları ile bulunan izoterm katsayılarının yardımı ile ortaya konmaktadır. Birçok durumda denge kapasitesi bilinmemektedir. Ama, yalancı ikinci dereceden hız denklemi sayesinde etkili adsorpsiyon kapasitesi ve başlangıç sorpsiyon hızı rahatlıkla hesaplanabilmektedir. Yalancı ikinci dereceden elde edilen katsayılar yardımı ile ortaya konulan yalancı izotermiler ile adsorpsiyon kapasitesi hesaplanabilmektedir. Ho ve Wang yalancı ikinci dereceden reaksiyon eşitliğinden elde ettikleri katsayıları kullanarak yalancı izotermi ortaya koymuşlardır. Böyle bir durumdan söz etmek için öncelikle adsorpsiyon işleminin yalancı ikinci dereceden hız denklemine uyması gerekir. Eşitlik 1.10 yardımı ile elde edilen q_{eq} değeri kullanılarak Eşitlik 1.12 ile C_{ep} hesaplanır.

$$C_{ep} = C_0 - \frac{q_{eq} m_s}{V} \quad (1.12)$$

C_{ep} : Hesaplanan, işlem sonrası çözeltide kalan adsorbat konsantrasyonu (mg/L)

C_0 : Başlangıç adsorbat konsantrasyonu (mg/L)

m_s : kullanılan adsorban kütlesi (g)

V : deney toplam hacmi (L)

Eşitlik 1.10 ile hesaplanan q_{eq} ve Eşitlik 1.12 ile hesaplanan C_{ep} kullanılarak elde edilen izotermeler yalancı izotermeler olarak adlandırılmaktadır.

1.5.3. Adsorpsiyon Termodinamiği

Adsorpsiyonda adsorbat, birikim ile daha düzenli hale geçtiği için entropi azalır. Adsorpsiyonun spontane olması (kendiliğinden olabilme) için Eşitlik 1.13'de ΔH^0 ve ΔG^0 değerlerinin negatif (ekzotermik) olması gerekir (Tünay ve Kabdaşlı, 1996; Nollet ve ark., 2003; Dakiky ve ark., 2002, Ho, 2003).

$$\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0 \quad (1.13)$$

ΔG^0 : Serbest enerji değişimi, Gibbs serbest enerjisi (kJ/mol)

ΔH^0 : Entalpi değişimi (kJ/mol)

ΔS^0 : Entropi değişimi (kJ/mol K)

T : Mutlak sıcaklık (Kelvin)

Belirli bir sıcaklıkta yapılan adsorpsiyon işleminin Gibbs serbest enerjisini bulmak için öncelikle denge sabiti olan K_c Eşitlik 1.14 yardımı ile hesaplanır. (Dakiky ve ark., 2002; Nollet ve ark., 2003; Aksu, 2002).

$$K_c = \frac{C_a}{C_e} \quad (1.14)$$

K_c : Denge sabiti

C_a : Adsorban tarafından tutulan madde konsantrasyonu (mg/L)

C_e : Çözeltide kalan madde konsantrasyonu (mg/L)

Eşitlik 1.14 yardımı ile bulunan K_c 'nin başlangıç madde konsantrasyonlarına (C_0) karşı grafiğe dökülmesi ile bulunan (oluşan doğrunun kesim noktası) K_c^0 , Eşitlik 1.15'e yerleştirilerek adsorpsiyonun Gibbs serbest enerjisi bulunur (Dakiky ve ark., 2002; Nollet ve ark., 2003).

$$\Delta G^0 = -RT \ln K_c^0 \quad (1.15)$$

$$\ln K_c^0 = \frac{\Delta S^0 - \Delta H^0}{R} \times \frac{1}{T} \quad (1.16)$$

R: Gaz sabiti (8,314 J/mol K)

Eşitlik.1.16 kullanılarak, $\ln K_c^0$ değerinin $1/T$ değerine karşı grafiğe geçirilmesiyle oluşan doğrunun eğimi ve kesim noktası ile ΔH^0 ve ΔS^0 hesaplanmaktadır (Nollet ve ark., 2003).

ΔH^0 'ın pozitif değerleri adsorpsiyonun endotermik, ΔG^0 'nin negatif değerleri adsorpsiyonun kendiliğinden olduğunu göstermektedir. Diğer bir deyişle adsorpsiyon işleminin uygulanabilirliği entalpi ve Gibbs serbest enerjisinin negatif olması ile anlaşılabilir. ΔS^0 'nin pozitif değerleri ise katı/çözelti ara yüzeyindeki rastlantısallığın artışı göstermektedir.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Tıbbi ilaçlar günlük hayatımızda büyük miktarlarda kullanılmaktadır. Bunlar çoğunlukla tespit edilebilen biyolojik aktif maddeler olup çok çeşitli kimyasal yapılarda olabilmektedir. Günümüze kadar sucul sistemlerde çeşitli ilaç gruplarına ait 100 den fazla tıbbi ilaç ve metabolitleri tespit edilmiştir (Jones ve ark, 2001; Heberer, 2002).

Tıbbi ilaçların çevresel sucul ortamlarda ilk kez tespiti 1970' li yılların ortalarına dayanmaktadır. 1976 ve 1977 yıllarında Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan bir çalışmada atıksu arıtma tesisi çıkışında klofibrikasit ve aktif metabolitleri tespit edilmiştir (Garrison ve ark., 1976; Higniti ve Azarnoff, 1977). Daha sonra 1990' lı yılların başlarında klolifibrik asit, ilk defa ilaç kalıntısı olarak yer altı suyunda da tespit edilmiştir (Stan ve Linkerhägner, 1992). Bu ve bundan başka birçok tıbbi ilaç ve metabolitlerinin sucul ortamlarda tespiti ile, bunların sucul ortamdaki etkileri ve davranışları üzerinde Avrupa ve ABD'de birçok ayrıntılı ve detaylı bilimsel araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Tıbbi ilaçların sucul ortamlarda varlığı üzerinde özellikle Almanya, İngiltere, İtalya, İspanya, Kanada, Yunanistan, Brezilya, Hırvatistan, Hollanda, Avusturya İsviçre ve ABD'de çok sayıda araştırmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir (Stan ve Heberer, 1997; Halling-Sørensen ve ark., 1998; Daughton ve Ternes, 1999; Stumpf ve ark., 1999; Daughton ve Jones- Lepp, 2001; Kümmerer., 2001; Zuccato ve ark., 2000; Kolpin ve ark., 2002). Yapılan bu çalışmalarda tıbbi ilaç ve metabolitleri atıksu arıtma tesisi çıkış sularında, yüzeysel sularda, yeraltı ve içme sularında yüksek oranlarda tespit edilmişlerdir. Son yıllarda yapılan bu çalışmalarda sucul ortamlarda tıbbi ilaç kullanımından kaynaklanan mikrokirleticilerin görülmesi ve bunların bu ortamda yaşayan canlılara muhtemel etkilerinin ortaya konması, endişeleri iyice arttırmıştır.

Bu tıbbi ilaçların çoğunlukla son on yılda sucul ortamlarda tespit edilmeleri, bu ilaçların daha önceleri sucul ortamlarda bulunmadığı anlamına gelmemektedir. Ancak yeni daha hassas ve daha düşük konsantrasyonları ölçülebilen bilimsel metotların ve analitik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi ile bu ilaçların oluşturabilecekleri olumsuz etkiler ortaya konmaya başlanmıştır.

Yapılan literatür taraması sonucu birçok kaynağa ulaşılmıştır. Bunlar genellikle bu çalışmada kullanılan ilaçların atıksu arıtma tesisleri giriş ve çıkışındaki konsantrasyonları ve arıtma tesislerindeki giderim verimleri ve ekotoksisite ile ilgili olarak sıralanabilir. Çeşitli ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalarda aynı ilaç türlerinde farklı giderim verimleri elde edilmiştir. Bu farklı giderim verimlerinin görülme nedeninin o ülkelerde kullanılan arıtma proses ve teknolojilerin, hidrolik bekletme sürelerinin, iklim ve arıtma tesislerinin performanslarının farklı olması gösterilmiştir (Ternes, 1998; Stumpf ve ark; 1999; Carbella ve ark., 2004).

Doktora çalışma konusu olan ve ağrı kesici grubundan seçilen antiromatizmal, antienflamatuar ve antipiretik etkiye sahip nonsteroid antienflamatuar ilaçların (NSAİD) adsorpsiyonla giderim mekanizması ile ilgili çok az çalışmaya rastlanmıştır. Aşağıda bu çalışmada seçilen ilaçlarla yapılmış genel ve konu ile ilgili çalışmalar ve elde edilen sonuçlar verilmiştir.

Matter-Müller ve ark., (1980), lipofilik kimyasalların aktif çamura sorpsiyonunu belirlemek için K_d ile K_{ow} arasında $K_d = 0,39 + 0,67 K_{ow}$ (L/mg) gibi bir ilişkinin olduğunu belirtmişlerdir.

Karickhoff (1984), yaptığı çalışmada hidrofobik moleküllerin ayrışmasını ifade etmek için K_d ile K_{ow} arasında aşağıdaki gibi lineer bir ilişkinin olduğunu ifade etmiştir.

$$K_d = (6,3 \times 10^{-7}) \times F_{oc} K_{ow} \text{ (L/mg)}$$

Burada F_{oc} sorbant içindeki organik karbonun kısmını ifade etmektedir. Aktif çamur biyokütlesi için F_{oc} değerinin 0,531 olduğu Namkung ve Rittman (1987) tarafından ifade edilmiştir. Böylece K_d ile K_{ow} arasında $K_d = 0,33453 \times K_{ow}$ lineer ifadesinin olduğu belirtilmiştir.

Dobbs ve ark., (1989), Biyolojik atıksu arıtma sistemlerinde organik maddelerin adsorpsiyonunun oldukça hızlı gerçekleştiği, K_d değerinin bileşiğin hidrofobik özelliklerine ve katı maddenin adsorpsiyon karakterlerine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek karbon içeriğine ve yüzey alanına sahip katı maddelerin K_d değerleride yüksek olmaktadır. Atıksu arıtma tesislerinde K_d değerinin belirlenmesinde K_{ow} değerine bağlı olarak aşağıdaki eşitliğin kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

$\text{Log } K_d = 0,58 \log K_{ow} + 1,14$ Burada; K_d = ayrışma katsayısı (L/g), K_{ow} = oktanol/ su ayrıştırma katsayısı (birimsiz) nı ifade etmektedir.

Ternes (1998), Almanyanın Berlin kentinde yaptığı çalışmalarda geniş bir kullanım oranına sahip nonsteroid antienflamatuar ilaçlardan ibuprofen, naproksen, diklofenak ve bunların metabolitlerinin (örnek, hidroksi-ibuprofen, ve karboksi-ibuprofen) atıksu ve yüzeysel sularda tespit edildiklerini bildirmiştir. Atıksuda tespit edilen konsantrasyonlarının 1 µg/L seviyesini geçtiğini, geleneksel atıksu arıtma tesisleri (mekanik, biyolojik arıtma) çıkışında ise konsantrasyonların 0.1 µg/L' yi geçtiğini bildirmiştir. Yaptığı çalışmada Almanyada atıksu arıtma tesislerinde çeşitli gruplardaki tıbbi ilaçların giderim oranlarının %7-96 arasında değişim gösterdiğini, ancak giderim veriminin adsorpsiyonlamı yoksa biyolojik ayrışma sonucumu gerçekleştiğinin belirlenmediğini bildirmiştir.

Möhle ve ark., (1999), bazı tıbbi ilaçların adsorpsiyon ve aerobik ayrışma ile giderilip giderilmediği üzerinde kesikli reaktörde yaptıkları çalışmada ilginç sonuçlara ulaşmışlardır. Bu çalışmada incelenen ilaçlar asetamidoantipyrin, crotamiton, diklofenak, primidone ve propyphenazone dir. Bu çalışmada ilk 15 dakikada, başlangıç konsantrasyonlarında hızlı azalmaların olduğu görülmüştür. Bu hızlı düşüşün nedeninin bu ilaçların aktif çamur tarafından adsorpsiyonu şeklinde yorumlanmıştır. Bazı ilaçlarda ise başlangıç konsantrasyonlarındaki düşüşlerin son derece yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Bu yavaş düşüşün nedeninin ise biyolojik ayrışma nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada bazı tıbbi ilaçların aktif çamur biyokütlesi tarafından giderilmesinde adsorpsiyonun büyük rol oynadığı ve adsorpsiyon işleminin ilk 10-15 dakika içerisinde tamamlandığı ve bazı ilaçlarda %80'lere varan giderim oranlarının elde edildiğini ve adsorpsiyonla giderim oranlarının bu zaman süreleri sonunda çok az olduğu ifade edilmiştir. Aşağıda Çizelge 2.1'de bu çalışmada kullanılan bazı ilaç türlerinin kesikli reaktörde aktif çamurla farklı zaman sürelerinde adsorpsiyonla giderim sonuçları verilmiştir.

Çizelge 2.1. Bazı İlaç Gruplarının Aktif Çamurla Adsorpsiyonla Giderimi (Möhle ve ark.,1999)

İlaç (Bileşik)	µg/L	µg/L	Adsorp.	µg/L	µg/L	µg/L
	t=0 dak.	t=15 dak.	%	t= 1:15 sa.	t= 4:15 sa.	t=10:30 sa.
Acetaminoantipyrin	4,8	1,0	78	0,8	0,9	0,9
<u>Parasetamol</u>	51,7	31,8	39	22,5	9,7	t.e
Carbamazepin	5,0	3,1	37	3,1	3,2	3,6
Kafein	52,7	31,7	40	19,1	0,4	t.e
Crotamiton	5,0	4,4	11	4,0	4,4	4,4
<u>Diklofenak</u>	48,0	46,2	4	38,7	39,3	49
Dihydrocodein	4,9	1,4	73	1,3	1,1	1,2
Pentoxifyllin	24,2	17,7	27	13,7	10,8	3,0
Primidon	19,9	15,8	21	14,8	16	16
Propyphenazon	5,0	2,8	45	2,2	2,2	3,3

t.e= tespit edilememiştir.

Yapılan bu çalışmada Çizelge 2.1’de görüldüğü gibi ilk 15 dakika içerisindeki hızlı konsantrasyon değişiminin yanı sıra Parasetamol, Kafein ve Pentoxifyllin gibi bazı ilaç türlerinde yavaş ve azalarak değişen konsantrasyon değişimleri gözlenmiştir. Bunun muhtemel nedeninin büyük oranda birincil ayrışma sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen önemli sonuçlardan birisi de bazı ilaç türlerinde (örneğin diklofenak) GC-MS ile yapılan analizlerde atıksu arıtma tesisi çıkış konsantrasyonları değerlerinin giriş konsantrasyonu değerlerinden daha yüksek ölçülmesidir. Bunun nedeni olarak bazı ilaçların metabolitlerine ayrılmaları suretiyle bunun gerçekleşmiş olabileceği belirtilmiştir.

Lauridsen ve ark., (2000), K_d değerinin belirlenmesinde K_{ow} değerine bağlı olarak aşağıdaki eşitliğin kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. $\log K_d = f_{oc} \times 0,41 \times \log K_{ow}$ Burada; K_d = ayrışma katsayısı (L/g), K_{ow} = oktanol/su ayrıştırma katsayısı (birimsiz) nı, f_{oc} =Aktif çamurdaki organik karbon kısmı ($f_{oc}=0,35$) ifade etmektedir. Böylece K_d ile K_{ow} arasında $K_d = 0,1435 \times K_{ow}$ lineer ifadesinin olduğu belirtilmişlerdir. K_d değeri deneysel olarak elde edilerek K_{ow} değerleri hesaplanmıştır. Nötral organik bileşiklerin partiküllere adsorpsiyonunda K_d

değerlerinin K_{ow} değerleri ile hesaplanabileceği, iyonlaşabilen bileşiklerin örneğin bazı tıbbi ilaçlarda olduğu gibi bileşiğin pK_a (asit baz katsayısı) katsayısına bağlı olarak K_d katsayısının düzeltilmesi önerilmiştir.

Poiger ve ark., (2000), yaptıkları çalışmada atıksu arıtma tesisi girişi ve çıkışı diklofenak konsantrasyonunu ölçmüşler ve giderim veriminin % 5-50 gibi geniş bir aralıkta değişim gösterdiğini bildirmişlerdir.

Stuer-Lauridsen ve ark., (2000), İbuprofenin ayrışma katsayısının (K_d) belirlenmesi amacıyla organik içeriği yüksek çamurla ($f_{oc}=0,35$) yaptıkları adsorpsiyon çalışmasında ibuprofenin K_d değerinin 251 L/kg olduğunu bildirmişlerdir.

Ternes ve ark., (2002), diklofenak'ın giderimi amacıyla yaptıkları aktif karbonla adsorpsiyon çalışmasında Freundlich izotermi adsorpsiyon kapasitesi ($K_F = 39-141$ L/g) olarak elde etmişlerdir.

Clara ve ark., (2003), sentetik atıksu ile beslenen laboratuvar ortamındaki aktif çamur sisteminde diklofenak giderim oranının % 7-29 arasında değişim gösterdiğini bildirmişlerdir.

Metcalf ve ark., (2003), Kanada da yaptıkları çalışmada Naproksenin atıksu arıtma tesisi çıkış sularında ortalama konsantrasyonlarının 12,5 $\mu\text{g/L}$ ve maksimum konsantrasyonlarının ise 33,9 $\mu\text{g/L}$ 'ye kadar tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Dünyanın çeşitli ülkelerinde yapılan araştırmalar incelendiğinde, tıbbi ilaçların geleneksel atıksu arıtma tesislerinde giderim veriminin incelenmesinde atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyu konsantrasyonlarının ölçüldüğü görülmektedir. Giderim veriminin, arıtma tesislerinin dizayn ve arıtma teknolojilerine, hidrolik bekletme sürelerine, mevsimlere ve atıksu arıtma tesisinin performansına bağlı olarak büyük farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Aşağıda Çizelge 2.2'de kullanılan bazı tıbbi ilaçların çeşitli ülkelerde, atıksu arıtma tesislerindeki giriş-çıkış konsantrasyonları ve giderim verimleri verilmiştir.

Çizelge 2.2. Kullanılan Bazı Tıbbi İlaçların Çeşitli Ülkelerde, Çeşitli Atıksu Arıtma Tesislerindeki Giriş–Çıkış Konsantrasyonları ve Giderim Verimleri (Fent ve ark.,2005)

Bileşik	Giriş Kons. (µg/L)	Çıkış Kons. (µg/L)	Maks. Giderim Verimi (%)	Referans
Diklofenak	3,0 v.y 0,33–0,49 [5] 1,3 0,47-1,9 2,8 0,4-1,9 0,35±0,1 1,0	2,5 v.y v.y [1,5] v.y 0,31-0,93 1,9 0,4-1,9 0,17-0,35 0,29	17 69 75 (10–75) 53-74 23±30 0 9-60 71	Heberer (2002) Ternes(1998) Andreozzi ve ark.(2003) ^c Strenn ve ark.(2004) ^a Metcalf ve ark.(2003) ^a Buser ve ark.(1998) Quintana ve ark.(2005) ^b Tauxe-Wuersch ve ark (2005) ^c Lindqvist ve ark. (2005) ^c Roberts ve Thomas (2006) ^a
Ibuprofen	3 38,7 9,5-14,7 [1,5] 2,6-5,7 5,7 28 2-3 13,1±4	4 0,01-0,02 [0,01] 0,9-2,1 0,18 3,0 0,6-0,8 0-3,8	96 >90 99 12-86 60-70 97±4 98 53-79 78-100	Buser ve ark (1999) Metcalf ve ark.(2003) ^a Thomas ve Foster (2004) Strenn ve ark. (2004) ^a Carballa ve ark. (2004) ^a Quintana ve ark. (2005) ^b Roberts ve Thomas (2005) ^a Tauxe-Wuersch ve ark (2005) ^c Lindqvist ve ark. (2005) ^c
Naproksen	40,7 10,3-12,8 [0,6] 1,8-4,6 0,95 4,9±1,7	12,5 v.y-0,023 [0,1-0,54] 0,8-2,6 0,27 0,15-1,9	66 40-100 100 15-78 93 (42-93) 40-55 71±18 55-98	Ternes(1998) Metcalf ve ark.(2003) ^a Thomas ve Foster (2004) Stumpf ve ark. (1999) ^b Andreozzi ve ark.(2003) ^c Carballa ve ark. (2004) ^a Quintana ve ark. (2005) ^b Lindqvist ve ark. (2005) ^c
Parasetamol	6,9	0	100	Roberts ve Thomas (2006) ^a

[] içindeki değerler grafiksel datalardan elde edilen değerlerdir. v.y. : veri yok

a: Medyan konsantrasyon veya yüzde.

b: Ortalama konsantrasyon veya yüzde.

c: Maksimum konsantrasyon veya yüzde.

Çizelge 2.1’de görüldüğü gibi çeşitli araştırmacıların yaptığı tıbbi ilaçların giderim verimlerinin geniş aralıklara yayıldığı (çok farklı olduğu) görülmektedir. Örneğin diklofenak için giderim verimleri % 0-75 arasında değişirken, ibuprofen için %12-100, naproksen için %15-100 aralığında değişim gösterdiği bildirilmiştir. En az giderim oranlarının diklofenakta olduğu görülmektedir. Aynı ilaç türleri için farklı giderim verimleri elde edilmiştir. Bu çalışmalarda giderim verimlerinin ikincil arıtma ünitelerinde % 51-99 arasında, birincil arıtma ünitelerinde ise % 0-44 arasında

olduğu bildirilmiştir. Giderim oranlarındaki bu farklılıkların nedenlerinden birinde tıbbi ilaçların farklı kimyasal özellikleri içeren heterojen grupları oluşturmalarıdır.

Schwarzenbach ve ark., (2003), molekülleri uzun halkalı zincirlere sahip ilaçların biyolojik ayrışmaya, kısa halkalı zincirlere sahip olanlardan daha uygun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca doymamış alifatik bileşiklerin biyolojik ayrışmaya daha uygun olduğu ifade edilmiştir.

Weigel ve ark., (2004), Norveçte yaptıkları çalışmada ibuprofen ve metabolitlerinin değişik yerlerde alınan tüm atıksu örneklerinde 1-20 µg/L konsantrasyonlarında tespit edildiğini, ibuprofenin atıksu arıtma tesislerinde önemli derecede arıtılabildiği ancak metabolitlerinin örneğin hidroksi ibuprofenin atıksu arıtma tesisi çıkış sularında yüksek konsantrasyonlarda arıtılmadan kaldığını bildirmişlerdir.

Paxeus (2004), Beş farklı Avrupa birliği ülkesinde normal şartlarda işletilen atıksu arıtma tesislerinde ilaçların giderim oranlarını incelemiştir. Bu çalışmalarda ibuprofenin % 60-90 arasında giderildiğini, naproksen %60-80, diklofenak'ın ise %10-39 arasında giderildiğini bildirmiştir.

Ternes ve ark., (2004), ilaçların aktif çamura adsorpsiyon miktarlarını tespit etmek için Almanya'da arıtma tesisinden alınan birincil ve ikincil aktif çamurla çalışmalar yapmışlardır. Bu amaçla seçilen ilaçların ayrıştırma katsayıları (K_d) değerleri belirlenmiştir. Bazı ilaçlarda birincil ve ikinci çamurlarla yapılan deneylerde K_d değerlerinin farklılıklar gösterdiği ve bu farklılığın sebebinin birincil ve ikincil aktif çamurun yapılarının ve pH değerlerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Deneysel olarak K_d değerinin belirlenmesi ile kullanılan ilaçların adsorpsiyonla giderim veriminin makul bir şekilde önceden belirlenebileceği ifade edilmiştir. Yapılan çalışmalarda birçok ilacın düşük K_d değerlerini gösterdiği ve bunun da giderim veriminde adsorpsiyon mekanizmasının ihmal edilebilir derecede olduğu bu durumda asıl giderim mekanizmasının biyolojik ayrışma sonucu olduğu sonucuna varıldığı bildirilmiştir.

Kimura ve ark., (2004), yaptıkları çalışmada membran bioreaktörlerle ilaçların giderimini çalışmışlar ve konvansiyonel aktif çamur sistemi ile kıyaslamışlardır. Bu çalışmada 6 asidik ilaç araştırılmıştır (klofibril asit, diklofenak,

ibuprofen, ketoprofen, naproksen, mefanamik asit ve dikloprop). Konvansiyonel aktif çamur sistemleri ile kıyaslandığında membran bioreaktörlerin ketoprofen ve naproksen için çok daha iyi bir giderim verimi sağladığı belirtilmiştir. İlaçların giderim verimlerinin, kullanılan ilaçların molekül yapısı ile bağlantılı olabileceği ifade edilmiştir. Örneğin aromatik halkalı veya yapısında klor bulundurup bulundurmaması gibi faktörlerin giderim verimi üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda bazı ilaç türleri için membran bioreaktörlerin konvansiyonel aktif çamur sistemlerine göre çok daha iyi giderim sağladığı, membran bioreaktörlerin karmaşık yapıdaki ilaçları (aromatik halkalı vb.) daha iyi giderebildiği, ancak yapısında klor içeren bileşiklerin gideriminde konvansiyonel aktif çamurla aralarında kayda değer bir farkın olmadığı, ibuprofen gibi basit yapıda olan ilaçların ise her iki sistemle de iyi giderilebildiği bildirilmiştir.

Urase ve Kikuta, (2005), Japonyada yaptıkları çalışmada 17 β -estradiol gibi 3 estrogen, bisphenol A gibi 2 endokrin/üreme sistemini bozan kimyasallar (EDC) ve ibuprofen gibi 10 adet ilaç bileşiklerinin aktif çamur sistemi tarafından giderimini deneysel olarak incelemişlerdir. Deneysel çalışmada kullanılan aktif çamur reaktör hacmi 4 L olup 20 C° ve 2500 mg/L MLSS konsantrasyonunda işletilmiştir. Tüm giderim verimi üzerinde adsorpsiyonun ve biyolojik giderimin katkısı ayrı ayrı ve başarılı bir şekilde hesaplanmıştır. Nötr pH şartlarında seçilen tıbbi ilaçların aktif çamura adsorpsiyon eğilimlerinin düşük, diğer taraftan düşük pH şartlarında ise adsorpsiyon eğilimlerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Nötr pH değerlerin altındaki değerlerde (pH=5,6) Log K_d ile Log K_{ow} arasında lineer bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir. Asidik ilaçların gideriminde asidik işletme şartlarının tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Tıbbi ilaç bileşikleri için aktif çamur fazındaki ilaç konsantrasyonlarının oldukça düşük olduğu ve bileşiğin büyük bir kısmının su fazında kaldığı belirlenmiştir. Kullanılan ilaçların aktif çamur tarafından maksimum adsorpsiyon oranının ilk 20 dk. içerisinde gerçekleştiği ve maksimum adsorpsiyon oranlarını pH 6,7 şartlarında ilaç türlerine göre bu süre içerisinde %5-65 arasında değiştiğini bildirmişlerdir Möhle ve ark., (1999).

Clara ve ark., (2005), Avusturyada üç farklı atıksu arıtma tesisinde sekiz farklı ilaç, iki deodorant ve dokuz EDC analiz etmişlerdir. Ultrafiltrasyon membran biyoreaktörü, atıksu arıtma tesislerinden biriyle birleştirilmiş ve farklı katı bekletme zamanlarında işletilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda karbamazepin'in hiçbir arıtma tesisinde giderilemediği diğer yandan bisphenol-A, ibuprofen, ve bezafibrat'ın yaklaşık olarak %90 oranında giderildiği bildirilmiştir. Diklofenak'ın gideriminde ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Üç aktif çamur tesisinden birisinde %70'lere varan giderim oranı elde edilirken diğer ikisinde hiç giderilmediği bildirilmiştir. Bunun nedeni araştırmacılar tarafından açıklanamamıştır. Ancak literatür incelendiğinde diklofenakla ilgili bu tür tutarsız sonuçların olduğu ifade edilmiştir. Membran reaktörde de diklofenak'ın ancak katı bekletme süresinin yaklaşık 10 gün alınması durumunda kısmen giderilebildiği bildirilmiştir.

İncelenen ilaçlardan katı sıvı ayrışma katsayısı (adsorpsiyon) K_d değeri >1000 L/kg olan bazı EDC ve deodorantların adsorpsiyonla giderime uygun olduğu, K_d değeri < 100 L/kg olan bazı ilaçlarda ise adsorpsiyon prosesinin ihmal edilebileceği bildirilmiştir.

Ayrıca bu çalışma atıksu, arıtma tesisleri ve membran biyoreaktörünün giderim verimi arasında çok fazla farklılık olmadığını ve yüksek bekletme zamanında giderim veriminin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Scheytt ve ark., (2005), yaptıkları labaratuvar çalışmasında ilaçlardan karbamazepine, diklofenak, ibuprofen ve propyphenazonun oktanol/su ayrıştırma katsayısını (K_{ow}) karakterize etmeye çalışmışlardır. Yapılan bu çalışmada ortam sıcaklığı $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $\text{pH}= 7$ alınmış log K_{ow} değerlerinin carbamazepin için 1,51, diklofenak için 1,90, ibuprofen için 2,48 ve propyphenazon için 2,02 olduğu belirlenmiştir. Bu değerlerin literatür değerleri ile kıyaslandığında birçok farklılıkların olduğu, asidik ilaçlardan diklofenak ve ibuprofenin ayrıştırma katsayısının daha önce yapılan deneysel çalışmalardaki sorpsiyon ve taşınım datalarına uyduğu bildirilmiştir.

Carballa ve ark., (2005), koagülasyon-flokülasyon ve flotasyon gibi, iki fizikokimyasal prosesle kanalizasyon atıksuyu içinde mevcut bazı tıbbi ilaçlar ve personel bakım ürünleri'nin giderimini araştırmışlardır. Bunlar; lipofilik bileşikler

(sentetik miskler galaxolide ve tonalide), nötral bileşikler (diazepam ve carbamazepine) ve asidik bileşikler (ibuprofen, naproksen ve diklofenak) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Koagülasyon-flokülasyon analizleri sonucu diklofenak, galaxolide ve tonalid'in %70 giderildiği, diazepam, carbamazepin, ibuprofen ve naproksen'in %25'den daha az miktarda giderildiği gözlemlenmiştir. Flotasyon analizleri farklı iki sıcaklık (12 ve 25 °C) ve atıksuyun farklı iki yağ içeriğinde (60 mg/l ve 150 mg/l) çalışılmıştır. Galaxolid ve tonalid %35-60, diazepam %40-50, diklofenak %20-45, carbamazepin %20-35, ibuprofen %10-25 ve naproksen %10-30 oranında giderilmiştir. En iyi sonuçların 25 °C'de elde edildiği, misk ve nötral bileşiklerin yüksek yağ oranında, atıksudan daha fazla giderildiği bildirilmiştir.

Quintana ve ark.,(2005), Membran biyoreaktör ile aktif çamur sistemi ile arıtılmış belediye atıksuyunda seçilen asidik farmosetiklerin (ketoprofen, naproksen, ibuprofen, diklofenak ve bezafibrat) mikrobiyal parçalanması sonucu oluşan metabolitlerini araştırmışlardır. Bu testlerde oluşan parçalanma ara ürünleri LC-MS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) tarafından tanımlanmıştır. Laboratuvar çalışmaları diklofenak'ın transformasyona uğramadığını, naproksen ve ibuprofen'in tamamıyla mineralize olabileceğini, ancak ketoprofen ve bezafibrate'ın mikrobiyal biyotransformasyonunda daha kararlı metabolitler meydana getirdiğini ve bunun için daha dikkatli olunması gerektiğini bildirmişlerdir.

Scheytt ve ark., (2005), çeşitli sediment tiplerinde karbamazepin, diklofenak, ve ibuprofenin laboratuvar ortamında sorpsiyon davranışlarını karakterize etmek için yaptıkları çalışmada, sorpsiyon katsayılarının genellikle düşük olduğu bildirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmada elde edilen ayrılma (ayırışma) katsayıları (K_d değerleri) carbamazepine için 0,25-5,32, diklofenak için 0,55-4,66, ibuprofen için ise 0,18-1,69 L/kg arasında değişim göstermektedir. Deneysel çalışmalar sonunda sorpsiyon izotermlerinin konsantrasyonlara bağlı olarak değiştiği ve en iyi Freundlich izotermine uyduğu ifade edilmiştir. Çalışmada farklı sediment tiplerinde elde edilen Freundlich izoterm katsayıları sonuçları aşağıda Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Sedimentlerin İndirekt ve Direkt Metotla Hesaplanan Freundlich İzoterm Sabitleri (K_d ve K_F Değerleri)

Bileşik	Sediment ($f_{oc}=0,002$)				İndirekt Metot	Sediment ($f_{oc}=0,0013$)			
	K_d	K_F	$1/n$	r^2		K_d	K_F	$1/n$	r^2
Karbamazepin	5,30	5,34	0,99	0,99		0,21	0,13	1,08	0,92
Diklofenak	4,66	0,57	1,43	0,97					
İbuprofen						1,69	0,83	1,11	0,94

Bileşik	Sediment ($f_{oc}=0,002$)				Direkt Metot	Sediment ($f_{oc}=0,0013$)			
	K_d	K_F	$1/n$	r^2		K_d	K_F	$1/n$	r^2
Karbamazepin	1,43	3,89	0,78	0,92					
Diklofenak	1,87	0,81	1,18	0,92		0,55	7,31	0,57	0,99
İbuprofen						0,18	0,21	0,99	0,84

Wuersch ve ark., (2005), İsviçre’de 3 farklı atıksu arıtma tesisinde bazı asidik ilaçların (ibuprofen, mefenamik asit, ketoprofen, klofibrik asit ve diklofenak) oluşumunu incelemiş ve risk değerlendirmesini çalışmışlardır. Bu araştırma sonucu ibuprofenin atıksu arıtma tesisinin bekletme süresine bağlı olarak ilk çökeltim tanklarında %32 oranında, tamamında ise %80 oranlarında giderildiği, mefenamik asit ve diklofenak’ın atıksu arıtım tesislerinde çok az giderildiği ve çıkış sularında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve bu ilaçların yüzey suları için potansiyel kirlenici olduğu ve çevresel risk oluşturduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yağmur sularının atıksu arıtma tesislerinde ibuprofen ve ketoprofenin giderim verimlerini azalttığı bildirilmiştir.

Joss ve ark., (2005), atıksu arıtma tesislerinde 7 ilaç ve 2 kozmetik bakım ürününün giderimini araştırmışlardır. Yapılan araştırmada ilaçların gideriminin büyük ihtimalle biyolojik ayrışma sonucu gerçekleştiği ve giderim oranlarının ilaçtan ilaca değiştiği ve ilaçların yapısı ile giderim verimleri arasında kanıtsal bir ilişkinin bulunamadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan ilaçlardan ibuprofenin %90 oranında, naproksenin %50-80 arasında, diklofenak’ın ise %20-40 arasında bekletme sürelerine bağlı olarak giderildiği bildirilmiştir.

Roberts ve ark., (2006), İngiltere’deki Tyne nehri yüzey suyunda ve Howdon atıksu arıtım tesisi çıkış suyunda, farklı gruplarda belirlenen 13 farklı tıbbi ilacın

oluşumunu incelemişlerdir. Bu çalışmada belirlenen tıbbi ilaçlar; acetyl-sulfamethoxazole, klofibrilikasit, klotrimazol, dextropropoxyphen, diklofenak, erythromycin, ibuprofen, mefenamik asit, parasetamol, propranolol, sulfamethoxazol, tamoxifen ve trimethoprim'dir. Örnekler katı faz ekstraksiyonunu takiben elektrosprey kütle spektrometresi ve ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi tarafından analiz edilmiştir. Howdon atıksu arıtım tesisinde atıksuya birincil, ikincil ve üçüncül ileri arıtım yöntemi olan UV arıtım uygulanmıştır. Arıtım sonucunda ilaç örneklerinin bazılarının %55-100 (%91 klorofibrik asit, %55 klotrimazol, %71 diklofenak, %89 ibuprofen, %100 parasetamol) arasında giderildiği görülmüştür. Bu çalışmada aktif çamur yaşı 2,4 gün olarak alınmıştır.

