

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SAKARYA İLİNDE KANALİZASYON SULARINDA
İLAÇ BİLEŞİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cemil YILMAZ

Enstitü Anabilim Dalı : ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Berna KIRIL MERT

Temmuz 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SAKARYA İLİNDE KANALİZASYON SULARINDA
İLAÇ BİLEŞİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cemil YILMAZ

Enstitü Anabilim Dalı

ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ

Bu tez 04/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

**Dr. Öğretim Üyesi
Berna KIRIL MERT**

Jüri Başkanı

**Doç. Dr.
Nurtaç ÖZ**

Üye

**Doç. Dr.
Esra Can DOĞAN**

Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

CEMİL YILMAZ

10/05/2019

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde en büyük emeğin sahibi, sabrı ve bilgisini esirgemeyen hocam Dr. Öğretim Üyesi Berna KIRIL MERT 'e, çalışma esnasında yardımlarından dolayı IMS HEALT ve Sakarya Su ve Kanalizasyon İdaresi çalışanı değerli arkadaşlarımıza, bugünlere gelmemde emek sahibi rahmetli babam Celal YILMAZ'a ve desteklerinden ötürü kardeşim Taner YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına (Proje No: 2013-50-01-010) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	4
2.1. İlaç Tarihçesi, İlaç Endüstrisi, İlaç Üretimi ve İlaç Tüketimi	4
2.1.1. İlaç tarihçesi.....	4
2.1.1.1. İlacın tanımı	6
2.1.1.2. İlaçların sınıflandırılması	6
2.1.2. İlaç endüstrisi.....	8
2.1.2.1. Fermantasyon	11
2.1.2.2. Biyolojik ve doğal ekstraksiyon.....	12
2.1.2.3. Kimyasal sentez	13
2.1.2.4. Formülasyon.....	15
2.1.2.5. İlaç araştırmaları.....	15
2.1.3. İlaç üretimi ve tüketimi	16
2.1.3.1. Dünyada ve Türkiye’de ilaç üretimi	17
2.1.3.2. Dünyada ve Türkiye’de ilaç tüketimi.....	19

2.2. Önemli farmasötik grupları ve ilaçların çevresel açıdan durumları	22
2.2.1. Analjezik ve anti-inflamatuarlar	22
2.2.2. Antibiyotikler	22
2.2.3. Anti-epileptikler	24
2.2.4. Lipid düzenleyiciler	24
2.2.5. Sentetik hormonlar	25
2.3. İlaç Endüstrisi Atıklarının Ekotoksikolojik Etkileri	25
2.4. Doğal Sularda ve İçme Suyu Kaynaklarında Tespit Edilen İlaç Atıklarının Yayılımı	27
2.5. Doğal Sularda Endokrin Sistemini Bozabilecek Kimyasallar ve Bunun Canlılar Üzerindeki Etkileri	30
2.6. İlaç Atıklarının İmha Edilmesinin Önemi	33
2.7. İlaç Atıklarının Arıtılmasında Alternatif Yöntemler ve Yapılan Çalışmalar	35
2.8. Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği	36
2.9. Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği	37
2.10. İlgili Araştırmalar	39

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM	41
3.1. Sakarya Bölgesi İle İlgili Genel Bilgiler	41
3.1.1. Adapazarı su ve kanalizasyon idaresi genel müdürlüğü (ADASU)	42
3.1.2. sakarya su ve kanalizasyon idaresi genel müdürlüğü (SASKİ)...	42
3.2. Karaman Atıksu Arıtma Tesisi	42
3.2.1. Genel tanıtım	42
3.3. Numune Alımı	44
3.3.1. Numune alma noktaları	44
3.3.2. Numune alım şekilleri	46
3.3.3. Analiz edilecek ilaçlar	46
3.3.6. Analiz yöntemi	49

BÖLÜM 4.

BULGULAR	50
4.1. Kanalizasyon Suyu Karakterizasyonu	50
4.2. İlaç Analiz Sonuçları	50
4.2.1. Anti- depresanlar	50
4.2.2. Anti- Epileptik	51
4.2.3. Anti- inflamatuvarlar	53
4.2.4. Beta Blokerler	55
4.2.5. Lidokain	56
4.2.6. Uyarıcı	57

BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE SONUÇ	59
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
BKE	: Bor Katkılı Elmas
CPC	: Kapasitabin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
IOX	: İyoheksol
İEİS	: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası
İSU	: Kocaeli Su ve Kanalizasyon İdaresi
M.Ö.	: Milattan Önce
MTX	: Metotraksat
USEPA	: Çevre Koruma Ajansı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İlaç kalıntıları ve kaynakları	9
Şekil 2.2. Dünya İlaç Pazarı Verileri (Milyar ABD Doları)	17
Şekil 2.3. Türkiye'nin İthal ve İmal Ettiği İlaçların Değeri (Milyar TL).	18
Şekil 2.4. Türkiye'nin İthal ve İmal Ettiği İlaçların Değeri (Milyar Kutu).	18
Şekil 2.5. Global Toplam Reçeteli İlaç Satışları (Milyar Dolar) K.	19
Şekil 2.6. Türkiye'de Referans ve Eşdeğer İlaç Satışları (Milyar TL).	21
Şekil 2.7. Türkiye'de Referans ve Eşdeğer İlaç Satışları (Milyar Kutu) K.	21
Şekil 2.8. Farmasötik Maddelerin Çevreye Yayılma Biçimleri	29
Şekil 3.1. Karaman Atıksu Arıtma Tesisinin Genel Görünümü	42
Şekil 3.2. Karaman Atıksu Tesisinin Genel Yapısı.....	42
Şekil 3.3. Numune Alım Noktaları	44
Şekil 4.1. Anti-depresan Sonuçları.....	52
Şekil 4.2. Anti-epileptik Sonuçları.....	53
Şekil 4.3. Anti-inflamatuar Sonuçları	54
Şekil 4.4. Beta bloker Sonuçları.....	56
Şekil 4.5. Lidokain Sonuçları.....	57
Şekil 4.6. Uyarıcı Sonuçları	58

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Dünya Geneline İlaç Türlerine göre İlaç Satışları Tahminleri	20
Tablo 2.2. Kirlilik Parametreleri Ve Katsayıları	37
Tablo 3.1. Sakarya’da Devlet ve Özel Hastaneler	40
Tablo 3.2. Ölçüm Yapılan İlaçların Özellikleri	47
Tablo 4.1. Kanalizasyon Suyu Numuneleri Analiz Sonuçları	51

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Kanalizasyon atıksuları, ilaç etken maddeleri, konsantrasyon, giderim

İlaçlar, kolay içilebilmeleri ve uzun süre depolanabilmeleri amacı ile dayanıklı ve sıvı fazda hareketlilikleri yüksek olacak şekilde üretilirler. Bu özelliklerinden dolayı, ilaç içindeki aktif maddeler, ekosistemde birikerek çeşitli olumsuz etkilere sebep olabilirler. Tıbbi ilaçların birçoğu biyolojik ayrışmaya karşı dirençli olup, bu bileşikler geleneksel atıksu arıtma tesislerinde ancak kısmen ya da hiç arıtılmadan alıcı ortamlara verilmektedir. Bu çalışmada, literatürde evsel atıksu, yüzeysel ve yer altı sularında en çok karşılaşılan ve hemen hemen her ülkede en fazla tüketilen anti-depresanlar, anti-epileptikler, anti-inflamatuarlar, beta blokerlar, lidokain ve uyarıcı ilaç sınıflarına ait 13 farklı farmasötik bileşiklerin, Sakarya İli Kanalizasyon suları ve Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkış atıksularında varlığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç için, numune alma noktalarından kompozit numune alınmış ve analizler yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre Sakarya Belediyesi kanalizasyon sularına bu ilaç kalıntılarının karıştığı ve bazılarının arıtma tesisi çıkışında da hala mevcut olduğu saptanmıştır. Bu nedenle arıtma tesisine ilaç bileşiklerinin giderimi için ilave olarak ozonlama, ultrafiltrasyon, ters osmoz gibi yüksek basınçlı membran sistemleri, fiziksel kimyasal prosesler ve adsorpsiyon gibi ileri arıtma ünitelerinin eklenmesi öngörülmüştür.

INVESTIGATION OF DRUG COMPOUNDS IN SEWERAGE WATER IN SAKARYA

SUMMARY

Keywords: Sewage wastewater, pharmaceutical active substances, concentration, removal

Drugs are produced to be durable and have high mobility in the liquid phase for easy drinking and long storage. Due to these properties, the active substances in the drug can accumulate in the ecosystem and cause various negative effects. Many of the medications are resistant to biodegradation, which are given in conventional wastewater treatment plants, but only partially or never. In this study, 13 different pharmaceutical compounds belonging to the drug classes of the most used in the domestic wastewater, superficial and groundwater and the most consumed anti-depressants, anti-epileptics, anti-inflammatories, beta blockers, lidacaine and stimulant drug classes in Sakarya, Sewage and Waste Water Treatment It is aimed to determine the presence of the plant in the inlet and outlet wastewater. For this purpose, composite samples were taken from the sampling points and analyzed. According to the results of the analysis, it was found that these drug residues were mixed with sewage waters in Sakarya Municipality and some of them were still present at the treatment plant. For this reason, additional treatment units such as ozonation, ultrafiltration, reverse osmosis, high pressure membrane systems such as reverse osmosis, physical chemical processes and adsorption have been added to the treatment plant.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Farmasötikler ve kişisel bakım ürünlerinin giderek yaygınlaşan kullanımı neticesinde, sucul ortamlardaki varlıkları son zamanlarda önemli miktarlarda artmıştır. İlaç tüketimini etkileyen en önemli unsurlar, bilim ve teknolojiye yaşanan sürekli gelişimler, ülkelerin ekonomik ve kültürel seviyeleri, nüfus artışı, ortalama yaşam süresi, şehirleşme, gelir dağılımı, sağlık hizmetleri sistemlerinin gelişimi ve bu hizmetlerden yararlanabilen birey sayısı gibi sosyo-ekonomik faktörler olarak sıralanmaktadır (Zepon Tarpani, 2018).

İnsan vücudu, genellikle tüketilen tüm ilaç miktarını muhafaza etmez ve büyük bir kısmı ana formda veya aktif metabolitler formunda idrar ve dışkı biçiminde atılır (Mutiyar, 2018). İnsan kaynaklı ilaçların çevreye girişi kullanılan ilaçların dozu ve miktarına, vücuttan atılma sıklığına, ilacın katılara tutulma eğilimine ve atıksu arıtma tesisindeki/depo alanındaki mikroorganizmaların metabolik dönüştürme yeteneklerine bağlıdır (Daughton ve Ternes 1999). Yıllık binlerce ton mertebesinde kullanılan tıbbi ilaçlar çeşitli yollarla kanalizasyona ve oradan da arıtma tesislerine ulaşırlar. Tipik olarak ng/L ile düşük mg/L aralığındaki konsantrasyonlarda tespit edilmelerine rağmen, mikro kirleticilerin su organizmaları üzerindeki etkileri ve toksik etkilere sebep olacak yeterlilikte olduğu gözlenmiştir (Knopp, 2016).

Bu kirleticiler, atıksu arıtımı esnasında tamamen uzaklaştırılmazlar ve böylece bazı ilaç aktif maddeleri hemen hemen hiç değişmeden atıksu arıtma tesislerinden alıcı ortamlara deşarj edilirler. Bu sırada biyolojik olarak bozunmazlar ya da arıtma tesislerinde giderilemezlerse içme sularına kadar ulaşabilirler (Sui, 2010, Subedi, 2015-2017). Hastanelerde ve evlerde kullanılan ilaçların yanı sıra hiç kullanılmadan doğrudan kanalizasyon sistemine ve çöpe atılan ilaçlar da başlıca kirletici kaynaklarıdır (Ebele, 2017). Çöpe atılan ilaçlar çöp alanlarından sızıntı suyuna

karışarak sucul sistemlere karışabilmekte ve kirliliğe neden olabilmektedir (Holm ve ark., 1995).

Yaşam standartlarının artması ile birlikte farmasötikler (tıbbi ilaç) ve kişisel bakım ürünlerinin üretimi ve yaygın kullanımlarının artması, biyolojik arıtmaya dayanıklı olmaları ve yüzeysel su kütlelerine deşarjında herhangi bir yasal düzenlemenin olmaması ve bu tür bileşiklerin sucul çevrelerdeki varlığının potansiyel sağlık riskleri oluşturması nedeni ile izleme çalışmaları son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir. Atık su arıtma tesislerinin etkilerinde ve arıtılmış atık sularında çok sayıda farmasötik meydana geldiğine dair izleme verileri son yirmi yılda belgelenmiştir. Bu verilerin çoğu Avrupa'dan ve Kuzey Amerika'dan gelmekte olup, bunun dışında ve Kuzeydoğu Asya'da Japonya, Güney Kore ve Çin gibi bazı ülkeler ve çok sınırlı olsa Güneydoğu Asya ülkeleri için yakın zamana kadar veri mevcuttur (Han Tran, 2017, 2018). Bununla birlikte kapsamlı araştırmalar yalnızca son yıllarda yürütülmektedir ve bunların ekosistem sağlığına potansiyel etkileri dikkatle çalışılmaktadır (Fent et al., 2006; Jjemba, 2006; Kolpin et al., 2002). Yapılan bu çalışmalarda tıbbi ilaç ve metabolitleri, atık arıtma tesisi çıkış sularında, yüzeysel sularda, yeraltı ve içme sularında yüksek oranlarda tespit edilmişlerdir. Bunların sucul ortamlardaki aralıkları ve konsantrasyon seviyeleri, coğrafik koordinatlar, kanalizasyonun bileşimine, atıksu arıtma tesislerinin tasarımına ve işletimine, atıksu tesislerine yakınlık ve meteorolojik koşullar (özellikle taşkınlar) gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişmektedir (Nikolaou, 2007, Sui, 2010). 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.