Bu çalışmada kullanılan bazı ilaçların atıksu içindeki konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür (%34 propranolol, %30 tamoxifen, %3 trimethoprim, %79 erithromisin). Bunun nedeninin arıtım prosesi boyunca birleşik metabolitlerin ayrışması sonucu konsantrasyonun artması olarak düşünülmüştür. Bu çalışmada belirlenen ilaçların aktif çamur arıtımı boyunca sorpsiyon davranışı incelenmemiş, Pre-UV örnekleri içindeki azalmanın nedeni biyodegradasyon ve/veya adsorpsiyona bağlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada atıksu arıtım tesislerine ileri arıtım yöntemleri uygulansa dahi bu bileşiklerin giderilmesinde yetersiz olduğu ve bazı tıbbi ilaçların yüzey sularında görüldüğü ifade edilmiştir.

Nakada ve ark., (2006), Tokyoda ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen, aspirin gibi ağrı kesicilerin de bulunduğu tıbbi ilaçlar üzerinde yaptıkları çalışmada 5 farklı arıtma tesisi girişi ve çıkışından mevsimsel olarak 24 saatlik kompozit numuneler alarak aşağıdaki sonuçlara ulaşmışlardır.

Aspirin, ibuprofen ve tymol'un birincil ve ikincil arıtma sonucu giderim veriminin %90'ın üzerinde olduğu, diğer taraftan ketoprofen, naproksen gibi ağrı kesicilerin giderim veriminin % 50'den daha az olduğu bildirilmiştir. Bunun muhtemel nedeninin bu ilaçların düşük hidrofobik ($\log K_{ow} < 3$) özelliklere sahip olması gösterilmiştir. Birçok çalışmada ibuprofenin asıl giderim mekanizmasının biyolojik dönüşüm olduğu, bununla birlikte katı ve hidrolik bekletme sürelerinin az olduğu bazı atıksu arıtma tesislerinde giderim verimlerinin %30 mertebelerinde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ilaçların fiziko-kimyasal yapılarının özellikle

hidrofobik özelliklerinin ve biyolojik ayrışabilirliklerinin, kullanılan bu ilaçların giderim verimlerini kontrol ettiği bildirilmiştir. Ancak aynı ilaç türlerinde farklı çalışmalarda farklı giderim verimlerinin elde edilmesi, bu ilaçların spesifik özelliklerinden başka faktörlerin de giderim verimleri üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda kullanılan bu tıbbi ilaçların çeşitli atıksu arıtma tesislerinde giderim mekanizmasını ortaya koymak için laboratuvar ortamından ziyade gerçek ortam şartlarındaki atıksu arıtma tesisi ile çalışılması gerektiği ortaya konmuştur.

Bazı durumlarda krotamiton, propyphenazon ve karbamazepin gibi ilaç türlerinde atıksu arıtma tesisi çıkış konsantrasyonlarının giriş konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeninin bu ilaçların metabolitlerine ayrılmaları olabileceği bildirilmiştir.

Scheytt ve ark., (2006), doymamış (geçirgen) şartlar altında karbamazepine, ibuprofen, diklofenak, propyhenazon'ın hareket ve taşınımını incelemişlerdir. Kolon testi sonuçları ibuprofen (%54), propyhenazon (%55), diklofenak (%35)'in giderildiğini, karbamazepin'in ise giderilemediğini bildirmişlerdir.

Lishman ve ark., (2006), Kanada'da çeşitli atıksu arıtma (lagün, aktif çamur, aktif çamur+filtrasyon gibi) tesislerinde asidik ilaçların arıtma tesislerinde giderilip giderilemediği üzerinde ayrıntılı çalışmalar yapmışlardır.

Yapılan bu çalışmada ibuprofen ve naproksenin bu atıksu arıtma tesislerinde yüksek oranlarda giderildiği ve giderim verimlerinin sırasıyla ibuprofen için %91-98 ve naproksen için % 79-98 aralığında değişim gösterdiği bildirilmiştir. Diklofenak'ın ise ortalama giderim veriminin % 34 olduğu bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada alınan 26 numunenin 12'sinde diklofenak'ın belirli koşullar altında metabolitlerine ayrıldığı ve atıksu arıtma tesisi girişinden çıkışına diklofenak konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada diklofenak gideriminin 15 günlük bekletme sürelerine kadar çok fazla etkilenmediği ancak 30 gün ve üzerindeki bekletme süreleri sonunda giderim veriminin arttığı bildirilmiştir. Diklofenak'ın gideriminde lagün ve uzun havalandırılmalı aktif çamur sistemlerinin daha uygun olacağı ve sıcaklık değişimlerinin bu ilacın gideriminde çok fazla etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada ayrıca asidik ilaçların giderim verimlerinin, kullanılan arıtma proses tipine, işletme sıcaklığına ve bekletme süresine, ilacın fiziksel kimyasal özelliklerine bağlı olarak değişiklikler gösterebileceği ifade edilmiştir.

Jawad ve ark., (2007), Avusturalyada ters osmoz teknolojisinin kullanıldığı 2 atıksu arıtma tesisinde ve ozonlama ve biyolojik aktif karbon filtrasyonunun uygulandığı 1 arıtma tesisinde 11 tıbbi ilaç bileşeninin bu arıtma tesislerinde giderimini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında atıksu arıtma tesisi giriş konsantrasyonlarının dünya genelinde yapılan literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu ancak kullanılan ters osmoz gibi ileri teknoloji arıtma prosesleri sayesinde giderim verimlerinin literatür değerlerinden çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kullanılan farklı 11 tıbbi ilaçlardan ketoprofen (%80) haricinde tüm ilaçların % 90 üzerinde, kullanılan bu 3 atıksu arıtma tesisinde giderildiği bildirilmiştir.

Jones ve ark., (2007), güney İngiltere’de uzun havalandırmalı aktif çamur prosesinde işletilen atıksu arıtma tesisinde seçilen ilaç bileşiklerinin (ibuprofen, parasetamol, salbutamol ve propranolol-HCl) oluşumunu ve giderimini araştırmışlardır. Analiz sonuçları GC-MS’de okunmuştur. Söz konusu atıksu arıtma tesisinde hidrolik bekletme süresi 13,5 sa., çamur yaşı ise 13 gün olarak alınmıştır. Sonuçlar, bu ilaçların %80-98 arasında giderildiğini ancak çıkış suyunda propranolol-HCl hariç hepsinin birkaç yüz ng/L miktarında bulunduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada giderimin adsorpsiyondan ziyade biyolojik ayrışma sonucu gerçekleştiği bildirilmiştir. Elde edilen giderim verimlerinin literatürdeki birçok sonuçlardan yüksek ve farklı çıkmasının nedeninin atıksu arıtma tesisi dizaynı ve atıksu karakteristiğinden ziyade arıtma tesisinin işletme şartlarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kullanılan atıksu arıtma tesisinin tipik nitrifikasyon/denitrifikasyon prosesine sahip atıksu arıtma tesislerinden farklı olarak daha uzun hidrolik bekletme süresine ve yüksek çamur yaşına sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aktif çamurun kademeli olarak bu ilaçlara karşı akline olup bu ilaçları daha kolay ve daha çabuk gidermiş olabileceği de ifade edilmiştir. Bu faktörlerin giderim verimleri üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir.

Sang ve ark., (2007), Güney Korede pilot ölçekli atıksu arıtma tesislerinde membran bioreaktörün (MBR), Ters ozmozun (RO), Nanofiltrasyonun (NF), Ultrafiltrasyonun (UF) ve bunların modifikasyonlarının RO-UF, NF-UF tıbbi ilaçları giderim üzerinde yaptıkları çalışmada şu sonuçlara ulaşmışlardır. Membran bioreaktörde parasetamol ve ibuprofen gideriminin yaklaşık %99, ters ozmoz, nanofiltrasyon ve bunların modifikasyonlarında ise giderimin %99 mertebesinde olduğu ancak membran bioreaktörlerde naproksen gideriminin %35-41 arasında değiştiği, diklofenak gideriminin ise gerçekleşmediği bildirilmiştir. Diğer modifikasyonlarda ise naproksen ve diklofenak gideriminin %99 mertebesinde olduğu bildirilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

Çalışmada adsorban olarak kullanılan aktif çamur, içerisinde zor parçalanmış organik madde veya tıbbi kimyasal bulunmayan (flok yapısında) Adana Pepsi Meşrubat Dolum Fabrikası'nın uzun havalandırmalı biyolojik aktif çamur arıtma tesisinden alınmıştır. Aktif çamurun aktivitesini (canlılığını) kaybetmemesi için laboratuvar ortamında difüzörlerle sürekli havalandırılması sağlanmıştır. Şekil 3.1'de çalışmada kullanılan aktif çamur görülmektedir.



Şekil 3.1. Çalışmada Kullanılan Aktif Çamur

3.1.1. Çalışmada Kullanılan Tıbbi İlaçlar ve Özellikleri

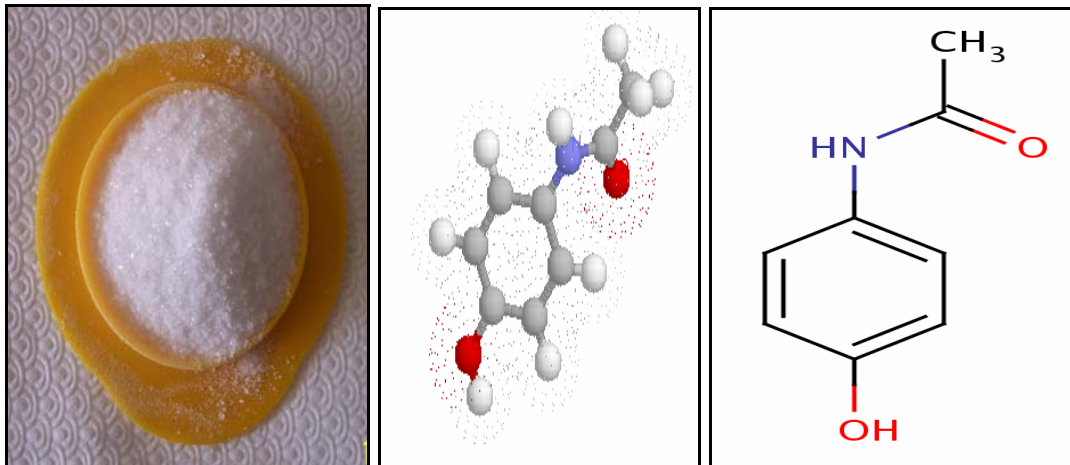
Deneyisel çalışmada kullanılan ağrı kesici ilaçlar piyasada en fazla tüketilmeleri ve birçoğunun reçetesiz elde edilebilmesi nedeniyle seçilmiştir (Diklofenak, Parasetamol, İbuprofen, Naproksen). Saf ilaç etken maddeleri Abdi İbrahim İlaç Fabrikasından temin edilmiştir.

3.1.1.1. Parasetamol (Asetaminofen)

Parasetamol veya Asetaminofen nezle, baş ağrısı ve benzeri diğer ağrılarda kullanılan popüler analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Ağrı eşiğini yükseltmek yoluyla analjezik, hipotalamustaki termo-regülasyon merkezi üzerindeki etkisi yolu ile de antipiretik bir etki gösterir.

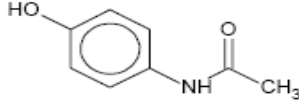
Parasetamol kokusuz, hafif acı tatda beyaz kristalize toz halindedir. Aşağıda Şekil 3.2’de parasetamolün etken maddesi ve yapısal formülü, Çizelge 3.1’de ise fiziksel-kimyasal ve diğer özellikleri verilmiştir. Parasetamol metanol, etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünürken suda ve eterde az çözünmektedir. Sıvı çözeltinin doygunluğuna göre pH’ı 5,5-6,5 arasındadır.

Parasetamol ağızdan alındığında tamamen ve hızla mide ve bağırsaklarda emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır ve %90 oranında karaciğerde metabolizlenmektedir. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. Parasetamolün çok az bir miktarı %5’i hiç değişmeden böbrekler vasıtası ile vücuttan atılmaktadır (HSDB, 2001). Parasetamolün farmakolojik olarak etkisiz ana metabolitleri glukoronid (%55) ve sülfattır (%35) (STADAPHARM GMBH, 2000).



Şekil 3.2. Parasetamolün Etken Maddesi ve Yapısal Formülü

Çizelge 3.1. Parasetamolün Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri

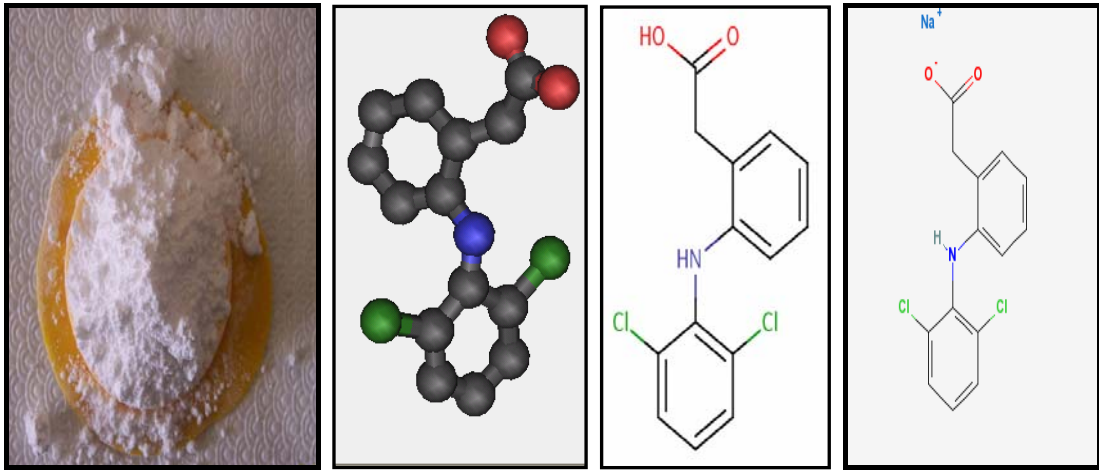
Parasetamol (Asetaminofen)	
İlaç Sınıfı	Analjezik ve Antipiretik
CAS Numarası	103-90-2
Kimyasal İsmi	N-(4-hidroksifenil) asetamid
Kimyasal Formülü	C ₈ H ₉ NO ₂
Yapısal Formülü	
Moleküler Ağırlığı [g/mol]	151,17
Sudaki Çözünürlüğü [mg/L]	14
Erime Noktası [C ⁰]	169-172
Henry Yasası Sabiti [atm-m ³ /mol]	
Buhar Basıncı [mm Hg]	
Log K _{ow}	0,49
pKa	9,5
pH	5,5-6,5
Plazma Yarılanma Ömrü [sa]	1-4
UV Spektrumu (Dalgaboyu) (λ _{max}) nm	245-257
Çözünürlüğü	Organik çözücülerde kolayca çözünür suda ve eterde az çözünür.
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Kokusu	Kokusuz
Biyolojik Dönüşümü	Kolayca biyolojik olarak ayrışır % 90-95
Metabolitleri	Glukoronid (%55) ve sülfattır (%35)

3.1.1.2. Diklofenak (Diklofenak Sodyum)

Diklofenak-Sodyum anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Özellikle romatizmal olgularda, ağrı, sabahları görülen katılık ve eklem enflamasyonlarında yarar sağlarken fonksiyonları da düzeltir. İntramüsküler yoldan uygulanan 75 mg diklofenak sodyum (bir ampul) yaklaşık 20 dakika içerisinde plazmadaki doruk düzeyine ulaşır. Plazma konsantrasyonu, verilen dozla doğru orantılıdır. Önerilen doz ve sürelerde kullanıldığında plazmada birikim yapmaz. Diklofenak Sodyum'un % 99'undan fazlası, geri dönüşümlü olarak plazma

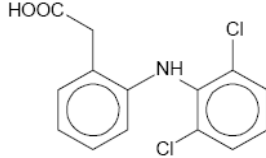
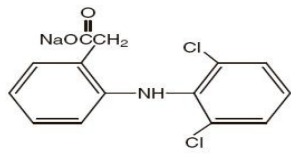
albuminine bağlanır. Terminal yarı ömrü 1-2 saattir. En yüksek plazma düzeyine ulaşıldıktan 2-4 saat sonra sinoviyal sıvıda da doruk düzeylere erişilir ve bu konsantrasyonda, plazmadakinden daha yüksek olarak kalır. Biyotransformasyonun çoğunluğu hidroksilasyonla oluşan metabolitleri ve % 1'den az miktarı değişmeyen molekül biçiminde idrarla atılır. Geri kalan kısmının atılması ise fecesledir.

Diklofenak-Sodyum kokusuz, hafifçe sarımtırak beyaz-bej renğinde hafif hidroskopik kristalize toz halindedir. Aşağıda Şekil 3.3'de diklofenak-sodyum etken maddesi ve yapısal formülü Çizelge 3.2'de ise fiziksel-kimyasal ve diğer özellikleri verilmiştir. Diklofenak metanolde kolayca çözünürken sulandırılmış asit ve kloroformda pratik olarak çözünmez. Suda ise yavaş ve zor çözünmektedir. İnsan plazmasında ve üresinde diklofenak'ın 5 metaboliti tesbit edilebilmiştir. Bunlar 4'-hydroxy-, 5-hydroxy-, 3'-hydroxy-, 4',5-dihydroxy- ve 3'-hydroxy-4'-methoxy diklofenak'tır (Todt ve Sorkin, 1988).



Şekil 3.3. Dilofenak, Diklofenak Sodyum Etken Maddesi ve Yapısal Formülü

Çizelge 3.2. Diklofenak-Diklofenak Sodyumun Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri

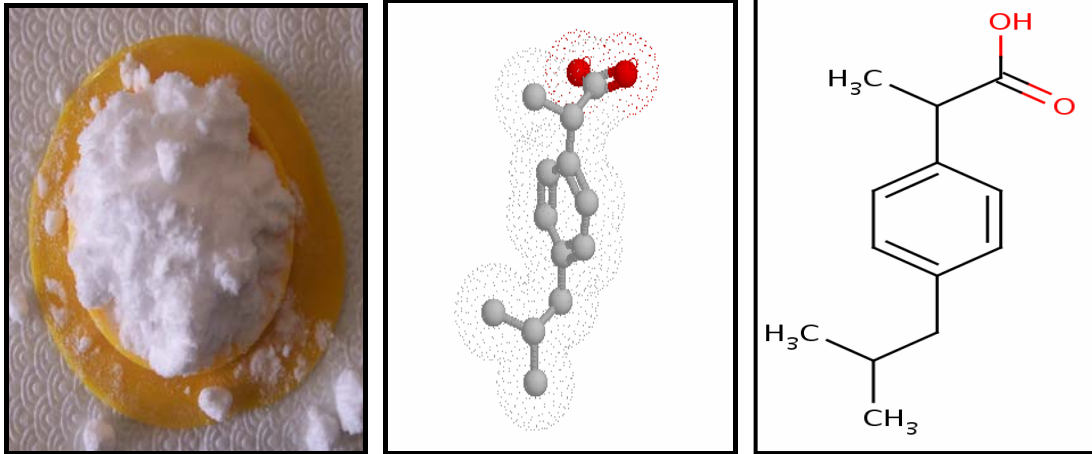
	Diklofenak-Diklofenak-Sodyum	
	Diklofenak	Diklofenak Sodyum
İlaç Sınıfı	Nonsteroidal, Antipiretik ve Analjezik	
CAS Numarası	15307-86-5	15307-79-6
Kimyasal İsmi	2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil] asetik asit-monosodyum tuzu	
Kimyasal Formülü	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2-Na$
Yapısal Formülü		
Moleküler Ağırlığı [g/mol]	296,16	318,14
Sudaki Çözünürlüğü [mg/L]	2,37	21.300
Erime Noktası [°C]	156-158	283-285
Henry Yasası Sabiti [atm·m ³ /mol]	$4,73 \cdot 10^{-12}$	-
Buhar Basıncı [mm Hg]	$6,14 \cdot 10^{-8}$	-
Log K _{ow}	1,10-4,51	1,10-4,51
pKa	4-4,2	-
Plazma Yarılanma Ömrü [sa]	1-2	1-2
UV Spektrumu (Dalga boyu) (λ _{max}) nm	254-282	254-282
Çözünürlüğü	Metanolde kolay,suda az çözünür	Metanolde kolay,suda az çözünür
Fiziksel Görünümü	Kristalize toz	Kristalize toz
Kokusu	Kokusuz	Kokusuz
Biyolojik Dönüşümü	Kolayca Biyolojik Dönüşüme Uğramaz	Kolayca Biyolojik Dönüşüme Uğramaz

3.1.1.3. İbuprofen

İbuprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilere sahip nonsteroidal antiinflamatuvar bir madde olup fenilpropiyonik asit türevidir. Romatizmal, sırt, baş, diş, kas, soğuk algınlığı ve ateşin düşürülmesi amacıyla sıkça kullanılmaktadır. İbuprofen'in, diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarda (NSAİD) olduğu gibi,

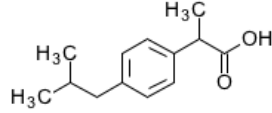
siklooksigenaz (COX-1) ve (COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini baskılamak suretiyle etki gösterdiği düşünülmektedir. İbuprofen ağızdan uygulandığında gastrointestinal kanaldan emilimi hızla ve yaklaşık %80 oranındadır. Aç karnına alındığında 0,5 – 1,5 saat içinde plazmada maksimum konsantrasyona erişir. Plazma yarı ömrü 1,8 - 2 saattir. Yemek ile beraber alındığında pik seviyeleri 1-2 saatten sonra gözlemlenir. Yemeklerden sonra alındığında plazma pik düzeyi 30 dakika kadar gecikir ve %30 daha düşük serum seviyeleri elde edilir %99 oranında plazma proteinlerine bağlanan ibuprofen hidroksilasyon, karboksilasyon ve konjugasyon sonucu metabolize olur ve hemen tamamen inaktif metabolitler halinde idrarla atılır. İki aktif olmayan metaboliti hidroksi ve karboksi ibuprofendir. Oral dozun yaklaşık % 75-85'i idrarla, geri kalan kısmı fecesle 24 saat içinde atılır. İbuprofen vücuttan son dozu takiben 24 saat sonunda hemen tamamen elimine edilir.

İbuprofen karakteristik meyve kokusunda beyaz kristalize toz halindedir. Aşağıda Şekil 3.4'de ibuprofenin etken maddesi ve yapısal formülü, Çizelge 3.3'de ise fiziksel-kimyasal ve diğer özellikleri verilmiştir. İbuprofen metanol ve etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünürken suda pratik olarak çözünmez.



Şekil 3.4. İbuprofenin Etken Maddesi ve Yapısal Formülü

Çizelge 3.3. İbuprofenin Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri

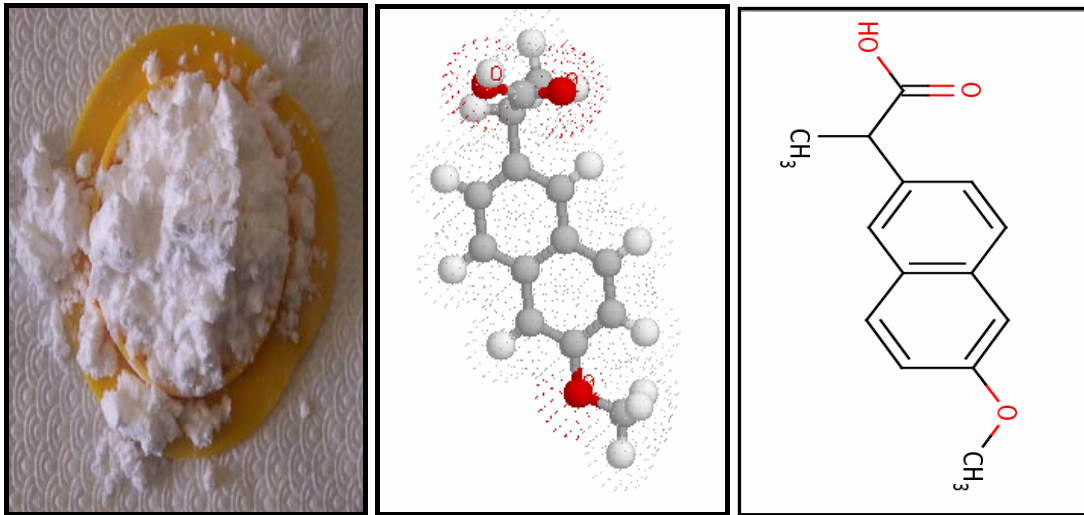
İbuprofen	
İlaç Sınıfı	Analjezik, Antienflamatuar ve Antipiretik
CAS Numarası	15687-27-1
Kimyasal İsmi	2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoik asit
Kimyasal Formülü	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
Yapısal Formülü	
Moleküler Ağırlığı [g/mol]	206,29
Sudaki Çözünürlüğü [mg/L]	21
Erime Noktası [C ⁰]	75-78
Henry Yasası Sabiti [atm-m ³ /mol]	1,50*10 ⁻⁷
Buhar Basıncı [mm Hg]	1,86*10 ⁻⁴
Log K _{ow}	2,8-4,5
pKa	4,4-5,7
pH	-
Plazma Yarılanma Ömrü [sa]	1,8-2
UV Spektrumu (Dalgaboyu) (λ _{max}) nm	258-272
Çözünürlüğü	Etanol, Aseton gibi organik çözücülerde kolayca çözünür suda çözünmez.
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Kokusu	Karakteristik meyve kokusunda
Biyolojik Dönüşümü	Kolayca biyolojik olarak ayrışır
Metabolitleri	Ibuprofen-OH, Ibuprofen-COOH

3.1.1.4. Naproksen

Naproksen antiromatizmal, antienflamatuar ve antipiretik etkiye sahip nonsteroid bir antienflamatuardır. Diğer nonsteroid analjezik antienflamatuar ilaçlar gibi Naproksen prostaglandin sentezini inhibe eder. Naproksen bir merkezi sinir sistemi depresanı değildir ve metabolizma enzimlerini aktive etmez. Naproksen ağız yoluyla alındıktan sonra gastrointestinal kanaldan süratle ve tam olarak emilir. Pik plazma düzeyine 2-4 saatte ulaşır ve normalde 4-5 dozdan sonra bu pik düzey

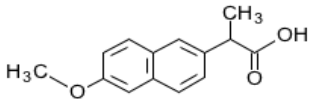
devamlı sabit hale gelir. Pik plazma konsantrasyonuna ulaşım süresi besinlerle birlikte alımında uzayabilir. Ortalama biyolojik yarı ömrü yaklaşık 13 saattir ve tedavi dozlarında %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Verilen dozun yaklaşık %95'i Naproksen, 6–0 dezmetil Naproksen veya konjugatları şeklinde idrarla atılır. Atılım oranı, ilacın plazmadan kaybolma oranına aynen uymaktadır. Başlıca metaboliti O-desmetil-naproksendir.

Naproksen kokusuz beyaz kristalize toz halindedir. Aşağıda Şekil 3.5'de naproksenin etken maddesi ve yapısal formülü, Çizelge 3.4'de ise fiziksel-kimyasal ve diğer özellikleri verilmiştir. naproksen metanol ve etanol gibi organik çözücülerde kolayca çözünürken suda pratik olarak çözünmez.



Şekil 3.5. Naproksenin Etken Maddesi ve Yapısal Formülü

Çizelge 3.4. Naproksenin Fiziksel-Kimyasal ve Diğer Özellikleri

Naproksen	
İlaç Sınıfı	Antienflamatuar ve Antipiretik
CAS Numarası	22204-53-1
Kimyasal İsmi	2-(6-metoksinaftalin-2-yl)propiyonik asit
Kimyasal Formülü	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
Yapısal Formülü	
Moleküler Ağırlığı [g/mol]	230,27
Sudaki Çözünürlüğü [mg/L]	16
Erime Noktası [C ⁰]	153
Henry Yasası Sabiti [atm-m ³ /mol]	3,39*10 ⁻¹⁰
Buhar Basıncı [mm Hg]	-
Log K _{ow}	2,8-3,2
pKa	4,2
pH	-
Plazma Yarılanma Ömrü [sa]	12-15
UV Spektrumu (Dalgaboyu) (λ _{max}) nm	240-280 (262)
Çözünürlüğü	Etanol, Aseton gibi organik çözücülerde kolayca çözünür suda çözünmez.
Fiziksel Görünümü	Beyaz kristalize toz
Kokusu	Kokusuz
Biyolojik Dönüşümü	Biyolojik olarak ayrışmaz
Metabolitleri	O-Desmetil-Naproksen

3.2. Metodlar

Kullanılan aktif çamurun askıda katı madde miktarı Standart Metotlara (1998) göre bulunmuştur. İlaç etken maddelerinin ölçümü 10 mm kuartz tüplü CHEBİOS.s.r.l OPTIMUM-ONE UV-VİS spektrofotometrede yapılmıştır. Ölçümlerde kullanılan spektrofotometre aşağıda Şekil 3.6’da görülmektedir. Her bir ilaç için dalga boyu taraması yapılmış maksimum adsorbans veren dalga boyları seçilmiş bunların literatüre uygunluğu kontrol edilmiştir. Kullanılan ilaçlar parasetamol, diklofenak, ibuprofen ve naproksenin maksimum absorbans yaptığı dalga boyları ve bu çalışma için seçilen dalga boyları Çizelge 3.5’de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Çalışmada Kullanılan İlaçların Maksimum Absorbans Yaptığı Dalga Boyları (λ_{max})

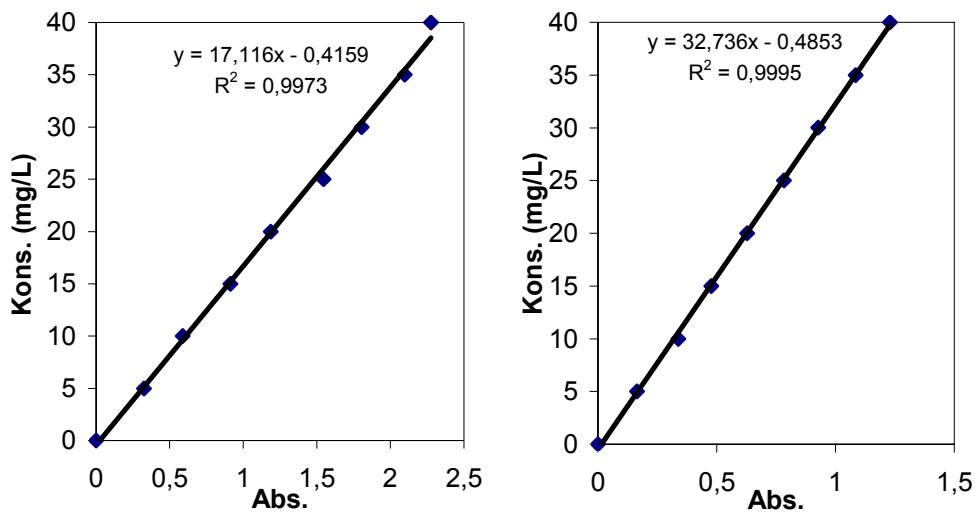
İlaç Adı	Dalga Boyu (nm)	Referanslar
Parasetamol	245-257 (247)*	(Dimitrovska ve ark.,1995) (Parojcic ve ark., 2003) (Liebmann ve Zeibig., 2001) (Nagulwar ve ark., 2006) (Saheb ve ark., 2004) (European Pharmacopoeia, 2001)
Diklofenak	254-282 (277)*	(Bucci ve ark., 1998) (Saheb ve ark., 2004) (European Pharmacopoeia, 2001)
İbuprofen	258-272 (264)*	(Wahbi ve ark., 2005) (European Pharmacopoeia, 2001)
Naproksen	240-280 (262)*	(European Pharmacopoeia, 2001)

* Bu Çalışmada Seçilen Dalga Boyları

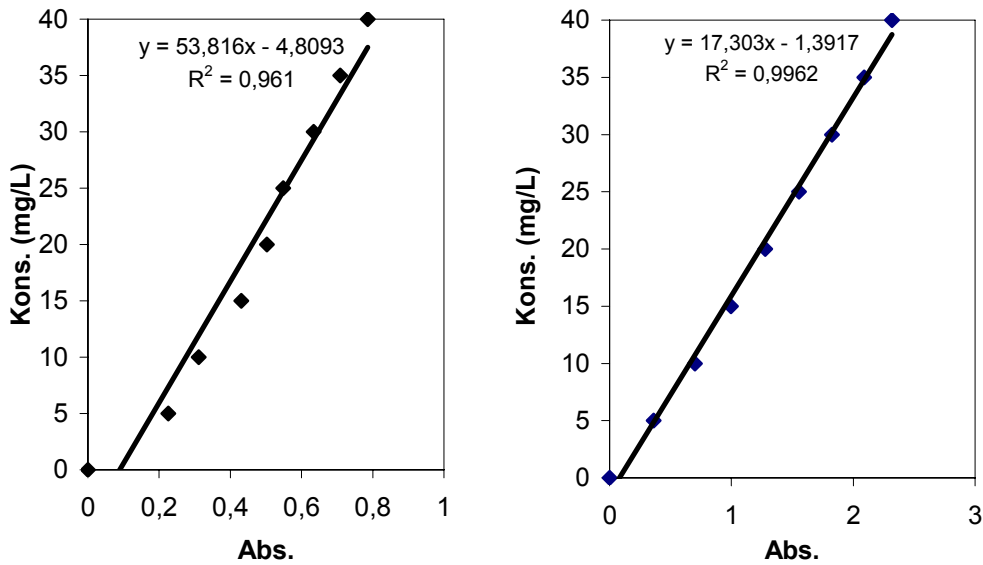


Şekil 3.6. Ölçümlerde Kullanılan Spektrofotometre

Hazırlanan standart çözeltilerden belirli konsantrasyonlarda (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg/L) hazırlanan ilaç etken maddeleri spektrofotometrede belirlenen dalga boylarında okunarak kalibrasyon eğrileri hazırlanarak ilaç konsantrasyonları ölçülmüştür (Şekil 3.7-8). Piyasadan, aynı etken maddeleri içeren ilaçlar temin edilerek yukarıda etken maddeler için yapılan işlemler ticari ilaçlar için de yapılarak deneysel ölçüm metodunun doğruluğu kontrol edilmiştir.



Şekil 3.7. Parasetamol ve Diklofenak İçin Kalibrasyon Eğrisi



Şekil 3.8. İbuprofen ve Naproksen İçin Kalibrasyon Eğrisi

3.2.1. Standart Stok Çözeltilerin Hazırlanması

Kullanılan her bir ilaç, suda iyi veya çözünmemeleri nedeniyle metanolde çözülmüştür. Her bir ilaç etken maddesinden 0,5 gr alınarak önce metanolde çözülerek saf su ile 500 ml'ye tamamlanarak 1gr/L stok standart çözeltiler hazırlanmıştır.

3.2.2. Örneklem Çözeltilerinin Hazırlanması

Bu amaçla piyasadan temin edilen ampul ve tablet halindeki ilaçlar kullanılmıştır. Tablet halindeki ilaçlar sahanda dövülerek toz haline getirilmiştir. Toz haline getirilen ve aynı etken maddeleri içeren ticari ilaçlar yukarıda açıklanan standart çözeltilerin hazırlanması için yapılan işlemler tekrar ticari ilaçlar içinde yapılmıştır. Aşağıda Şekil 3.9'da kalibrasyon eğrilerinin elde edilmesi amacıyla hazırlanan standart ve örneklem çözeltileri görülmektedir.



Şekil 3.9. Ölçümlerde Kullanılan Örneklem ve Standart Çözeltiler.

3.2.3. Ölçüm Metodunun Doğrulanması

Hazırlanan standart çözeltilerden belirli konsantrasyonlarda hazırlanan ilaç etken maddeleri spektrofotometrede belirlenen dalga boylarında okunarak kalibrasyon eğrileri hazırlanarak ilaç konsantrasyonları ölçülmüştür. Piyasadan, aynı etken maddeleri içeren ilaçlar temin edilerek yukarıda etken maddeler için yapılan işlemler ticari ilaçlar için de yapılarak deneysel ölçüm metodunun doğruluğu kontrol edilmiştir. Ticari ilaçlar için okunan değerler 5 okumanın ortalamasıdır. Aşağıda Çizelge 3.6’da etken madde ile ticari ilaç okumalarının karşılaştırılması verilmiştir.

Çizelge 3.6. Etken Madde İle Ticari İlaç Okumalarının Karşılaştırılması

	Etken Madde (mg/L)	Ticari ilaç mg/L) (ort)	Ssapma	% Geri kazanım
Diklofenak	5	5,83	0,8774	116,52
	10	10,87	0,8789	108,74
	15	15,51	1,0086	103,41
	20	20,72	1,3769	103,59
	25	25,78	1,3929	103,12
	30	30,64	1,7803	102,13
	35	35,99	1,8384	102,84
	40	40,45	2,1726	101,13
	Etken Madde	Ticari ilaç (ort)	Ssapma	% Geri kazanım
Parasetamol	5	4,58	0,3978	91,60
	10	9,55	0,5405	95,52
	15	14,55	1,0411	96,97
	20	19,93	0,9446	99,67
	25	24,16	0,7381	96,63
	30	29,24	1,1890	97,48
	35	34,98	1,1186	99,95
	40	39,19	0,4558	97,97
	Etken Madde	Ticari ilaç (ort)	Ssapma	% Geri kazanım
İbuprofen	5	5,38	0,9318	107,68
	10	10,46	1,1524	104,60
	15	14,22	0,3701	94,80
	20	21,16	1,3177	105,81
	25	24,71	1,8048	98,85
	30	29,85	1,5840	99,51
	35	35,07	2,0057	100,21
	40	40,84	1,6526	102,10
	Etken Madde	Ticari ilaç (ort)	Ssapma	% Geri kazanım
Naproksen	5	4,67	0,5473	93,40
	10	9,74	1,1127	97,40
	15	14,60	1,1853	97,33
	20	19,78	1,4567	98,90
	25	24,28	0,9641	97,11
	30	29,30	1,0477	97,67
	35	34,72	1,3844	99,19
	40	39,51	1,1132	98,78

3.3. Adsorpsiyon Çalışmaları

Aktif çamur için yapılan adsorpsiyon testleri, 100 ml lik beher içerisine karıştırılarak konulan 25'şer mililitrelik çamur ve ilaç çözeltilerinin orbital çalkalayıcı yardımıyla (75 rpm) farklı süreler boyunca (5, 10, 20, 40, 80, 160 dk) 25°C de çalkalanmaya tabi tutulmasıyla uygulanmıştır. İşlem sonrası karışım santrifüjlenerek (6000 rpm, 20 dk) üstteki duru fazdan alınan örneklerle ölçüm yapılmıştır.

Aşağıda Şekil 3.10'da ilaç çözeltilerinin aktif çamurla adsorpsiyon çalışması görülmektedir. Karışımın hacmi 50 ml olup, bu karışımdaki aktif çamur askıda katı madde konsantrasyonu 3000 mg/l (0,15 gram adsorban) olacak şekilde ayarlanmıştır. Testler 25° C'de sabit sıcaklıkta gerçekleştirilmiştir.

Langmuir ve Freundlich İzoterm sabitlerinin elde edilmesi amacıyla çeşitli başlangıç ilaç madde konsantrasyonları (10, 20, 30, 40 ve 50 mg/L) uygulanmıştır. Temas süresi 160 dakikadır. İşlem sonrası kalan ilaç madde miktarı, karışımın santrifüjlenerek (6000 rpm, 20 dakika) duru fazın spektrofotometre ile ölçülmesi ile bulunmuştur. Burada kör stok çözelti ne ile hazırlanmışsa santrifüjden geçirilen aktif çamur duru fazı 1:1 oranında karıştırılarak elde edilmiştir.

Aynı gün içerisinde gerçekleştirilmeyen adsorpsiyon çalışmalarında stok ve diğer çözeltilerin ölçümlerinde büyük sapmaların olduğu görülmüştür. Bu nedenle adsorpsiyon çalışmaları ilaç stok çözeltileri hazırlandıktan sonra aynı gün içerisinde gerçekleştirilmiştir. Okumalarda meydana gelen bu sapmaların nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bazı spektrofotometrik çalışmalarda hazırlanan stok çözeltilerinin ışıktan korunması gerektiği ve adsorpsiyonun hemen ölçülmesi gerektiği bildirilmiştir (Liebmann ve Zeibig., 2001).



Şekil 3.10. Adsorpsiyon Çalışmaları

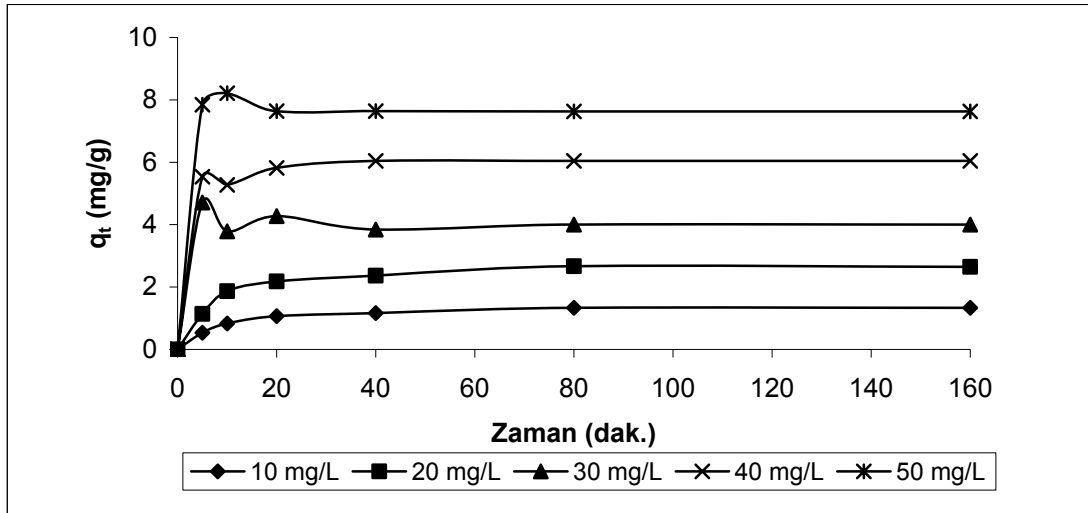
3.4. Uygunluk Analizleri

Adsorpsiyon çalışmalarında Freundlich ve Langmuir izotermlerine, kinetik modellere ve diğer matematiksel modellere olan uygunluk analizleri için en düşük kareler regresyonu metodu (R^2) (lineer) uygulanmıştır. Sonuçlar ise korelasyon katsayısı (R) olarak gösterilmiştir (Berthouex ve Brown, 2002)

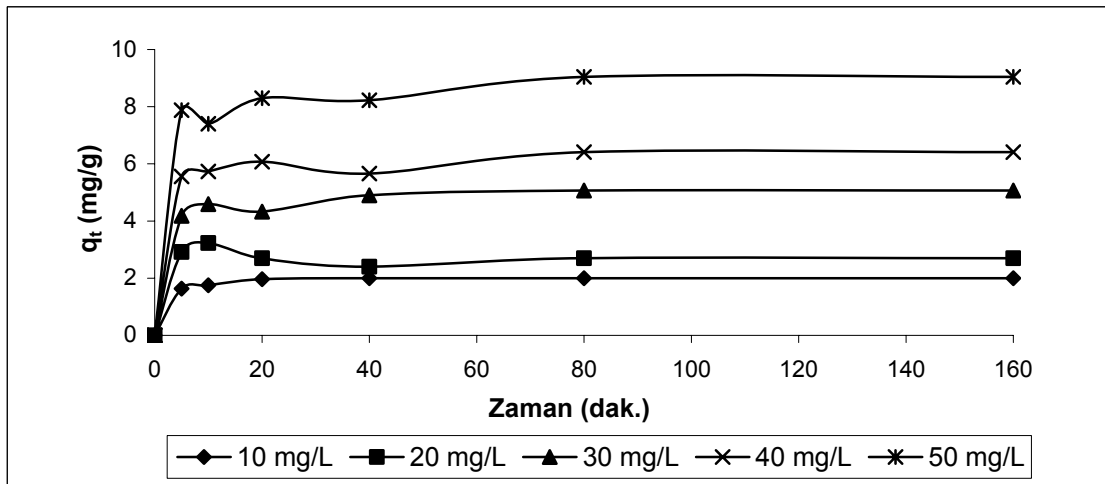
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Başlangıç Adsorpsiyon Testleri

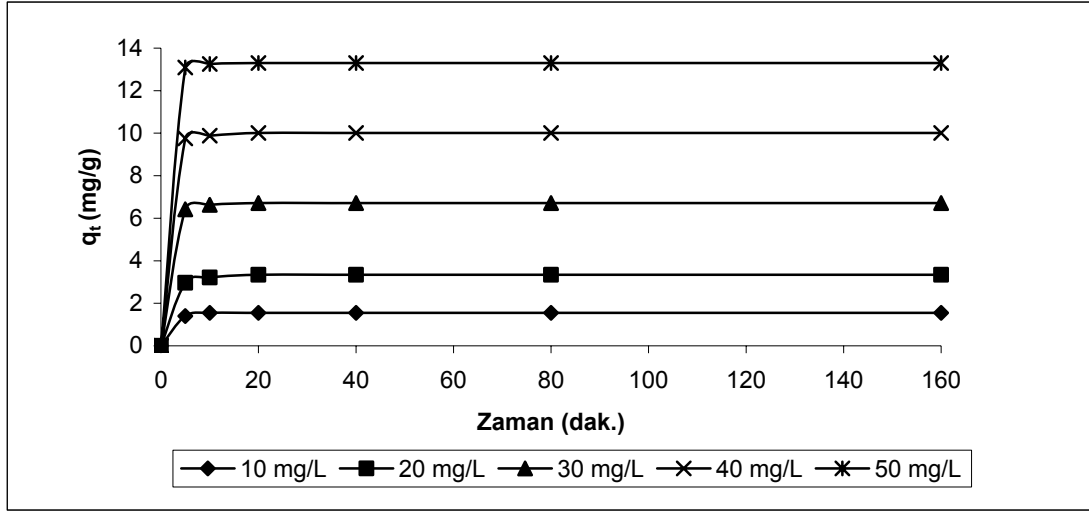
Bu çalışmada yapılan adsorpsiyon deneylerinde 10, 20, 30, 40, 50 mg/L başlangıç konsantrasyonlarına sahip her bir ilacın (diklofenak, parasetamol, ibuprofen, naproksen) 160 dakikalık temas süresi sonunda aktif çamur tarafından adsorplandığı ve her bir ilaç için de, ilk 80 dakika içerisinde dengeye ulaşıldığı görülmüştür. Her bir ilaç için başlangıç adsorpsiyon grafikleri Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve Şekil 4.4’de verilmiştir.



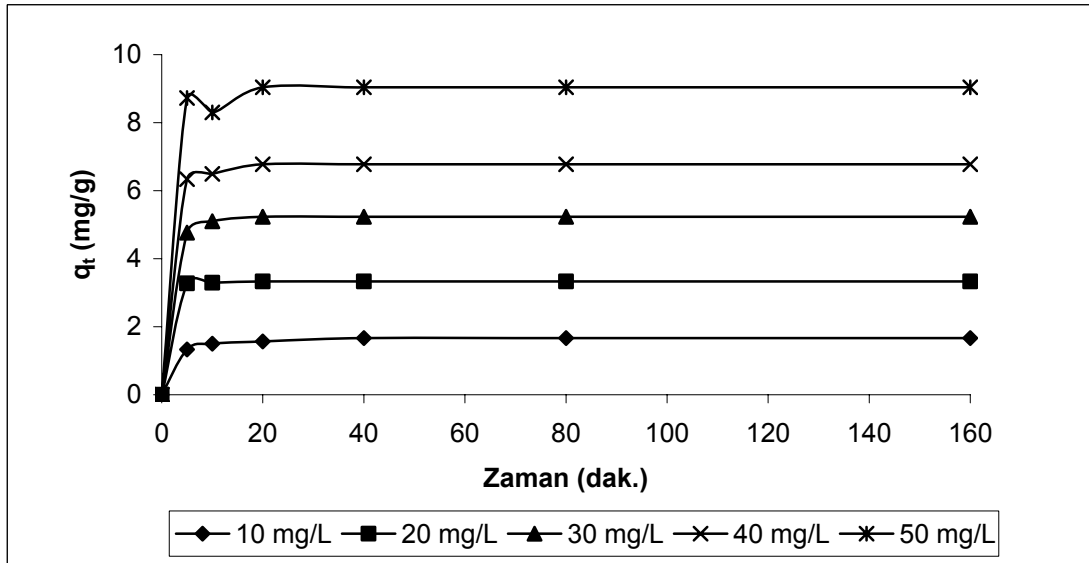
Şekil 4.1. Diklofenak İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği



Şekil 4.2. Parasetamol İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği



Şekil 4.3. İbuprofen İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği

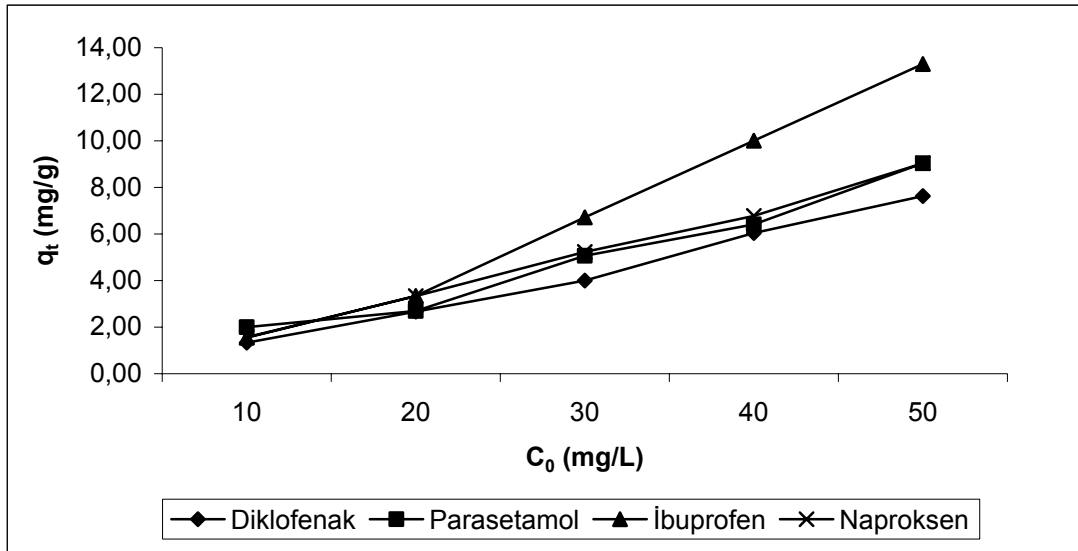


Şekil 4.4. Naproksen İçin Başlangıç Adsorpsiyon Grafiği

Yukarıda şekillerden de görüldüğü gibi diklofenak ve parasetamol için ilk 80 dakika içerisinde, ibuprofen ve naproksen için ise ilk 20 dakika içerisinde dengeye ulaşıldığı görülmektedir. Möhle ve ark., (1999) tıbbi ilaçların adsorpsiyon ile giderilip giderilemediği üzerinde kesikli reaktörde yaptıkları çalışmada incelenen ilaçların büyük bir çoğunluğunun aktif çamur tarafından adsorpsiyonunun ilk 10-15 dakika içerisinde tamamlandığını bildirmişlerdir.

4.1.1. Başlangıç İlaç Konsantrasyonunun Etkisi

Başlangıç ilaç konsantrasyonlarının adsorplanma üzerine etkisinin saptanması amacı ile 10, 20, 30, 40, 50 mg/L olmak üzere farklı ilaç konsantrasyon değerleri kullanılmıştır. Çalışmada başlangıç ilaç konsantrasyonları arttırıldıkça birim adsorbent (aktif çamur) başına giderilen ilaç miktarlarının da arttığı görülmüştür (Şekil 4.5). Bu durum çözeltideki ilaç konsantrasyonu arttıkça, yüzeye ulaşan ilaç miktarlarının da artması şeklinde olabileceği düşünülmektedir.

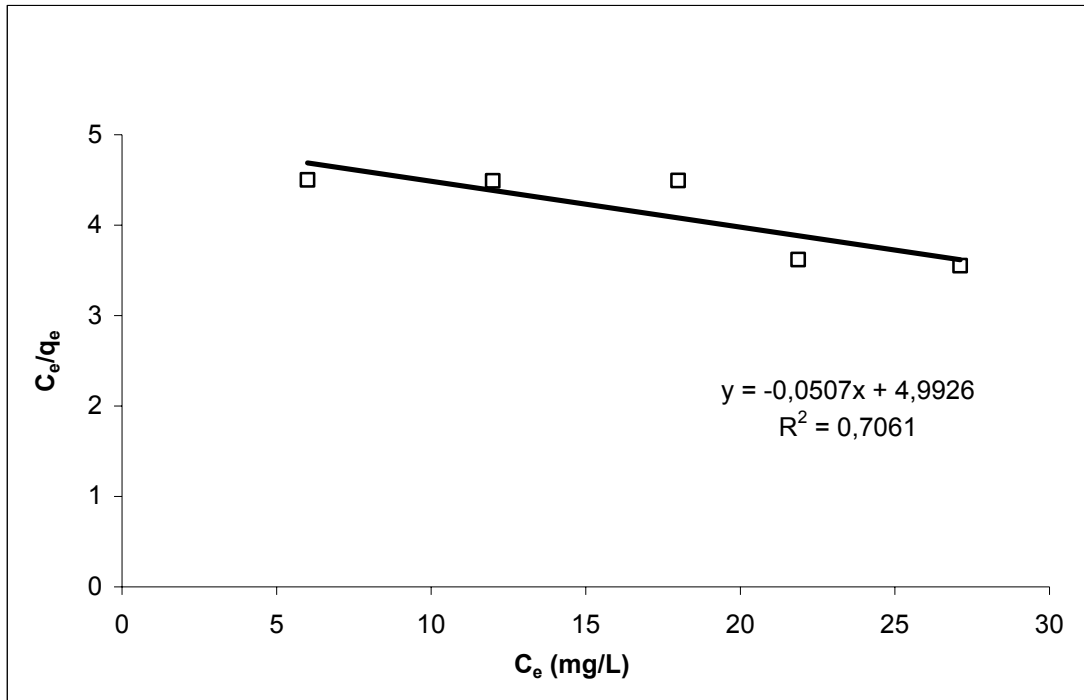


Şekil 4.5. Farklı başlangıç İlaç Konsantrasyonlarında Aktif Çamur Birim Kütlesi Başına Giderilen İlaç Miktarları (Temas süresi: 160 dak., Adsorbent derişimi 0,15 g/L, Çalkalama hızı: 75 rpm.)

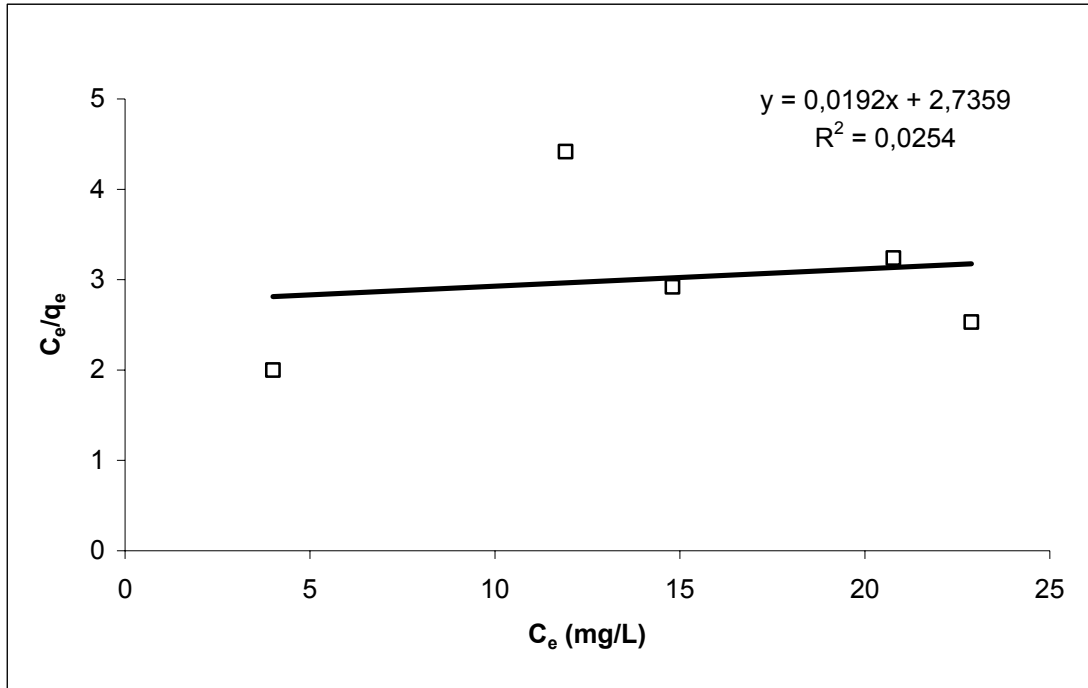
4.2. Aktif Çamurun Seçilen İlaç Türleri İçin Denge (İzoterm) Modellemesi

Aktif Çamur- Diklofenak-Parasetamol-İbuprofen-Naproksen için Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri uygulanmıştır. Her ilaç için hazırlanan beş farklı (10, 20, 30, 40, 50 mg/L) başlangıç konsantrasyonuna sahip çözeltilerde 160 dakikalık toplam temas süresi sonunda elde edilen veriler yardımıyla Langmuir ve Freundlich izotermi incelenmiş ve ilaç maddelerinin izoterm katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplanan Langmuir ve Freundlich izoterm modelinin sabitleri Çizelge 4.1 ve 4.2’de verilmiştir.

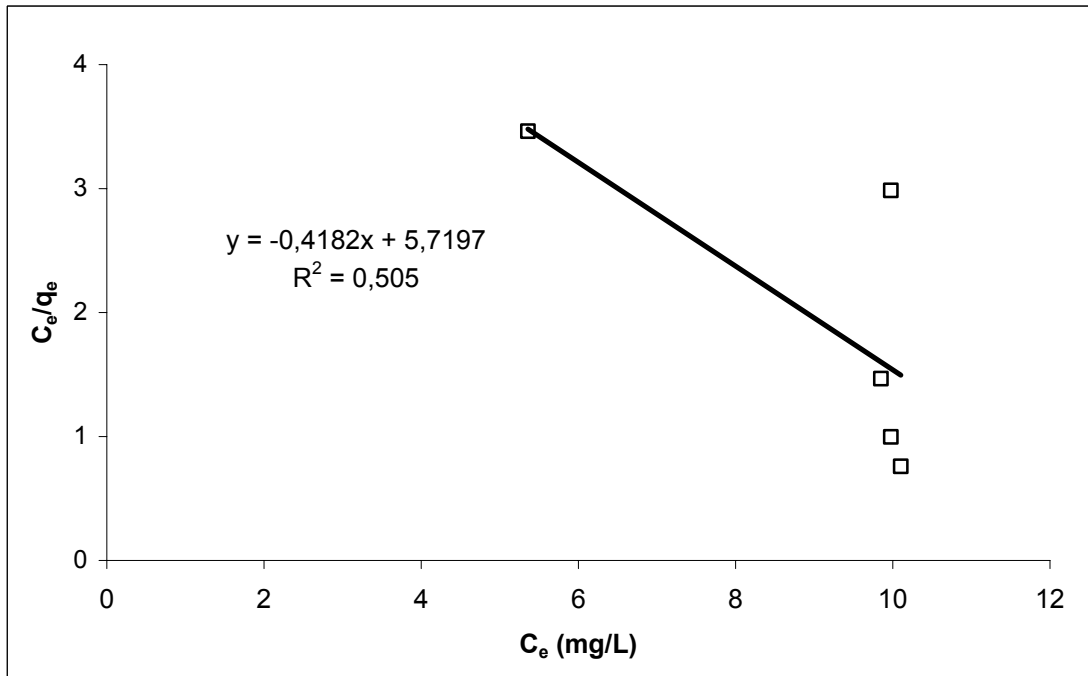
Aktif çamurun diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen üzerinde Langmuir ve Freundlich izotermlerine uygunluk durumu korelasyon katsayısı (R) ile bulunmuştur. Korelasyon katsayısı 0 ile 1 arasında değerler almakta ve korelasyon katsayısının 1'e yaklaştıkça uygunluğunun artmakta olduğu bilinmektedir (Basibuyuk ve Forster, 2003; Chiou ve Li, 2002; Berthouex ve Brown, 2002). Denge derişimi (C_e) ve dengede birim adsorbent kütlesine adsorplanan ilaç miktarı (q_e) değerleri kullanılarak sonuçların Langmuir ve Freundlich izotermlerine uygunluğu incelenmiştir. Langmuir izoterm grafikleri her bir ilaç için Şekil 4.6, 4.7, 4.8 ve Şekil 4.9'da gösterilmiştir. Elde edilen langmuir izoterm katsayıları ise Çizelge 4.1'de verilmiştir.



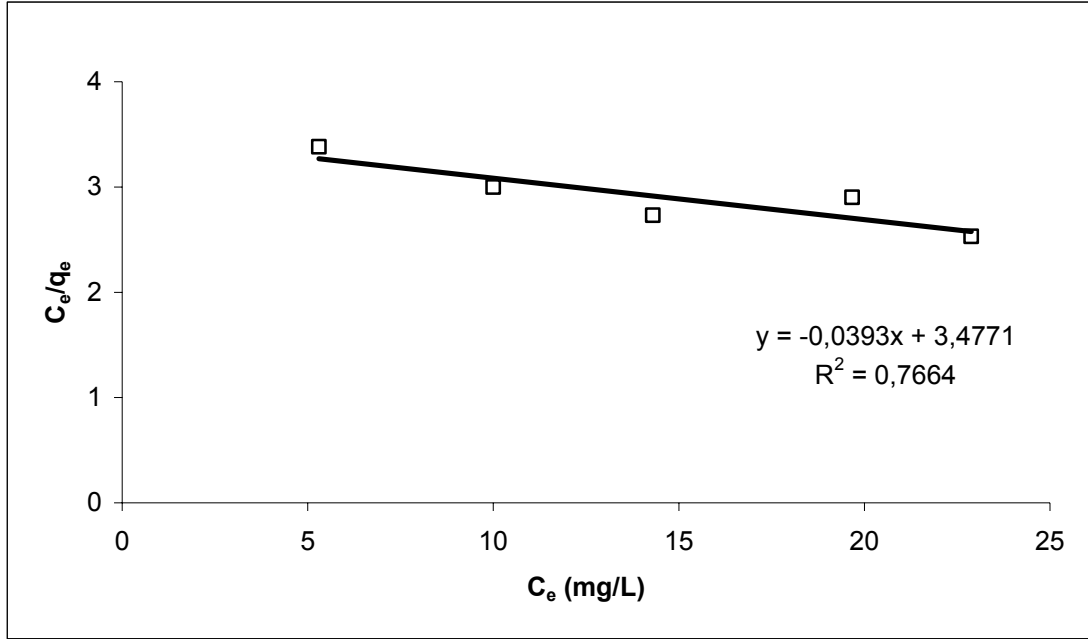
Şekil 4.6. Aktif Çamur-Diklofenak Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiği



Şekil 4.7. Aktif Çamur-Parasetamol Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiği



Şekil 4.8. Aktif Çamur-İbuprofen Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiği



Şekil 4.9. Aktif Çamur-Naproksen Sistemi İçin Langmuir İzoterm Grafiği

Şekil 4.6, 4.8 ve 4.9’da görüldüğü gibi aktif çamur-diklofenak-ibuprofen ve naproksen sistemi Langmuir izoterm modeline uyum (eğim eksi çıkmıştır) sağlamamıştır. Bu durum aktif çamur ile diklofenak, ibuprofen ve naproksen ilaç adsorpsiyonlarının, tek tabaka adsorpsiyon olmadığını göstermektedir. Bu çalışmaya göre Langmuir izoterm sabitleri için negatif değerler (Çizelge 4.1) adsorpsiyon prosesinin açıklanmasında izoterm modellerinin yetersizliğini göstermiştir. Benzer durum Robinson ve arkadaşlarının (2002), beş boyar madde karışımının buğday samanı tarafından adsorpsiyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada da görülmüştür (Çizelge 4.1).

Parasetamol için ise eğim pozitif olmasına rağmen düşük korelasyon katsayısı nedeniyle ($R^2=0,025$) Langmuir modeline uyum sağlamamıştır. Langmuir sabitlerinden elde edilen ve adsorbentin tüm yüzeyinin tek tabaka halinde kaplanması durumunda adsorbentin maksimum kapasitesini ifade eden O_{max} değerleri (canlı aktif çamurun maksimum adsorplayabileceği ilaç madde miktarı) diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen için sırasıyla $O_{max} = -19,72, 52,08, -2,39, -25,44$ mg/g olarak hesaplanmasına rağmen bu değerler izoterm modelinin yetersizliği nedeniyle dikkate alınmamalıdır.

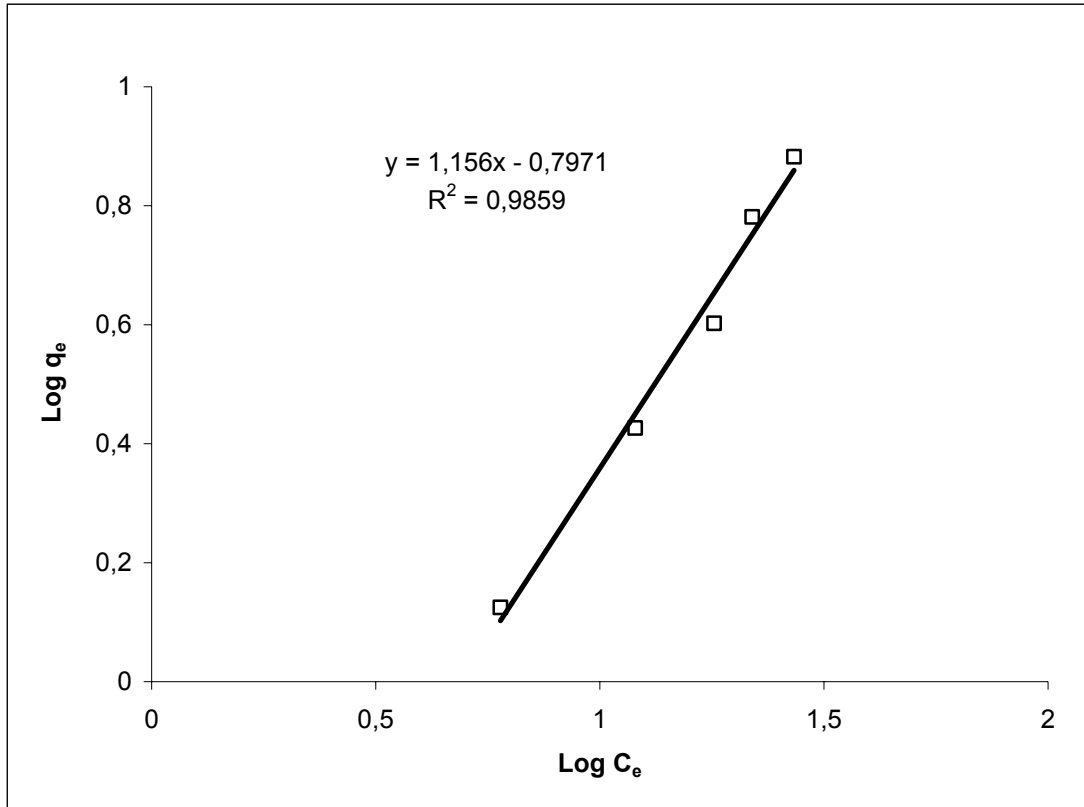
Boyutsuz R_L katsayısı aktif çamur-diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen sistemi için başlangıç ilaç konsantrasyonları 10, 20, 30, 40, 50 mg/L için sırasıyla yalnızca parasetamol için 0,93, 0,87, 0,82, 0,78, 0,74 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler Çizelge 1.7'ye göre incelendiğinde parasetamolün adsorpsiyonu elverişlidir sonucuna ulaşılmış ancak düşük korelasyon katsayısı nedeniyle ($R^2=0,025$) bu sistemin Langmuir izotermine uygunluğundan söz etmek mümkün olmadığından R_L değerinden de söz etmek mümkün değildir.

Canlı aktif çamurun kullanılan ilaç maddelerinin adsorplanabilmesinde elverişliliğinden bahsetmek için Freundlich izotermine uygunluğuna ve n katsayısına da bakılmalıdır. Freundlich izoterm grafikleri her bir ilaç için Şekil 4.10, 4.11, 4.12 ve Şekil 4.13'de gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen ve diğer bazı çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılabilmesi amacıyla Freundlich izoterm katsayıları ise Çizelge 4.2'de verilmiştir.