İlaçlar şu anda Avrupa Birliği tarafından düzenlenmemektedir, ancak Çevresel Kalite Standartları Direktifi'nin (2008/105 / EC) 2013 yılında yapılan değişiklik, Gözlem Listesi olarak adlandırılan, çevre ile ilgili bileşiklerin konsantrasyonuyla ilgili yüksek kalitede veri toplama mekanizmaları içermektedir. Bu liste Diklofenak, 17-Beta-östradiol (E2) ve 17-Alfa-etinilestradiol (EE2) bileşiklerini içerir. Bu listedeki bileşikler için, gelecekte düzenlemelerin geliştirilmesi muhtemeldir. Bu

düzenlemelere uyum sağlayabilmemiz, ilave atık su arıtımının gerekli olacağı anlamına gelir (Moreira 2016).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, su kaynaklarına ve besin zincirine karışan ilaç aktif maddelerinin ve metabolitlerinin ekosistem ve insan sağlığı için gerçek bir tehdit oluşturduğunu göstermektedir. Bu çalışma kapsamında, izlenecek olan farmasötik ürünler IMS Turkey Pharmaceutical Index Dataview ve IMS Turkey Hospital Index Dataview veri tabanları (kayıtlarına göre ATC1 bazında satışı en fazla olan ürünler arasından seçilerek Atenolol, Parasetamol, Kafein, Lidokain, Sitalopram, Karbamazepin, Sertraline, Naproksenn, Diklofenak, Etodolak, Metoprolol, Propranolol, Fluoksetine olmak üzere 13 farklı farmasötik bileşiğin (anti-inflamatuarlar, beta blockers, antiepileptikler, stimulant ve lidacoin) kanalizasyon ve atıksu arıtma tesisinden belirli noktalardan alınan numunelerde varlığı incelenmiştir. Bunların yanında sucul çevrede varolan ilaç kontaminasyonun ortaya konulması farmasötik kullanım çeşitliliğinde azalma, parçalanmayan maddelerin yasaklanması veya kısıtlanması, atık kontrolü ve deşarj miktarlarının azaltılması ve optimum depolama ile ilgili gereken önlemler önem kazanacaktır. Riski en aza indirebilmek için kaynakta ve tüketicide alınabilecek önlemleri takiben atık su arıtımının da iyileştirilmesi ve mevcut sistemlerden daha ileri arıtma sistemleri ile çalışılması ile ilgili değerlendirmeler ortaya konulabilecektir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaç Tarihçesi, İlaç Endüstrisi, İlaç Üretimi ve İlaç Tüketimi

Araştırmanın bu bölümünde ilaç tarihçesi ve ilaç endüstrisi hakkında genel bilgilere yer verilecek dünyada ve Türkiye’de ilaç üretimi ve ilaç tüketimine ait istatistiklere yer verilecektir.

2.1.1. İlaç tarihçesi

Tıp alanında mineraller ve bitkilerin kullanıldığıyla ilgili ilk yazılı kaynaklar Eski Akdeniz, Çin ve Hint uygarlıklarına kadar uzanmaktadır. M.Ö. 2 ile 1. yüzyıllarda yaşamış İskenderiyeli simya bilginlerinin pek çok ilaç hazırladığı bilinmektedir. Bu dönemde günümüzde hala etkin olarak kullanılan bakır sülfatı ilaç olarak kullandıkları bilinmektedir. Babil’de M.Ö. 1700’lü yıllarda hazırlanan bir taş tablet bulunmuş olan en eski ilaç kataloğu olarak karşımıza çıkmaktadır. M.S 77 yılında Yunanlı Hekim Dioskorides, Peri hylesiatrikes “İlaç Bilgisi Üzerine” adlı bir çalışma yapmış ve bu çalışma 15. yüzyıla kadar farmakolojinin başvuru kitaplarından biri olmuştur (Asil, 2001).

İlaç bilgisi Roma İmparatorluğu’nun çökmesinin ardından gerileme yaşamıştır. Ancak Arap hekimlerin sağlamış olduğu katkılarla birlikte giderek gelişim kaydetmeye başlamıştır. Bununla birlikte 1203 yılında Haçlıların Konstantinopolis’i (İstanbul) yağlamasının ardından Avrupa’ya kaçan pek çok Bizanslı bilgin ilaçların geliştirilmesine destek sağlamıştır. Ancak ortaçağda ilaç uygulamalarının temelini Arap hekimlerin ortaya çıkarmış oldukları tıp gelenekleri meydana getirmekteydi. Ancak Alman Hekim Paracelsus Arap hekimlerin ortaya koymuş oldukları tıbbi

bilgiye karşı çıkmıştır Paracelsus simya bilgisine dayalı olarak farklı metaller içeren pek çok ilaç üretmiştir.

1500'lü yıllarda ilaç üretimi ve kullanımı hızlı bir gelişim göstermiştir. Bilinmekte olan ilk farmakope ise 1546 yılında Nürnberg'de yayımlanmıştır. Londra'da Eczacılar Derneği'nin 1617 yılında faaliyete geçmesiyle birlikte ilaç farklı bir niteliğe kavuşmaya başlamıştır (Asil, 2001). 1600 ve 1700'lü yıllarda doktorların giderek geleneksel yöntemlerden ulaştıkları gözlemlenmiştir. Bu dönemde yeni ilaçların bulunmasıyla birlikte gözleme ve deneye dayalı araştırmaların arttığı gözlemlenmiştir. 1800'lü yıllarda bitkilerden tedavi etme özelliği taşıyan maddelerin çıkarılmasıyla birlikte modern farmakoloji ortaya çıkmaya başlamıştır. Kullanımı gerçekleştirilen ilk ilaçlar anestezikler olmuştur. Süreç içerisinde 1806'da morfin kullanılmaya başlamış ve ardından eter, kloroform ve kokain kullanılmıştır. Joseph Bienaime Caventou ve Pierre- Joseph Pelletier kınakına ağacından 1820 yılında kinin adındaki alkaloidi elde etmiş ve bunu sıtmanın tedavisinde kullanmışlardır. 1800 yıllarda bulunan strikinin, fenöl ve nikotindir. Farklı ilaçların bulunmasıyla birlikte etkili olan dozun belirlenmesi, benzer bileşiklerin keşfedilmesi ve saf bileşiklerin bulunması amacıyla maddelerin kimyasal yapıları incelenmeye başlamıştır (Asil, 2001). Alman farmakoloji uzmanı Oswald Schmiedeberg yapmış olduğu çalışmalarla birlikte farmakoloji bir bilim halini almıştır. Böylelikle üniversitelerde farmakoloji kürsülerin kurulmasına da öncülük edilmiştir.

1800'lü yılların sonunda 1900'lü yılların başında Paul Ehrlich'in yürüttüğü çalışmalarla birlikte bağışıklık ve kemoterapi kavramları bulunmuştur. Yürütülen bu çalışmalar kapsamında belli kimyasal bileşiklerin belirli hücrelere bağlandıkları iddia edilmiştir. Bu açıdan seçilmiş olan hücrelerin mikroorganizma olması halinde, bireye bir zararı dokunmadan yok edilmeleri olası olacaktı (Asil, 2001). Başarısız pek çok denemenin ardından frengi tedavisinde kullanılan Salvarsan adıyla anılan ilacı keşfetmiştir.

Enfeksiyona neden olan canlıları etkileyen bileşikler üzerine araştırmalar I. Dünya Savaşı sonrasında hız kazanmaya başlamıştır. Özellikle 1930'lu yıllarda İngiliz,

Alman ve Fransız bilim adamları seçici niteliği olan antibiyotik olan sülfonamiti geliştirmiştir. İlaç çalışmaları kapsamında antibiyotiğin geliştirilmesi önemli bir aşamanın kaydedilmesini sağlamıştır. Sir Alexander Fleming, bakteri kültüründe büyüyen bir küf katmanının etrafında bakterilerin olmadığını ortaya çıkarmıştır. Küften elde edilen penisilin adlı maddenin enfeksiyonlara iyi geldiği ve farklı ilaçlar gibi yan etkilere sahip olmadığı gözlemlenmiştir. 1930’lu yıllarda penisilin daha saf hale getirilmiştir. Özellikle II. Dünya Savaşı sonrasında penisilin yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Devam eden süreç içerisinde pek çok antibiyotik türü üretilmiş ve enfeksiyon tedavilerinde kullanılmaya başlamıştır.

2.1.1.1. İlacın tanımı

İlaç, bireylerin tedavisinin yerine getirilmesi açısından kullanılan ögeler olarak ele alınmaktadır. Fakat Rönesans devri bilginlerinden olan Pacelsus “Her şey zehirdir mühim olan dozdur” ifadesini kullanmıştır (Pınar, 2012). Bu durum ilaçlarda dozajın önemini ortaya çıkarmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilaç, patolojik durumlar ya da fizyolojik sistemleri, yararlanan bireyin faydası için farklılaştırmak ya da incelemek maksadıyla yararlanılan ya da kullanılması beklenen bir ürün veya madde olarak ifade edilmektedir (Yılmaz ve ark., 2011). İfade edilen tanımlarda ilacın, toplumda ve kişilerde hastalıklara engel olunması ve hastalıklarla başa çıkılmasında önem arz eden bir öge olduğu ön plana çıkarılmaktadır. Ancak ilacın düzgün kullanılması halinde yaşama ve sağlığa zarar veren unsurlarla baş edebilen bir madde olduğu, düzgün kullanılmaması halinde ise yaşamı sonlandırabilen bir madde olduğu açıklanmaktadır.

2.1.1.2. İlaçların sınıflandırılması

İlaçların sınıflandırılması kapsamında dört temel nitelikten yararlanılmaktadır. Bu dört temel nitelik şu şekilde ifade edilebilir (Merey, 2016);

- a) İlacın farmakolojik özellikleri,
- b) Kimyasal yapısı,
- c) Hedeflediği sistemler
- d) Etki ettiği bölge veya bölgeler

İlaçlar farmokolojik özelliklerine bağlı olarak sınıflandırıldıklarında ilacın etki etme özelliği değerlendirme altına alınmaktadır. Farmakolojik sınıflandırmanın sahip olduğu en önemli avantaj, belli bir fizyolojik problemle ilgili olarak yararlanılabilecek tüm ilaçları ortaya koyabilmesidir. Ancak farmakolojik sınıflandırmayla beraber belirlenen ilaçlar oldukça fazla çeşitlilik sergilemiş olmaktadır. Bunun nedeni ise belli bir fizyolojik sorunu ortadan kaldırmanın yalnızca bir metodunun bulunmamasıdır. Bu açıdan aynı amaca erişebilmek için farklı biyolojik yolların kullanılması mümkün olmaktadır. Bununla ilgili olarak tüm ağrı kesicilerin görevinin ağrıyı kesmek olduğu ele alan hatalı görüş, değişik biyolojik faktörlerin de benzer veya aynı neticeye götürdüğünü ortaya koymasıyla değişebilecektir.

Farmakolojik sınıflandırmada ortaya çıkan bir diğer problem, bazı tip ilaçların yalnızca tek tip etkilerinin bulunmamasıdır. Bu tip ilaçlara örnek olarak antibiyotikler, analjezikler, anestetikler, antidepresanlar, antiinflamatoriler ve anabolikler gibi ilaçlar gösterilebilecektir.

İlacın kimyasal yapısına göre sınıflandırma ikinci tip sınıflandırma olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcuttaki pek çok ilacın kimyasal yapısına bakıldığında aynı veya benzer organik iskeletlerinin olduklarına rastlanmaktadır. Aynı organik iskelete sahip ilaçların isimlendirilmeleri de daha kolay hale gelmektedir. Bunlara örnek olarak katekolaminler, barbitüratlar, penisilinler ve katekolaminler gibi ilaç gösterilebilecektir. Kimyasal sınıflandırma, benzer yapısı olan ilaçların birbiriyle benzeşen etkilerinin olması sebebiyle oldukça etkili bir sınıflandırma olabilmektedir. Bununla birlikte bazı durumlarda ilaçlar benzer organik iskelete sahip olsalar bile etkileri farklı olabilmektedir. Buna barbitüratların birbirlerine benzemelerine rağmen farklı alanlarda kullanılması örnek olarak sunulması mümkündür. Buna benzer bir durum steroidlerde de karşımıza çıkabilmektedir. İlaçlar bedenin farklı bölgelerinde

etki göstermektedirler. Bu durum ise kimyasal sınıflandırmanın ne kadar güç olduğunu ortaya koymaktadır.