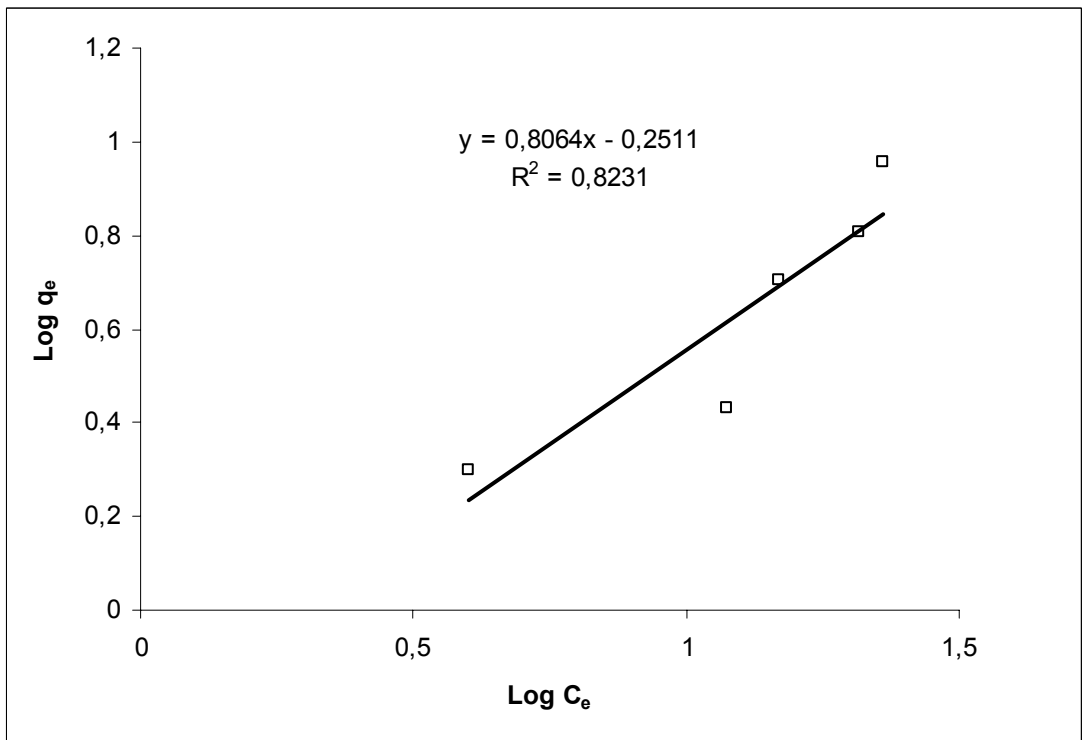
Çizelge 4.1. Langmuir İzoterm Katsayıları

Adsorban	Tıbbi İlaç	Langmuir İzotermi			
		K_L (L/g)	a_L (L/mg)	Q_{max} (mg/g)	R^2
Canlı Aktif Çamur ¹	Diklofenak	0,20	-0,010	-19,72	0,71
Canlı Aktif Çamur ¹	Parasetamol	0,37	0,007	52,08	0,03
Canlı Aktif Çamur ¹	İbuprofen	0,17	-0,073	-2,39	0,51
Canlı Aktif Çamur ¹	Naproksen	0,29	-0,011	-25,44	0,77
Buğday Samanı ²	Bm Karışımı (Boyar madde)	-1,36	0,36	-3,78	-
Canlı Aktif Çamur ³	Maxilon Red BL-N	6,97	0,057	123,2	0,99
Canlı Aktif Çamur ⁴	Fenol	0,04	-	29,46	0,95
Canlı Aktif Çamur ⁴	Kristal Violet	0,56	-	270,88	0,95
Canlı Aktif Çamur ⁴	İndigo Karmin	0,06	-	54,38	0,95

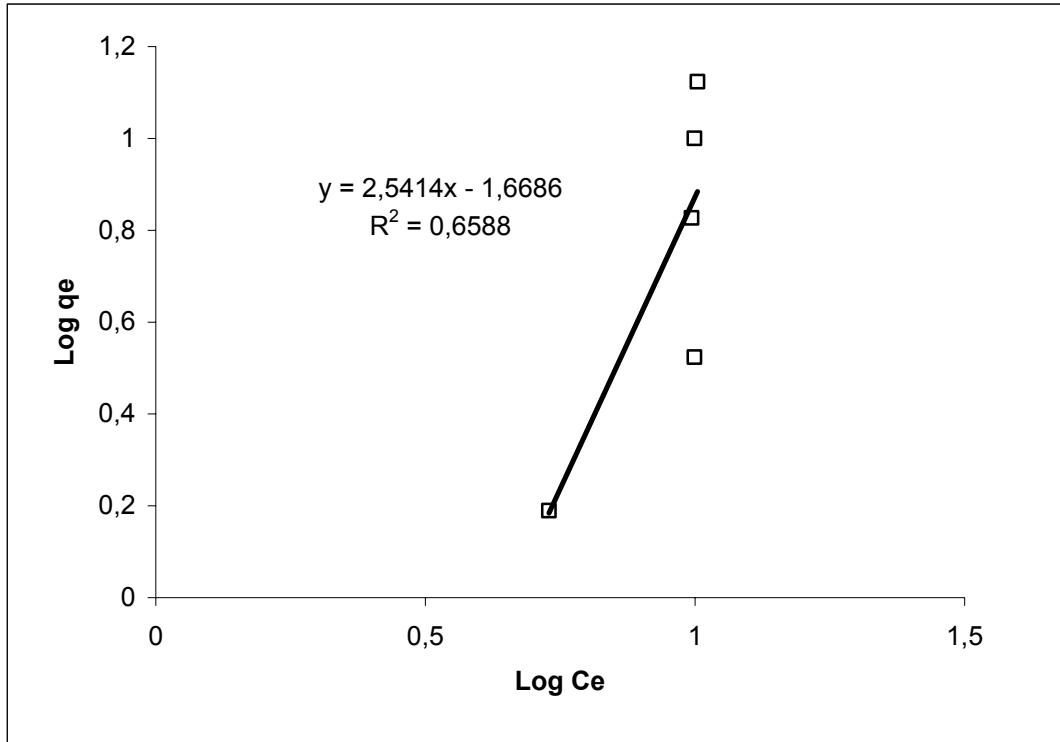
Kaynaklar: ¹Bu çalışma, ²Robinson ve ark.,(2002), ³Basibuyuk ve Forster (2003), ⁴Otero ve ark., (2003)



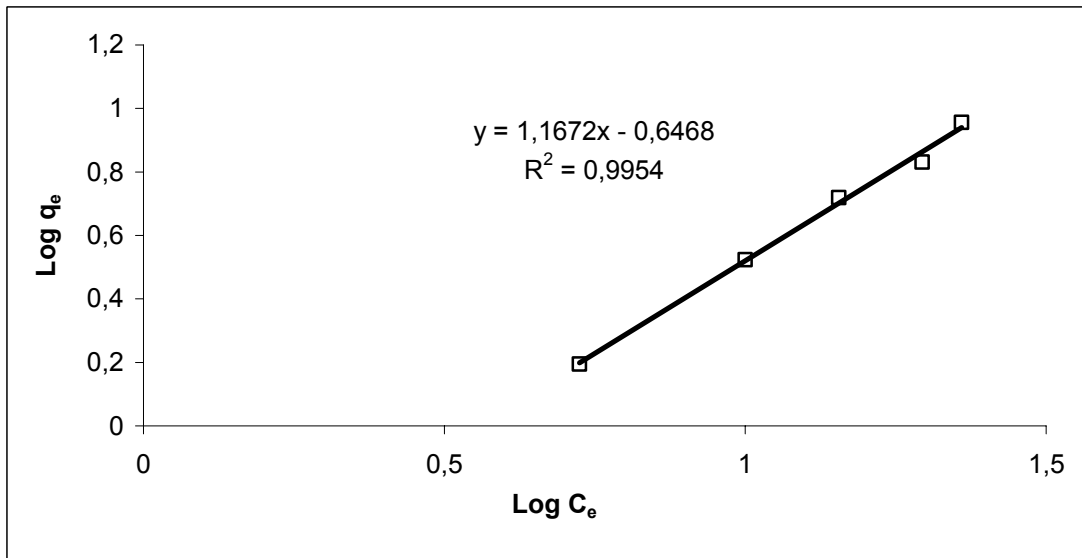
Şekil 4.10. Aktif Çamur-Diklofenak Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiği



Şekil 4.11. Aktif Çamur-Parasetamol Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiği



Şekil 4.12. Aktif Çamur-İbuprofen Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiği



Şekil 4.13. Aktif Çamur-Naproxen Sistemi İçin Freundlich İzoterm Grafiği

Canlı aktif çamurun kullanılan tüm ilaçlarda Freundlich izotermine olan uygunluğu Langmuir izotermine göre daha iyidir. Diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen gideriminde sistemin Freundlich izoterm modeline uygunluk göstermesi her bir ilacın bulunduğu ortamlarda bu ilaçların adsorpsiyonu için

yüzeyde heterojen bir şekilde dağılmış olan aktif bölgelerin görev aldığını göstermektedir. Aktif çamur–parasetamol sistemi için n değerinin (Çizelge 4.2) 1’den büyük olduğu görülmüştür. Bu durum Parasetamol ilacının aktif çamur tarafından diğer ilaç türlerine göre daha iyi adsorplanabildiğini göstermektedir. Bu modele ait grafiklerin korelasyon katsayısı değerleri (R^2) göz önünde bulundurulduğunda, diklofenak ve naproksenin bu modele daha yüksek oranda uyduğu saptanmıştır.

Scheytt ve ark., (2005), çeşitli sediment tiplerinde, diklofenak, ve ibuprofenin laboratuvar ortamında sorpsiyon davranışlarını karakterize etmek için yaptıkları çalışmada, sorpsiyon katsayılarının genellikle düşük olduğu bildirilmiştir. Deneysel çalışmalar sonunda sorpsiyon izotermelerinin konsantrasyonlara bağlı olarak değiştiği ve en iyi Freundlich izotermine uyduğu ifade edilmiştir. Çalışmada farklı sediment tiplerinde elde edilen Freundlich izoterm katsayıları diklofenak için $K_f = 0,57$ (L/g), $n = 0,69$, $R^2 = 0,97$ bulunurken ibuprofen için $K_f = 0,21$ (L/g), $n = 0,99$, $R^2 = 0,84$ sonuçları elde edilmiştir.

Çizelge 4.2. Freundlich İzoterm Katsayıları

Adsorban	İlaç	Freundlich İzotermi		
		K_f (L/g)	n	R^2
Canlı Aktif Çamur ¹	Diklofenak	0,16	0,87	0,9859
Canlı Aktif Çamur ¹	Parasetamol	0,56	1,24	0,8231
Canlı Aktif Çamur ¹	İbuprofen	0,02	0,39	0,6588
Canlı Aktif Çamur ¹	Naproksen	0,22	0,86	0,9954
Sediment ²	Diklofenak	0,57	0,69	0,97
Sediment ²	ibuprofen	0,21	0,99	0,84
Kuru Aktif Çamur ³	Basic Blue 2	1,40	1,16	1,000
Canlı Aktif Çamur ⁴	Fenol	13,91	9,87	0,9571
Canlı Aktif Çamur ⁴	Kristal Violet	99,69	8,06	0,9807
Canlı Aktif Çamur ⁴	İndigo Karmin	29,04	11,28	0,9570

Kaynaklar: ¹Bu çalışma, ²Scheytt ve ark.,(2005), ³Aksu (2001), ⁴Otero ve ark., (2003)

4.3. Adsorpsiyon Kinetiği

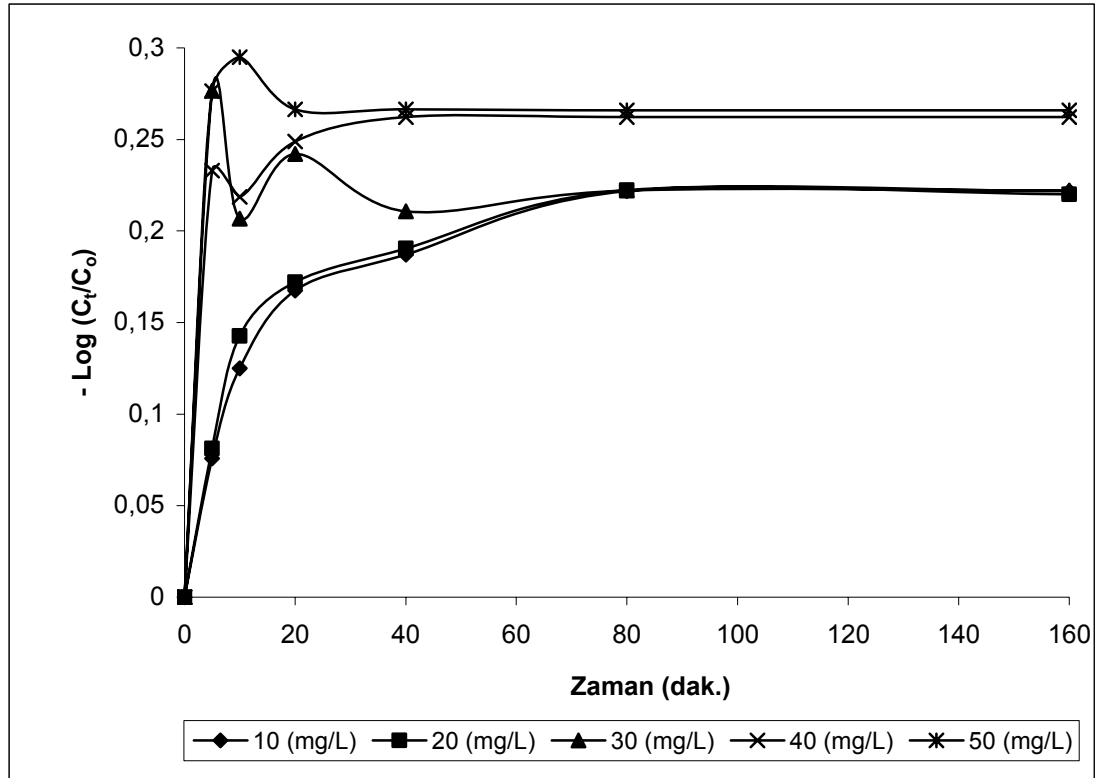
4.3.1. Adsorpsiyon Hızını Etkileyen Basamakların Aktif Çamur-İlaç Sistemine Uygulanması

Adsorpsiyonda sınır tabakası difüzyonu adsorpsiyon işleminin ilk birkaç dakikası içerisinde, parçacık (tanecik) içi difüzyon ise adsorpsiyon işleminin geri kalan daha uzun bir süresinde meydana geldiği için ve adsorpsiyon basamaklarından birinci ve sonuncu basamak çok hızlı geliştiği için, adsorpsiyon hızını tam olarak etkileyen basamağın sınır tabakası ve parçacık içi difüzyon olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Chu ve Chen, 2002; Basibuyuk ve Forster, 2003).

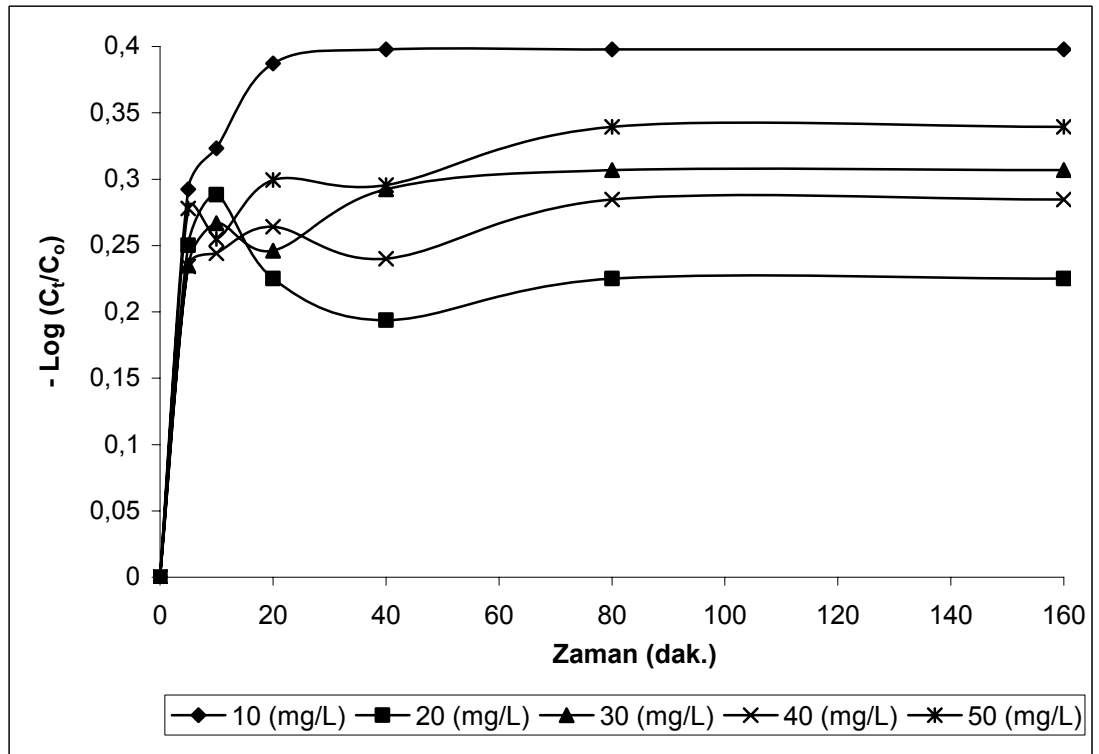
Adsorpsiyon işleminin ilk birkaç dakikasında sınır tabakası (film tabakası) difüzyonu basamağının etkisini incelemek için eşitlik 1.7’de verilen $-\log(C_t/C_0)$ değerlerinin zamana karşı grafiğe dökülmesiyle elde edilen grafiklerin (Şekil 4.14,4.15,4.16 ve 4.17) ilk 5-10 dakikalık kısmının doğrusallığına bakılır. Oluşan eğrinin doğrusallığı ne kadar 1’e yakınsa sınır tabakası difüzyonunun etkisinin o kadar önemli olduğu söylenebilir. Bu durum birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (Chu ve Chen, 2002; Basibuyuk ve Forster, 2003). Film Difüzyonu hız katsayıları Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Film Difüzyonu Hız Katsayıları ($k=\text{dakika}^{-1}$)

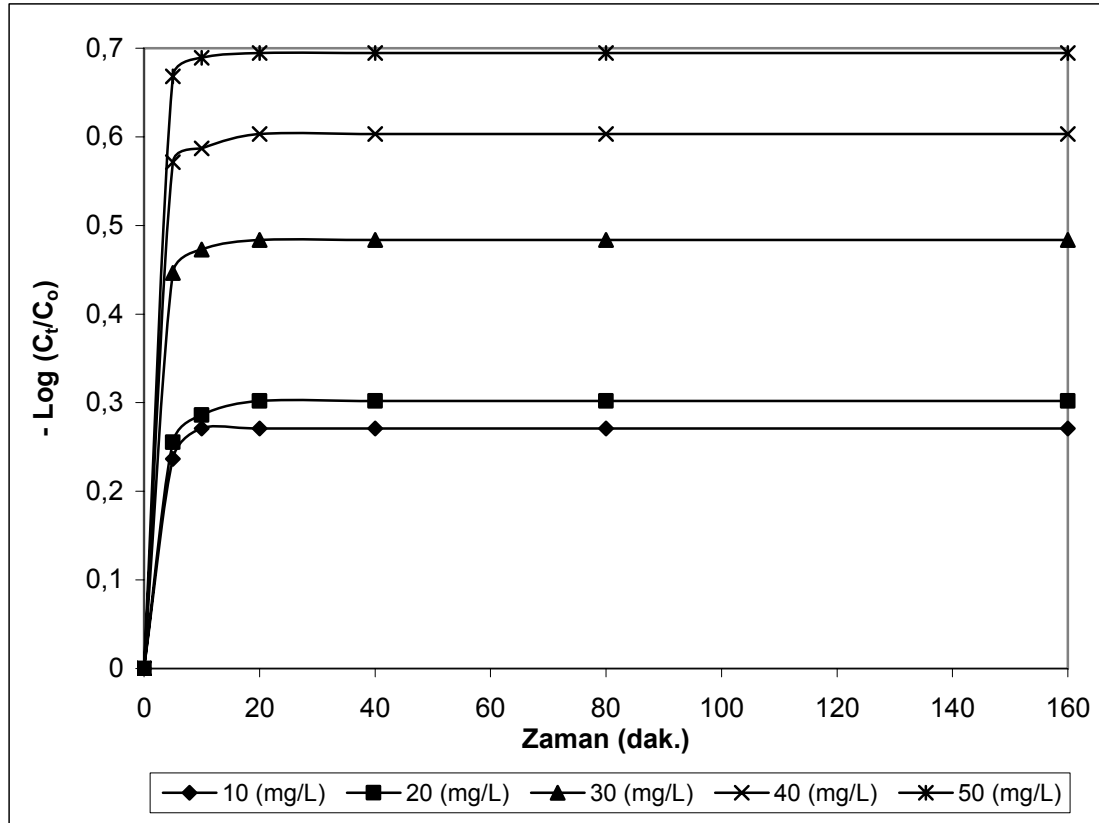
Adsorban	İlaç	Başlangıç İlaç Konsantrasyonu (mg/L)				
		10	20	30	40	50
Aktif Çamur	Diklofenak (R^2)	0,035 (0,31)	0,038 (0,38)	0,044 (0,42)	0,050 (0,48)	0,064 (0,66)
	Parasetamol (R^2)	0,075 (0,46)	0,062 (0,76)	0,064 (0,61)	0,057 (0,56)	0,061 (0,47)
	İbuprofen (R^2)	0,060 (0,61)	0,064 (0,57)	0,105 (0,58)	0,130 (0,58)	0,152 (0,59)
	Naproksen (R^2)	0,060 (0,54)	0,065 (0,58)	0,069 (0,58)	0,065 (0,55)	0,067 (0,49)



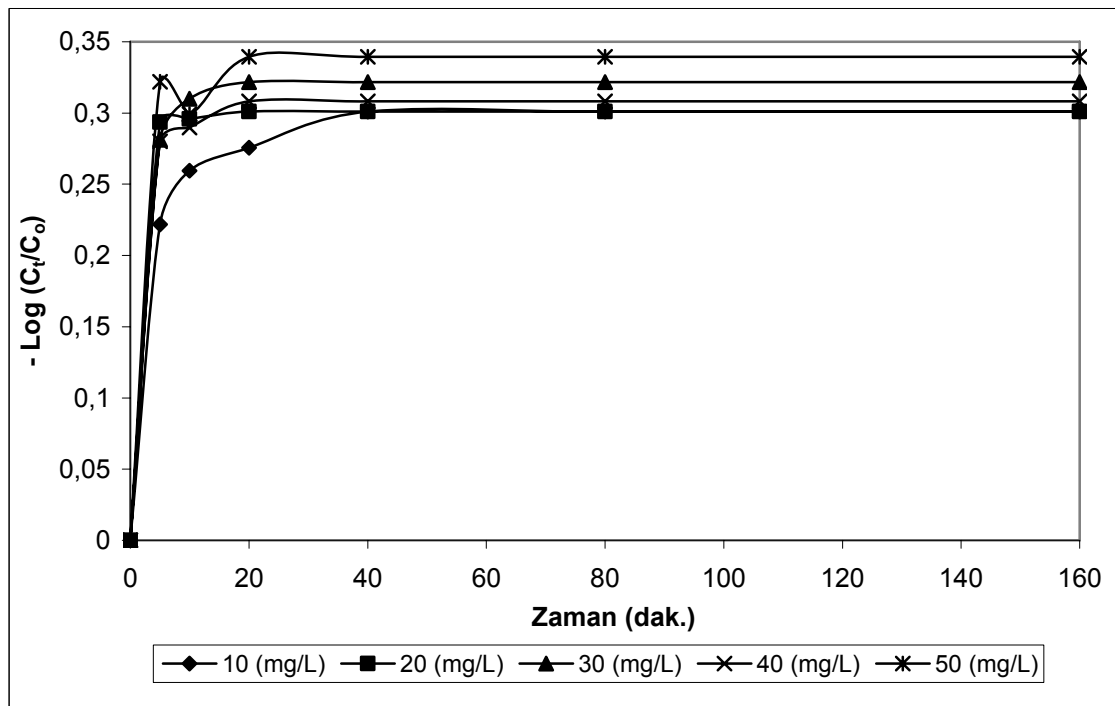
Şekil 4.14. Diklofenak İçin Film Difüzyonu Eğrisi



Şekil 4.15. Parasetamol İçin Film Difüzyonu Eğrisi



Şekil 4.16. İbuprofen İçin Film Difüzyonu Eğrisi



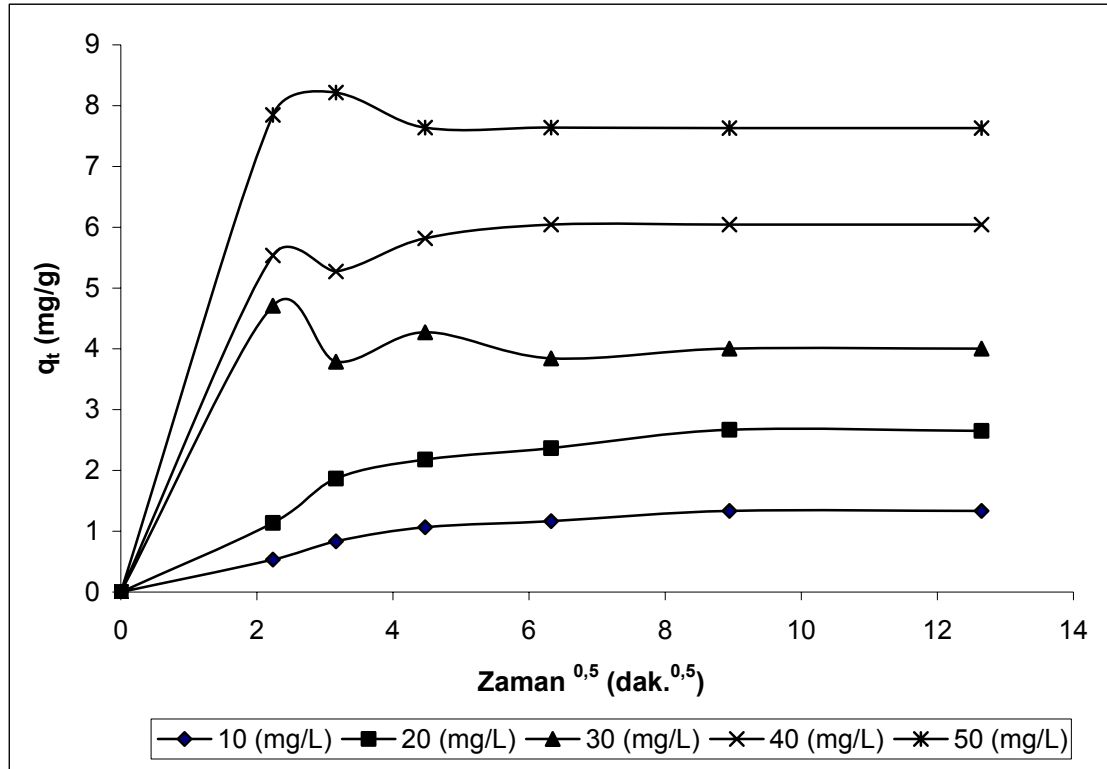
Şekil 4.17. Naproksen İçin Film Difüzyonu Eğrisi

Adsorpsiyon işleminin ilk birkaç dakikasında sınır tabakası (film tabakası) difüzyonu basamağının etkisini incelemek için $-\log(C_t/C_0)$ değerlerinin zamana karşı grafiğe dökülmesiyle elde edilen ilk 5-10 dakikalık kısmının doğrusallığı incelenmiştir. Oluşan eğrilerin doğrusallığının 0,31-0,76 arasında değiştiği görülmüştür (Çizelge 4.3). Bu nedenle adsorpsiyon hızını tam olarak etkileyen basamağın sınır tabakası difüzyonu olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

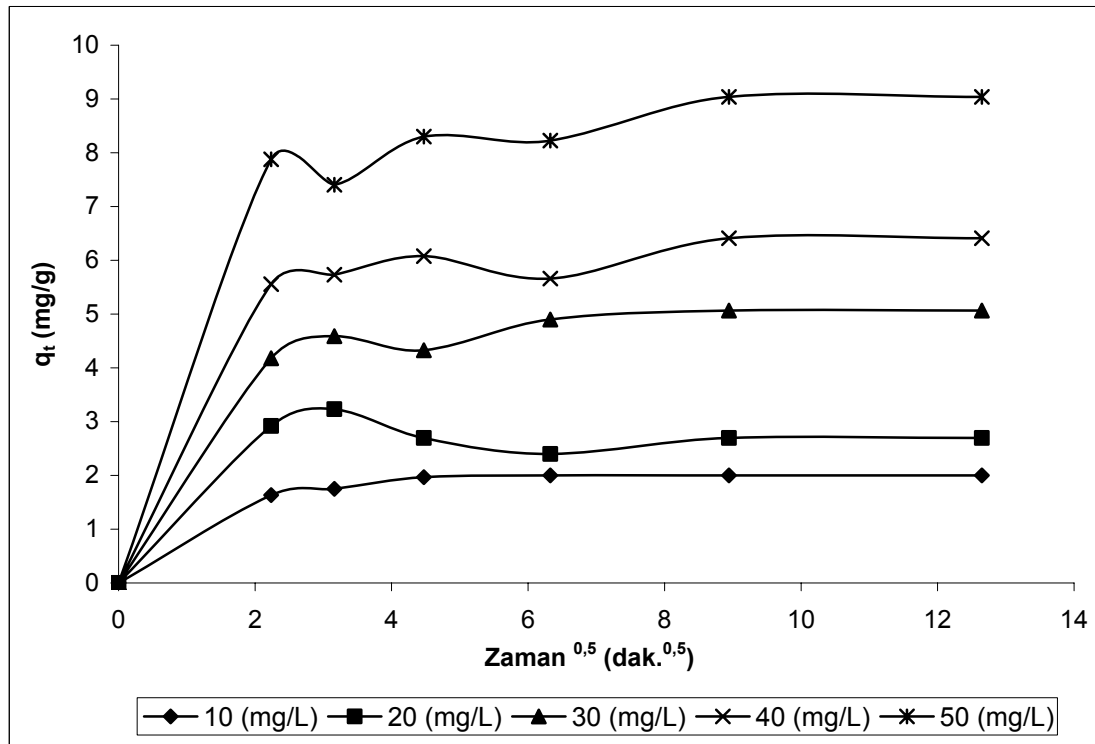
Parçacık içi difüzyonun etkisinin bulunmasında öncelikle eşitlik 1.8’de verilen q_t değerlerinin zamanın kareköküne karşı değişiminin grafiği çıkartılır (Şekil 4.18, 4.19, 4.20 ve 4.21). Elde edilen grafiklerin, ilk lineer kısımları dışarıda tutulacak şekilde geriye kalan lineer kısımlarının regrasyonu ve denklemin eğiminden parçacık içi difüzyonun etkisi ve hız katsayısı hesaplanır. Bu yolla hesaplanan hız katsayıları Çizelge 4.4’te verilmiştir. Görüldüğü üzere başlangıç konsantrasyon değerleri arttıkça parçacık içi difüzyon hız sabiti değerlerinin artmadığı görülmüştür. Farklı başlangıç ilaç konsantrasyonları için parçacık içi difüzyon grafiklerinde zamanın kareköküne karşı q_t eğrilerinin orjinden geçmemesi, yani bir kaymasının bulunması tanecik içi difüzyonun, tek başına hızı kontrol eden basamak olmadığını, sınır tabakası ve tanecik içi difüzyon basamaklarının her ikisinde etkin olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.4. Parçacık İçi Difüzyon Hız Sabitleri (k_p , mg/g dakika^{0,5})

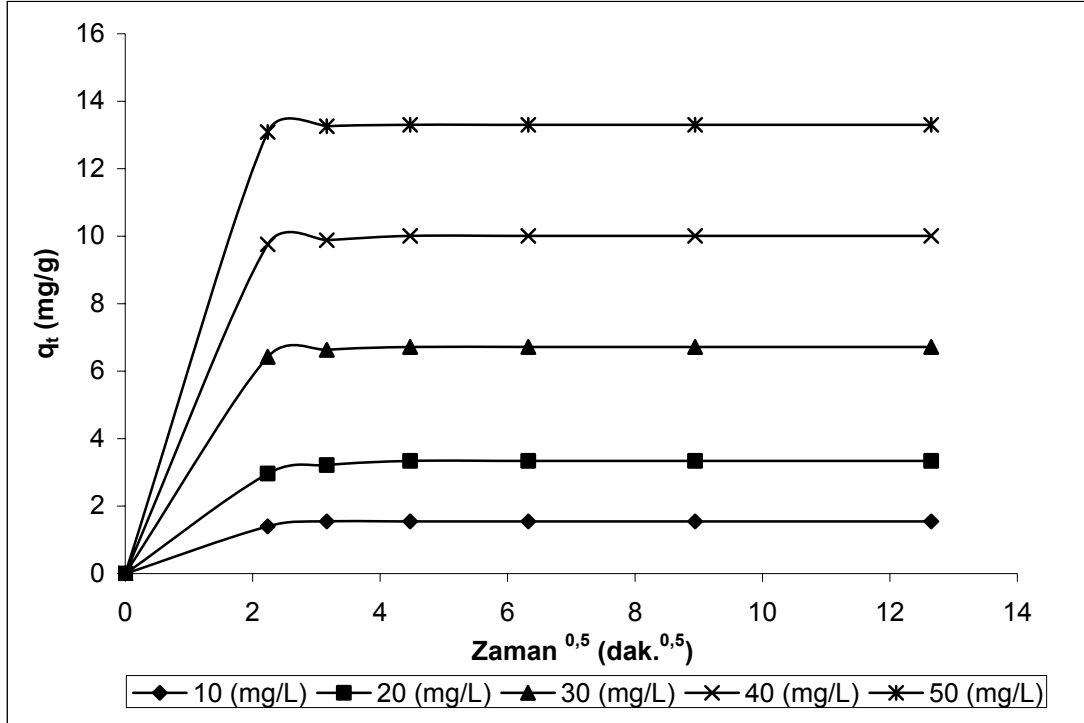
Adsorban	İlaç	Başlangıç İlaç Konsantrasyonu (mg/L)				
		10	20	30	40	50
Aktif Çamur	Diklofenak	0,049	0,080	0,005	0,064	-0,041
	Parasetamol	0,019	-0,03	0,069	0,072	0,158
	İbuprofen	-	0,009	0,006	0,009	0,003
	Naproksen	0,016	0,003	0,009	0,020	0,051



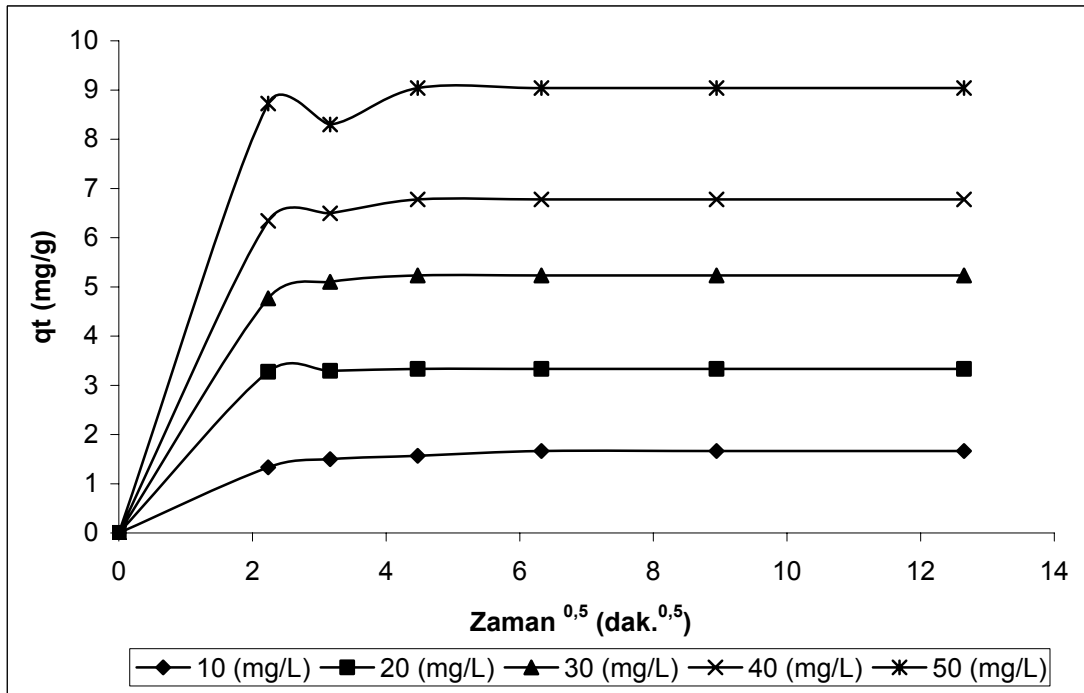
Şekil 4.18. Diklofenak İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi



Şekil 4.19. Parasetamol İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi



Şekil 4.20. İbuprofen İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi



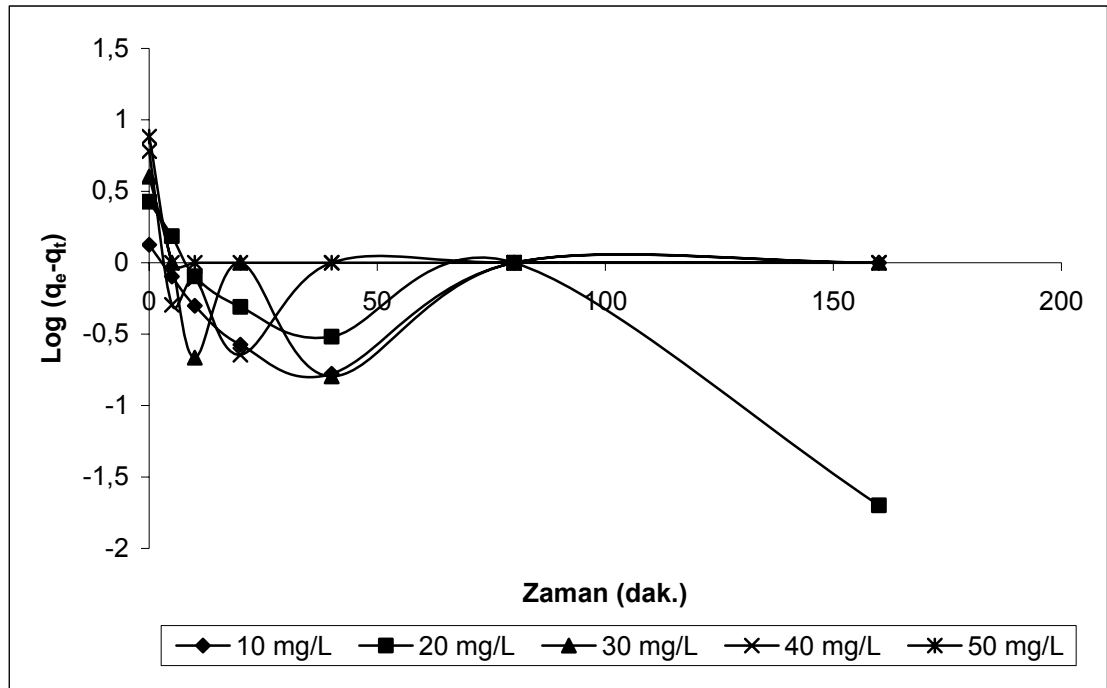
Şekil 4.21. Naproksen İçin Parçacık İçi Difüzyon Eğrisi

4.3.2. Kinetik Modeller

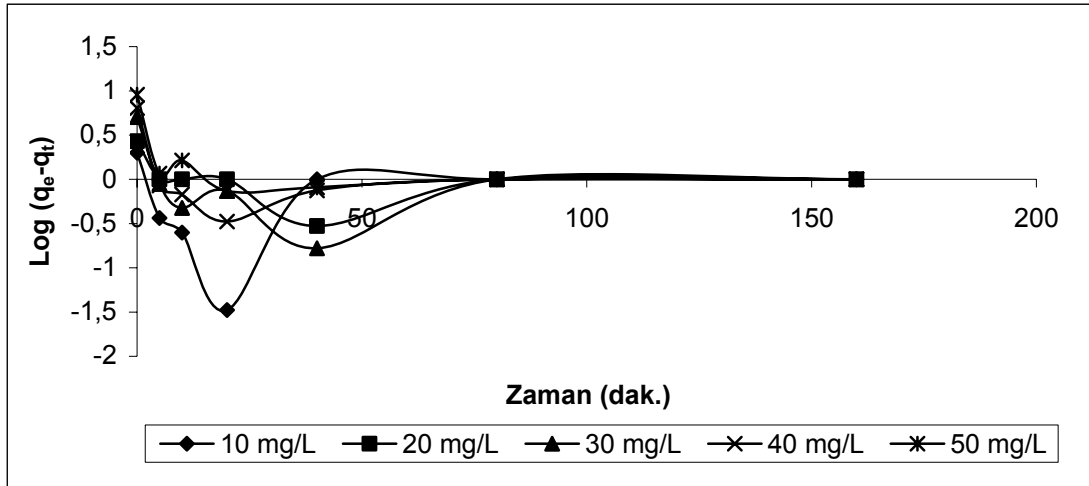
Bir adsorpsiyon sisteminin kinetiği incelenirken birinci dereceden, ikinci dereceden ve yalancı ikinci dereceden hız kinetiği modellerine uygunluğuna bakılmalıdır (Aksu, 2003; Basibuyuk ve Forster, 2003). Bu çalışmada birinci, ikinci, yalancı ikinci dereceden hız kinetiği modelleri uygulanmıştır.

4.3.2.1. Lagergren Birinci Dereceden Hız Etkisi

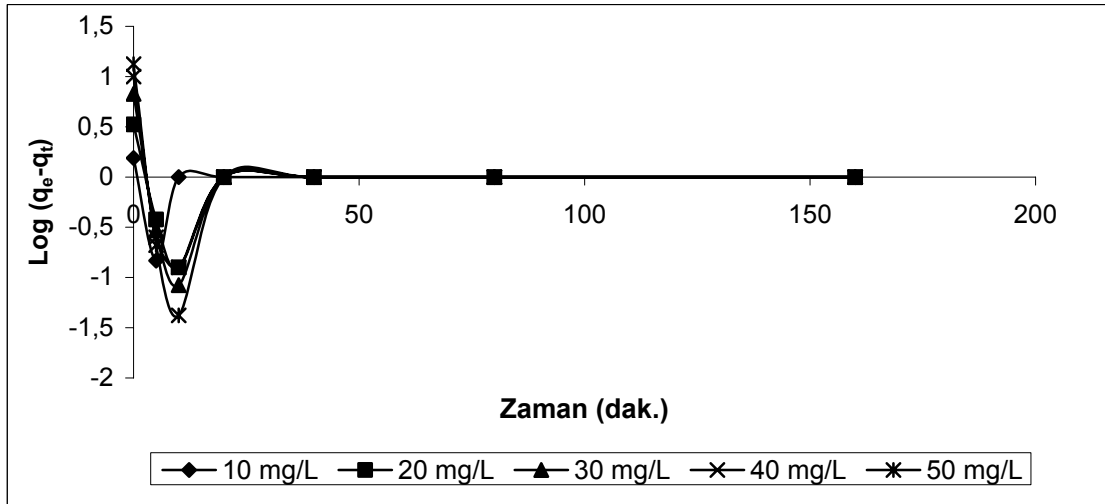
Her bir ilaç için eşitlik 1.9'da verilen $\log(q_e - q_t)$ değerlerinin zamana karşı grafikleri çizilmiş ve Şekil 4.22, 4.23, 4.24 ve Şekil 4.25 elde edilmiştir. Çizelge 4.5'de sırasıyla diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen için elde edilen birinci dereceden hız katsayılarının deneysel ve teorik değerleri gösterilmiştir.



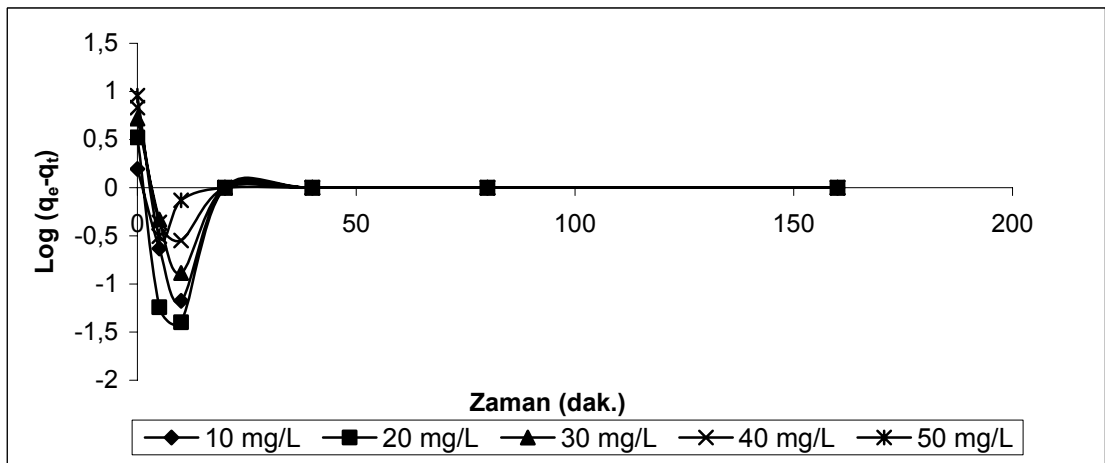
Şekil 4.22. Diklofenak İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiği.



Şekil 4.23. Parasetamol İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiği.



Şekil 4.24. İbuprofen İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiği.

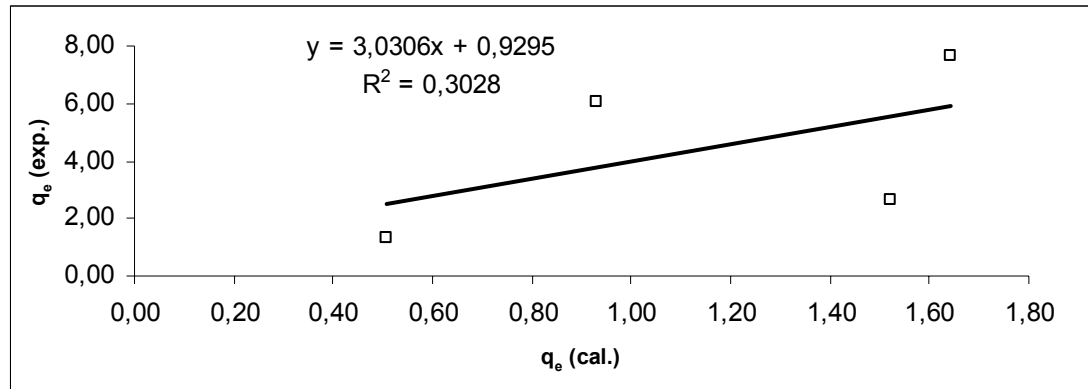


Şekil 4.25. Naproksen İçin Lagergren Birinci Dereceden Hız Grafiği.

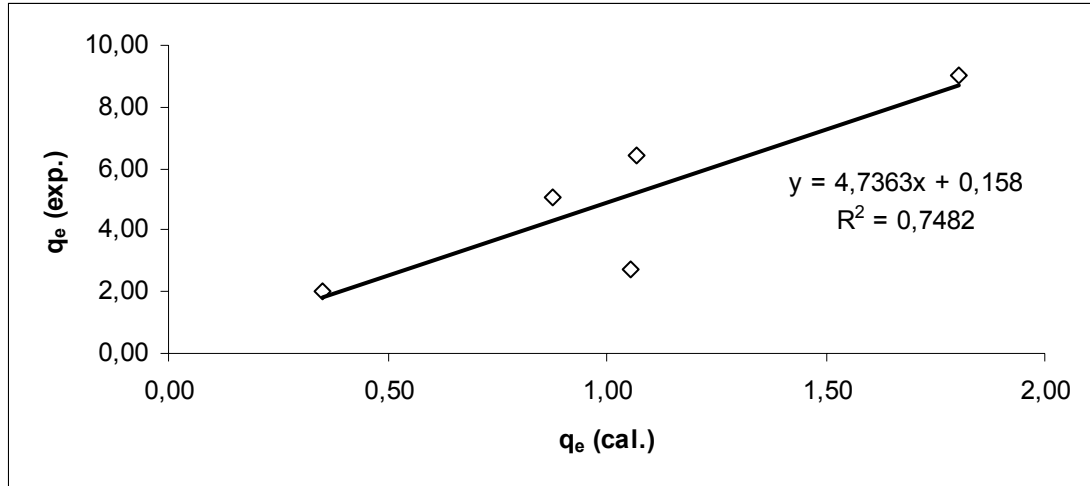
Çizelge 4.5. Birinci Dereceden Hız Katsayılarının ($k_{1,ad}$) (dakika^{-1}) Deneysel ve Teorik Değerleri

Başlangıç İlaç Konsantrasyonu(mg/L)	$q_{e(cal.)}$	$q_{e(exp.)}$	$k_{1,ad}$	R^2
Diklofenak				
10	0,51	1,33	-0,0032	0,0544
20	1,52	2,67	0,0240	0,7504
30	-	4,00	-	-
40	0,93	6,04	0,0005	0,0005
50	1,64	7,63	0,0046	0,1184
Parasetamol				
10	0,35	2,00	-0,0071	0,0903
20	1,06	2,70	0,0018	0,0304
30	0,88	5,07	0,0018	0,0053
40	1,07	6,41	0,0014	0,0122
50	1,80	9,04	0,0058	0,1451
İbuprofen				
10	0,71	1,55	-0,0028	0,0459
20	0,68	3,34	-0,0028	0,0263
30	0,69	6,72	-0,0025	0,0116
40	0,98	10,01	-0,0012	0,0026
50	0,65	13,30	-0,0028	0,0088
Naproksen				
10	0,44	1,57	-0,0067	0,1151
20	0,34	3,33	-0,0088	0,0903
30	0,80	5,23	-0,0014	0,0052
40	0,99	6,78	0,0005	0,0007
50	1,22	9,04	0,0021	0,0143

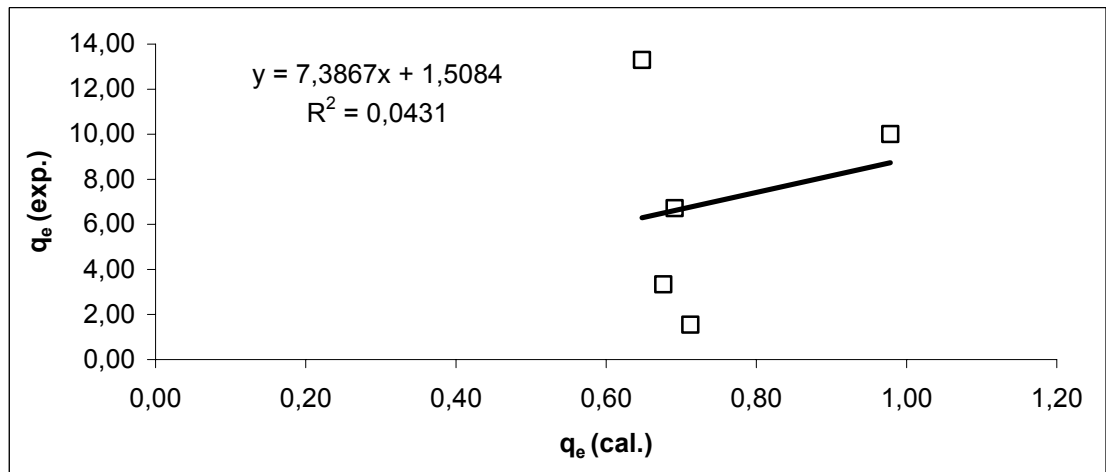
Aktif çamur-diklofenak-parasetamol-ibuprofen ve naproksen sistemleri için birinci dereceden hız denkleminin deneysel değerlerinin hesaplanan değerlerine karşı çizilen grafikleri Şekil.4.26, 4.27, 4.28 ve Şekil 4.29’da verilmiştir.



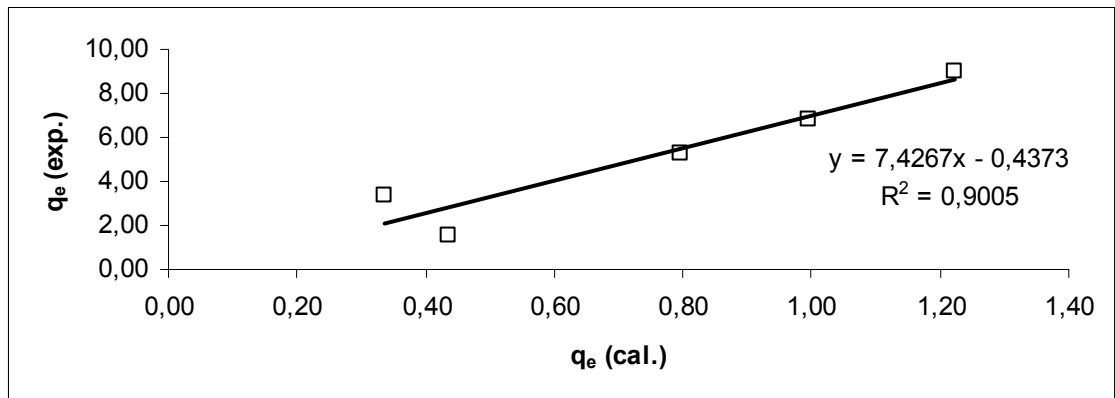
Şekil 4.26. Aktif Çamur-Diklofenak Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.27. Aktif Çamur-Parasetamol Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.28. Aktif Çamur-İbuprofen Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği

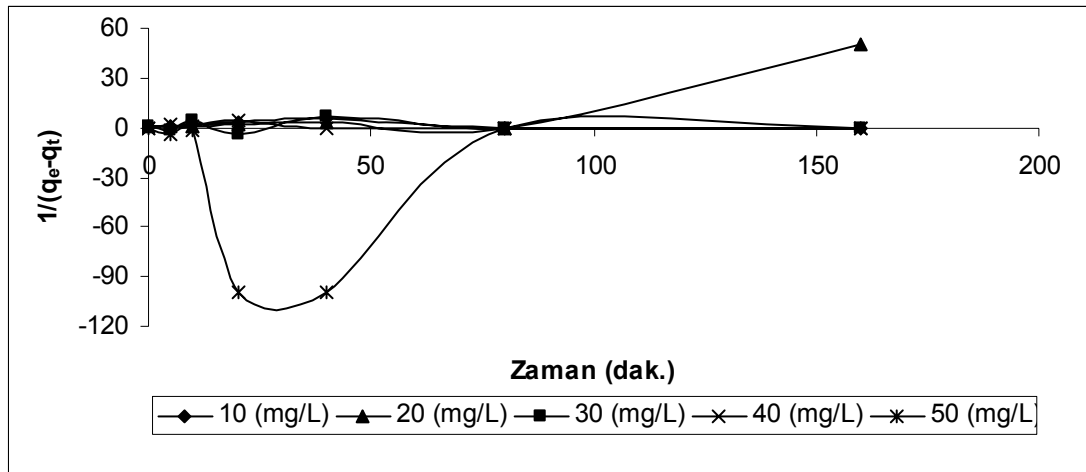


Şekil 4.29. Aktif Çamur-Naproksen Sistemleri İçin Birinci Dereceden İzoterm Grafiği

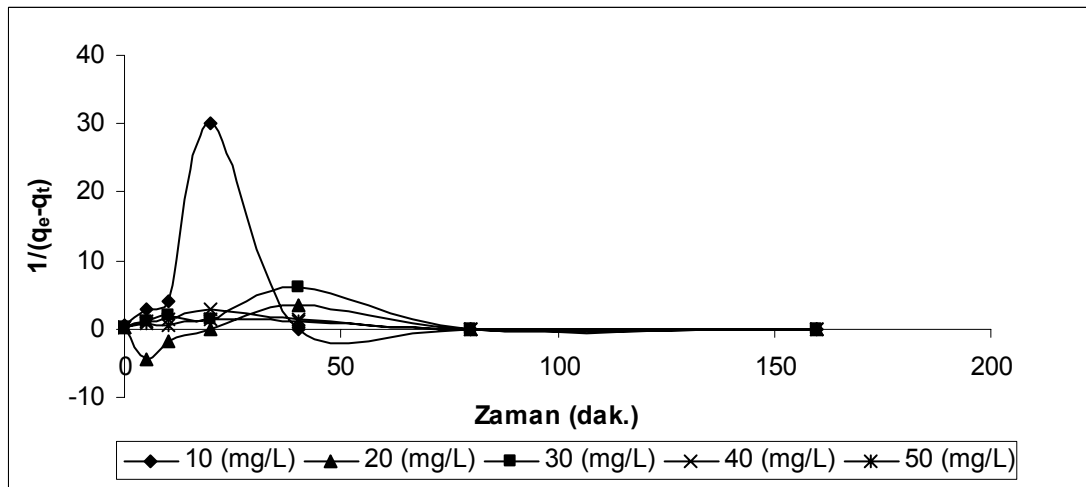
Aktif çamur-diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve aktif çamur-naproksen sistemlerinin Çizelge 4.5 ve Şekil 4.26-29’da görüldüğü gibi $q_{e(exp)}$ ve $q_{e(cal)}$ değerleri birbirinden farklı çıkmıştır. Bu nedenle bu sistemlerin birinci dereceden hız denkleminde uyum sağlamadığı anlaşılmıştır.

4.3.2.2. İkinci Dereceden Hız Etkisi

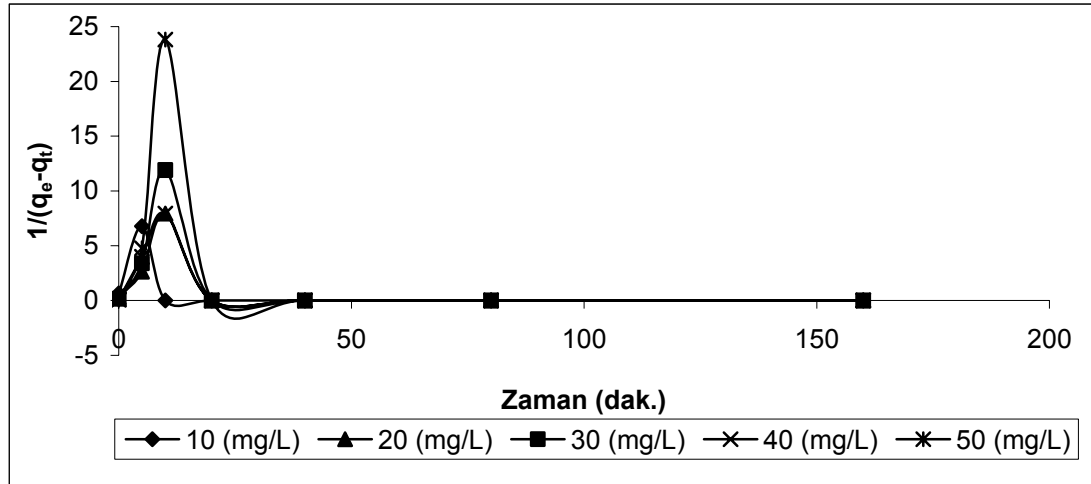
Her bir ilaç için eşitlik 1.11’de verilen $1/(q_e - q_t)$ değerlerinin zamana karşı grafikleri çizilmiş ve Şekil 4.30, 4.31, 4.32 ve Şekil 4.33 elde edilmiştir. Çizelge 4.6’da ise sırasıyla diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen için elde edilen ikinci dereceden hız katsayılarının deneysel ve teorik değerleri gösterilmiştir.



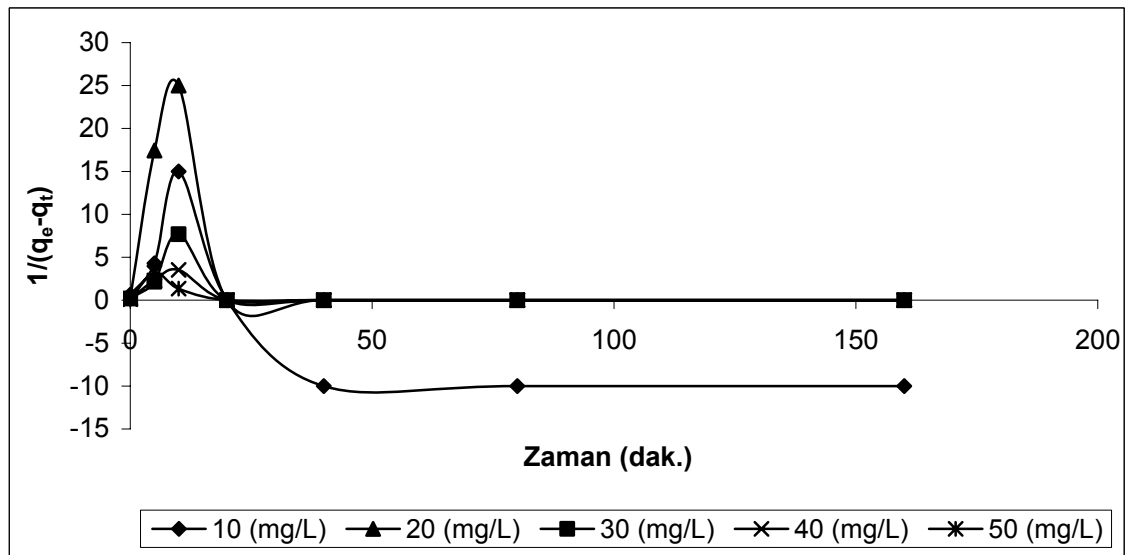
Şekil 4.30. Diklofenak İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.



Şekil 4.31. Parasetamol İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.



Şekil 4.32. İbuprofen İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.

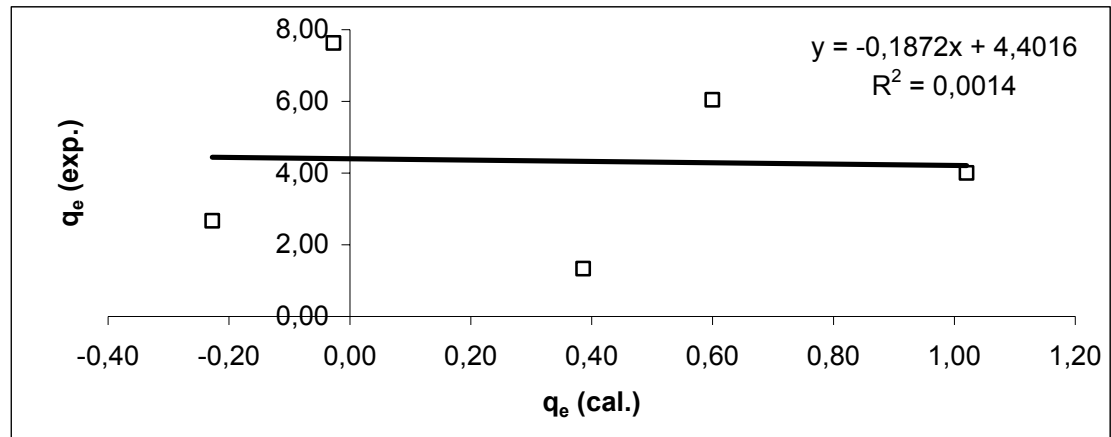


Şekil 4.33. Naproksen İçin İkinci Dereceden Hız Grafiği.

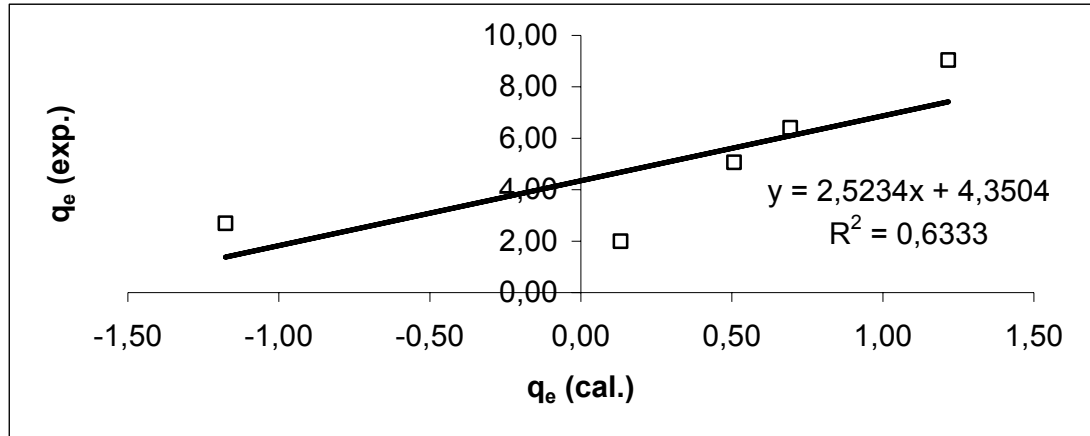
Çizelge 4.6. İkinci Dereceden Hız Katsayılarının (k) (g/mg.dakika) Deneysel ve Teorik Değerleri

Başlangıç İlaç Konsantrasyonu (mg/L)	$q_{e(cal.)}$	$q_{e(exp.)}$	k	R^2
Diklofenak				
10	0,39	1,33	-0,0139	0,13
20	-0,23	2,67	0,2805	0,77
30	1,02	4,00	-0,0027	0,002
40	0,60	6,04	-0,0121	0,18
50	-0,03	7,63	0,1623	0,04
Parasetamol				
10	0,13	2,00	-0,0512	0,072
20	-1,18	2,70	0,0106	0,065
30	0,51	5,07	-0,0096	0,068
40	0,69	6,41	-0,0094	0,248
50	1,22	9,04	-0,0051	0,256
İbuprofen				
10	0,57	1,55	-0,0151	0,1173
20	0,41	3,34	-0,0199	0,1487
30	0,29	6,72	-0,028	0,1316
40	0,37	10,01	-0,0221	0,1678
50	0,16	13,30	-0,0515	0,1119
Naproksen				
10	0,29	1,57	-0,109	0,4481
20	0,10	3,33	-0,0795	0,1887
30	0,93	5,23	-0,009	0,1817
40	0,74	6,78	-0,0111	0,1951
50	0,93	9,04	-0,009	0,1817

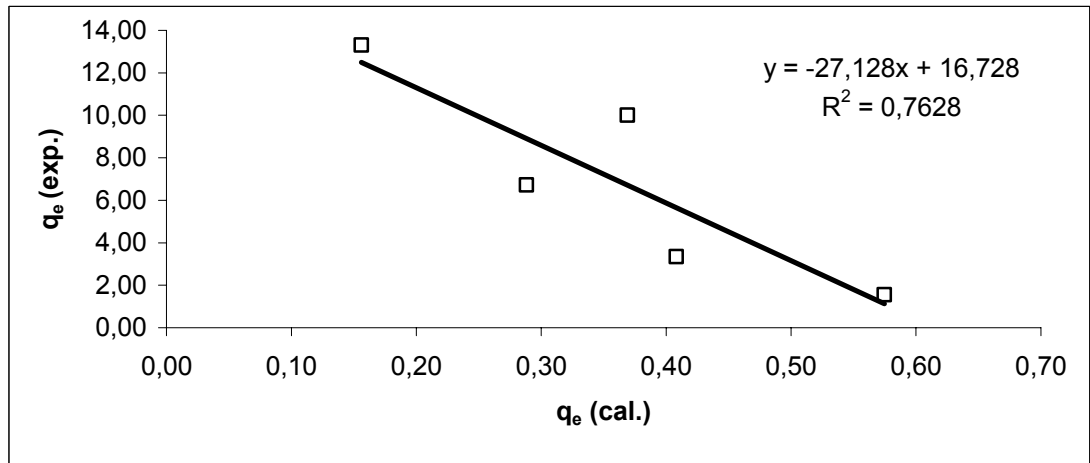
Aktif çamur-diklofenak-parasetamol-ibuprofen ve naproksen sistemleri için ikinci dereceden hız denkleminin deneysel değerlerinin hesaplanan değerlerine karşı çizilen grafikleri Şekil.4.34, 4.35, 4.36 ve Şekil 4.37’da verilmiştir.



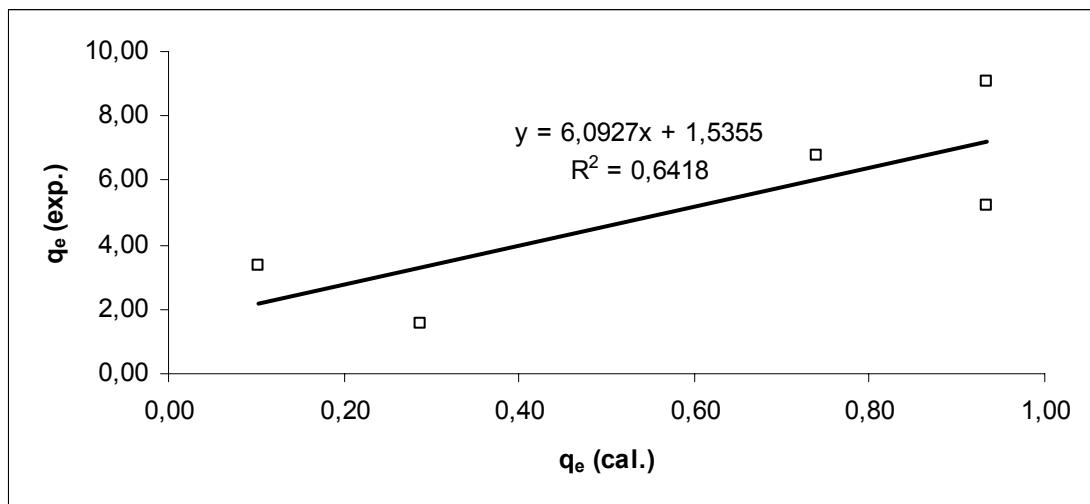
Şekil 4.34. Aktif Çamur-Diklofenak Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.35. Aktif Çamur-Parasetamol Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.36. Aktif Çamur-İbuprofen Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği

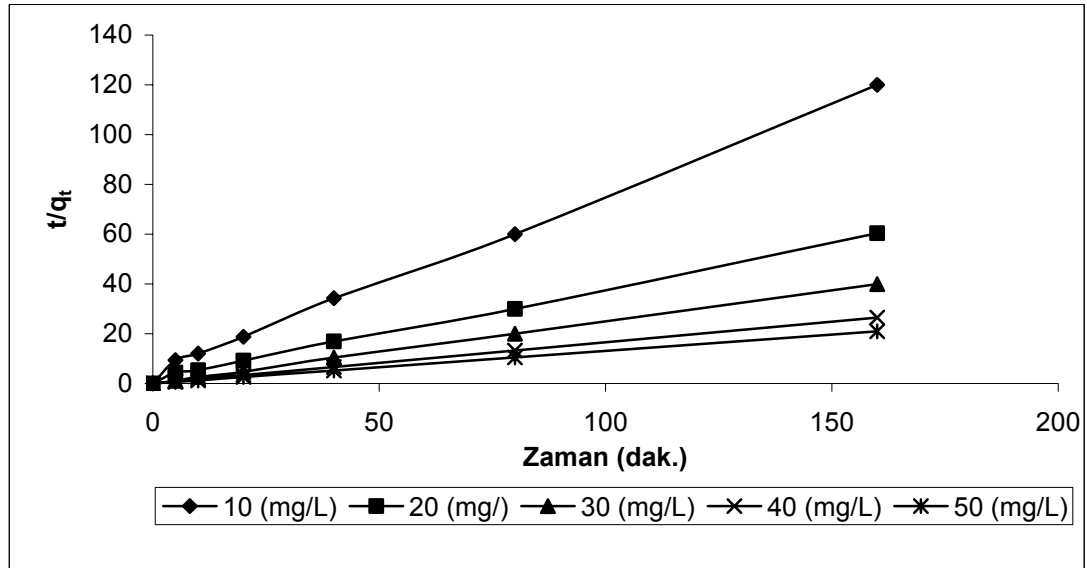


Şekil 4.37. Aktif Çamur-Naproksen Sistemleri İçin İkinci Dereceden İzoterm Grafiği

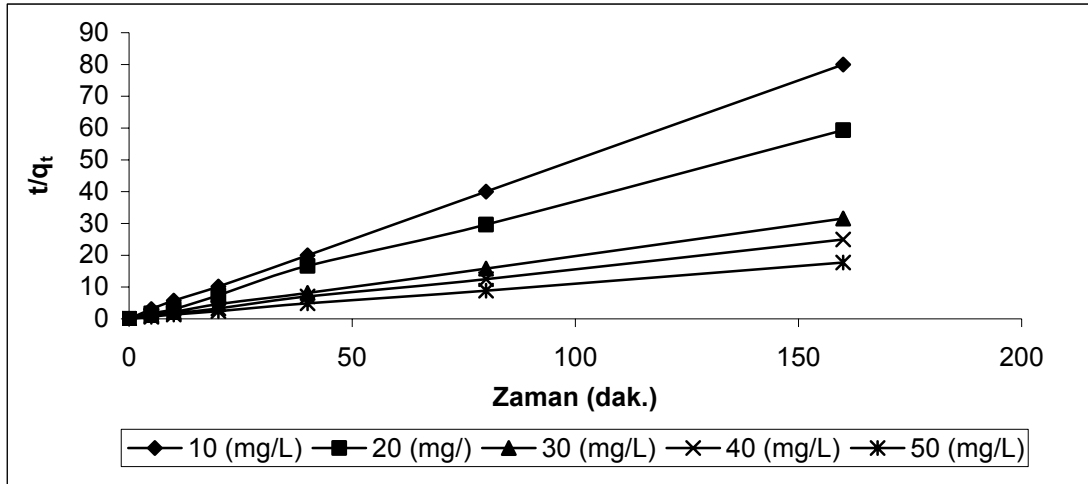
Aktif çamur-diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve aktif çamur-naproksen sistemlerinin Çizelge 4.6 ve Şekil 4.34-37’de görüldüğü gibi $q_{e(exp)}$ ve $q_{e(cal)}$ değerleri birbirinden farklı çıkmıştır. Bunun yanında regreasyon katsayıları oldukça düşüktür. Bu nedenle bu sistemlerin ikinci dereceden hız denkleminde uyum sağlamadığı anlaşılmıştır.

4.3.2.3. Yalancı İkinci Dereceden Hız Etkisi

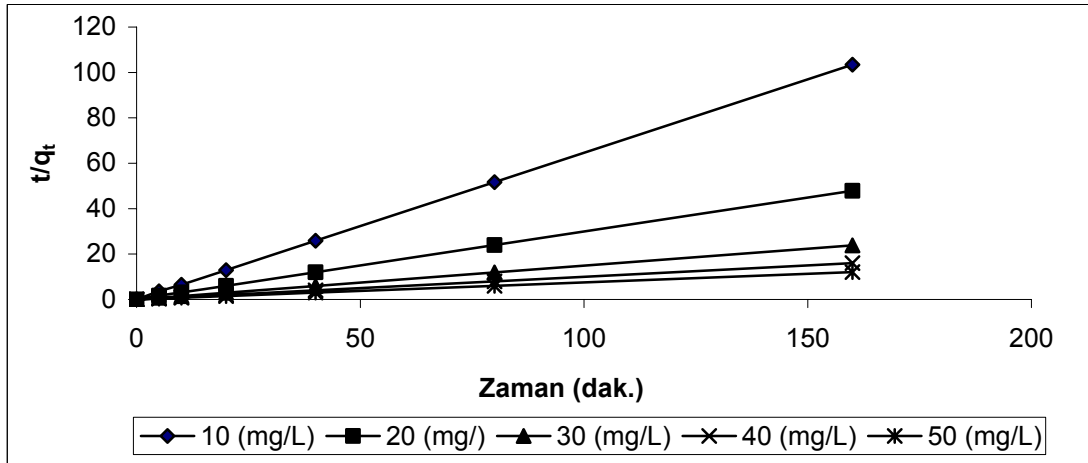
Farklı başlangıç ilaç konsantrasyonlarının yalancı-ikinci dereceden hız sabiti ($k_{2,ad}$) üzerindeki etkilerinin saptanması amacı ile beş farklı konsantrasyonda deneysel çalışmalar gerçekleştirilmiş ve her bir ilaç için eşitlik 1.10’ da verilen t/q_t değerlerinin zamana karşı grafiği çizilerek Şekil 4.38, 4.39, 4.40 ve Şekil 4.41’de verilen grafikler oluşturulmuştur. Oluşturulan grafiklerden yalancı ikinci dereceden hız sabitleri hesaplanmıştır. Çizelge 4.7’de ise sırasıyla diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen için elde edilen yalancı ikinci dereceden hız katsayılarının deneysel ve teorik değerleri gösterilmiştir.