İlaçların hedeflediği sistemlere göre sınıflandırma üçüncü tür sınıflandırmayı meydana getirmektedir. Bu sınıflandırma türünde ilaçlar bedende etki etikleri sistemlere göre sınıflandırılmaktadır. Bununla ilgili olarak kolinerjikler, sinirileticiler ve antihistaminikler örnek olarak gösterilebilecektir. Bu sınıflandırma türü farmakolojik ve kimyasal sınıflandırmaya kıyasla daha genel bir sınıflama sağlamaktadır. Bu sınıflandırmayla ilacın bedende nerelere etki ettiği ortaya çıkmaktadır. Fakat bu sınıflandırmada sistemlerin farklı yönleri olması sebebiyle farklı durumlar açığa çıkabilmektedir. Bu konuyla ilgili olarak örnek vermek gerekirse, antihistaminiklerin genel olarak benzer moleküller oldukları düşünülse de histamin sentezi esnasında farklı birçok süreç olması sebebiyle ilaçlar farklı süreçler üzerinde etkili olabileceklerinden yapıları da farklılık gösterecektir.

İlaçların etki ettiği bölgeye göre sınıflandırılması son sınıflandırma tipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sınıflandırma türü hedef sisteme göre sınıflandırmaya göre daha spesifik nitelik taşımaktadır. Bu sınıflandırma türünde ilaçlar alıcılara (reseptör) enzim gruplarına veya enzimlere etki etmelerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Asetilkolinesteraz enzimini durduran antikolinesterazlar örnek olarak gösterilebilecektir. Etki eden bölgeye göre sınıflandırmadaki ilaçlardan uyuşan yapılar beklenilmesi mümkün olmakla birlikte burada önemli olan hangi enzime ve alıcıya etki ettiğinin bilinmesidir (Merey, 2016).

2.1.2. İlaç endüstrisi

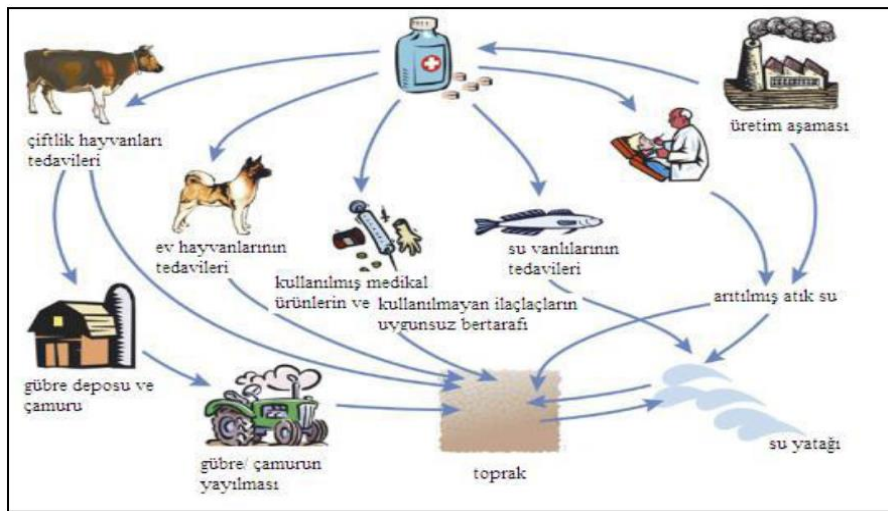
İlaçlar canlı içerisinde yer alan hücrelerde ortaya çıkan bir hastalığı iyileştirilmesi ya da etkisinin düşürülmesi gayesiyle tedavisini ya da hastalıktan korunmaya sağlayan, canlılara farklı uygulamalarla verilen doğal, yarı sentetik ya da tamamen sentetik kimyasal preparatlardır (Akgün, 2001). İlaçlar canlı bedeni üstünde ortaya çıkan birtakım sorunların çözülebilmesi ya da etkilerinin en aza indirilmesi, canlının acı çekmesinin önlenmesi, hastalığın yayılmasının önüne geçilmesi gibi etkiler

sağlamaktadır. Bu nedenle bütün canlılar için oldukça önemli bir konumda bulunmaktadır.

Farmasötik maddeler bir takım biyolojik etkileri oluşturabilmek için geliştirilmiştir. Stabil biçimde üretilmekte ve hücre membranlarından rahatlıkla geçebilecek olan lipofilikt olurlar. Bilhassa oral yolla alınan ilaçlar mide asidinin de hidroliz olmaya karşı ve bunun yanı sıra enzim yapısına karşı da dayanıklı olarak üretilir. Böylelikle farmasötiklerin türlerine bağlı biçimde biyolojik parçalanma içinde özel tasarlanmış olmaktadır.

İlaç sanayisinden dolayı meydana çıkan atık sular, üretim türliliğine ve prosesine, ölçüsüne, tesis içindeki geri kazanım uygulamalarına göre türlilik göstermektedir. Üretimin %87'lik bir kısmı kesikli sistemlerden elde edilebilmektedir. Bu sebeple ortaya çıkan atık sular ürünün cinsine, üretim sürecine, tesis içerisinde kazanım uygulamalarına bağlı biçimde miktar ve karakter türünden önemli değişimler barındırmaktadır (USEPA 1982).

İlaçların kalıntıları evlerden, hastanelerden, kümes hayvanlarından, çiftlik hayvanlarından ve ilaç fabrikaları atık sularından ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2.1. İlaç kalıntıları ve kaynakları Kaynak: <http://www.epa.gov/ppcp/basic2.html> Erişim Tarihi 15.10.2017

En genel haliyle ksenobiyotiklerin atık su arıtımı esnasında üç tür davranış sergiledikleri gözlemlenmiştir (Heberer, 2002):

- a) Madde tamamıyla CO₂ ve suya mineralize hale gelir (Bkz: Aspirin).
- b) Madde yapısı itibari ile lipofiliktir ve kolayca parçalanmamaktadır. Bu durumda maddenin bir bölümü çamura transfer edilir.
- c) Madde esas lipofilik halden daha hidrofilik hale metabolize olur ancak hala daha direncini yitmez ve atık su çıkışına gider

Farmasötiklerin su olan ortamlardaki tavırları, sonları ve onları metabolitleri daha tam olarak belirlenememiş durumdadır. Atık suların atılmasında iki ana giderim prosesi bulunmaktadır. Bunlar içerisinde yer alan askıdaki katılara yani diğer bir deyişle arıtma çukurlarına adsorbsiyon ve biyolojik olarak parçalanması gerekmektedir. Adsorbsiyon, farmasötiklerin parçalarla ve mikroorganizmalarla hidrofobik ve elektrostatik iletişimlerine bağlı olmaktadır. Steroid dışında ki ateş düşürmeye yarayan ilaçlar (NSAID) gibi asit özellikli farmasötikler 4.9 ve 4.1 Aralığında değişim gösteren pKa değerlerini barındırmaktadırlar, nötral pH'da iyon olarak toplanırlar ve arıtma çamuruna adrobsiyon eğilimleri azdır. Fakat adsorbsiyon düşük pH derecesinde artış göstermektedir. Negatif yük taşımakta olan asidik farmasötikler nötral pH içerisinde çözülmüş halde bulunurlar. Bu sebepten farmasötiklerin atık sulardan ve yüzeysel sulardan giderilmesinde asidik farmasötiklerin arıtma çamuruna sorpsiyonunun oldukça önemli olduğu belirtilmektedir (Tchobanoglous, 2003).

USEPA (Çevre Koruma Ajansı) hammadde, süreç, ürün, atık su nitelikleri ile çoğaltılabilirlik etmenlerini önemseyerek, ilaç endüstrisini aşağıda olduğu üzere beş ayrı kategoride ayırmıştır (USEPA, 1983).

- a) Fermantasyon
- b) Biyolojik ve doğal ekstraksiyon
- c) Kimyasal sentez
- d) Formülasyon
- e) İlaç araştırmaları

2.1.2.1. Fermantasyon

Fermantasyon aslında oldukça yaygın olan penisilin, teramisin, streptomisin gibi türlü antibiyotik ve steroidlerin üretilmesi esnasında kullanılmakta olan büyük kapsamlı kesikli bir süreçtir. Fermantasyondan doğan atık suların BOİ, KOİ ve AKM gibi değerleri fazla olmaktadır pH değeri 4 ile 8 arasında farklılık göstermektedir (Sert, 2006).

Fermantasyon sürecinin adımları aşağıda verilmiştir:

- a) Kültür hazırlama
- b) Fermantasyon
- c) Ürünün oluşması

Kültürün hazırlanması, üretilcek olan antibiyotiğe bağlı biçimde belli başlı mikroorganizmaların uygun şartlarda çoğaltılması ile başlamaktadır. Yeterince gelişme olduğunda hazırlanan kültür, aşılama tankına aktarılır. Aşılama tanksında uygun derece sıcaklık ve hava şartları sağlandığında, mikroorganizmaların gelişmesi gerçekleşerek fermantasyon mayası üretilmiş olur ve fermantasyon tankına geçiş yapılır. Bu sayede 12 saatle-1 hafta aralığındaki fermantasyon süreci başlamış olur. Fermantasyon işleminden sonra fermantasyon tankı, mikroorganizma çeşitlerine göre arzu edilen ürünleri barındırır ve filtrasyon için hazır konuma gelmiş olur. Filtrasyon sayesinde mikroorganizmalar giderilmiş olur. Ürün ve nirtüentler filtrasyon sıvısında kalmış olurlar (Keriş, 2008).

Ürünün filtrasyon sıvısından ayırmak için aşağıda verilen birbirinden farklı yöntemlerden bir tanesi seçilmektedir:

- a) Solvent ekstraksiyonu
- b) Direkt çöktürme
- c) İyon değişimi ve adsorpsiyon

Solvent ekstrasyonu, organik bir çözücü ile farmasötik ürünleri çözelti halinde çıkarıp, daha değişik bir duruma getirme işlemine verilen isimdir. Bu kademedeki harcanmakta olan solventler geri kazandırılarak tekrar kullanılmaktadır. Geri kazanımın esnasında bir bölüm solvent atık suya karışabilmektedir. Fermantasyonda tercih edilen başlıca birtakım solventleri şu şekilde sıralamak mümkündür:

- a) Kloroform
- b) Benzen
- c) 1.1-Dikloroetilen
- d) 1.2-Transdikloroetilen

Kültürün hazırlandığı tank şeker, nişasta, bitkisel birtakım yağlar, protein, azot, ve fosfor gibi atıkları barındırabilmektedir. Fermantasyon prosesinde yer alan atık su kaynakları aşağıda verilmiştir:

- a) Yer ve takım temizlemek için kullanılan sular
- b) Ekstraksiyon işlemleri neticesinde ortaya çıkan kullanılmış solventler
- c) Soğutma suları

Fermantasyon sürecindeki ekipmanların steril olması için genellikle buhar, kimi zamanda fenol gibi birtakım kimyasallar tercih edilmektedir. Bu tür dezenfektan amaçlı kullanılan kimyasallar kirlilik yükünün artmasına neden olmaktadır (Akgün, 2001). Kimi durumlarda fermantasyon tankı içerisinde yer alan mikroorganizmalar virüs kapmaktadır. Bu sebeple de proses erken deşarj olmakta ve prosesin nitrüentlerinden dolayı ortaya çıkan kirlilik oranı da artabilmektedir.

2.1.2.2. Biyolojik ve doğal ekstraksiyon

Bitkilerden, hayvanlardan ve mantarlardan yararlanarak birçok ilaç üretilmekte olduğu küçük kesikli bir süreçtir. Bu süreçte üretilmekte olan ilaçlara örnek teşkil edecek biçimde yatıştırıcılar, alerji ilaçları, insülin ve morfin verilebilmektedir. Plazma ve çeşitlerinin üretilmesinde tercih edilen kan fraksiyonları da bu grup içinde yer

almaktadır. Ekstraksiyon bir hayli pahalı bir yöntemdir. Çok büyük ölçeklerde hammadde kullanılmasının yanı sıra, üretim sonunda çok düşük miktarlarda ürün elde edilebilmektedir.

Ekstraksiyon tesislerinde solventin iki farklı kullanımı bulunmaktadır. Bunlardan ilki, ürünü kirletebilecek olan yağların temizlenmesidir. Bu kısımda tercih edilen solvent, ürüne zarar vermez ve yağların giderilmesini sağlar. İkinci kullanım alanı ise ürünün ayrılmasında kullanılmasıdır. Ekstraksiyon işlemlerinde kaynak olarak kullanılmakta olan hayvan ve bitki dokularından faydalı bölümlerin ayrılması ve sulu çözeltilerin pH derecesinin denetlenmesi için amonyak tercih edilmektedir. Amonyum tuzları tampon görevi üstlenerek, sulu ve susuz amonyak ise alkali ayraç olarak görev yapmaktadır. Amonyum tuzlarının su içerisindeki çözünürlüğü fazla olduğu için arzu edilmeyen tuz çökelmeleri bulunmaz. Benzer biçimde amonyak kimyasal olarak hayvan ve bitki dokuları ile bir reaksiyon içerisine girmez ve tepkime vermez.

Ekstraksiyon işleminden dolayı ortaya çıkan atık suların debisi düşük olmaktadır. Atık suyum büyük bir bölümü temizleme işlemleri neticesinde ortaya çıkmaktadır. Kimi solvent kalıntıları atık suya karışabilmektedir. En büyük kirlilik kaynağı olarak, orijinal, hammaddelerin kalıntılarından meydana gelmekte olan katı atıklardır. Kullanılmakta olan hammadde miktarında oldukça yakın olmaktadırlar. Kullanılmış olan hammaddenin meydana getirdiği çamur birleşerek katı atık depolama alanına veya yakmaya gönderilmektedir. Solventlerin geri dönüştürülemeyen bölümleri ise ya depolanmaktadır veya yakılmaktadır. Üretim esnasında meydana gelen hatalar sebebiyle kimi zaman üretimin tekrar yapılması gerekmektedir. Böyle bir durumda geri devri mümkün olmamaktadır ve tesis kanalına deşarj edilmektedir (Samuk, 2002).

2.1.2.3. Kimyasal sentez

İlaçların büyük bir kısmı kimyasal sentez ile üretilmektedir. Bu proses tarafından üretilmekte olan ürünler şu şekilde sıralanabilmektedir:

- a) Vitaminler

- b) Antibiyotikler
- c) Antihistaminikler
- d) Kardiovasküler
- e) Merkezi Sinir Sistemi İlaçları

Kimyasal sentez prosesinin özünü kesikli reaktörler meydana getirmektedir. Bu reaktörler solvent ekstraksiyonu ve kristalizasyonu işlemleri için kullanılması gibi çözeltilerin harmanlanması, kaynatılması ve soğutulması için de kullanılmaktadır. Mesela, geri akış kondansatörü eklenmesi sayesinde bütün geri akış işlemleri gerçekleştirilebilmektedir. Vakum uygulaması için vakum buharlaştırıcı tanklara dönüştürülmektedir.

Sentetik ilaçların üretilmesi, kimyasal sentez reaktörlerinin bir ya da birkaç tanesi kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Her bir ürün için farklı işlemler gerçekleştirilmektedir. Üretilcek olan maddeye göre belli bir program içerisinde reaktifler eklenmektedir. Soğutma suyunun akım hızı veya buharı arttırılmakta ve azaltılmaktadır. Pompalar sayesinde reaktör içerisinde oluşan ürün, başka bir reaktöre aktarılarak süreç işlemeye devam eder (Duman, 2006). Kimyasal sentez sürecinde solventler yoğun biçimde reaksiyonda ve saflaştırma için kullanılmaktadır. Benzen ve toluen en fazla kullanılmakta olan organikler solventlerdir. Bunun dışında ksilen, siklohekzan ve pridin gibi birtakım solventler tercih edilmekte ya da yan reaksiyonlar meydana getirilmektedir. Solventlerin, kirliliklerinden arındırarak geri kazanılması mümkün olmaktadır. Geri kazanma prosesi bütün tesislerde kullanılmaktadır. Geri kazanma işlemi destilasyon ile meydana çıkarılmaktadır. Fakat depolama esnasında solventten kayıp verilebilmektedir. Aynı zamanda ekstraksiyon kısmında kullanılmaktadır. Atık suların büyük bir bölümü bu prosesten dolayı ortaya çıkmaktadır.

Her bir ilaç belli devrelerde üretilmektedir. Birkaç hafta ile birkaç aya kadar gidebilen bu devreler esnasında bir ya da daha çok proses kullanılmakta ve satışı gerçekleştirilmektedir. Devrenin sonunda değişik bir ilaç üretimini değişik karakterde atık deşarjına sebep olmaktadır (Sert, 2006).

Kimyasal sentez atık suları karmaşık bir yapı içerisinde ve arıtımı oldukça zor olan atık sulardır. Bunun nedeni ise birçok süreçten ve kimyasal reaksiyondan kaynaklanmaktadır.

Kimyasal sentez işleminin ardından meydana gelen atık sular aşağıda verilmiştir:

- a) Atık solventler, filtre atıkları
- b) Yer ve takım temizleme suları
- c) Dökülmeler, pompa sızıntı suları

Kimyasal sentez atık suları aşağıda verilen birtakım değerlerle ancak karakterize edilebilmektedir. Atıklar kompleks bir yapıyı barındırdıkları için biyolojik arıtma sistemlerinde inhibitör olarak işlev görebilmektedirler (Duman, 2006; Sert, 2006):

- a) BOİ
- b) KOİ
- c) AKM

2.1.2.4. Formülasyon

İlaçların, etkin bileşenlerinin kimyasal sentezle birlikte üretilmesinin ardından hastalara uygun form (tablet, kapsül, merhem ya da sıvı) ve dozajlarda sunulması açısından formüle edilmesi işlemine formülasyon adı verilmektedir. Formülasyon sürecinin alt aşamalarından kaynaklanan atık sular şu şekilde ifade edilebilecektir (Keriş, 2008):

- a) Yer ile ekipman yıkama suları,
- b) Laboratuvar atıkları,
- c) Dökülmeler

2.1.2.5. İlaç araştırmaları

İlaç araştırmaları kapsamında farmakolojik ve mikrobiyolojik araştırmaların sürdürülmesi söz konusu olmaktadır. Sürdürülen bu araştırmaların genel amacı yeni

ilaç üretimi olmaktadır (Duman, 2006, Sert, 2006). Yeni bir ilacın üretilmesi açısından katlanılan maliyetler oldukça yüksek olmaktadır. Bu sebepten dolayı ilaç firmaları, daha fazla rastlanan hastalıkların tedavilerinde yararlanılan ilaçların üretilmesini ön planda tutmaktadırlar. Nadir rastlanan hastalıkların tanı ve tedavilerinde yararlanılan ilaçların üretimi genel olarak mikrobiyoloji, kimya ve biyoloji laboratuvarlarında yapılmaktadır. İlaçlar araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin sonrasında ortaya çıkan atık sular üretimin yapıldığı tesislerle kıyaslandıklarında daha az hacimde olmaktadır. Fakat deşarj, kalite ve kantite süresi bakımından diğerine kıyasla daha düzensizlik söz konusu olmaktadır. İlaç laboratuvarlarından farklı radyoaktif kimyasallar ve solvetnler atılabilmektedir. Bununla birlikte yangın ve patlamaya sebep olabilen etiler gibi maddeler tehlikeli olabilmektedir. İlaç araştırmaları kapsamında atıksu oluşumuna neden olan kaynaklar şu şekildedir:

- a) Yer ile ekipman yıkama suları
- b) Hayvan kafeslerinin temizlenme suları
- c) Laboratuvar düzeyli üretim atık suları

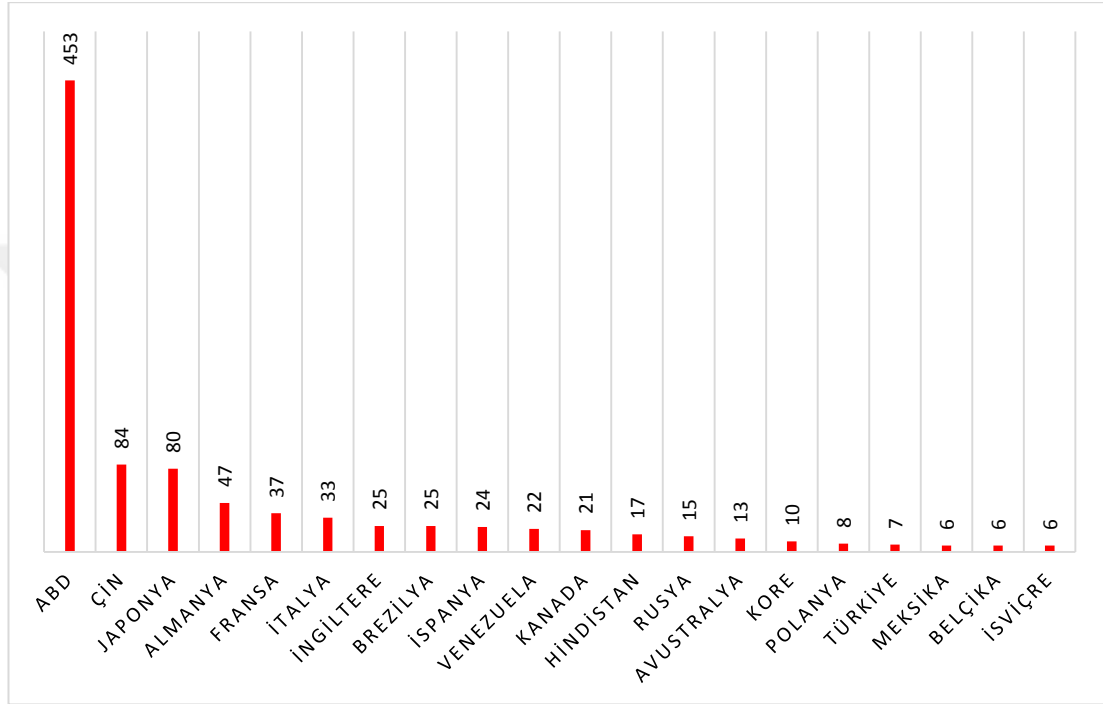
İlaçlarla ilgili yapılan araştırmalarda ortaya çıkan atık sular, çoğunlukla evsel atık sulardaki KOİ ve BOİ konsantrasyonlarıyla benzerlik gösteren değerlere ulaşmaktadırlar. Bu açıdan bu atık suların pH değerleri genel olarak 6 ile 8 arasında olmaktadır (Akgün, 2001).

2.1.3. İlaç üretimi ve tüketimi

Yaşam süresinin artmasına rağmen ilaca olan ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Bu durum ise ilaç üretimi ile tüketiminin artış göstermesine sebep olmaktadır. Bu bölüm kapsamında ise dünyada ve Türkiye ilaç üretimi ve tüketimi ile ilgili verilere yer verilecektir.

2.1.3.1. Dünyada ve Türkiye’de ilaç üretimi

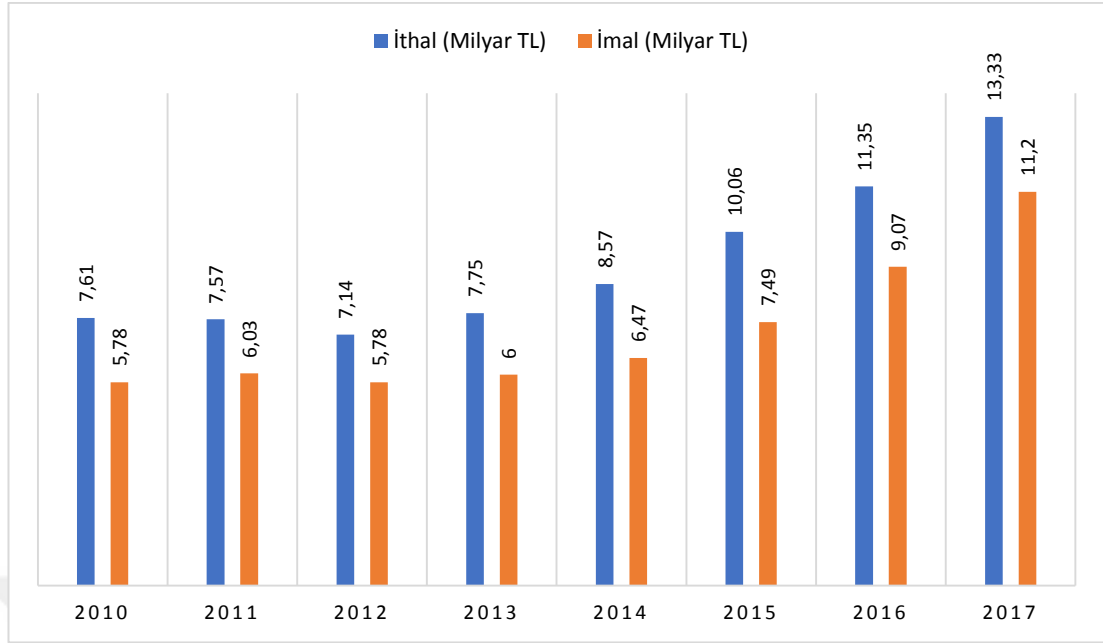
Dünyada ilaç pazarı giderek genişlemektedir. 2017 rakamları itibariyle dünyada ilaç pazarı 1,10 trilyon dolara kadar ulaşmıştır. Şekil 2.2.’de dünyada ilaç pazarı verilerine yer verilmektedir.