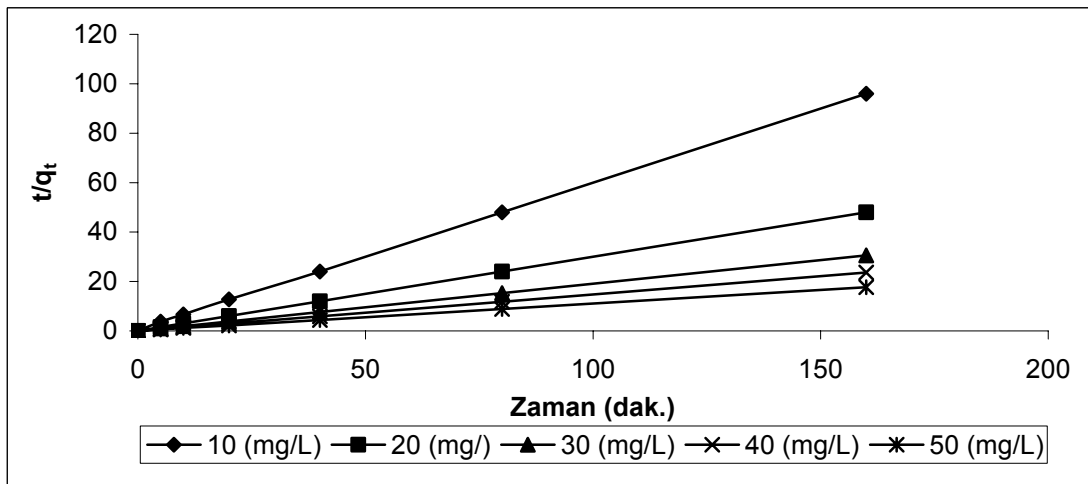
Şekil 4.38. Diklofenak İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.



Şekil 4.39. Parasetamol İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.



Şekil 4.40. İbuprofen İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.

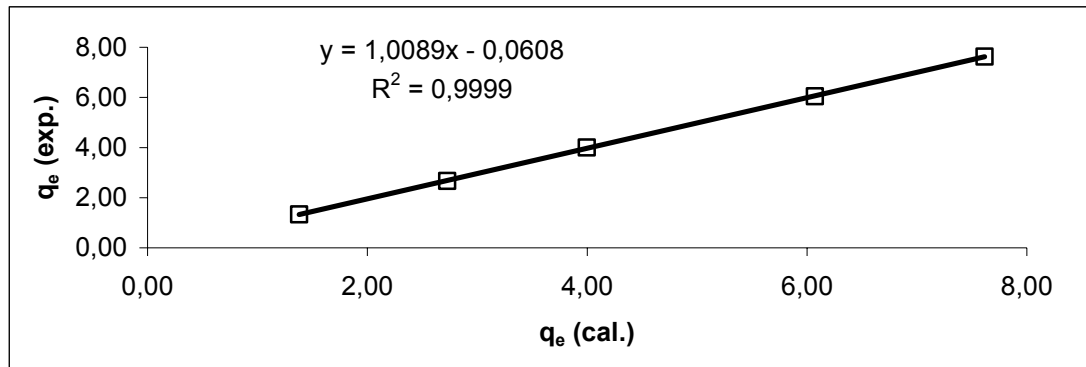


Şekil 4.41. Naproksen İçin Yalancı İkinci Dereceden Hız Grafiği.

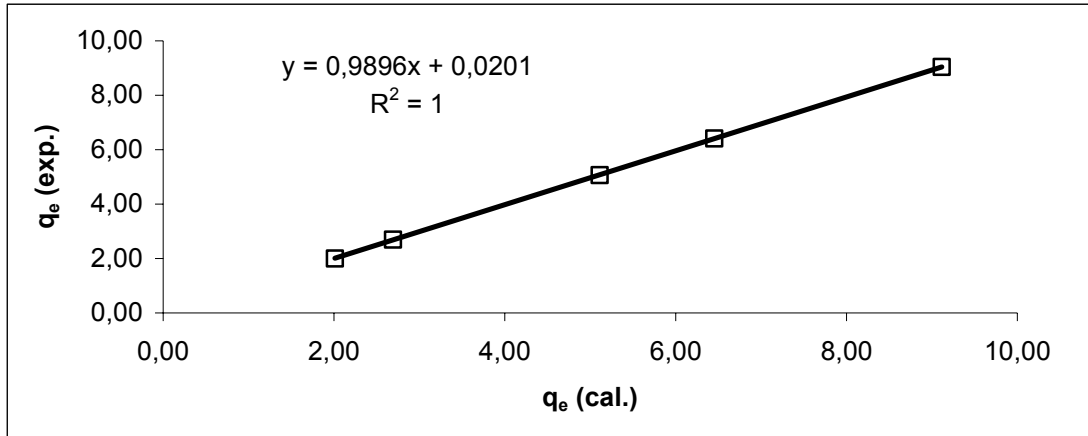
Çizelge 4.7. Yalancı İkinci Dereceden Hız Katsayılarının ($k_{2,ad}$) (g/mg.dakika) Deneysel ve Teorik Değerleri

Başlangıç İlaç Konsantrasyonu(mg/L)	$q_{e(cal.)}$	$q_{e(exp.)}$	$(k_{2,ad})$	R^2
Diklofenak				
10	1,38	1,33	0,1415	0,9976
20	2,73	2,67	0,0882	0,9982
30	4,00	4,00	-5,7963	0,9997
40	6,07	6,04	0,2799	0,9999
50	7,62	7,63	-0,6457	1,0000
Parasetamol				
10	2,01	2,00	0,7660	0,9999
20	2,69	2,70	1,2216	0,9987
30	5,11	5,07	0,1417	0,9996
40	6,45	6,41	0,1043	0,9999
50	9,12	9,04	0,0669	0,9994
İbuprofen				
10	1,55	1,55	5,2560	1,0000
20	3,35	3,34	1,2656	1,0000
30	6,72	6,72	1,8299	1,0000
40	10,01	10,01	1,7207	1,0000
50	13,30	13,30	2,9763	1,0000
Naproksen				
10	1,68	1,57	0,7484	0,9999
20	3,33	3,33	6,3338	1,0000
30	5,24	5,23	1,1167	1,0000
40	6,78	6,78	0,8324	1,0000
50	9,06	9,04	0,4599	0,9997

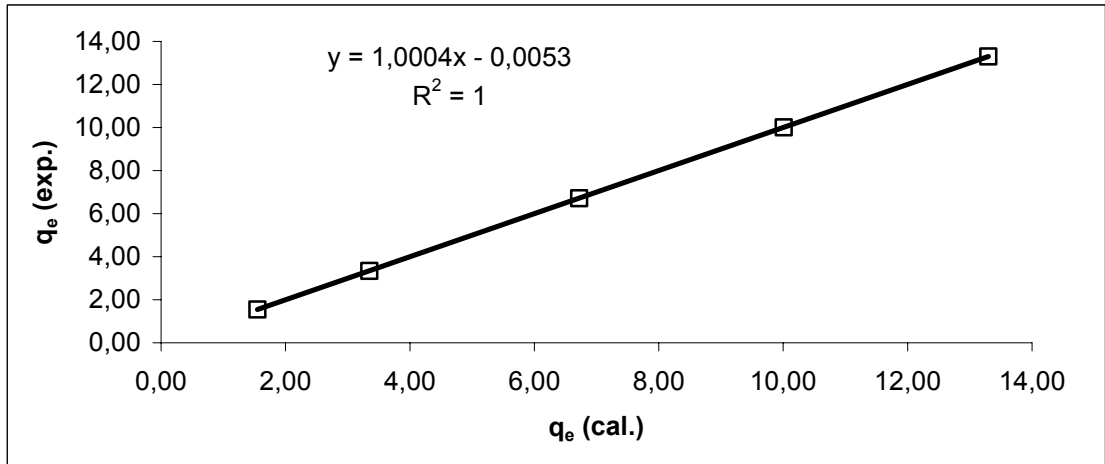
Aktif çamur-diklofenak-parasetamol-ibuprofen ve naproksen sistemleri için yalancı ikinci dereceden hız denkleminin deneysel değerlerinin hesaplanan değerlerine karşı çizilen grafikleri Şekil. 4.42, 4.43, 4.44 ve Şekil 4.45’de verilmiştir.



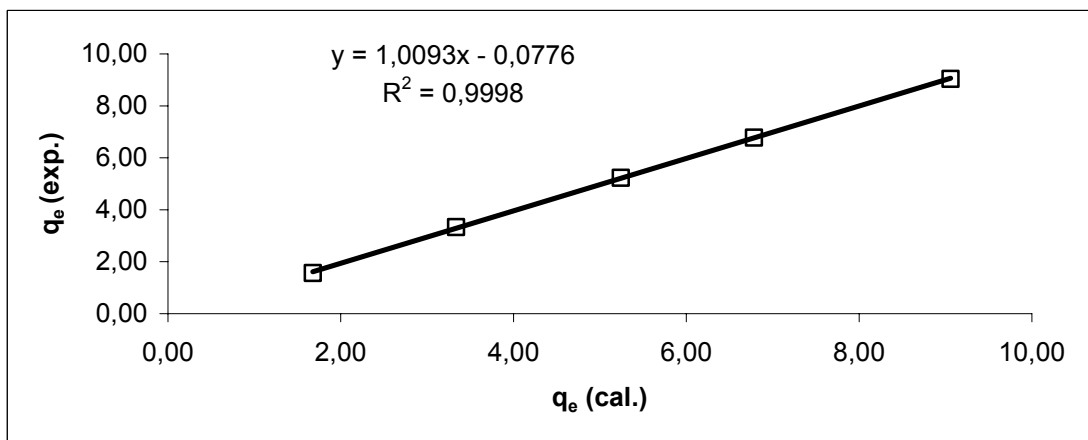
Şekil 4.42. Aktif Çamur-Diklofenak Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.43. Aktif Çamur-Parasetamol Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.44. Aktif Çamur-İbuprofen Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği



Şekil 4.45. Aktif Çamur-Naproksen Sistemleri İçin Yalancı İkinci Dereceden İzoterm Grafiği

Elde edilen bulgulara göre, kinetik modeller arasında bu sisteme en uygun modelin yalancı ikinci dereceden hız modeli olduğu görülmektedir. Bu sonuç korelasyon katsayılarına bakıldığında daha net anlaşılmaktadır. Ayrıca deneysel olarak saptanan ve modelden hesaplanan q_e değerlerinin birbirine oldukça yakın olması adsorpsiyonun bu modele uygunluk sağladığını desteklemektedir.

4.4. Yalancı İzotermiler

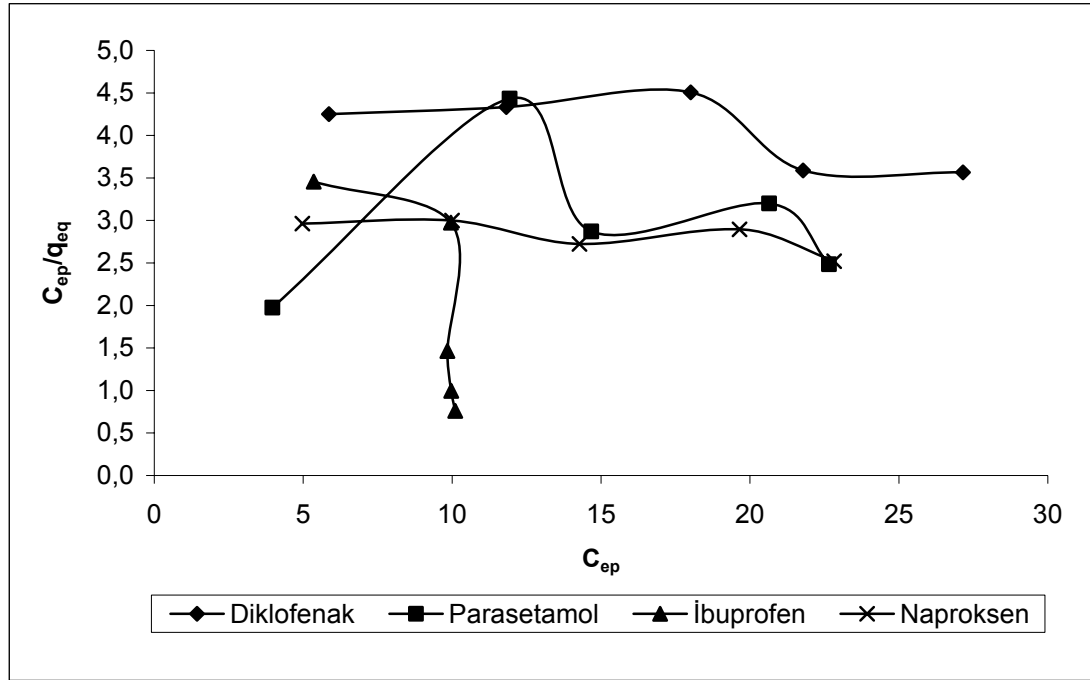
Adsorban kapasitesi, adsorban yüzeyini ve adsorbata olan yatkınlığını (affinite) açıklayan ve denge çalışmaları ile bulunan izoterm katsayılarının yardımı ile ortaya konmaktadır. Bir çok durumda denge kapasitesi bilinmemektedir, diğer taraftan bazı adsorpsiyon sistemlerinde dengeye ulaşmak uzun süreler almaktadır. Ama, yalancı ikinci dereceden hız denklemi sayesinde etkili adsorpsiyon kapasitesi ve başlangıç sorpsiyon hızı rahatlıkla hesaplanabilmektedir. Yalancı ikinci dereceden hız denkleminde elde edilen katsayılar yardımı ile ortaya konulan yalancı izotermiler ile adsorpsiyon kapasitesi hesaplanabilmektedir. Böyle bir durumdan söz etmek için öncelikle adsorpsiyon işleminin yalancı ikinci dereceden hız denklemine uyması gereklidir.

Bu çalışmadaki adsorpsiyon hızı her bir ilaç için ikinci dereceden hız eşitliğine uyduğu için her bir ilaç için yalancı izotermiler hesaplanmış ve gerçek izotermilerle (Şekil 4.46, 4.47) karşılaştırılması aşağıda Çizelge 4.8’de verilmiştir.

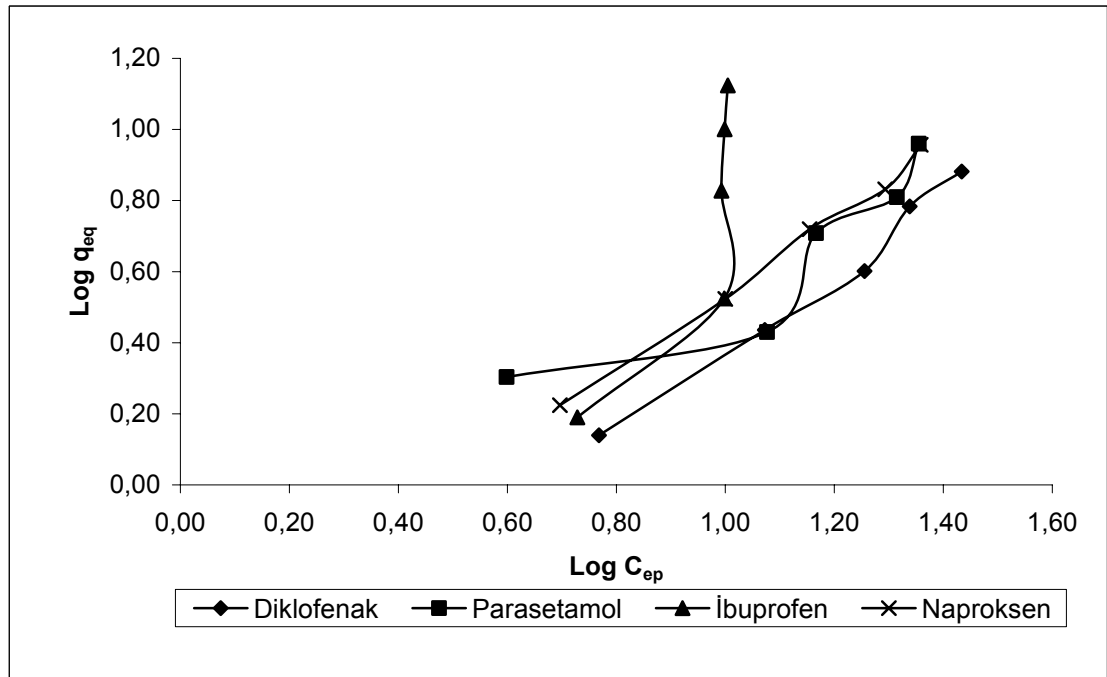
Çizelge 4.8. Yalancı ve Gerçek İzotermilerin Karşılaştırılması

Adsorban (Aktif Çamur)	Langmuir		Freundlich	
	Gerçek	Yalancı	Gerçek	Yalancı
	R^2	R^2	R^2	R^2
Diklofenak	0,71	0,50	0,99	0,98
Parasetamol	0,03	0,02	0,82	0,81
İbuprofen	0,51	0,51	0,66	0,66
Naproksen	0,77	0,56	0,99	0,99

Çizelge 4.8’de görüldüğü gibi Langmuir için gerçek izotermelerin yalancı izotermelere göre daha uygun olduğu bulunmuştur. Freundlich içinse her ikisi de hemen hemen aynı derecede uygunluk göstermektedir.



Şekil 4.46. Yalancı Langmuir İzoterm Grafikleri



Şekil 4.47. Yalancı Freundlich İzoterm Grafikleri

4.5. Adsorpsiyon Termodinamiği

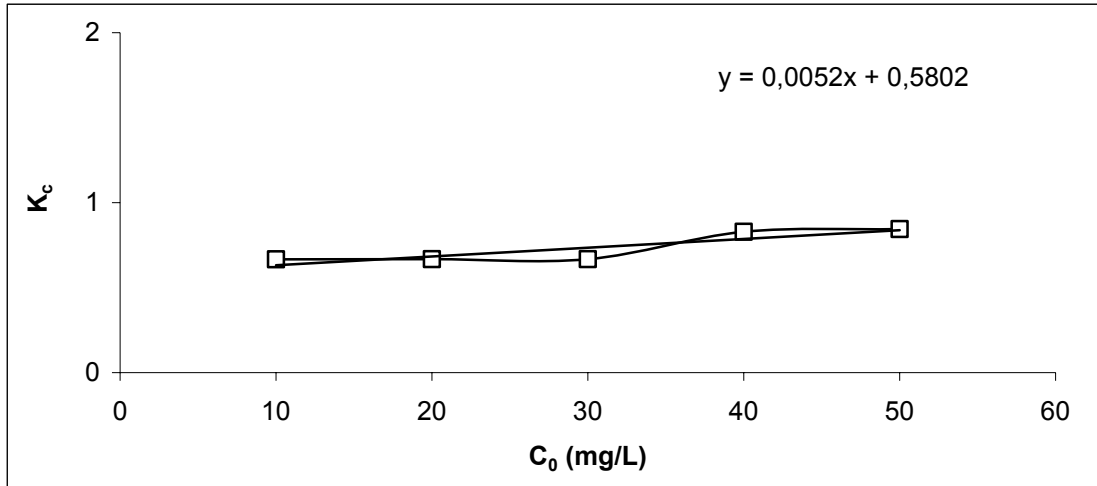
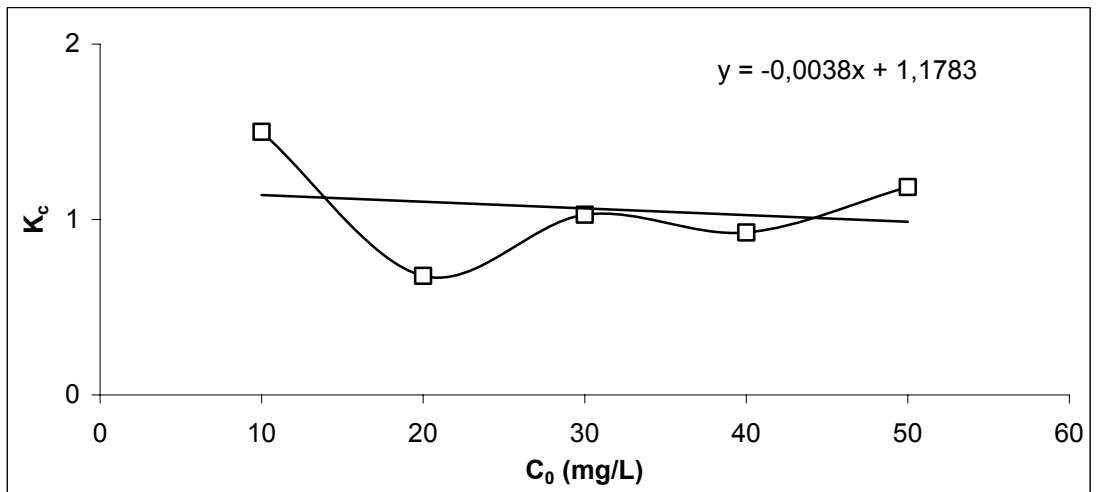
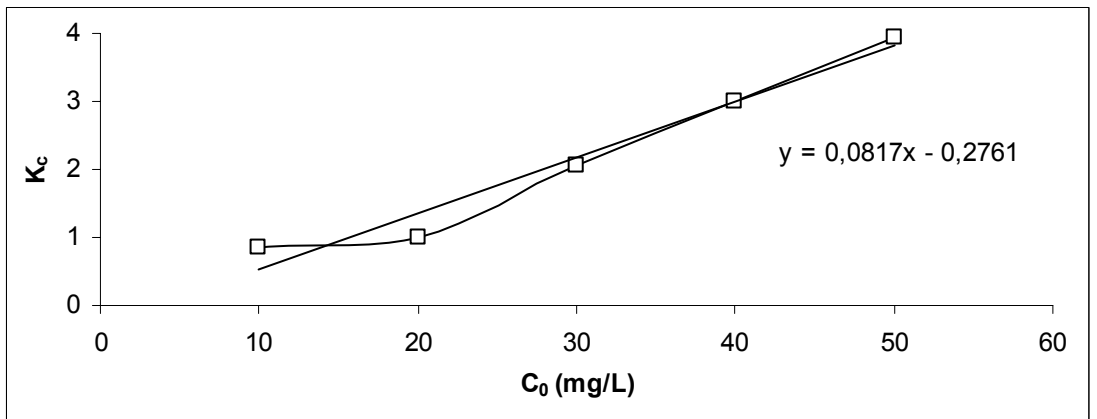
Termodinamiksel yönden adsorpsiyon işlemini incelemek, işlemin uygulanabilirliği açısından önemlidir. İşlemin Gibbs serbest enerjisinin negatif çıkması adsorpsiyonun kendiliğinden meydana gelmesini işaret etmektedir (Aksu, 2002; Ho, 2003).

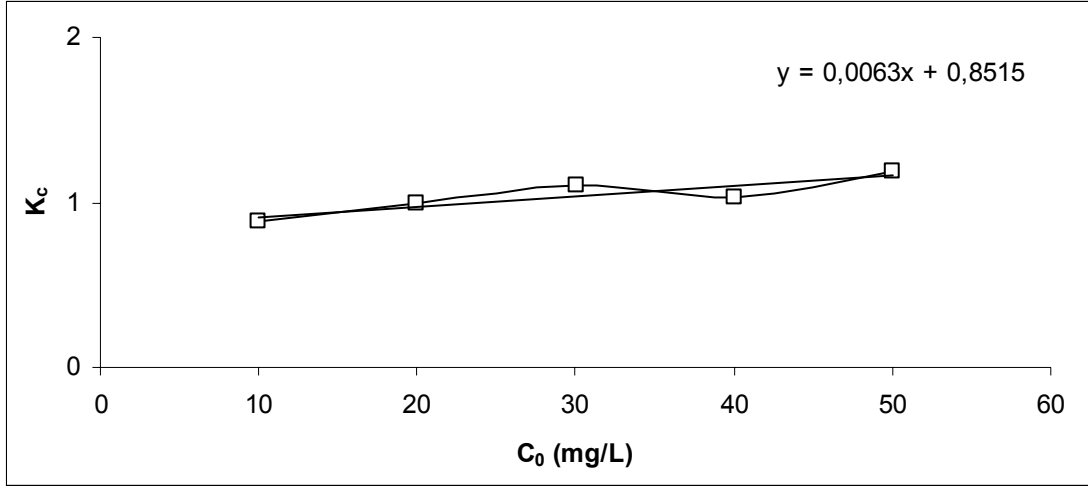
Eşitlik 1.14 yardımıyla elde edilen K_c denge sabiti değerlerinin başlangıç ilaç konsantrasyonlarına karşı grafiğe geçirilmesiyle oluşan doğrunun (Şekil 4.48-51) kesim noktası K_c^0 değerini verecektir. Bulunan bu K_c^0 değeri eşitlik 1.15’de yerine konduğunda Gibbs serbest enerjileri bulunur. Aşağıda Çizelge 4.9’da bu çalışmada elde edilen Gibbs serbest enerjileri verilmiştir.

Çizelge 4.9. Gibbs Serbest Enerjilerinin Karşılaştırılması

Adsorban	Adsorbat	ΔG^0 (kJ/mol)	T (Sıcaklık °K)
Aktif Çamur	Diklofenak	1,35	298
	Parasetamol	-0,41	298
	İbuprofen	3,19	298
	Naproksen	0,40	298

Bu çalışma için bulunan Gibbs serbest enerjileri Çizelge 4.9’da da görüldüğü gibi parasetamol için negatif, diklofenak, naproksen ve ibuprofen için ise pozitif bulunmuştur. Bu durum parasetamolun aktif çamur tarafından adsorplanma işleminin sisteme dışarıdan hiçbir enerji eklemesi olmadan çok yavaş fakat kendiliğinden olduğunu göstermektedir. Diklofenak naproksen ve ibuprofen’in ise aktif çamur tarafından adsorplanma işleminin kendiliğinden olmadığını, adsorpsiyon işlemi için dışarıdan enerjiye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

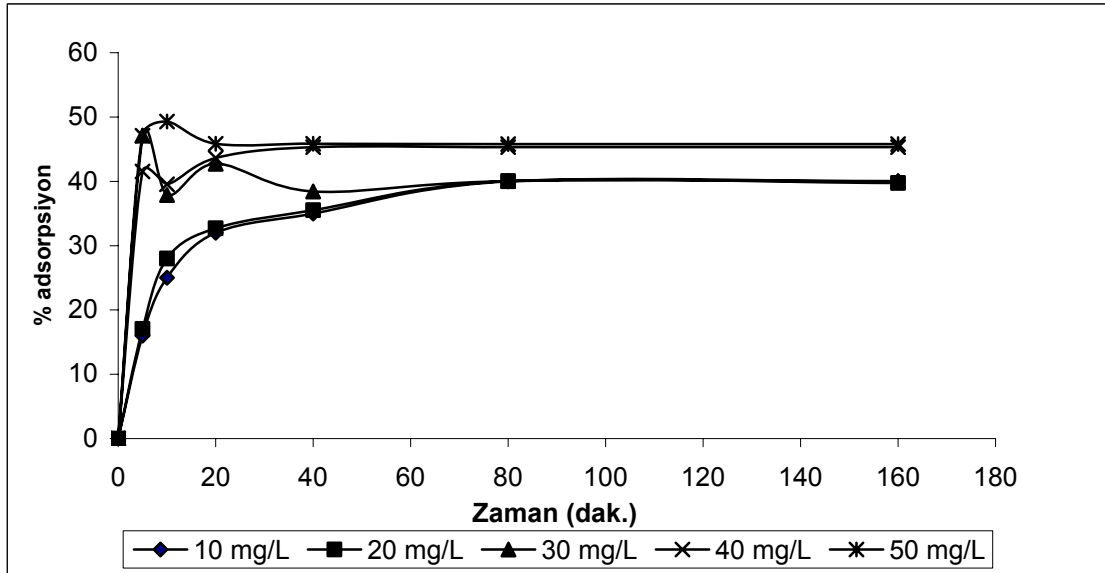
Şekil 4.48. Diklofenak İçin K_c^0 Sabitinin BulunmasıŞekil 4.49. Parasetamol İçin K_c^0 Sabitinin BulunmasıŞekil 4.50. İbuprofen İçin K_c^0 Sabitinin Bulunması



Şekil 4.51. Naproksen İçin K_c^0 Sabitinin Bulunması

4.6. İlaçların Giderim Oranları

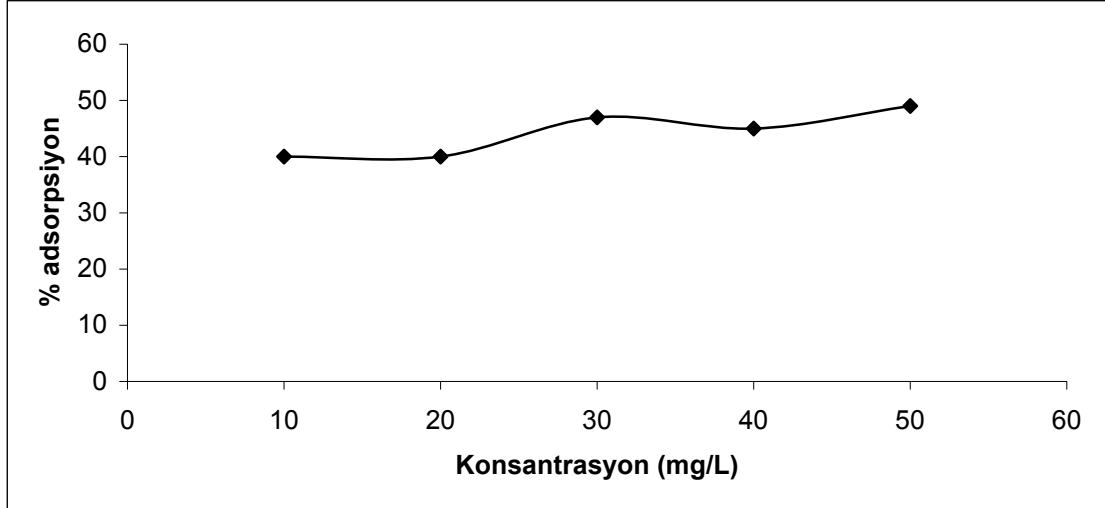
Bu çalışmada kullanılan her bir ilaç için zamana ve konsantrasyonlara bağlı giderim oranları aşağıda Şekil 4.52-59'de verilmiştir.



Şekil 4.52. Diklofenak İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları

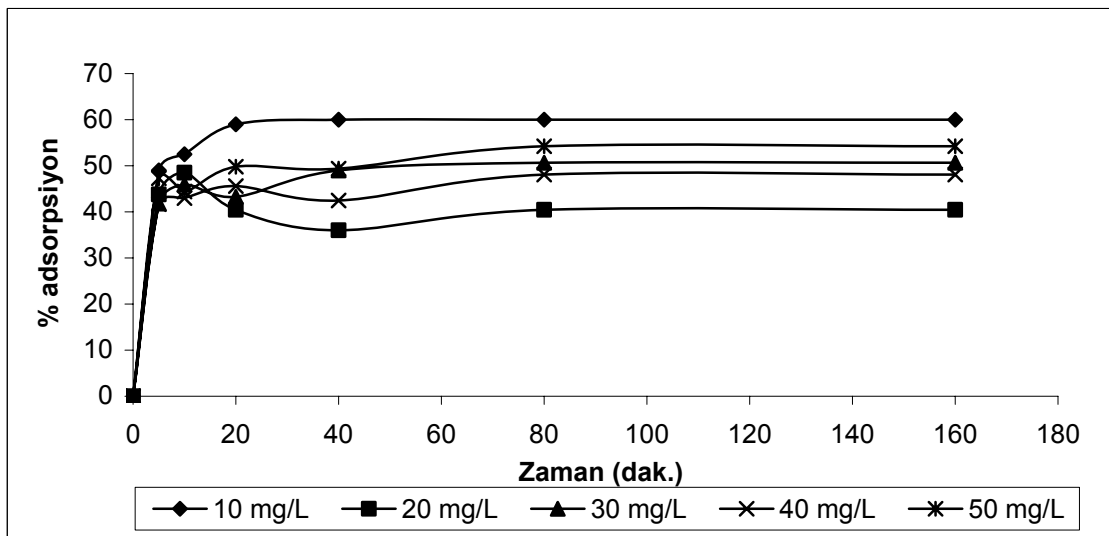
Şekil 4.52'de görüldüğü gibi adsorpsiyonla giderim işleminin diklofenak için ilk 40 dakika içerisinde gerçekleştiği ve 80 dakika içerisinde dengeye ulaşıldığı görülmektedir. Doobs ve ark., (1989) biyolojik atıksu arıtma sistemlerinde organik

maddelerin adsorpsiyonunun oldukça hızlı gerçekleştiğini, adsorpsiyon katsayısı (K_d) değerinin bileşiğin hidrofobik özelliklerine ve katı maddenin adsorpsiyon karakterlerine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

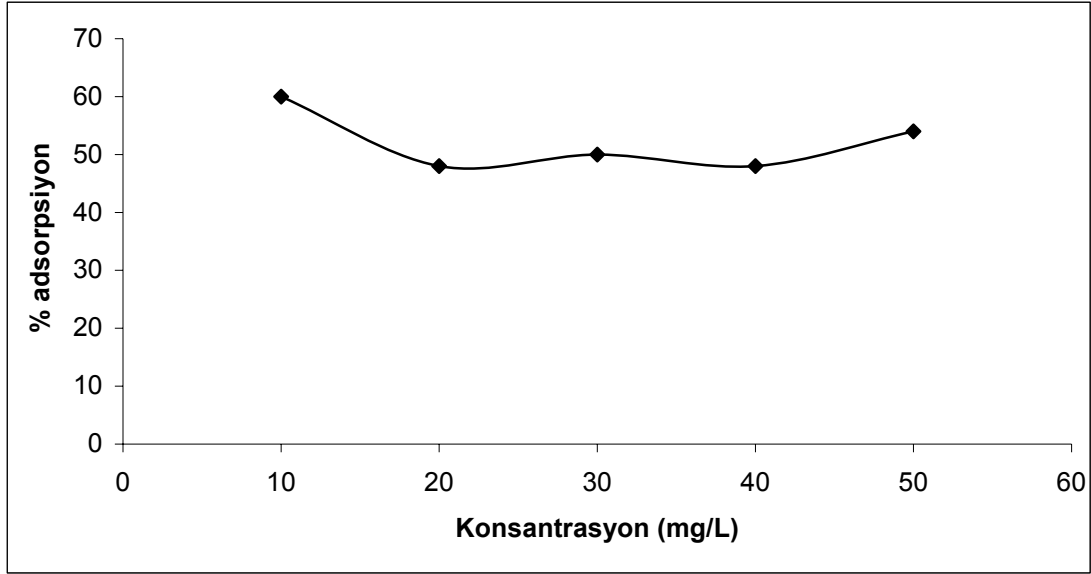


Şekil 4.53. Diklofenak İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları

Şekil 4.53’de görüldüğü gibi kullanılan diklofenak konsantrasyonu arttıkça giderim oranının aynı oranda artmadığı, ilk 30 dakikaya kadar bir artışın olduğu daha sonra ise salınımların olduğu görülmektedir. Genel olarak bu çalışmada kullanılan tüm ilaçlarda giderim işleminin büyük oranda ilk 20-40 dakika içerisinde gerçekleştiği ve 80 dakika içerisinde dengeye ulaşıldığı görülmektedir.