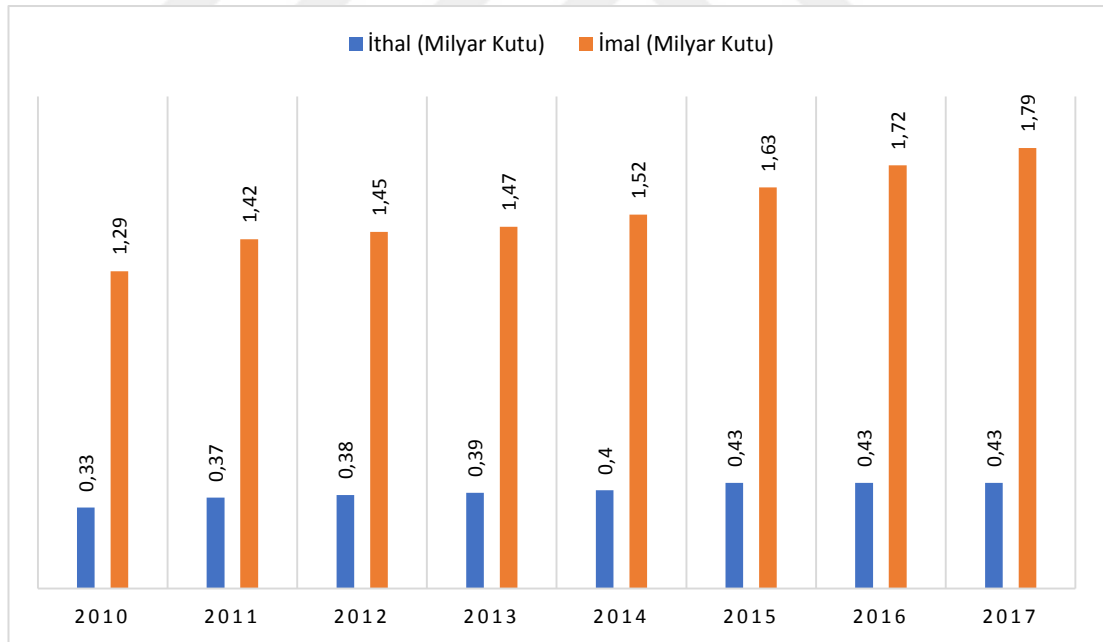
Şekil 2.2. Dünya İlaç Pazarı Verileri (Milyar ABD Doları) Kaynak: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS), <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.

Şekil 2.2.’de görüldüğü gibi dünyada ilaç pazarının en büyüğü ABD’dir. Bunu sonra Çin ve Almaya izlemektedir. Türkiye bu sıralama içinde görüldüğü gibi 17. Sırada yer almakta ve 7. milyar dolar ilaç üretimi yapmaktadır.

Türkiye ilaç üretimi ve ithalatın yoğun olarak gerçekleştiği bir ülke olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle Türkiye’nin nüfusunun fazla olması bu ilaç üretimi ve ithalatının yüksek olmasında etki olabilir. Şekil 2.3. ve Şekil 2.4.’de sırasıyla Türkiye’nin ithal-imal ettiği ilaçların parasal değerleri ile kutu adedi cinsinden değerlerine yer verilecektir.



Şekil 2.3. Türkiye'nin İthal ve İmal Ettiği İlaçların Değeri (Milyar TL) Kaynak: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS), <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.



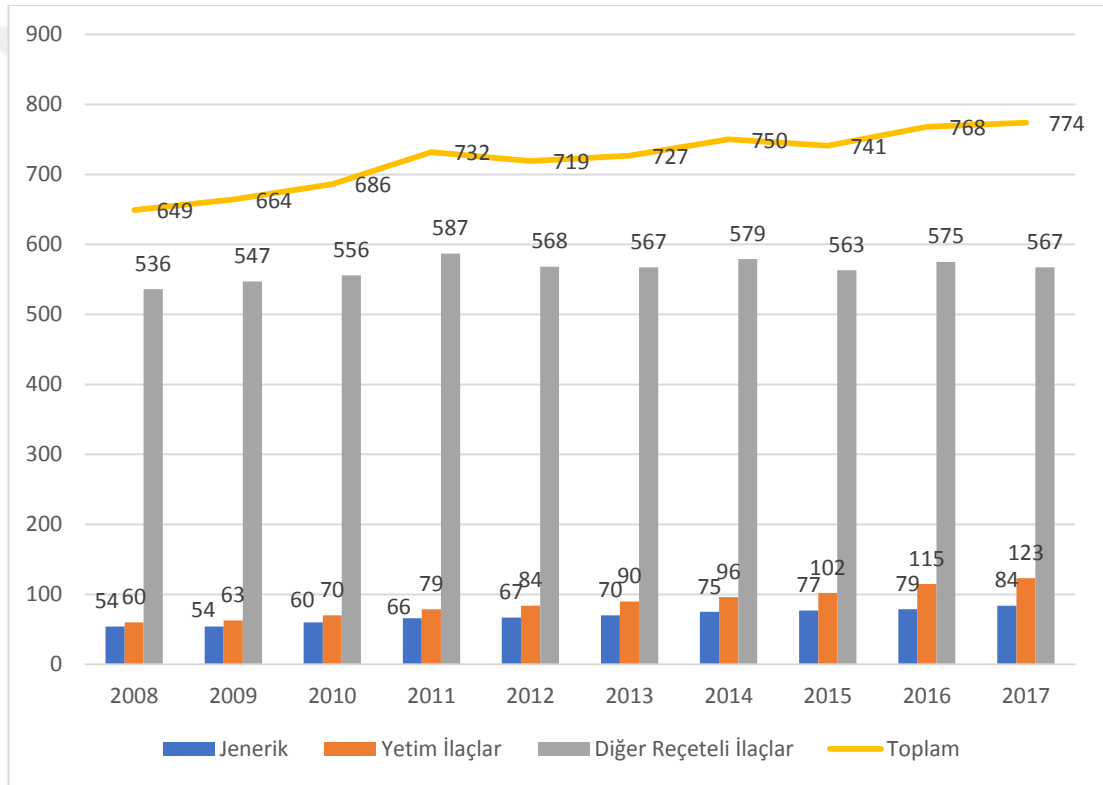
Şekil 2.4. Türkiye'nin İthal ve İmal Ettiği İlaçların Değeri (Milyar Kutu) Kaynak: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS), <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.

Şekil 2.3. ve Şekil 2.4. dikkatli incelenirse Türkiye'nin ithalatını gerçekleştirdiği ilaç adedi üretimini gerçekleştirdiği ilaç adedinin altındadır. Ancak parasal cinsten

değerlendirildiğinde ise imali gerçekleştirilen ilaçların, ithalatı gerçekleştirilen ilaçların değerinin altında olduğu görülmektedir. Bu açıdan Türkiye'nin dışarıdan fiyatı yüksek ilaçlar almak durumunda kaldığını söylememiz mümkün olmaktadır.

2.1.3.2. Dünyada ve Türkiye'de ilaç tüketimi

Dünya nüfusunun giderek artması gereksinim duyulan ilaç miktarının artmasına neden olmakta ve bu durum ilaç tüketiminin fazlaşmasına sebep olmaktadır. Şekil 2.5.'de global toplam reçeteli ilaç satışlarına yer verilmiştir.



Şekil 2.5. Global Toplam Reçeteli İlaç Satışları (Milyar Dolar) Kaynak: KPMG, İlaç-Sektörel Bakış,

<https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/tr/pdf/2018/01/sektorel-bakis-2018-ilac.pdf>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.

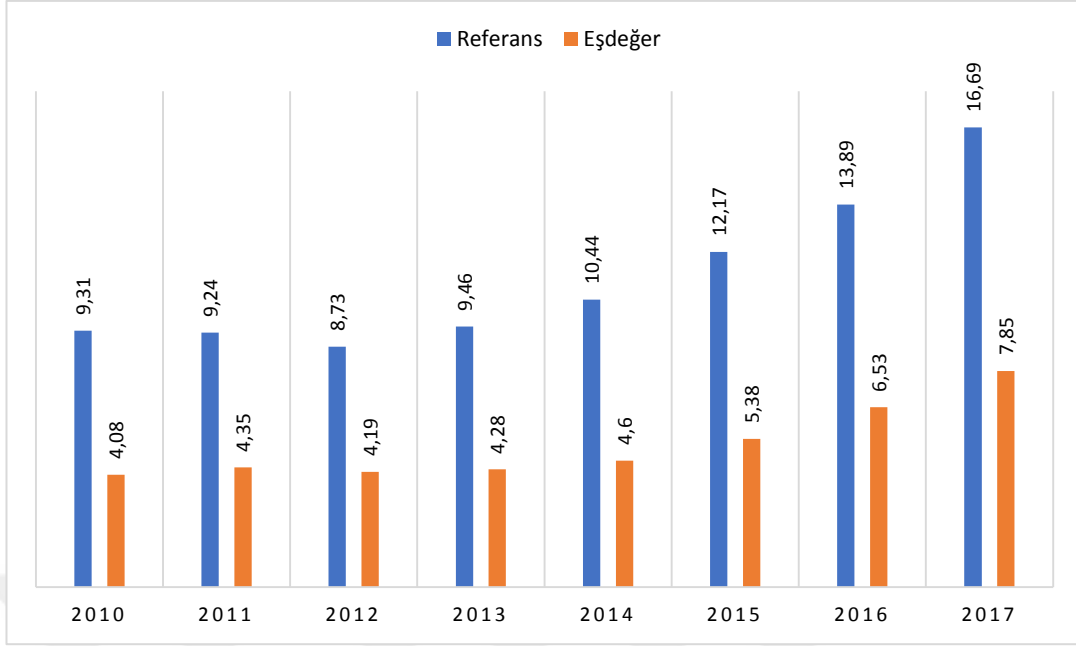
Şekil 2.5.'de görüldüğü gibi dünyada zaman içerisinde reçeteli ilaçların tüketimleri giderek artış göstermiştir. Tablo 1'de ise ilaç türlerine göre tahmini ilaç satışlarına yer verilmektedir.

Tablo 2.1. Dünya Geneline İlaç Türlerine göre İlaç Satışları Tahminleri

		Dünya Geneline Satışlar (Milyar Dolar)		CAGR % Büyüme	Dünya Geneline Pazar Payı		Değişim %	Sıralama Değişim
		2018	2022		2018	2022		
1	Onkoloji	93,7	192,2	%12,70	%11,70	%17,50	+5,8	
2	Anti-diabetikler	43,6	57,9	%4,80	%5,40	%5,30	-0,1	+2
3	Romatizma ilaçları	53,3	55,4	%0,60	%6,60	%5,00	-1,6	-1
4	Antiviraller	48,5	42,8	-%2,10	%6,00	%3,90	-2,1	-1
5	Aşılar	27,5	35,3	%4,20	%3,40	%3,20	-0,2	+1
6	Bronkodilatör	28,3	30,1	%1,0	%3,50	%2,70	-0,8	-1
7	Duyu Organları	20,2	28,3	%5,80	%2,50	%2,60	+0,1	+2
8	İmmünoşüpresanlar	11,6	26,3	%14,60	%1,40	%2,40	+1	+5
9	Anti-hipertansif	24,8	24,4	-%0,20	%3,10	%2,20	-0,9	-2
10	Antikoagülanlar	14,1	23,2	%8,60	%1,80	%2,10	+0,3	
11	MS terapileri	21,6	21,7	%0,10	%2,70	%2,00	-0,7	-3
12	Dermatoloji	10,5	19,9	%11,20	%1,30	%1,80	+0,5	-1
13	Anti-fibrinolitikler	11,6	17,1	%6,60	%1,50	%1,60	+0,1	-3
14	Antihiperlipidemikler	13,8	13,4	-%0,60	%1,70	%1,20	-0,5	+1
15	Antibakteriyeller	10,5	12,8	%3,40	%1,30	%1,20	-0,1	
	İlk 10	434	601	%5,60	%54	%54,60	+0,6	
	Diğer	369	500	%5,20	%46	%45,40	-0,6	
	Toplam İlaç Satışları	803	1101	%5,40	%100	%100		
	Toplam İlaç Satış İçeriği							
	Dünya Jenerik Satışla	78,7	111,8	%6,0	%9,80	%10,20	0,4	
	Reçetesiz İlaçlar	35,1	41,5	%2,80	%4,40	%3,80	-0,60	

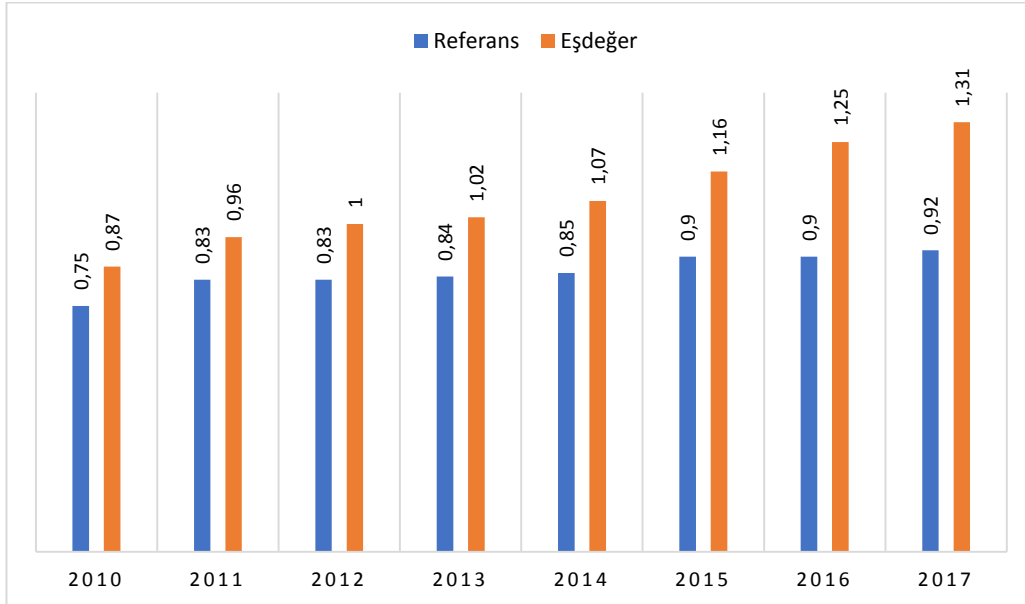
Kaynak: KPMG, İlaç-Sektörel Bakış, <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/tr/pdf/2018/01/sektorel-bakis-2018-ilac.pdf>, Erişim Tarihi: 25.09.2018

Tablo 2.1.'de görüldüğü gibi birkaç türü dışında ilaçların genel itibariyle satışlarının artacağı tahmin edilmektedir. Şekil 2.6.'da Türkiye'de referans ve eşdeğer ilaçların satış değerlerine yer verilmiştir.