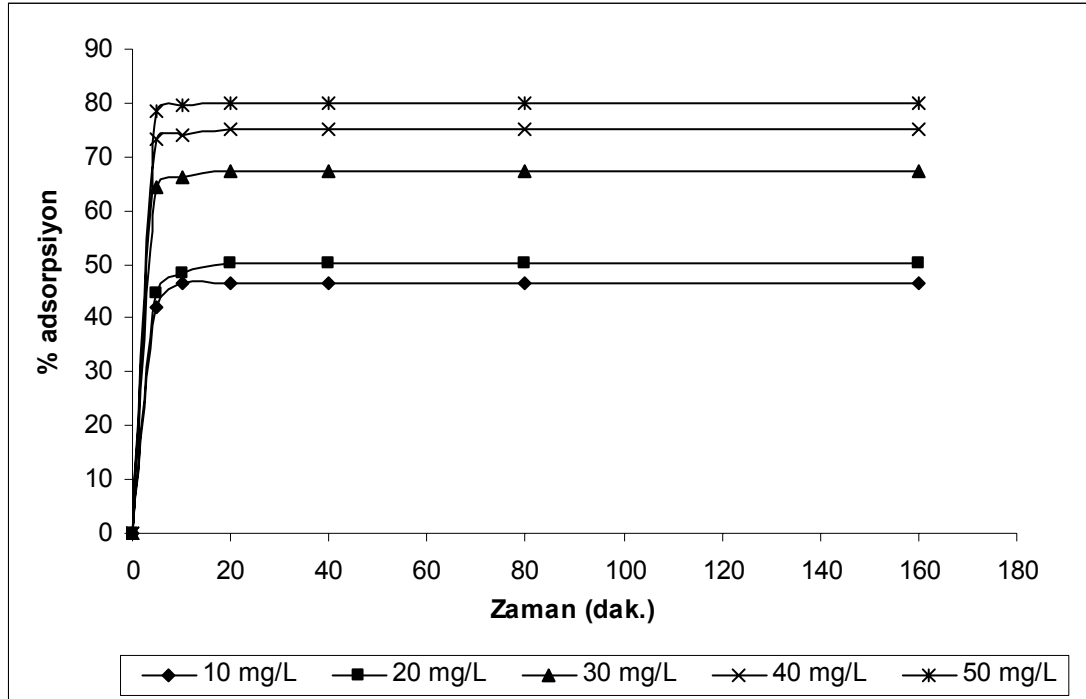
Şekil 4.54. Parasetamol İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları



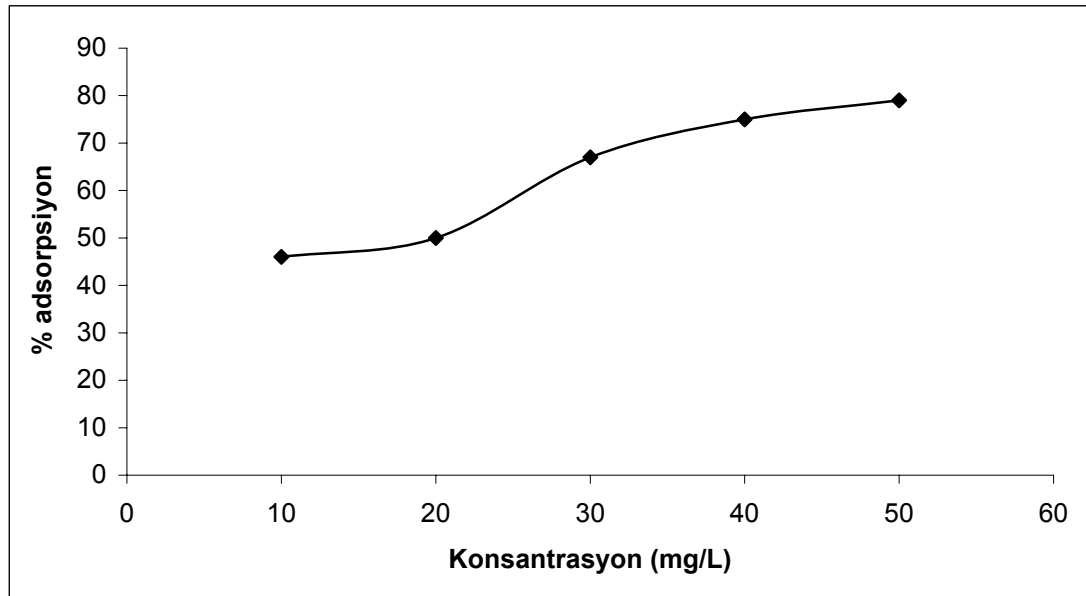
Şekil 4.55. Parasetamol İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları

Möhle ve ark., (1999) tıbbi ilaçların adsorpsiyon ve biyolojik ayrışma ile giderilip giderilemediği üzerinde kesikli reaktörde yaptıkları çalışmada incelenen ilaçların büyük bir çoğunluğunun aktif çamur tarafından adsorpsiyonunun ilk 10-15 dakika içerisinde büyük bir oranda tamamlandığını bildirmişlerdir. Parasetamolün zamana bağlı olarak % 90'ın üzerinde giderildiği çalışmada ilk 15 dakika içerisinde % 40'lara varan giderim oranlarının elde edildiği ve giderim oranının aktif çamur adsorpsiyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir.

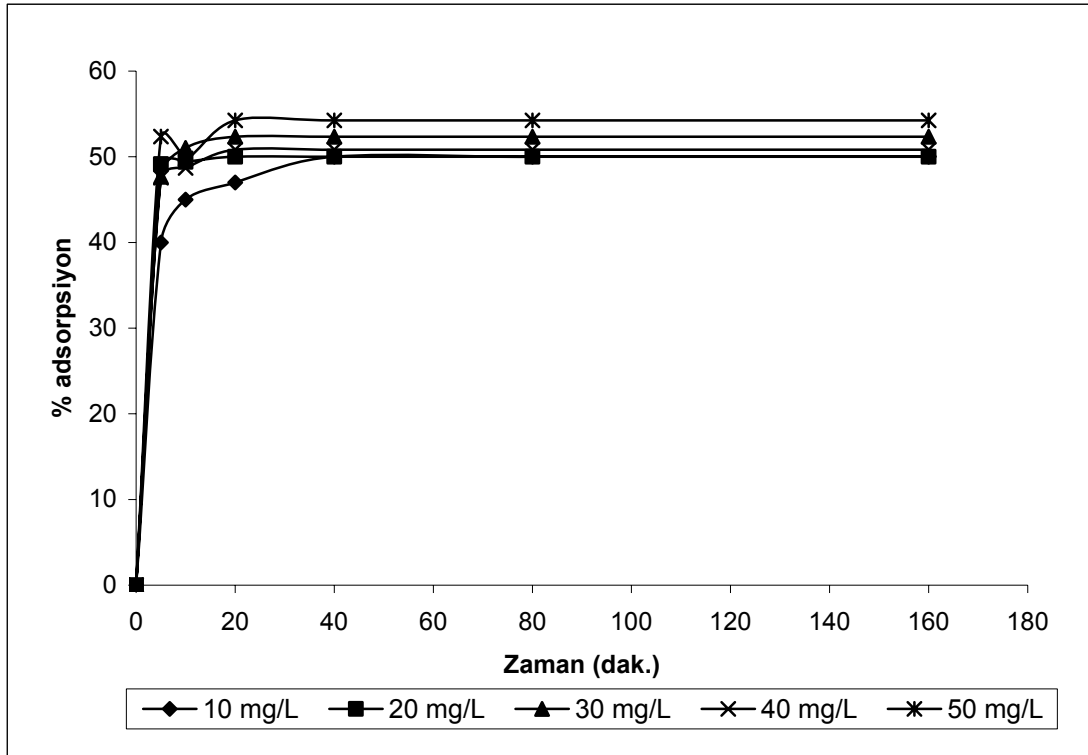
Yapılan bu çalışmada ise konsantrasyona ve zamana bağlı olarak parasetamol gideriminin % 48-60 arasında değişim gösterdiği ve ilk 40 dakika içerisinde adsorpsiyonun büyük oranda tamamlandığı görülmüştür.



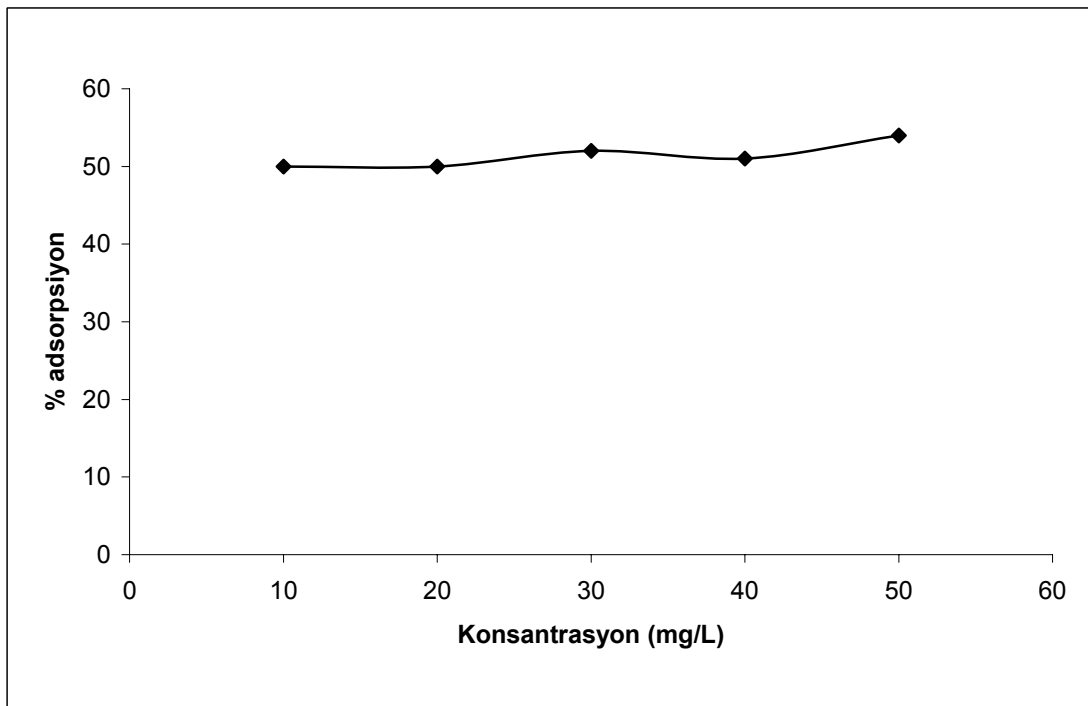
Şekil 4.56. İbuprofen İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları



Şekil 4.57. İbuprofen İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları



Şekil 4.58. Naproksen İçin Zamana Bağlı Giderim Oranları



Şekil 4.59. Naproksen İçin Konsantrasyona Bağlı Giderim Oranları

Kullanılan ilaçların adsorpsiyonla giderim yüzdeleri aşağıda Çizelge 4.10'da verilmiştir.

Çizelge 4.10. Çalışmada Kullanılan İlaçların Adsorpsiyonla Giderim Yüzdeleri

Başlangıç İlaç Konsantrasyonu(mg/L)	Diklofenak %	Parasetamol %	İbuprofen %	Naproksen %
10	40	60	46	50
20	40	48	50	50
30	47	50	67	52
40	45	48	75	51
50	49	54	79	54

Çizelge 4.10'da görüldüğü gibi diklofenak'ın % giderim değerleri % 40-49 arasında değişirken parasetamol, ibuprofen ve naproksenin % giderim değerlerinin sırasıyla % 48-60, 46-79, 50-54 arasında değiştiği bulunmuştur. Çizelge 2.2'de ve aşağıda Çizelge 4.11'de diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen için kullanılan arıtma prosesine göre literatürde bulunan giderim oranları verilmiştir.

Yapılan araştırmalarda Çizelge 4.11'de görüldüğü gibi kullanılan arıtma prosesine göre ilaç giderim oranlarının büyük farklılıklar gösterdiği, kullanılan bu ilaçların ancak Ters ozmoz, Ozonizasyon, Nanofiltrasyon, Ultrafiltrasyon, Aktif Karbon adsorpsiyonu gibi ileri arıtma yöntemleri ile ancak yüksek oranlarda giderilebildiği görülmektedir.

Çizelge 4.11. Çalışmada Kullanılan İlaçlar İçin Literatürde Bulunan Giderim Oranları

İlaç Adı	Aritma Prosesi	% Giderim
Diklofenak	UV Arıtım ¹	71
	Ozonizasyon ^{12a}	90-99
	Membran Biyoreaktörü (MBR) ²	20-40
	Koagülasyon-Flokülasyon ³	50-75
	Flotasyon ³	20-45
	Kolon Testi ⁴	35
	Membran Biyoreaktörü (MBR) ^{5,16}	Giderilemedi
	Aktif Çamur Arıtma Tesisi ^{3,6}	40-65
	Aktif Çamur Arıtma Tesisi ^{10,11,12,13}	3-75
Parasetamol	Ters Ozmoz (RO)-Nanofiltrasyon (NF) ¹⁶	99
	UV Arıtım ¹	100
	Aktif Çamur Arıtma Tesisi ^{8,9,11}	>90
	Membran Biyoreaktörü (MBR) ^{5,16}	99
İbuprofen	Ters Ozmoz (RO)-Nanofiltrasyon (NF) ¹⁶	99
	Aktif Çamur Arıtma Tesisi ^{12,13,14}	75-90->90
	Ozonizasyon ^{12a}	90-99
	Flotasyon ³	10-25
	Aktif Çamur + Desenfeksiyon ¹⁵	91-98
	Membran Biyoreaktörü (MBR) ^{5,16}	99
Naproksen	Ters Ozmoz (RO)-Nanofiltrasyon (NF) ¹⁶	99
	Aktif Çamur Arıtma Tesisi ^{3,11,12,13,14}	50-78
	Flotasyon ³	10-30
	Aktif Çamur + Desenfeksiyon ¹⁵	79-98
	Membran Biyoreaktörü (MBR) ¹⁶	35-41
	Ters Ozmoz (RO)-Nanofiltrasyon (NF) ¹⁶	99

Kaynaklar: ¹Roberts (2005), ²Joss (2005), ³Carballa (2005), ⁴Scheytt (2006), ⁵Kimura (2004), ⁶Clara (2005), ⁷Carballa (2004), ⁸Jones (2007), ⁹Gómez (2007), ¹⁰Wuersch (2005), ¹¹Heberer (2002), ¹²Ternes (1998), ^{12a}Ternes (2002) ¹³Stumpf ve ark., (1999), ¹⁴Quintana ve ark., (2005), ¹⁵Lishman ve ark., (2006), ¹⁶Sang ve ark., (2007).

Aynı ilaç türlerinde giderim oranlarındaki bu değişikliklerin sebebi, o ülkelerde kullanılan arıtma proses ve teknolojilerinin, atıksu karakteristiğinin, ilacın atıksuda bulunan konsantrasyonunun, hidrolik bekletme sürelerinin, iklim ve arıtma tesislerinin performanslarının farklı olması gibi nedenlere bağlanmıştır (Joss ve ark., 2006; Ternes, 1998; Stumpf ve ark., 1999; Carballa ve ark., 2004).

4.7. Adsorpsiyon Katsayıları (K_d) Değerlerinin Hesaplanması

Organik mikrokirleticilerin aktif çamura sorpsiyonu iki ana mekanizmaya bağlıdır bunlar;

Bileşiğin düz ve halkalı grupları ile mikroorganizmaların lipofilik hücre membranı ve çamurların lipit kısmının hidrofobik etkileşimi ile bir kimyasalın pozitif yüklü grupları ve biokütlenin negatif yüklü yüzeyi arasındaki elektrostatik etkileşimlerdir.

Hidrofobik ve pozitif yüklü bileşikler için, aktif çamur ile adsorpsiyonla giderim önemli bir giderim mekanizmasıdır. Adsorpsiyon katsayısı (ayırışma katsayısı) K_d , adsorpsiyon mekanizmasında bir bileşiğin katı-sıvı ayırışma karakteristiklerini ifade etmektedir. Atıksu arıtımı esnasında çamur tarafından adsorplanan bileşiğin konsantrasyonunun, aynı bileşiğin çözelti içerisindeki denge halinde konsantrasyonuna orantılı olduğu varsayılmaktadır. Bu ifade aşağıda verilmiştir.

$$K_d = q_e / C_e \quad \text{Bu eşitlikte;}$$

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

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

K_d : Adsorpsiyon katsayısı (L/g)'ni ifade etmektedir.

Biyolojik arıtma proseslerindeki organik bileşiklerin adsorpsiyonunun oldukça hızlı olduğu bildirilmiştir (Melcer ve ark., 1994). Bir bileşiğin sorpsiyon kabiliyeti sorpsiyon katsayısından (K_d) tahmin edilebilmektedir. K_d değeri bileşiğin hidrofobik özelliğine ve katı maddenin adsorpsiyon karakteristiklerine bağlıdır. Yüksek karbon içerikli ve daha büyük yüzey alanlı katı maddeler daha yüksek K_d değerlerine sahiptir. Birçok atıksu arıtma tesisinde zor parçalanıran organik bileşikler için $K_d \geq 0,5 \text{ m}^3/\text{kgSS}$ ise bileşiklerin aktif çamur tarafından önemli oranda adsorplanabileceği, $K_d \leq 0,1 \text{ m}^3/\text{kgSS}$ ise bileşiklerin gideriminde adsorpsiyon prosesinin ihmal edilebileceği bildirilmiştir (Ternes ve ark., 2004; Clara ve ark., 2005; Poseidon., 2005).

Atıksu arıtma tesislerindeki organik kirleticilerin adsorpsiyon davranışları, kesikli deneylerle elde edilen K_d değerlerinden doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. Birçok tıbbi ilacın düşük K_d değerlerine sahip olduğu, bu durumun birçok ilacın gideriminde adsorpsiyonun ihmal edilebileceğini ve gerçek atıksu

arıtma tesislerinde asıl giderimin biyolojik parçalanma sonucu gerçekleştiği sonucuna ulaşıldığı bildirilmiştir (Ternes ve ark., 2004).

Aktif çamur ile yapılan bu adsorpsiyon çalışmasında her bir ilaç için deneysel olarak elde edilen K_d değerleri aşağıda Çizelge 4.12’de verilmiştir.

Çizelge 4.12. Çalışmada Kullanılan Her Bir İlaç İçin Deneysel Olarak Elde Edilen K_d Değerleri

	Başlangıç Konsantrasyonu (mg/L)	K_d değeri (L/kg)	K_d (ortalama)
Diklofenak	10	222,22	
	20	222,69	
	30	222,53	245,04
	40	276,33	
	50	281,45	
	Başlangıç Konsantrasyonu (mg/L)	K_d değeri (L/kg)	K_d (ortalama)
Parasetamol	10	500	
	20	226	
	30	342	354
	40	309	
	50	395	
	Başlangıç Konsantrasyonu (mg/L)	K_d değeri (L/kg)	K_d (ortalama)
İbuprofen	10	288,79	
	20	334,94	
	30	681,90	725,07
	40	1003,21	
	50	1316,50	
	Başlangıç Konsantrasyonu (mg/L)	K_d değeri (L/kg)	K_d (ortalama)
Naproksen	10	295,60	
	20	333,33	
	30	365,97	346,90
	40	344,52	
	50	395,10	

Çizelge 4.12’de görüldüğü gibi bu çalışmada kullanılan her bir ilaç için deneysel olarak elde edilen ortalama K_d değerlerinin diklofenak için 245,04, parasetamol için 354, ibuprofen için 725,07, naproksen için ise 346,90 olarak elde edildiği görülmektedir. Ternes ve ark., (2004); Clara ve ark., (2005) ve Poseidon (2005) $K_d \geq 500$ L/kgSS ise bileşiklerin aktif çamur tarafından önemli oranda adsorplanabileceğini, $K_d \leq 100$ L/kgSS ise bileşiklerin gideriminde adsorpsiyon prosesinin ihmal edilebileceği bildirilmişlerdir. Bu genel ifade göz önünde bulundurulduğunda ve bu çalışmada her bir ilaç için elde edilen K_d değerlerine göre

ibuprofenin önemli oranda aktif çamur tarafından adsorplanabildiği, parasetamol ve naproksenin de çok önemli oranda olmasa da adsorplanabildiği, diklofenak'ın ise aktif çamur tarafından adsorpsiyonunun önemsiz olmadığı ancak az oranda adsorplanabildiği sonucuna ulaşılmıştır. Kesikli sistemde gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışması ile her bir ilaç için adsorpsiyonla elde edilen giderim verimleri Çizelge 4.10'da verilmiştir. Yani her bir ilaç için elde edilen K_d değeri artıkcça adsorpsiyonla giderim verimi de artmaktadır.

Bu çalışma için aktif çamur adsorpsiyonu ile giderim verimleri ve K_d değerleri karşılaştırıldığında İbuprofen>Parasetamol>Naproksen>Diklofenak olduğu yani ibuprofenin elde edilen yüksek K_d değerinden dolayı aktif çamur tarafından en iyi adsorplandığı, diklofenakın ise en az oranda adsorplandığı tespit edilmiştir. Bu durum Çizelge 4.11'de literatürde bu çalışmada kullanılan ilaçlar için elde edilen giderim oranları ile uyum sağlamaktadır.

4.8. Oktanol/Su Ayırıştırma Katsayı (K_{ow}) Değerlerinin Hesaplanması

Son yıllarda oktanol/su ayırıştırma katsayısı olarak adlandırılan K_{ow} , organik kimyasalların çevresel ortamlardaki akıbetleri konusunda yapılan çalışmalarda anahtar parametre haline gelmiştir. Bir maddenin katı maddeye adsorplanma derecesini (kabiliyetini) tahmin etmek için, oktanol/su ayırıştırma katsayısı K_{ow} değerleri belirlenmektedir. K_{ow} değeri bir maddenin iki fazındaki (n-oktanol ve su fazı) ayrışma katsayısını (K_d) karakterize etmektedir. Lipofilik maddelerin, sedimentlere, aktif çamura ve özellikle organizmaların yağ dokularına hangi oranlarda adsorplanabileceği hakkında tahminde bulunmayı sağlamaktadır. Bu deneylerde oktanol kullanılmasının asıl sebebi, oktanolun hem hidrofobik hem de hidrofilik (amfifilik) özellikte olmasıdır. Oktanol/su ayırıştırma katsayısı aşağıdaki eşitlikten hesaplanmaktadır.

$$K_{ow} = C_o / C_w \quad \text{Bu eşitlikte;}$$

C_o : Oktanol fazındaki bileşiğin konsantrasyonu (mg/L)

C_w : Bileşiğin su fazındaki konsantrasyonu (mg/L)

K_{ow} : Oktanol/su ayrışma katsayısı'nı ifade etmektedir.

K_{ow} değeri çoğu zaman ondalık logaritma $\log K_{ow}$ olarak da belirtilmektedir. K_d değerine benzer olarak bileşiklerin yüksek K_{ow} değerleri, bu bileşiklerin aktif çamur tarafından iyi adsorplanabildiğini, düşük K_{ow} değerlerinin ise bu bileşiklerin genellikle su fazında kaldıklarını ve iyi adsorplanamadıklarını göstermektedir.

Genel bir ifade olarak bir kimyasal ne kadar fazla hidrofobik olursa aktif çamur tarafından adsorpsiyonu o oranda fazla, ne kadar hidrofilik olursa aktif çamur tarafından adsorpsiyonu o oranda az olmaktadır. Sorpsiyonun etkinliğini belirleyebilmek için aşağıdaki genel ifadeler, kullanılabilmektedir (Jones ve ark., 2005; Roger., 1996)

$\log K_{ow} < 2,5$ düşük adsorpsiyon potansiyelini

$\log K_{ow} > 2,5$ ancak $< 4,0$ orta adsorpsiyon potansiyelini

$\log K_{ow} > 4,0$ yüksek adsorpsiyon potansiyelini göstermektedir

Geleneksel atıksu arıtma tesisleri işletim şartlarında, oktanol/su ayrıştırma katsayısı $K_{ow} > 100$ olan bileşiklerin kayda değer bir oranda atıksu arıtma tesislerinde adsorpsiyonla giderilebildiği bildirilmiştir (Sedlak ve ark., 2000). Ancak steroid hormonlarında olduğu gibi bazı ilaçlar istisnai olup, bunların K_{ow} değerleri 10.000 olmasına rağmen giderimlerinin son derece az olduğu ve az ilaç türünün bu kriteri sağladığı bildirilmiştir.

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

Bazı araştırmacılar tarafından geliştirilen böyle eşitlikler aşağıda Çizelge 4.13'de verilmiştir.

Çizelge 4.13. Literatürde Bulunan ve Bazı Araştırmacılar Tarafından Geliştirilen K_d ile K_{ow} Arasındaki Eşitlikler

Eşitlik	Referans
$\log K_d = 0,58 \log K_{ow} + 1,14$	Dobbs ve ark., 1989
$K_d = 0,39 + 0,67 K_{ow}$	Matter-Müller ve ark., 1980
$K_d = 0,33453 * K_{ow}$	Karickhoff. 1984
$K_d = 0,1435 * K_{ow}$	Lauridsen ve ark., 2000

Aktif çamur ile yapılan bu adsorpsiyon çalışmasında her bir ilaç için deneysel olarak elde edilen K_d değerleri yukarıda Çizelge 4.13’de verilen eşitliklere yerleştirilerek elde edilen K_{ow} ve $\log K_{ow}$ değerleri aşağıda Çizelge 4.14’de verilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kullanılan diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen için çeşitli araştırmacılar tarafından bulunan $\log K_{ow}$ literatür değerleri aşağıda Çizelge 4.15’de verilmiştir.

Çizelge 4.14. K_{ow} ve $\log K_{ow}$ Değerleri

Log K _d =0,58 Log K _{ow} +1,14			K _d =0,39+0,67 K _{ow}		K _d =0,33453* K _{ow}		K _d =0,1435* K _{ow}	
Diklofenak	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}
	121	2,08	332	2,52	666	2,82	1.549	3,19
	121	2,08	332	2,52	666	2,82	1.552	3,19
	121	2,08	332	2,52	666	2,82	1.551	3,19
	175	2,24	412	2,61	826	2,92	1.926	3,28
	181	2,26	419	2,62	841	2,92	1.961	3,29
Ortalama	144	2,15	365	2,56	733	2,86	1.708	3,23
Parasetamol	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}
	487	2,69	746	2,87	1.495	3,17	3.484	3,54
	124	2,09	337	2,53	677	2,83	1.578	3,20
	254	2,40	510	2,71	1.023	3,01	2.386	3,38
	212	2,33	460	2,66	923	2,96	2.151	3,33
	325	2,51	589	2,77	1.181	3,07	2.753	3,44
Ortalama	280	2,40	529	2,71	1.060	3,01	2.470	3,38
İbuprofen	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}
	189	2,28	430	2,63	863	2,94	2.012	3,30
	244	2,39	499	2,70	1.001	3,00	2.334	3,37
	832	2,92	1.017	3,01	2.038	3,31	4.752	3,68
	1.619	3,21	1.497	3,18	2.999	3,48	6.991	3,84
	2.587	3,41	1.964	3,29	3.935	3,59	9.174	3,96
Ortalama	1.094	2,84	1.082	2,96	2.167	3,26	5.053	3,63
Naproksen	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}	K _{ow}	Log K _{ow}
	197	2,29	441	2,64	884	2,95	2.060	3,31
	242	2,38	497	2,70	996	3,00	2.323	3,37
	285	2,45	546	2,74	1.094	3,04	2.550	3,41
	256	2,41	514	2,71	1.030	3,01	2.401	3,38
	325	2,51	589	2,77	1.181	3,07	2.753	3,44
Ortalama	261	2,41	517	2,71	1.037	3,01	2.417	3,38

Yukarıda Çizelge 4.13’ de verilen eşitliklerden yararlanılarak Çizelge 4.14’de elde edilen Log K_{ow} değerlerine bakıldığında bu çalışmada kullanılan diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksenin ortalama Log K_{ow} değerlerinin sırasıyla diklofenak için 2,15-3,23, parasetamol için 2,40-3,38, ibuprofen için 2,84-3,63, naproksen için ise 2,41-3,38 arasında değişim gösterdiği görülmektedir. Bu değerlere göre bu çalışmada kullanılan ilaçların düşük ve orta adsorpsiyon potansiyeline sahip oldukları belirlenmiştir.

Literatür değerleri kıyaslandığında elde edilen bu değerlerin diklofenak, ibuprofen ve naproksen için bazı araştırmacılar tarafından bulunan değerlere ve değer aralıklarına yakın olduğu, ancak parasetamol için elde edilen değerlerin literatüre uyum sağlamadığı görülmüştür. Ancak literatür incelendiğinde parasetamolle ilgili bu konuda yapılan çalışmaların son derece az olduğu ve elde edilen sonuçların da birbirinden oldukça farklı olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.15. Literatürde Bazı Araştırmacılar Tarafından Bulunan Log K_{ow} Değerleri

İlaç Adı	Log K _{ow} Değeri	Referanslar
Diklofenak	4,5 4,8 4,51 0,70 4,02 1,90 2,15-3,23*	Liebig M., (2004) Syracuse Research Corporation (2004) Hansch ve ark., (1995), Khan ve Ongerth (2004) Avdeef ve ark., (1998) Jones ve ark., (2002) Syracuse Science Center (2002) Schettt ve ark., (2005)
Parasetamol	0,46 0,27 2,40-3,38*	Khan ve Ongerth (2004) Mons ve ark., (2000)
İbuprofen	3,5-4,5 3,97 2,48 2,84-3,63*	Liebig M., (2004) Syracuse Research Corporation (2004) Kummerer (2000) Jones ve ark., (2002) Hansch ve ark., (1995) Khan ve Ongerth (2004) Avdeef ve ark., (1998) Schettt ve ark., (2005)
Naproksen	3,2 3,18 2,41-3,38*	Syracuse Research Corporation (2004) Jones ve ark., (2002) Hansch ve ark., (1995), Khan ve Ongerth (2004)

* Bu Çalışmada Bulunan Değerler

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Literatürde evsel atıksu, yüzeysel ve yeraltı sularında en çok karşılaşılan ve hemen hemen her ülkede en fazla tüketilen ağrı kesicilerden diklofenak, parasetamol, ibuprofen ve naproksen'in laboratuvar ortamında canlı aktif çamur biyokütlesi tarafından adsorplanabilme özelliğinin ortaya konmaya çalışıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1. Aktif Çamur-Diklofenak-İbuprofen ve Naproksen sistemi Langmuir İzoterm Modeline uyum sağlamamıştır. Langmuir İzoterm sabitleri için negatif değerler adsorpsiyon prosesinin açıklanmasında Langmuir izoterm modelinin yetersizliğini göstermektedir.
2. Adsorpsiyonla giderim işleminin adsorpsiyonun ilaçlarda ilk 20-40 dakika içerisinde gerçekleştiği ve 80 dakika içerisinde dengeye ulaşıldığı görülmüştür.
3. Diklofenak'ın % giderim değerleri % 40-49 arasında değişirken parasetamol, ibuprofen ve naproksenin % giderim değerlerinin sırasıyla % 48-60, 46-79, 50-54 arasında değiştiği bulunmuştur.
4. Canlı Aktif Çamurda kullanılan tüm ilaçların Freundlich İzotermine olan uygunluğu Langmuir izotermine göre daha iyidir. Aktif Çamur-Parasetamol sistemi için n değerinin birden büyük olduğu görülmüştür. Bu durum Parasetamol ilacının Aktif Çamur tarafından diğer ilaç türlerine göre daha iyi adsorplanabildiğini göstermektedir. ($R=0,82$, $K_f=0,56$, $n=1,24$)
5. Diklofenak, Parasetamol, İbuprofen ve Naproksen ilaç maddelerinin aktif çamur tarafından adsorpsiyonunun hızları yalancı ikinci dereceden hız denkleminde uymaktadır.
6. Yalancı ikinci dereceden hız denkleminde ve katsayılarından yola çıkarak hesaplanan yalancı izoterm ile gerçek izoterm karşılaştırıldığında, aktif çamur ile her bir ilaç türü için en uygun izoterm gerçek izoterm olduğu görülmüştür.
7. Her bir sistem termodinamik açıdan incelenmiş, aktif çamurun Diklofenak, Parasetamol, İbuprofen ve Naproksen ilaç maddelerini adsorplamalarında Gibbs serbest enerjileri Parasetamol için negatif, Diklofenak, İbuprofen ve Naproksen için ise pozitif değerde oldukları bulunmuştur. Bu durum Parasetamolün aktif çamur

tarafından adsorplanma işleminin kendiliğinden gerçekleşebildiği, Diklofenak, İbuprofen ve Naproksen'in adsorplanma işleminin ise kendiliğinden olmadığını adsorpsiyon işlemi için dışarıdan enerjiye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

8. Bu çalışma için aktif çamur adsorpsiyonu ile giderim verimleri ve K_d değerleri karşılaştırıldığında İbuprofen>Parasetamol>Naproksen>Diklofenak olduğu yani ibuprofenin elde edilen yüksek K_d değerinden dolayı aktif çamur tarafından en iyi adsorplandığı, diklofenakın ise en az oranda adsorplandığı tespit edilmiştir.

9. Kesikli sistemde gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışması ile her bir ilaç için elde edilen K_d değeri arttıkça adsorpsiyonla giderim veriminin de arttığı görülmüştür.

10. Bu çalışmada kullanılan Diklofenak, Parasetamol, İbuprofen ve Naproksenin ortalama Log K_{ow} değerlerinin sırasıyla diklofenak için 2,15-3,23, parasetamol için 2,40-3,38, ibuprofen için 2,84-3,63, naproksen için ise 2,41-3,38 arasında değişim gösterdiği bulunmuştur. Bu değerlere göre bu çalışmada kullanılan ilaçların düşük ve orta adsorpsiyon potansiyeline sahip oldukları belirlenmiştir.

11. Bu çalışma sonucunda tıbbi ilaçların belirli oranlarda aktif çamur tarafından adsorplandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle atıksu arıtma tesislerinden çıkan suların ve arıtma çamurlarının gerekli analizlerle tespitleri yapılmadan tarım amaçlı kullanımından kaçınılmalıdır.

12. AB'ye katılım sürecinde olan Türkiye'de 2101 Belediyeden yaklaşık 170 tanesinde atıksu arıtma tesisi mevcut olup nüfuslarına bağlı olarak en geç 2017 yılına kadar tüm belediyelerin kanunen atıksu arıtma tesislerini yapma ve işletme zorunluluğu bulunmaktadır. Bu nedenle yapılacak arıtma tesislerinde mikrokirleticilerle ilgili bu hususların da göz önünde bulundurularak uygun ve modifiye edilebilir arıtma sistemlerinin ve teknolojilerinin seçilmesi büyük önem arz etmektedir.

13. Atıksu deşarjlarının yapıldığı alıcı ortamların içme suyu kaynağı olarak kullanıldığı ve özellikle ileri arıtma teknolojilerinin kullanılmadığı yerlerde tıbbi ilaç kalıntılarının bulunması alıcı ortamlardaki canlı hayatı ve insan sağlığı için potansiyel risk oluşturmaktadır.

Bu çalışma sonucunda, aşağıdaki önerilerin geliştirilmesi durumunda daha gelişmiş sonuçlar elde edileceği düşünülmektedir:

- Farklı pH, sıcaklık ve karıştırma hızı etkilerinin incelenmesi.
- Aktif çamur biyokütlesinin farklı konsantrasyonlarının etkilerinin incelenmesi.
- Farklı çamur yaşının incelenmesi.
- Canlı aktif çamur biyokütlesinin ayrıntılı olarak yapısının incelenmesi ve farklı mikroorganizma çeşitlerinin adsorpsiyona etkisinin incelenmesi.
- Kanalizasyon atıksularında bulunabilecek ilaç gruplarının çeşitliliği göz önünde bulundurularak daha çok ilaç çeşidiyle adsorpsiyon çalışmalarının yapılması.