Şekil 2.6. Türkiye’de Referans ve Eşdeğer İlaç Satışları (Milyar TL) Kaynak: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS), <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 26.09.2018.

Şekil 2.6.’da görüldüğü gibi referans ve eşdeğer ilaç satışları 2010’dan 2017’ye kadar olan süreçte genel olarak artış göstermiştir. Şekil 2.7.’de ise referans ve eşdeğer ilaç satışlarının kutu cinsinden değerleri gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Türkiye’de Referans ve Eşdeğer İlaç Satışları (Milyar Kutu) Kaynak: İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS), <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 26.09.2018.

Şekil 2.7.'de Türkiye'de referans ve eşdeğer ilaç satışları incelendiğinde, 2010-2017 yılları arasında sürekli bir artış yaşandığı görülmekle beraber özellikle eşdeğer ilaç satışlarındaki artışın daha yüksek olduğu ifade edilebilir.

2.2. Önemli farmasötik grupları ve ilaçların çevresel açıdan durumları

Farklı farmasötik grupları bulunmaktadır. Bu farmasötik grupların çevresel açıdan durumları da farklılık göstermektedir. Bu bölümde ele alınacak farmasötik gruplar; analjezik ve anti-inflamatuarlar, antibiyotikler, antiepileptikler, lipidi düzenleyiciler ve sentetik hormonlardır.

2.2.1. Analjezik ve anti-inflamatuarlar

Birçok analjezik (ağrı kesici) antipiretik ve anti-inflamatuar niteliğine sahiptir. Birçok ağrı kesici ilaç birçok ülkede oldukça yüksek oranlarla kullanılmakla beraber bu ilaçlar reçetesiz olarak da satılabilmektedir. Asetilsalisilik ve parasetamol günümüzde en yaygın olarak kullanılmakta olan ağrı kesiciler içerisinde yer almaktadır. Asetilsalisilik asit 2001 yılı içerisinde Almanya'da 500 tonun üzerinde satılmıştır. Aynı dönemde yine Almanya'da diklofenak ve ibuprofenin yıllık olarak sırasıyla 180 ve 75 ton satılması söz konusu olmuştur. 1998 yılında atıksu arıtma tesisinde yapılan bir çalışmada, tesis çıkışı sulara asetilsalisilik asit konsantrasyonunun 0,22 µg/L görülmüştür. Bununla birlikte aynı çalışmada asetilsalisilik asitinin konsantrasyonunun yüzey suyundan alınan örneklerde belirlenen limitlerin altında kaldığı görülmüştür (Alaton ve Gürses, 2003). Berlin'deki atıksu arıtma tesisinde yapılan bir çalışmada ise tesise giriş ve çıkış sularında diklofenac konsantrasyonunun 3,02 ile 2,51 µg/L gözlemlenmiştir. Burada görülen %17'lik giderim oranı, yürütülen arıtma işlemine yönelik olarak diklofenanın dayanıklı olduğunu ortaya koymaktadır.

2.2.2. Antibiyotikler

Ekosistemde antibiyotikler, bakteriyel toksisitelerden dolayı potansiyel etkiler ortaya koyarlar (Kummerer ve Helmers, 2000). Antibiyotiklerin sulara düşük

konsantrasyonlarda var olması, bakterilerin antibiyotik dirençliği kazanmasında etkili olabilmektedir. Atıksular ve atık çamurlarda 2000 yılında yapılan bir çalışmada mikroorganizmaların antibiyotiklere dirençli hale geldikleri görülmüştür (Roefer, Synder ve Zegers, 2000). Almanya’da 2001 yılında yapılan bir çalışmada ise yeraltı suyu örneklerinde dehidroeritromisin ve sulfametoksazol konsantrasyonlarının sırasıyla 49 ng/L ve 410 ng/L olduğu görülmüştür (Sacher ve ark., 2001).

Temelde antibiyotikler 9 ana başlık altında ele alınmaktadır. Bunlar (Demirden, 2005);

- a) Tetrasiklinler: Tetrasiklinler ve oksitetrasiklinler,
- b) β -Laktamlar: Monobaktam, penisilin (amoksisilin), sefalofosporin
- c) Makrolid antibiyotikler: Eritromisin,
- d) Linkosamidler: Klindamisin
- e) Kinolonlar: Siprofsaksin,
- f) Oksazolidler: Linezolid
- g) Sasilik peptidler: Polimiksinler ve vankomisin
- h) Sülfa antibiotikler: Sülfisozazol

İnsan bedeni antibiyotiklerin %30 ile %90’ını üreyle beraber aktif maddeler olarak atmaktadır. Antibiyotiklerin bakterilere tesir etme kuvveti arıtma tesislerindeki biyolojik süreçlere göre farklılık arz etmektedir. Arıtma tesislerinde giderim süreçlerinde polar antibiyotikler büyük ihtimalle giderilememektedir. Bunun sebebi ise giderim sırasında aktif karbon adsorpsiyonunun hidrofobik etkileşimler üzerinden yürümesidir (Lishman ve ark., 2006). Bunun neticesinde ise alıcı suları ve çevre kirlenebilmektedir. Bu kapsamda doğaya karışan antibiyotiklerin bazılarının yarı ömürlerinin fazla olması bu antibiyotiklerin uzun yıllar boyunca doğada kalmalarına neden olabilmektedir. Antibiyotik kullanımının fazlalaşması ilaçlara yönelik direncin yükselmesine neden olmaktadır. Söz konusu bu direnç az konsantrasyonlarla beraber artış göstermektedir (Jorgensen, 2000).

2.2.3. Anti-epileptikler

Çevresel şartlarda bir antiepileptik ilaçlardan biri olan karbamazepine oldukça sık rastlanmaktadır (Alaton ve Gürses, 2003; Dietrich, Webb ve Petry, 2002). 1998 yılında yapılan çalışmada karbamazepine yüzey sularında 1,1 µg/L dolayında rastlanmıştır. 2001 senesinde yapılan çalışmada farklı bir çalışmada içme sularında 30 ng/L karbamazepine rastlanırken yine 2001 yılında yapılan bir diğer çalışmada yer altı sularında 900 ng/L karbamazepine rastlanmıştır (Jorgensen, 2000). Karbamazepinin arıtma tesisleri kapsamında giderim oranı %7 ile %40 arasında değişmektedir (Sacher ve ark., 2001). Yürütülen birçok çalışma kapsamında beta blokerlar (nadolol, metoprolol, betaksolol, propranolol ve bisoprolol) evsel atıksu arıtma tesislerinden çıkış suları içerisinde µg/L düzeylerinde belirlenmiştir (Directive, 2000).

Yalnızca bisoprolol, metoprolol, propranolol yüzey suları içerisinde düşük oranlarda belirlenmiştir (Bendz ve ark., 2005). Metoprolol, propranolol ve bisoprolol Almanya'nın yüzey sularında sırasıyla 2,2 µg/L, 0,59 µg/L ve 2,9 µg/L düzeylerinde belirlenmiştir (Alaton ve Gürses, 2003).

2.2.4. Lipid düzenleyiciler

Sucul çevreler içerisinde en fazla tespit edilen ilaçlar lipid düzenleyicilerdir. Klofibrinik asit bir klofibratin metaboliti lipid düzenleyicidir. Bu lipid düzenleyiciye Berlin musluk sularında 10 ile 165 ng/L dolaylarında rastlanmıştır (Koprivaniç ve ark., 1993).

Lipid düzenleyici ilaçların etkin maddeleri kapsamında yer alan etofilin klofibrat, klofibrat ve etofibratin aktif metaboliti olan klofibrinik asite ABD'de 1970 yılında evsel atıksu arıtma tesisinde rastlanmıştır (USEPA, 1992).

Yapısal açıdan klofibrinik asit oldukça dayanıklıdır. Bu sebeple atıksu arıtma işlemine oldukça dirençlidir. Bununla birlikte yarı ömrü 21 yıldır. Arıtma tesisleri içerisinde ancak %15 ile %51 arasında giderime uğrayabilmektedir (Demirden, 2005, USEPA, 1997). Bununla birlikte enofibrinik, bezafibrat ve gemfibrozil asite de yüzeysel su

numunelerinde ve kanalizasyondan çıkan sularda $\mu\text{g/L}$ düzeylerinde rastlanmıştır (USEPA, 1998; USEPA, 2001).

2.2.5. Sentetik hormonlar

Sucul ortamlarda sentetik hormonlar oldukça düşük konsantrasyonlarda olsalar bile bazı canlı türlerine oldukça zarar verebilmektedirler. Çevresel şartlar kapsamında belirlenen en önem arz eden sentetik hormon, doğum kontrolü ilaçları içerisinde bulunan 17α etinilestradiol (EE2)'dir. Farklı sentetik hormonlar çevresel şartlarda oldukça nadir düzeylerde belirlenmektedir. Bireylerden EE2 inaktif glukonorid konjugeleri biçiminde atılmaktadır (USEPA, 1982). Fakat arıtma tesisleri ile kanalizasyonlarda *Escherichia Coli* tarafından kolay bir biçimde dekonjuge edilebilmektedirler (Başbüyük ve Forester, 2003).

Özellikle EE2'nin önem arz etmesinin önemli bir nedeni bu sentetik hormonun oldukça düşük konstrasyonlarda bile bazı canlıların eşey sistemlerini etkileyebilmesidir. Örnek vermek gerekirse bazı erkek alabalıklarda $0,1 \text{ ng/L}$ EE2 dışı yumurta proteini üretmesine neden olabilmektedir (Joss ve ark., 2006).

2000 yılında yapılan bir çalışmada aktif çamur arıtma sistemlerinde EE2'nin %85 oranında giderime uğrayabildiği belirlenmiştir (Başbüyük ve Forester, 2003). Fakat 1999 yılında yapılan bir aerobik kesikli çalışmada EE2'nin giderimi kapsamında önemli fark belirlenememiştir (Kummerer, Al-Ahmad ve Mersch-Sunderman, 2000).

2.3. İlaç Endüstrisi Atıklarının Ekotoksikolojik Etkileri

Günümüzde yürütülen pek çok araştırma ilaç kalıntılarını analizleriyle ilgilenmektedir. Bu çalışmalar içerisinde polar organik bileşiklerin meydana getirdiği eser formundaki organik kirleticileri tespit edebilen (değerlendirilen) (kütle spektrometresi, sıvı kromatografisi v.b.) değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi ile pek çok ülkede sucul ortamlardaki ilaç kalıntılarıyla ilgili birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu

alışmalar birtakım raporlar üzerinden özetler halinde sunulmuştur (Daughton ve Ternes, 1999; Kummerer, 2001).

Farmakolojik etmenlerin evre üzerindeki ekotoksikolojik etkileriyle ilgili günümüze kadar bulunmuş olan az sayıda veri vardır. Bu veriler de genel olarak laboratuvar şartlarında standardize testler üzerinden temin edilmektedir (Hirsch ve ark., 1996). Söz konusu bu verilere ise farklı sınıflardaki test organizmaları (balıklar, algler, planktonlar, yengeçler vb.) zerinden erişilmektedir. Genel olarak testler OECD'nin direktiflerine bağlı olarak yapılmaktadır. Verilen direktifler kapsamında akut toksisite olarak ifade edilen en fazla 96 saat devam eden testler uygulanmaktadır. Testlerde herhangi bir maddenin belli oranlardaki etkileri değerlendirilmektedir. Burada testlerde EC50 değeri test yapılan organizmaların %50'sinin tepki vermesi açısından etkili olan konsantrasyon değerini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte organizmaların %50'sinin tek dozda ölmesine sebep olan konsantrasyon değerini ise LC50 göstermektedir. En yüksek konsantrasyon değerini NOEC değeri ifade ederken minimum inhibe edici konsantrasyon değerini ise MIC değeri ifade etmektedir. Pek çok ilaç tipinin çevredeki canlılardaki etkileri iki türlü olmaktadır. Bunlar akut ve kronik etkilerdir. Yürütülen araştırmalarda farklı tedaviler açısından kullanılan 100 farklı ilaç tipinin toksit etkileri bulunmuştur. Canlılar arasında kıyaslama yapıldığında alglerin planktonlara nazaran ifade edilen bu farklı 100 ilaç tipine daha hassas oldukları görülmüştür. En düşük hassasiyete ise balıklarda rastlanmıştır (Tolls ve ark., 2001).

Sucul ortamlarda yaşayan pek çok canlı türü tüm hayatı boyunca ya da uzun süreli olarak tıbbi ilaç benzeri mikrokirleticilerin etkisinde kalabilmektedir. Bu sebepten dolayı mikrokirleticilerin olası kronik etkilerinin incelenmesi yerinde olacaktır. Fakat ilaçların kronik etkileriyle ilgili bir veri olmamakla birlikte bu ilaçların kronik toksisite etkileri de tam olarak bilinmemektedir. Bu açıdan bu konuyla ilgili olarak özel araştırmaların yapılması yerinde olacaktır (Tolls ve ark., 2001).

2.4. Doğal Sularda ve İçme Suyu Kaynaklarında Tespit Edilen İlaç Atıklarının Yayılımı

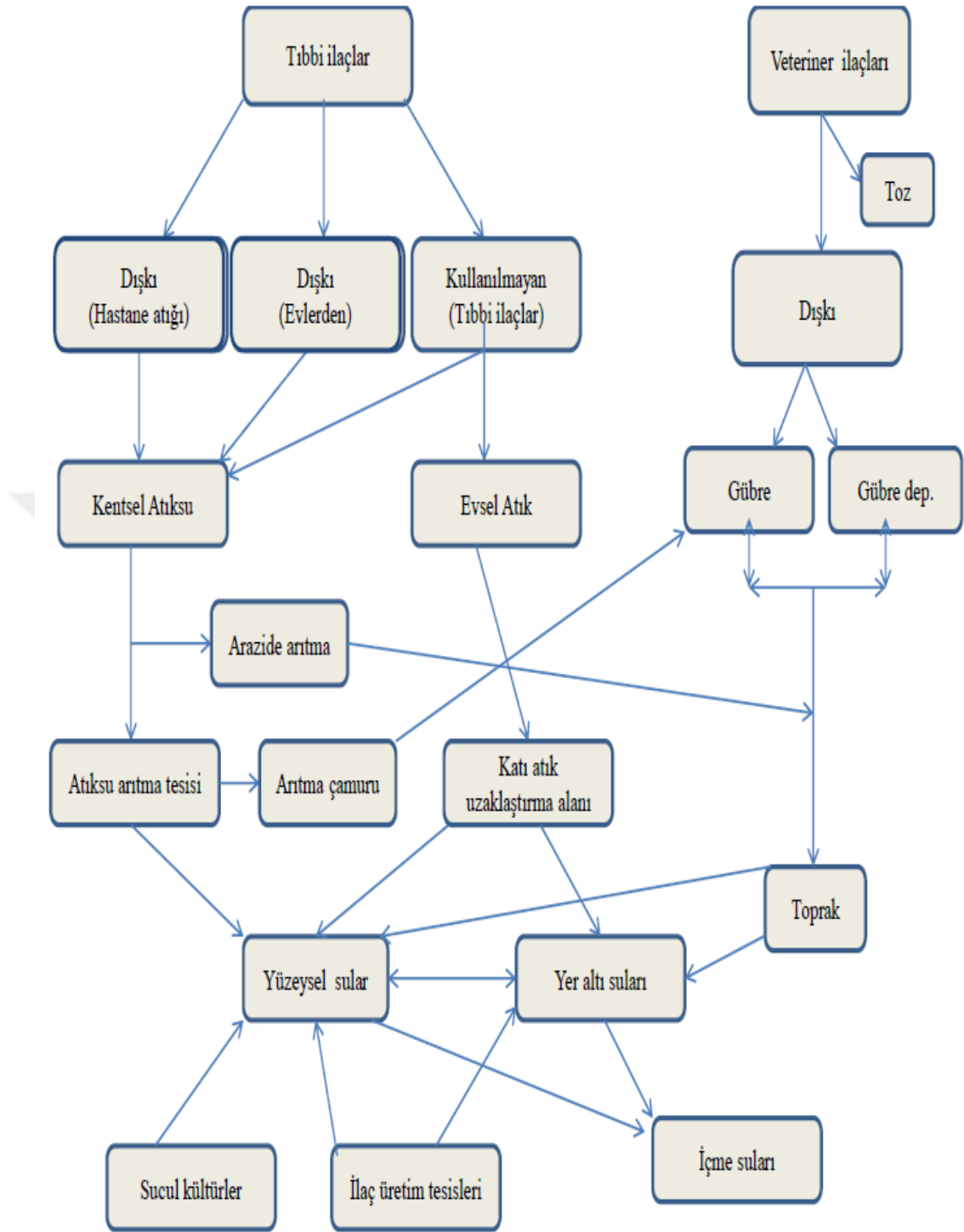
İçme suları, atıksular ve sucul çevrede farmasötiklerin bulunmalarıyla ilgili olarak ABD, İngiltere, Almanya, Kanada, Avusturya, İsviçre, Hollanda, İspanya, Yunanistan, Hırvatistan, İtalya gibi birçok ülkede araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar kapsamında yeraltı, yüzeysel su ve atıksularda seksenden fazla farklı farmasötik unsura rastlanmıştır (Heberer, 2002; Kummerer ve Al-Ahmad, 2000; Kummerer, 2003; Scheytt, Heberer ve Stan, 2000).

Araştırmacılar tarafından antibakteriyel ilaçlar veya antibiyotikler, ateş düşürücü ve ağrı kesici ilaçlar, sitostatik ilaçlar, antiepileptik ilaçlar, kandaki yağı düzenleyici ilaçlar, sentetik steroidler ve beta-blokerlar gibi farklı türdeki ilaçlara sularda rastlanmıştır.

İlaç sektöründe kullanılmak üzere farklı endüstrilerde farklı kimyasal ham maddeler üretilmektedir. İlaç endüstrilerince meydana getirilen atıksuların ana kaynakları; tesis içi temizlik, kimyasal atıksular, dökülmeler ve laboratuvar atıklarıdır. Formülasyon tesisleri atıksularında genel olarak orta ve düşük düzeyde KOİ, BOİ₅ ve askıda katı madde bulunmaktadır. Ancak bu maddelerin kararlı kimyasal yapıda olmaları biyolojik açıdan bozunurluklarının düşük olmasını sağlamaktadır (Alaton ve Gürses, 2003). Biyolojik açıdan bozunmayan, madde oranı açısından fazla olan antibiyotik formülasyon atıksuları direkt olarak biyolojik arıtma işlemine gönderildiğinde etkin bir arıtma sağlanamamaktadır. Olması gereken düzeyde arıtılamayan bu atıksular kanalizasyon sistemine aktarılmakta ve buradan alıcı şartlara aktarılmaktadır. Sağlık kurumlarında ve hastanelerde sterilizasyon ve tedavi için birçok kimyasal maddeden yararlanılmaktadır. Bununla birlikte tahliller ve araştırmalar için de değişik kimyasallardan yararlanılmaktadır. Ayrıca bazı özel hastalıkların tedavileri ve röntgen film çekimlerinde radyoaktif maddeler kullanılmaktadır. Tedavi veya tanı maksadıyla hastalar verilen pek çok ilaç hastane iç veya dışında dışkı ya da idrar yoluyla kanalizasyon sistemine aktarılmaktadır (Kummerer, 2003).

Hastalar tarafından kullanılan tıbbi maddelerin bir bölümüm metabolik işlemlere maruz kalmakta, kullanılmayan kısımlar ise dışkı ya da idrar yoluyla dışarı atılmaktadır. Farmasötik içeriği olan bu atıksular kanalizasyonlara karışmakta ve buradan da arıtma tesislerine erişmektedir (Sönmez ve Işık, 2013). Söz konusu işlemler sırasında arıtılmazlarsa veya bozunmazlarsa içme sularına karışabilirler. İlaç atıklarının sedimentler kapsamında da birikebilmesi söz konusu olabilmektedir. Çamurların ya da tesis çıkışı suların arizeye uygulanması durumunda bu ilaçların toprağa geçebilmesi mümkün olmaktadır. Toprağa karışan ilaç artıkları ilerleyen dönemde yeraltı sularına erişebilmektedir. İlaçların bitkiler üzerinde de birikim yapabilmesi mümkün olmaktadır (Sönmez ve ark., 2012).

Hayvan yetiştiriciliğinde ve veterinerlikte tedavi amacıyla birçok ilaç kullanılmaktadır. Bununla birlikte hayvanlara büyüme hormonları verildiği de bilinmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan bu kullanımların ve bu kullanımların içindeki tıbbi bileşiklerin dikkatlice incelenmesi gerekmektedir. Bu açıdan farmasötik maddelerin çevreye yayılma biçimleri Şekil 2.8.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Farmasötik Maddelerin Çevreye Yayılma Biçimleri Kaynak: Heberer, 2002.Erişim Tarihi: 10/08/2017

Atıksular içerisinde yer alan dezenfektanlar ve tıbbi madde atıkları mikrobiyal dengenin bozulmasına neden olabilmektedir. Yapılan araştırmalar neticesinde son dönemlerde tıbbi maddelerin yeraltı suyu, yüzey suları ve içme sularında

gözlemlenmeleri söz konusu olmuştur (Heberer, 2002; Sacher ve ark., 2001; Bendz ve ark., 2005).

İnsan vücudunda tıbbi maddelerin belli düzeylerde transformasyona uğradığı görüşüne bağlı olarak bu maddelerin çoğunlukla çevrede kolayca bozunur oldukları düşünülmektedir. Bu sebeple, ilaçların çevreye sucul etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışma sayısı giderek artmaya başlamıştır. Böylelikle tıbbi maddelerin değişik su ortamlarındaki oranlarıyla ilgili bilgiler sağlanmaya çalışılmıştır. Söz konusu çalışmalar kapsamında belirlenen bileşikler içerisinde ağrı kesiciler, lipid düşürücü ajanlar, hormonlar, anti-epileptikler, sitotatik bileşikler, anti-kan basıncını düzenleyen ilaçlar ve kanser ilaçları olmak üzere farklı ilaç tipleri yer almaktadır (Kummerer ve Al-Ahmad, 2000; Ah, 2010).

2.5. Doğal Sularda Endokrin Sistemini Bozabilecek Kimyasallar ve Bunun Canlılar Üzerindeki Etkileri

Yürütülen bazı çalışmalar neticesinde sucul çevrede yer alan bazı kimyasal maddelerin organizmanın olağan hormonal işlevlerini engelleyip endokrin sistemlere zarar verebildikleri gözlemlenmiştir. Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı (EPA) etki mekanizmaları ile endokrin bozucu kimyasalları, organizmaya dışarıdan alınan, birey ya da doğal kaynaklı, popülasyon ya da kişisel düzeyde geri dönüşümlü ya da geri dönüşümü olmayan olumsuz etkiler bırakan kimyasallar olarak tanımlamıştır. Bedenin olağan hormonal sistemine etkileri ise depolanmış hormonları serbest bırakma, doğal hormonları taklit edip olağan sentezleri engelleme ve hormonal işlevlere engel olma, doğal hormonları devre dışı bırakma ve taşıma mekanizmalarını bağlama ve engellemedir (USEPA, 1997; USEPA, 2001; Özşavlı ve ark., 2018).

Günümüzde düşük konsantrasyonları belirleyebilen yöntem ve analitik ölçüm metotlarının bulunmasıyla birlikte yasal düzenlemeler kapsamında yer almayan ve geçmiş dönemde belirlenemeyen içme suyu kaynakları ile doğal sulardaki kimyasal kirleticiler özellikle gelişmiş ülkelerde ön plana çıkmaya başlamıştır. Çoğunlukla sucul çevrede yer alan EDC'ler şu şekilde ifade edilebilir: sentetik östrojenler, doğal

östrojenler (hayvan steroidleri, estron, 17P- estradiyol, fitoöstrojenler) metabolitler ve hormonlar (progesteron, estradiyoller ve testosteron), çok halkalı aromatik hidrokarbonlar (PAH), organoklorlu pestisitler (lindan, atrazin, DDT, zineb), bazı PPCP'ler, halojenlenmiş aromatik hidrokarbonlar (HAH), kurşun ve kadmiyum gibi bazı ağır metaller, fekal steroidler ve antidepresanlardır (Roefer ve ark., 2000; Dietrich, Webb ve Petry, 2002; Bendz ve ark., 2005; Jouany, 2000).

EDC'ler ya da HAH'lar gelişme ve büyümeyi ters etkileyen ve cinsel hormonların fonksiyonlarıyla benzeşen kimyasallardan meydana gelmektedir (Crews, Willingham ve Skipper, 2003; Witorsch, 2000; Foster ve McIntyre, 2000; Ying, Kookana ve Ru, 2002; Welshons ve ark., 2003). Bazı doğal hormonlar, PPCP'ler ve endüstriyel kimyasallar da endokrin sistemi bozabilmektedir.

EDC olduklarıyla ilgili bazı şüpheler olan kimyasalların bozunumları, taşınım miktarları, nihai akıbetleri ve dönüşümleriyle ilgili arzu edilen düzeyde veri bulunmamaktadır. Yeterli veri bulunmayışının temel sebebi günümüze kadar olan sürede bu kimyasalların miktarını belirleyecek sayısal değerlendirme metotlarının tam geliştirilememiş olmasıdır. Söz konusu yetersizlik yalnızca sayısal olarak kimyasalların düşük oranlarda değerlendirilememesinden değil bununla birlikte metabolitlerin ve kimyasalların var olan analitik yöntemlerde tanımlanamamasından da kaynaklanmaktadır (Çelebi ve Sponza, 2007; Roefer ve ark., 2000; İstanbulluoğlu ve Kır, 2016).