KAYNAKLAR

- AKSU, Z., 2002. Determination Of The Equilibrium, Kinetic And Thermodynamic Parameters Of The Batch Biosorption Of Nickel (II) Ions Onto *Chlorella vulgaris*. Process Biochemistry, 38:89-99.
- AKSU, Z., YENER, J., 2001. A Comparative Adsorption/Biosorption Study Of Mono-Chlorinated Phenols Onto Various Sorbents. Waste Management, 21: 695-702.
- AKSU, Z., ÇALIK, A., DURSUN, A. Y., DEMIRCAN, Z., 1999. Biosorption Of Iron (III)-Cyanide Complex Anions To *Rhizopus arrhizus*: Application Of Adsorption Isotherms. Process Biochem., 34:483-491.
- AERESOL & PARTICULATE RESEARCH LAB. 2006. Adsorption. Reading: Chap12. www.ees.ufl.edu/homepp/cywu/ENV4121/adsorption.ppt
- ANDREOZZI, R., PAXEUS, N., CAMPANELLA, L., LYBERATOS, G., GARRIC, J., BATTILOTTI, M., 2003. Ecotoxicological Assessment And Removal Technologies For Pharmaceuticals In Wastewater. <http://cds.unina.it/rmarotta/>.
- AVDEEF, A., BOX, K.J., COMER, J.E.A., HIBBERT, C., TAM, K.Y., 1998. Determination Of Liposomal Membrane–Water Partitioning Coefficients Of Ionizable Drugs. Pharm. Res. 15 (2), 209– 215.
- BASIBUYUK, M. and FORSTER, C. F, 2003. An Examination Of Adsorption Characteristics Of A Basic Dye (Maxilon Red BL-N) On To Live Activated Sludge System. Process Biochem., 38:1311-1316.
- BASTIAN, A., SCHIRMER, G., LONDONG, J., 2002. Zukunftsfähiges Abwassermanagement, Workshop In Der Lamberts-mühle. KA-Wasserwirtschaft Abwasser Abfall 49 (10), 1339–1342
- BAYAT, B., 2002. Comparative Study Of Adsorption Properties Of Turkish Fly Ashes: The Case Of Nickel (II), Copper (II) And Zinc (II). Journal Of Hazardous Materials, 95(3): 251-273.
- BERTHOUEX, P. M., BROWN, L.C., 2002. Statistics For Environmental Engineers. Lewis Pub., CRC Press, USA, e-book.

- BEAUSSE, J., 2004. Selected Drugs In Solid Matrices: A Review Of Environmental Occurrence, Determination And Properties Of Principal Substances. HORIZONTAL-DS-26 Pharmaceuticals.
- BENDZ, D., PAXEUS, N.A., GINN, T.R., LOGE, F.J., 2005. Occurrence and Fate of Pharmaceutically Active Compounds In The Environment, A Case Study: Höje River In Sweden. *J. Hazard. Mater.* 122: 195-204.
- BIOCHEMIE GMBH, KUNDL., 1999. Sicherheitsdatenblatt Diclofenac-Natrium, 1999
- BOYD, G.R., REEMTSMA, H., GRIMM, D.A., MITRA, S., 2003. Pharmaceuticals And Personal Care Products (PPCPs) In Surface And Treated Waters Of Louisiana, USA And Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.* 311: 135-149.
- BUCCI, R., A. D. MAGRI, A. L. MAGRI, 1998. Determination Of Diclofenac Salts In Pharmaceutical Formulations. *Fresenius Journal Of Analytical Chemistry* Volume 362, Numbers 7-8 December, 1998
- BUSER, H.R., POIGER, T., MULLER, M.D., 1998. Occurrence And Fate Of The Pharmaceutical Drug Diclofenac In Surface Waters: Rapid Photodegradation In A Lake. *Environ. Sci. Technol.* 32 (22), 3449–3456.
- CALAMARI, D., ZUCCATO, E., CASTIGLIONI, S., BAGNATI, R., FANELLI, R., 2003. Strategic Survey Of Therapeutic Drugs In The Rivers Po And Lambro In Northern Italy. *Environ. Sci. Technol.* 37 (7), 1241–1248.
- CARBALLA, M., OMIL, F., LEMA, J.M., LLOMPART, M., GARCIA-JARES, C., RODRIGUEZ, I., GOMEZ, M., TERNES, T., 2004. Behavior Of Pharmaceuticals, Cosmetics And Hormones In A Sewage Treatment Plant. *Water Res.* 38 (12), 2918–2926.
- CARBALLA, M., OMIL, F., LEMA, J.M., 2005. Removal of Cosmetic Ingredients and Pharmaceuticals In Sewage Primary Treatment. *Water Research* 39: 4790-4796.
- CHU, H. C. and CHEN, K. M., 2002. Reuse of Activated Sludge Biomass: I. Removal Of Basic Dyes From Wastewater By Biomass. *Process Bio.* 37:595-600.

- CHIOU, M.-S., LI, H.-Y., 2002. Equilibrium And Kinetic Modeling Of Adsorption Of Reactive Dye On Cros Linked Chitosan Beads. *Chemosphere*, 50: 1095-1105.
- CLARA, M., STRENN, B., GANS, O., MARTINEZ, E., KREUZINGER, N., KROISS, H., 2005. Removal Of Selected Pharmaceuticals, Fragrances And Endocrine Disrupting Compounds In A Membrane Bioreactor And Conventional Wastewater Treatment Plants. *Water Research* 39: 4797-4807.
- CLARA, M., STRENN, B., GAMS, B., KREUAINGER, N., 2003. The Elimination Of Selected Pharmaceuticals In Wastewater Treatment – Lab Scale Experiments With Different Sludge Retention Times. Presented At The 7th International Conference On Modeling, Monitoring And Prediction Of Water Pollution, Cadiz Spain, June 2003.
- CLARA, M., STRENN, B., KREUZINGER, N., 2004. Carbamazepine As A Possible Anthropogenic Marker In The Aquatic Environment: Investigations On The Behaviour Of Carbamazepine In Wastewater Treatment And During Groundwater Infiltration. *Water Res.* 38 (4), 947–954.
- CONNELL D.W., 1997. Basic Concepts Of Environmental Chemistry. Crc Press Llc, Isbn 0-87371-998-0, 506 pp.
- CROOK J., ENGELBRECHT R.S., BENJAMIN M.M., BULL R.J., FOWLER B.A., GRIFFIN H., HAAS C.L., ROSE J.B., TRUSSELL R.R. 1998. In Potable Reuse, The Viability Of Augmenting Drinking Water Supplies With Reclaimed Water. Editor: Dobbs D.A., National Academic Press, Washington DC,
- DAKIKY, M., KHAMIS, M., MANASSRA, A., MER'EB, M., 2002. Selective Adsorption Of Chromium (VI) In Industrial Wastewater Using Low-Cost Abundantly Available Adsorbents. *Advances In Environ. Res.*, 6:533-540.
- DAUGHTON, C.G., TERNES, T.A., 1999. Pharmaceuticals And Personal Care Products In The Environment: Agents Of Subtle Change. *Environ. Health Perspect.* 107 (Suppl. 6), 907–938.
- DAUGHTON, C.G., JONES-LEPP, T. (EDS.), 2001. Pharmaceuticals And Personal Care Products In The Environment: Scientific And Regulatory Issues, Symposium Series 791; American Chemical Society: Washington, D.C.

- DIMITROVSKA ANETA, SUZANA TRAJKOVIC-JOLEVSKA, AMALIJA NANCIOVSKA AND MIROSLAVA ILIEVSKA, 1995. Determination Of Propyphenazone, Paracetamol, Caffeine And Codeine Phosphate With Thin Layer Chromatography. Bulletin of the Chemists And Technologists Of Macedonia, Vol.14, No. 1, p. 39 – 41.
- DOBBS, R.A., L. WANG, R. GOVIND., 1989. Sorption Of Toxic Organic Compounds On Wastewater Solids: Correlation With Fundamental Properties, Environmental Science And Tecnology, Vol. 23, PP. 1092-1097.
- ELVERS, K.T. und S.J.L. WRIGHT., 1995. Antibacterial Activity Of The Anti-Inflammatory Compound Ibuprofen. Lett. Appl. Microbiol., 20, S. 82-84.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA 5.0; 2005. 1421, 2184
- FENT KARL, WESTON ANNA A. , CAMINADA DANIEL., 2005. Ecotoxicology Of Human Pharmaceuticals A Review Aquatic Toxicology 76 (2006) 122–159
- GAGNEET, F., BLAISE, C., ANDRE, C., 2006. Occurrence Of Pharmaceutical Products In A Municipal Effluent And Toxicity To Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) Hepa Tocytes. Ecotox. Environ. Safety 64: 329-336.
- GARRISON, A.W., POPE, J.D., ALLEN, F.R., 1976. GC/MS Analysis Of Organic Compounds In Domestic Wastewaters. In: Keith,C.H.(Edt.), Identification And Analysis Of Organic Pollutants In Water. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, Chapter 30, Pp. 517-566.
- GIGER, W., ALDER, A., GOLET, E., KOHLER, H., MCARDELL, C, MOLNAR, E., PHAM THI, N., SIEGRIST, H., 2003. Antibiotikaspuren Auf Dem Weg Von Spital-Und Gemeindeabwasser In Die Fliessgewasser :Umweltanalytische Untersuchungen Über Eintrage Und Verhalten. Tutzing Symposium, March 2003, D (In German).
- GOLET, E.M., ALDER, A.C., GIGER, W., 2002. Environmental Exposure And Risk Assessment Of Fluoroquinolone Antibacterial Agents In Wastewater And River Water Of The Glatt Valley Watershed, Switzerland. Environ. Sci. Technol. 36 (17), 3645–3651.

- GOMEZ, M.J., MARTINEZ BUENO, M.J., LACORTE, S., FERNÁNDEZ-ALBA, A.R., AGUERA, A., 2007. Pilot Survey Monitoring Pharmaceuticals And Related Compounds In A Sewage Treatment Plant Located On The Mediterranean Coast. *Chemosphere* 66: 993-1002.
- HALLING-SORENSEN, B., NORS NIELSEN, S., LANZKY, P.F., INGERSLEV, F., HOLTEN LUTZHOFT, H.C., JORGENSEN, S.E., 1998. Occurrence, Fate And Effects Of Pharmaceutical Substances In The Environment-A Review. *Chemosphere* 36 (2), 357-393.
- HANSCH, C., LEO, A., HOEKMAN, D., 1995. Exploring QSAR- Vol. 2, Hydrophobic, Electronic, And Steric Constants. American Chemical Society, Washington, DC. ISBN 0-8412-2991-0.
- HEBERER, T., 2002. Occurrence, Fate, And Removal Of Pharmaceutical Residues In The Aquatic Environment: A Review Of Recent Research Data. *Toxicol. Lett.* 131 (1/2), 5–17.
- HEBERER, TH., ZUHLKE, S., FANCK, B., 2004. Arzneimittelrückstände In Der Aquatischen Umwelt; *Laborpraxis*, 28(3), 16-21.
- HENSCHEL, K.-P.; A. WENZEL; M. DIEDRICH und A. FLIEDNER., 1997. Environmental Hazard Assessment Of Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology And Pharmacology*, 25, S. 220-225.
- HENZE, M., 1997. Waste Design For Households With Respect To Water, Organics And Nutrients. *Water Sci. Technol.* 35 (9), 113–120.
- HIGNITE, C., AZARNOFF, D.L., 1977. Drugs And Drug Metabolites As Environmental Contaminants: Chlorophenoxybutyrate And Salicylic Acid In Sewage Water Effluent. *Life Sciences* Vol. 20, Pp. 377-342.
- HO, Y. S., 2003. Removal of Copper Ions From Aqueous Solution By Tree Fern. *Water Research*, 37:2323-2330.
- HO, Y. S., WANG, C. C., 2004. Pseudo-Isotherms For The Sorption Of Cadmium Ion Onto Tree Fern. *Process Biochem.*, 39:759-763.
- HO, Y. S., MCKAY, G., 1999. Pseudo-Second Order Model For Sorption Processes. *Process Biochem.*, 34:451-465.

- HO, Y. S., PORTER, J. F., MCKAY, G., 2002. Equilibrium Isotherm Studies For The Sorption Of Divalent Metal Ions Onto Peat: Copper, Nickel And Lead Single Component Systems. *Water,Air,and Soil Pollution*, 141:1-33.
- HOLM, J.V., RUGGE, K., BJERG, P.L., CHRISTENSEN, T.H., 1995. Occurrence And Distribution Of Pharmaceutical Organic-Compounds In The Groundwater Downgradient Of A Landfill (Grindsted, Denmark). *Environ. Sci. Technol.* 29 (5), 1415–1420.
- HSDB-HAZARDOUS SUBSTANCES DATA BANK (2001), Produced By: US National Library Of Medicine, Provided By: Canadian Centre Of Occupational Health And Safety, Issue 2001-3 (August, 2001).
- HUSCHEK, G., HANSEN, P.D., MAURER, H.H., KRENGEL, D., KAYSER, A., 2004. Environmental Risk Assessment Of Medicinal Products For Human Use According To European Commission Recommendations. *Environ. Toxicol.* 19 (3), 226–240.
- İLAÇ SANAYİİ ÖZEL İHTİSAS KOMİSYONU RAPORU, 2006. ANKARA, Dokuzuncu Kalkınma Planı (2007-2013)
- İLAÇ SANAYİİ ÖZEL İHTİSAS KOMİSYONU RAPORU, 2001. ANKARA, Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı (2002-2007)
- JAWAD H. AL-RIFAI, CANDACE L. GABELISH , ANDREA I. SCHAFER., 2007. Occurrence Of Pharmaceutically Active And Non-Steroidial Estrogenic Compounds In Three Different Wastewater Recycling Schemes In Australia. *Chemosphere* (2007)
- JOHANSSON, M., 2001. Urine Separation-Closing The Nutrient Cycle. Final Report. Stockholm Water Company, Stockholm, S.
- JONES, O.A.H., VOULVOULIS, N., LESTER, J.N., 2002. Aquatic Environmental Assessment Of The Top 25 English Prescription Pharmaceuticals. *Water Res.* 36 (20), 5013–5022.
- _____, 2007. The Occurrence And Removal Of Selected Pharmaceutical Compounds In A Sewage Treatment Works Utilising Activated Sludge Treatment. *Environmental Pollution* 145 (2007) 738-744

- _____, 2001. Human Pharmaceuticals In The Aquatic Environment - A Review, Environmental Technology, Vol. 22, Pp 1383-1394
- JOSS, A., KELLER, E., ALDER, A.C., GOBEL, A., McARDELL, C.S., TERNES, T., SIEGRIST, H., 2005. Removal Of Pharmaceyticals and Fragrances In Biological Wastewater Treatment. Water Research 39: 3139-3152.
- JURGENS, M.D., HOLTHAUS, K.I.E., JOHNSON, A.C., SMITH, J.J.L., HETHERIDGE, M., WILLIAMS, R.J., 2002. The Potential For Estradiol And Ethinylestradiol Degradation In English Rivers. Environ. Toxicol. Chem. 21, 480-488.
- KARICHHOFF S.W., 1984. Organic Pollutant Sorption In Aquatic Systems. J.Hydraulic. Eng. 110,6,
- KESKINKAN, O., GOKSU, M. Z. L., YUCEER, A., BASIBUYUK, M., FORSTER, C. F., 2003. Heavy Metal Adsorption Characteristics Of A Submerged Aquatic Plant (*Myriophyllum spicatum*). Process Biochem., 39(2):179-183.
- KIFFMEYER, 2003. Minimisation Of Human Drug Input By Oxidative Treatment Of Toilet Effluents From Hospital Wards. Envirpharma, Lyon 16. April 2003.
- KIMURA K., HARA H., WATANABE Y., 2004. Removal Of Pharmaceutical Compounds By Submerged Membrane Bioreactors . Desalination 178. 135-140
- KHAN, S.J., ONGERTH, J.E., 2004. Modelling Of Pharmaceutical Residues In Australian Sewage By Quantities Of Use And Fugacity Calculations. Chemosphere 54 (3), 355-367.
- _____, 2002. Estimation Of Pharmaceutical Residues In Primary & Secondary Sewage Sludge Based On Quantities Of Use And Fugacity Modeling. Water Science And Technology 46(3), 105-113.
- KNOLL (1995): BASF Pharma Data Sheet: Ibuprofen. Issue/Revision Data 6/4/95. Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, England.
- 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 Contaminantes In U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. Environmental Science & Technology 36 (6), pp. 1202-1211.

- KUHNI, M., KOCH, G., OTT, E., 2002. Zukunftsweisende Sanitär Und Abwassertechnik-Erstes Pilotprojekt Der Schweiz Für Urinseparierung,-Speicherung Und-Steuerung Im Technischen Massstab. Gwa (Gas Wasser Abwasser) 11, 827–835 (In German).
- KUMMERER, K., 2000. Pharmaceuticals In The Environment: Sources, Fate, Effects And Risks, Second Ed. Springer, Germany.
- KUMMERER, K., HELMERS, E., 2000. Hospital Effluents As A Source Of Gadolinium In The Aquatic Environment. Environ. Sci.Technol.34 (4), 573 577.
- KUMMERER, K.; H. AL-AHMAD V. MERSCH-SUNDERMANN 2000. Biodegradability Of Some Antibiotics, Elimination And Their Genotoxicity And Affection Of Waste-Water Bacteria In A Simple Test. Chemosphere, 40, S. 701-710.
- KUMMERER, K., 2001. Drugs In The Environment: Emission Of Drugs, Diagnostic Aids And Disinfectants Into Wastewater By Hospitals In Relation To Other Sources - A Review. Chemosphere 45, Pp. 957-969.
- _____, 2004. Pharmaceuticals In The Environment, 2nd Ed. Springer-Verlag.
- LANGE, R., DIETRICH, D., 2002. Environmental Risk Assessment Of Pharmaceutical Drug Substances-Conceptual Considerations. Toxicol. Lett. 131, 97-104.
- LARSEN, T.A., GUJER, W., 1996. Separate Management Of Anthropogenic Nutrient Solutions (Human Urine). Water Sci. Technol. 34 (3–4), 87–94.
- LARSEN, T.A., GUJER, W., 2001. Waste Design And Source Control Lead To Flexibility In Wastewater Management. Water Sci. Technol. 43 (5), 309–318
- LAURIDSEN F. STUER, M. BIRKVED, L.P. HANSEN, H.-C. HOLTEN LUTZHOFT, B. HALLING-SORENSEN., 2000. Environmental Risk Assessment Of Human Pharmaceuticals In Denmark After Normal Therapeutic Use. Chemosphere 40 783-793.
- LIEBIG, M., 2004. Cooperation In POSEIDON Project (EVK1- CT-2000-00047). ECT Oekotoxikologie Gmbh (Personal Communication).

- LIEBMANN ALF, ZEIBIG CLAUDIA, 2001. Pharmaceutical Applications For UV VIS Spectroscopy. G.I.T. International 2/2001
- LILIUS, H.; B. ISOMAA UND T. HOLMSTROM .,1994. A Comparison Of The Toxicity Of 50 Reference Chemicals To Freshly Isolated Rainbow Trout Hepatocytes And Daphnia Magna. *Aquatic Toxicol.*, 30, S. 47-60.
- LINDQVIST, N., TUHKANEN, T., KRONBERG, L., 2005. Occurrence Of Acidic Pharmaceuticals In Raw And Treated Sewages And In Receiving Waters. *Water Res.* 39, 2219-2228.
- LISHMAN LORI, ANNE SMYTH SHIRLEY, KURTIS SARAFIN, SONYA KLEYWEGT, JOHN TOITO, THOMAS PEART, BILL LEE, MARK SERVOS, MICHEL BELAND, PETER SETO, 2006. Occurrence And Reductions Of Pharmaceuticals And Personal Care Products And Estrogens By Municipal Wastewater Treatment Plants In Ontario, Canada. *Science Of The Total Environment* 544–558.
- MATTER-MULLER, C., GUJER, W., GIGER, W., STUMM, W., 1980. Non-Biological Elimination Mechanisms In Biological Sewage Treatment Plant. *Prog. Water Technol.* 12, 299–314.
- MELCER, H., STEEL P., BELL I.P., THOMSON C., YENDT M., KEMP J., 1994. Modelling Volatile Organic Contaminant's Fate In Wastewater Treatment Plants. *Journal Of Environmental Engineering*, Vol. 120, P. 588.
- METCALFE, C., KOENING, B.G., BENNIE, D.T., SERVOS, M., TERNES, T.A., HIRSCH, R., 2003. Occurrence Of Neutral And Acidic Drugs In The Effluents Of Canadian Sewage Treatment Plants. *Environ. Toxicol. Chem.* 22: 2872-2889.
- METCALF and EDDY, 2003. *Wastewater Engineering: Treatment And Reuse*. George Tchobanoglous, Franklin I. Burton (editor), H. David Stensel, New York , McGraw-Hill Pub., 1819s.
- MONS, M.N., J. VAN GENDEREN UND A.M. VAN DIJK-LOOIJARD., 2000. Inventory Of The Presence Of Pharmaceuticals In Dutch Water. Abschlussbericht Des Projektes Von Vewin, RIWA Und KIWA, Nieuwegein, Niederlande.

- MOHLE E., C. KEMPTER, A. KERN, J. W. METZGER., 1999. Untersuchungen Zum Abbau Von Pharmaka In Kommunalen Kläranlagen Mit HPLC-Electrospray Massenspektrometrie. *Acta Hydrochimica Et Hydrobiologica*, Volume 27 Issue 6, Pages 430–436.
- MUTSCHLER, E.; GEISSLINGER, G.; H.K. KROEMER und M. SCHAFER-KORTING., 2001. Mutschler, Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch Der Pharmakologie Und Toxikologie. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- NAGULWAR VAISHALI, YR DHURVEY, SHILPA DESHPANDE, KANCHAN UPADHYE, SUPARNA BAKHLE, RITA WADETWAR, 2006. UV Spectrophotometric Simultaneous Estimation Of Valdecoxib And Paracetamol In Combined Tablet Dosage Form. *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*. Vol:68. Issue:5 Page: 639-640.
- NAKADA. N, TOSHIKATSU. T, HIROYUKI. S, KENTARO. K, HIDESHIGE. T, 2006. Pharmaceutical Chemicals And Endocrine Disrupters In Municipal Wastewater In Tokyo And Their Removal During Activated Sludge Treatment.
- NAMKUNG E. AND RITTMAN B. E. (1987). Estimating Volatile Organic Compound Emissions From Publicly Owned Treatment Works. *J. Water Pollut. Control Fed.* 59(7), 670–678.
- NG, CHEUNG, J.C.Y., MCKAY, W.H., G., 2003. Equilibrium Studies For The Sorption Of Lead From Effluents Using Chitosan. *Chemosphere*, 52:1021-1030.
- NOLLET, H., ROELS, M., LUTGEN, P., VAN DER MEEREN, P., VERSTRAETE, W., 2003. Removal Of PCBs From Wastewater Using Fly Ash, *Chemosphere*, 53: 655-665.
- OAKS, J.L., GILBERT, M., VIRANI, M.Z., WATSON, R.T., METEYER, C.U., RIDEOUT, B.A., SHIVAPRASAD, H.L., AHMED, S., CHAUDHRY, M.J.I., ARSHAD, M., MAHMOOD, S., ALI, A., KHAN, A.A., 2004. Diclofenac Residues As The Cause Of Vulture Population Decline In Pakistan. *Nature* 427 (6975), 630–633.

- OHLENBUSCH, G., KUMKE, M.U., FRIMMEL, F.H., 2000. Sorption of Phenols To Dissolved Organic Matter Investigated By Solid Phase Microextraction. *Sci. Toatal Environ* 253: 63-74.
- OTERO, M., ROZADA F, CALVO L.F, GARCIA A.I., MORAN A., 2003. Elimination Of Organic Water Pollutants Using Adsorbents Obtained From Sewage Sludge. *Dyes and Pigments* 57: 55-65.
- OTTERPOHL, R., 2002. Options For Alternative Types Of Sewerage And Treatment Systems Directed To Improvement Of The Overall Performance. *Water. Sci. Technol* 45 (3), 149–158.
- PAROJCIC JELENA, KATARINA KARLJIKOVIC-RAJIC, ZORICA DURIC, MILICA JOVANOVIC, SVETLANA IBRIC, 2003. Development Of The Second-Order Derivative UV Spectrophotometric Method For Direct Determination Of Paracetamol In Urine Intended For Biopharmaceutical Characterisation Of Drug Products. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* Volume 24 Issue 7, Pages309-314
- PAXEUS, N., 2004. Removal Of Selected Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nsaids), Gemfibrozil, Carbamazepine, Beta-Blockers, Trimethoprim And Triclosan In Conventional Wastewater Treatment Plants In Five EU Countries And Their Discharge To The Aquatic Environment. *Water. Sci. Technol* 50 (5), 253–260.
- PETER-FROHLICH, A., KRAUME, I., LESOUF, A., OLDENBURG, M., 2003. Separate Discharge And Treatment Of Urine, Faeces And Greywater-Pilot Project. *Hydroplus* 135, 82-86.
- POIGER T, BUSER H-R, MULLER M, 2000. Occurrence And Fate Of Selected Antiinflammatory Agents In Surface Waters. Presented At Endocrine Disruptors And Pharmaceutical Active Compounds In Drinking Water Workshop. Chicago Illinois: Center For Health Effects Of Environmental Contamination;. April 19-21.
- POSEIDON., 2005. Assessment of Technologies for the Removal of Pharmaceuticals and Personal Care Products In Sewage and Drinking Water

- Facilities To Improve The Indirect Potable Water Reuse. Final Report, EU's Fifth Framework Programme, European Commission, 2005, 58 pp.
- QUINTANA, J.B., WEISS, S., REEMTSMA, T., 2005. Pathways And Metabolites Of Microbial Degradation Of Selected Acidic Pharmaceutical And Their Occurrence In Municipal Wastewater Treated By A Membrane Bioreactor. *Water Res.* 39, 2654–2664.
- RAUCH, W., BROCKMANN, D., PETERS, I., LARSEN, T.A., GUJER, W., 2003. Combining Urine Separation With Waste Design: An Analysis Using A Stochastic Model For Urine Production. *Water Res.* 37, 681–689.
- RICHARDSON, M.L., BOWRON, J.M., 1985. The Fate Of Pharmaceutical Chemicals In The Aquatic Environment. *J. Pharm. Pharmacol.* 37 (1), 1–12.
- ROBERTS, P.H., THOMAS, K.V., 2006. The Occurrence Of Selected Pharmaceuticals In Wastewater Effluent And Surface Waters Of Lower Tyne Catchment. *Sci. Total Environ.* 356: 143-153.
- ROBINSON, T., CHADRAN, B., NIGAM, P., 2002. Removal Of Dyes From A Syntetic Textile Dye Effluent By Biosorption On Apple Pomace and Wheat Straw. *Water Res.*, 36: 2824-2830.
- ROGERS, H. R., 1996. Sources, Behaviour And Fate Of Organic Contaminants During Sewage Treatment And In Sewage Sludges, *Sci. Total Environ.* 185, 3–26, .
- SACHER, F., LANGE, F.T., BRAUCH, H.J., BLANKENHORN, I., 2001. Pharmaceuticals In Groundwaters. Analytical Methods And Results Of A Monitoring Program In Baden-Wüttemberg, Germany. *J. Chromatogr., A* 938: 199-210.
- SAHEB, D. JALEEL., REDDY RAMI N., CHAKRAVARTHY I.E., 2004. Simultaneous Determination Of Paracetamol And Diclofenac Sodium From Combined Dosage Forms By Absorbance Difference Method. *Asian Journal Of Chemistry.* Vol. 16, No. 2, 767-772.
- SANG D. KIM, JAEWEON CHO, IN S. KIM, BRETT J. VANDERFORD, SHANE A. SNYDER., 2007. Occurrence And Removal Of Pharmaceuticals And

- Endocrine Disruptors In South Korean Surface, Drinking, And Waste Waters. Water Research 41 (2007) 1013 -1021.
- SATTELBERGER, R., 1999. Arzneimittelrückstände In Der Umwelt. Umweltbundesamt, Wien.
- SAWYER, C. N., McCARTY, P. L., 1978. Chemistry For Environmental Engineering. McGraw Hill Inc., Singapore, 519s.
- SCHEYTT, T., MERSMANN, P., LINDSTADT R., HEBERER, T., 2005. Determination Of Sorption Coefficients Of Pharmaceutically Active Substances Carbamazepine, Diclofenac, And Ibuprofen, In Sandy Sediments. Chemosphere 60 (2005) 245-253.
- _____, 2005., Octanol/Water Partition Coefficients Of 5 Pharmaceuticals From Human Medical Care: Carbamazepine, Clofibricacid, Diclofenac, Ibuprofen, and Propyphenazone.
- SCHEYTT, T.J., MERSMANN, P., HEBERER, T., 2006. Mobility Of Pharmaceuticals Carbamazepine, Diclofenac, Ibuprofen, And Propyphenazone In Miscible-Displacement Experiments. Journal of Contaminant Hydrology 83: 53-69.
- SCHWARZENBACH, R.P., GSCHWEND, P.M., IMBODEN, D.M., 2003. Environmental Organic Chemistry. Second Ed. Wiley-Interscience. ISBN 0-471-35750-2 New Jersey.
- SEYMAN, I., 2003. Sewage Sludge—No More Land Treatment In Switzerland. Hydroplus 135, 21.
- SHELDON, L., UMANA, M., BURSEY, J., GUTKNECHT, W., HANDY, R., HYLDENBURG, P., MICHAEL, L., MOSELEY, A., RAYMER, J., SMITH, D., SPARACINO, C., WARNER, M., 1986. Biological Monitoring Techniques For Human Exposure To Industrial Chemicals. Noyes Publications, USA.
- SNYDER S. A., P. WESTERHOFF, Y. YOON, AND D. L. SEDLAK., 2003. Pharmaceuticals, Personal Care Products, And Endocrine Disruptors In Water: Implications For The Water Industry. Environ. Eng. Sci. 20(5)
- SMITH, J.M., (1981). "Chemical Engineering Kinetics", McGraw-Hill International Book London.

- STADAPHARM GMBH (2000): Schriftliche Mitteilung Der Fa. Stada An Das Landesumweltamt Brandenburg Vom 17. 01. 2000, Zitiert In: Hanisch Et Al., 2002
- STAN, H.J., HEBERER, TH., 1997. Pharmaceuticals In The Aquatic Environment. In Suter, M.J.F., Ed., Dossier Water Analysis. Analysis 25, M20-23.
- STAN, H.J., LINKERHAGNER, M., 1992. Identifizierung Von 2-(4-Chlorphenoxy)-2 Methylpropionsäure Im Grundwasser Mittels Kapillar-Gaschromatographie Mit Atomemissionsdetektion Und Massenspektrometrie, Vom Wasser, Vol 79, Pp. 75-88.
- STANDART METOTLAR, A.P.H.A.-A.W.W.A-W.P.C.F, 1998. Standart Methods For The Examination Of Water And Wastewater. 19. Baskı., Washington, DC.
- STEGER-HARTMANN, T.; R. LANGE und H. SCHWEINFURTH (1998): Umweltverhalten Und Okotoxikologische Bewertung Von Iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln. Vom Wasser, 91, S. 185-194.
- STRENN, B., CLARA, M., GANS, O., KREUZINGER, N., 2004. Carbamazepine, Diclofenac, Ibuprofen And Bezafibrate-Investigations On The Behaviour Of Selected Pharmaceuticals During Wastewater Treatment. Water Sci. Technol. 50 (5), 269–276.
- STUER-LAURIDSEN, F., BIRKVED, M., HANSEN, L.P., LUTZHOFT, H.C., HALLING-SORENSEN, B., 2000. Environmental Risk Assessment Of Human Pharmaceuticals In Denmark After Normal Therapeutic Use. Chemosphere 40 (7), 783–793.
- STUMPF, M., TERNES, T.A., WILKEN, R.-D., SILVANA VIANNA RODRIGUES BAUMANN, W., 1999. Polar Drug Residues In Sewage And Natural Waters In The State Of Rio De Janeiro, Brazil. Sci. Total Environ. 225 (1/2), 135–141.
- SYRACUSE RESEARCH CORPORATION, 2004. Physprop Database. <http://www.syrres.com>.
- SYRACUSE SCIENCE CENTER, 2002. Database of Experimental Octanol–Water Partition Coefficients (Log P)-Homepage <http://esc-plaza.syrres.com/>

- TAUXE-WUERSCH, A., DE ALENCASTRO, L.F., GRANDJEAN, D., TARRADELLAS, J., 2005. Occurrence Of Several Acidic Drugs In Sewage Treatment Plants In Switzerland And 1761–1772.
- TERNES, T.A., 1998. Occurrence Of Drugs In German Sewage Treatment Plants And Rivers. *Water Res.* 32 (11), 3245–3260.
- TERNES, T.A, MEISENHEIMER, M., MCDOWELL, D., SACHER, F., BRAUCH, H.-J., HAIST-GLUDE, B., PREUSS, G., WILME, U., ZULEI-SEIBERT, N., 2002. Removal Of Pharmaceuticals During Drinking Water Treatment. *Environ. Sci. Technol.* 36, 3855–3863.
- TERNES T A., HERRMANN N., BONERZ M., KNACKER T., SIEGRIST H., JOSS A., 2004 A Rapid Method To Measure The Solid–Water Distribution Coefficient (K_d) For Pharmaceuticals And Musk Fragrances In Sewage Sludge. *Water Research* 38-4075-4084
- THOMAS, P.M., FOSTER, G.D., 2004. Determination Of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Caffeine, And Triclosan İnwastewater By Gas Chromatography–Mass Spectrometry. *J. Environ. Sci. Health A* 39 (8), 1969–1978.
- TODT, P.A. und E.M. SORKIN., 1988. Diclofenac Sodium A Reappraisal Of Its Pharmacodynamic And Pharmacocinetic Properties, And Therapeutic Efficacy. *Drugs* 35, S. 244-285.
- TUNAY, O. Ve KABDASLI., 1996. Fiziksel Kimya, İ.T.Ü. Yayınları, İstanbul, 168s.
- URASE TARO, KIKUTA TOMOYA., 2005. Separate Estimation Of Adsorption And Degradation Of Pharmaceutical Substances And Estrogens In The Activated Sludge Process. *Water Research* 39 1289-1300.
- US EPA., 1999. Search In Ecotoxicology Database System (US EPPAA MED-Duluth): <http://www.epa.gov/medecotx/ecotox/home.htm>.
- WAHBI AA, HASSAN E, HAMDY D, KHAMIS E, BARARY M, 2005. Spectrophotometric Methods For Determination Of Ibuprofen In Tablets. *Pak. J. Pharma Science* 18 (4):1-6

- WARANUSANTIGUL, P., POKETHITIYOOK, P., KRUATRACHUE, M., UPATHAM, E. S., 2003. Kinetics Of Basic Dye (Methylene Blue) Biosorption By Giant Duckweed (*Spirodela polyrrhiza*). Environmental Pollution, 125:385-392.
- WEIGEL, S., BERGER, U., JENSEN, E., KALLENBORN, R., THORESEN, H., HUHNERFUSS, H., 2004. Determination Of Selected Pharmaceuticals And Caffeine In Sewage And Seawater From Tromso/Norway With Emphasis On Ibuprofen And Its Metabolites. Chemosphere 56 (6), 583–592.
- WERT EC, ROSARIO-ORTIZ FL, DRURY DD, AND SNYDER SA.,2007. Formation Of Oxidation Byproducts From Ozonation Of Wastewater. Water Research, , 41, 1481-1490.
- WONG, Y. C., SZETO, Y. S., CHEUNG, W. H., MCKAY, G., 2004. Adsorption Of Acid Dyes On Chitosan-Equilibrium Isotherm Analyses. Process Biochem., 39:693-702.
- WUERSCH, T.A., ALENCASTRO De. L.F., GRANDJEAN, D., TARRADELLAS, J., 2005. Occurrence Of Several Acidic Drugs In Sewage Treatment Plants In Switzerland and Risk Assesment. Water Research 39:1761-1772.
- YING, G., R. KOOKANA1 AND T. D. WAITE., 2004. Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) and Pharmaceuticals And Personal Care Products (PPCPs) In Reclaimed Water In Australia. Australian Water Conservation And Reuse Research Program, CSIRO Land And Water Adelaide Laboratory, January 2004.
- ZUCCATO, E., CALAMARI, D. NATANGELO, M., FANELLI, R., 2000. Presence Of Therapeutic Drugs In The Environment. The Lancet 355, Pp. 1789-1790.
- <http://www.ieis.org.tr>
- <http://www.novaquatis.eawag.ch>)

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Karaisalı'da doğdum. İlkokulu Almanya'da Orta ve Lise eğitimimi Adana'da tamamladım. 1994 yılında Çukurova Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü'ne girdim. Buradan 1998 yılında mezun oldum. Aynı yıl Çukurova Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümü'nde Yüksek Lisans Öğrenimime başladım. 1998 yılında aynı bölümde araştırma görevlisi olarak görev yaptıktan sonra 2001 yılında Adana İller Bankası 8. Bölge Müdürlüğünde Çevre Yüksek Mühendisi olarak göreve başladım ve halen bu görevi sürdürmekteyim.