Birçok HAA ve EDC organik ve büyük yapıları sebebiyle çevreye verildikten sonra sedimentlerde ve biyolojik yaşam zincirlerinde birikmektedir. EDC'lerin yapısal açıdan kalıcı ve çok kararlı olmaları farklı taşınım neticesinde geniş çevreye yayılmalarına neden olmaktadır. Fakat HAA ve EDC'lerden en fazla sucul ortamlar etkilenmektedir. Sedimentler kapsamında birikim yapan EDC'ler bu şartlar kapsamında yaşamlarını sürdüren balıklara ve bentik organizmalara negatif etki edebilmektedir (Roefer ve ark., 2000; USEPA, 1998). Sistemleri içerisinde EDC'leri bulunduran hayvanlarla beslenen hayvanlar da EDC'lerle buluşmuş olmaktadır. Toprakta EDC bulunmaktaysa vahşi yaşamda bunlardan etkilenmektedir. Bu durum

doğanın bütün olarak EDC'den etkilenmesine neden olmakta ve bu durum bozulmalara sebebiyet vermektedir.

Doğaya yabancı ve sentetik biçimde üretilen maddeler endüstriyel ve evsel atıksuların içine karışmaktadır. Bu maddeler atıksu tesislerinde ortadan kaldırılamamakta ve alıcı ortamlara karışmaktadır. Bunun neticesinde ise içme su kaynaklarında, doğal sularda bununla birlikte besin zincirleri içerisinde birikime uğramaktadır. Bu kimyasalların inhibe edici özelliklerinin olması sebebiyle bu sentetikler mikroorganizmalar tarafından tam olarak parçalanamamaktadır. Bununla birlikte kimyasal kararlılıklarının olması bu kimyasalların farklı biçimlerde doğada yıllarca kalmalarına neden olmaktadır (Chamarro, Marco ve Esplugas, 2001; İstanbulluoğlu ve Kır, 2016).

Uluslararası platformda veya gelişmiş ülkelerin yasal yapılarında EDC'lerle ilgili yasal düzenlemeler bulunmamaktadır. Fakat bu kimyasalların negatif etkileri sebebiyle gelişmiş ülkelerde bir toplum baskısı ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu nedenle EDC'ler ve diğer sentetik kimyasallarla ilgili olarak yasal düzenlemeleri getirilmesi beklenmektedir.

Tarpani ve Azapagic (2018) ilaç ve kişisel bakım ürünleri (PPCP'ler) konusunda artan sayıda çalışmaya rağmen, çevreye olan konsantrasyonları hakkındaki veriler hala yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Bunun nedeni, bu bileşiklerin kullanımındaki ve fizikokimyasal özelliklerinde büyük değişkenlik, özellikle de su ortamında, yaygın varlığına ve karmaşık davranışlarına katkıda bulunan birçok faktörden kaynaklandığı belirtilmiştir. Su arıtma tesislerindeki yetersizlik önemli bulunmuştur. Bu çalışma, atık su arıtma tesislerinde, atık sularda ve çamurda bu bileşiklerin beklenen konsantrasyonlarının yanı sıra bunların beklenen konsantrasyonlarını tahmin etmek için yeni bir yöntem önermektedir. Önerilen yöntem gelecekteki eko-toksikolojik ve çevresel risk değerlendirmelerinin yanı sıra PPCP bileşiklerine ilişkin politika ve düzenlemelerin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

2.6. İlaç Atıklarının İmha Edilmesinin Önemi

Dünyada ve Türkiye’de hızlı bir gelişim gösteren ilaç endüstrisiyle birlikte ilaç kullanımı ve üretimi hızlı bir artış göstermektedir. Bu durum ilaç kullanımları ile ilaçların imha edilme süreçlerini önemli hale getirmektedir. Hastaların tedavi maksadıyla aldıkları ilaçların kendi fikirleri doğrultusunda yeterli olmadığını düşünmeleri, ilaçların belli süreler itibariyle kullanılmasının doktorlar tarafından tavsiye edilmesi, bir fayda sağlanamadığı düşüncesiyle gerekli süre boyunca ilacın kullanılmaması ve ilaçların son kullanma tarihlerinin geçmiş olması gibi nedenlerle ilaç atıklarının imha edilmesi önemli hale gelmektedir. Ancak ilaçların ne biçimde imha edilmesiyle ilgili olarak yeterli bilgiye sahip olunmaması atık birikimlerinin olmasına neden olmaktadır. İlaçların yapısal açıdan imhası farklı biçimlerde gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ancak bu konuyla ilgili olarak bir bilinç azlığının bulunduğu ifade edilmektedir. 2007 yılında çıkan bir haberde ilaç firmasının atıklarını işletme bahçesine varillerle gömdüğü ortaya çıkmıştır (Roefer ve ark., 2000). Bu ifade edilen bilinçsizlikler nedeniyle ortaya çıkabilecek felaketlerin önlenebilmesi adına 13.05.2006 tarih ve 2872 sayılı Çevre Kanunu kapsamında “Tehlikeli Kimyasallara İlişkin Cezalar” adı verilen bir bölüm bulunmaktadır.

Kozmetik ürünleri ve ilaç atıklarının kanalizasyonlara karışmaları önemli problemlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. İlaç atıklarının biyolojik hayatı olumsuz etkilediği bilinmektedir. Özellikle doğal suların kirlenmesinde etkili olan öge ilaçlarda yer alan hormonlardır. Hormonlar sucul ortamda yaşayan canlıların etkilemekte ve bu etkinin besin zincirleri üzerinden diğer canlılara geçmesine neden olmaktadır. Suya karışmış olan bu farmakolojik ögeler ilerleyen dönemlerde büyük sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına neden olabilecektir.

Asya, Avrupa ve ABD’de değerlendirme altına tutulan sularda antibiyotik, psikiyatrik ve analjezik tipinde ilaçlara rastlanmıştır. İlaçlardan kalan atıklar genel olarak dışkı, idrar ya da duşla birlikte suya karışmakta ve diğer canlı organizmalarla etkileşime girmektedir. Bu etkileşimle birlikte ekosistem giderek farklılaşmakta ve canlılar tehlike altına girmektedir.

Bireylerin ilaç kullanımından sonra idrar ve dışkı gibi unsurlar üzerinden çevreye yaymış oldukları ilaçların çevreye olan zararları düşünüldüğünde bu tip ilaçların bilinçsizce atılmaları halinde ortaya çıkaracakları sorunlar daha büyük olacaktır. Bilinçsiz bir biçimde çöplere atılan bu ilaçlar yağmur sularıyla birlikte yer altı sularına karışabilecek ve burada çevreye yayılabilecektir. Suyu karışmış ilaçların kişileri ne şekilde etkileyebileceğiyle ilgili olarak net bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat bu ilaçların özellikle su canlıları üzerindeki etkileri bilinmektedir. Hormon tedavileri kapsamında yararlanılan dişilik hormonu içeren ilaçlar, doğum kontrol hapları, kozmetik ürünleri gibi öğeler atıksulara karışabilmektedir (Sacher ve ark., 2001; Benzer, 2018).

Oldukça düşük seviyelerde olsa bile bu tip bileşiklerin, su canlılarında dikkat çekmeyen veya belli olmayan yavaş birikimlere neden olabileceği ve bununla birlikte yeni tür su canlılarının oluşmasına sebep olabileceği söylenmektedir. Suda yer alan kimyasal maddelerin büyük bölümünün her yıl 2 milyon insanın ölmesine sebep olduğu ifade edilmektedir. (Akar, 2015; Tokatlı ve ark., 2016).

Yıl içerisinde 300 milyon ton endüstriyel yapay bileşik atıkları, 140 milyon civarında gübrenin, bir milyon ton civarında tarımsal ilacın ve 400 bin ton petrol ve petrol ürünlerinin doğal sulara karıştığı belirtilmektedir. Bu durum nedeniyle pek çok ülkede çöp olarak ele alınan ilaçların; sağlık kurumlarında ve hastanelerde özel tedbirlere bağlı olarak toplanmasıyla ilgili uygulamalar yürürlüğe sokulmuştur. Bazı ülkelerde ise ilaçların yakılarak imha edilmeleri tercih edilmiştir.

Giderek artış gösteren ilaç tüketimi sebebiyle bilinçsiz bir biçimde yok edilmeye bırakılan veya son kullanma tarihi geçen ilaçların çevreye salınarak ekosisteme ve canlılara zarar vermesinin engellenmesi adına toplanan ilaçların ayrıştırılmaları oldukça yararlı olacaktır (Aydoğan ve ark., 2014).

2.7. İlaç Atıklarının Arıtılmasında Alternatif Yöntemler ve Yapılan Çalışmalar

Tıbbi atık yönetimine yönelik literatürde birçok alternatif yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda yer almaktadır.

Termik sterilizasyon önemli alternatif yaklaşımlardan biri olarak görülmektedir. Doymuş buhar veya kuru ısıtma yöntemiyle çalışmakta olan otoklav cihazları ile gerçekleştirilmektedir. Doymuş buhar yönteminde sterilize edilmesi istenen malzeme 121 °C’de, 15 psi buhar basıncı altında 30 dakika süre ile bekletilmektedir. Kuru ısıtma tekniği kapsamında ise sterilize kapsamında ele alınan malzeme 120 dakika 160°C’de veya 60 dakika boyunca 170°C’de bekletilerek işlem tamamlanmaktadır (Safe Management of Wastes From Health, 1999).

İntertizasyon toksik atıklar mikser kabına benzer bir alette çimento ile karıştırılmasıyla beraber küp ekline getirilmektedir. Bu işlem sonrasında düzenli depolama sahalarına gömülme işlemi gerçekleştirilmektedir. Bu sayede toksik atıklardan kaynaklanan yeraltı sularındaki kirliliğin önüne geçilmiş olmaktadır. Bununla beraber her ne kadar diğer işlemlere göre nispeten daha ucuz olmasına karşın infekte atıklarda uygulama alanı yoktur (Veeken, 2000).

Mikrodalga ile ısıtılma teknolojisi ile birçok mikroorganizma 2450 MHz frekanslı ve 12.24 cm dalga boylu mikrodalgalar ile yok olabilmektedir. Atıklar içindeki su mikrodalgalarla hızlı bir şekilde ısıtılmış olur ve bulaşıcı bileşenler ısı iletimi ile yok edilirler (Veeken, 2000).

Son yıllarda, bu ilaçların sudan uzaklaştırılması için ileri oksidasyon süreçleri (AOP) ile yapılan çalışmalar, bunların tamamen uzaklaştırılmasında yararlı olabileceğini göstermiştir. Gelişmiş oksidasyon işlemleri (AOPs) geleneksel atık su arıtımında alternatif veya tamamlayıcı bir yöntem olarak çalışabilir ve özellikle reaktif serbest radikaller, özellikle kimyasal (O_3/H_2O_2 , O_3/OH) ve fotokimyasal (UV/O_3 , O_3) ile üretilen hidroksil radikalleri (OH) olarak kullanılabilir (Kurt ve ark., 2017).

Kurt ve ark. (2017) çalışmalarında antibiyotikler üzerine ileri oksidasyon süreçleri ile sudan uzaklaştırılmaları hakkında genel bir bakış sunmaktadır. Veterinerlik süreçleri tarafından tüketilen antibiyotiklerin hemen hemen her türünü (çoğunlukla araştırılan amoksisilin, sülfametoksazol, siprofloksasin, ampisilin, koksoksilin, enrofloksasin, tetrasiklin, kleasetrasiklin ve kloramfenikol) içerir. Araştırılan ileri oksidasyon tedavi süreçlerinin çoğunun bulunduğu bulunmuştur. Sudaki antibiyotiklerin oksidasyonu için H_2O_2 , TiO_2 , ozon ve Fenton reaktifi kombinasyonları ile doğrudan ve dolaylı fotolitlerdir.

Türkay ve ark. (2018) çalışmalarında kanser ilaçları üreten fabrikadan temin edilen Metotraksat (MTX), İyoheksol (IOX) ve Kapasitabin (CPC) içeren atıksuların, elektrooksidasyon prosesi ile giderimi çalışılmıştır. Anodik oksidasyon karışık metal oksit (KMO) (Ti/IrO_2-Ru , Ti/Ru , Ti/IrO_2-Ru (EC 300)) ve bor katkılı elmas (BKE) elektrotlar kullanılarak sağlanmıştır. Karışık metal oksit elektrotlar ile MTX, CPC ve IOX için sırasıyla %56,8, %35,4 ve %52 giderim verimi elde edilmiştir. Bor katkılı elmas elektrot ile yürütülen elektrooksidasyon prosesi ile elde edilen giderim verimleri MTX, CPC ve IOX için sırasıyla %86,1, %99,0 ve %53,4 olarak tespit edilmiştir. Daha yüksek gerilim potansiyeline sahip BKE elektrotlar, elektrooksidasyon prosesinde kullanılan KMO elektrot materyallerine göre daha yüksek giderim verimi sağlamıştır.

2.8. Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği

Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği, 25.01.2017 tarih ve 29959 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Yönetmelik ile 22.07.2005 tarih ve 25883 sayılı Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’nin yürürlükten kalkmasına neden olmuştur. Yönetmelik kapsamında tıbbi atıkların kontrolüne ilişkin sağlık kuruluşlarının yükümlülükleri, tıbbi atıkların ayrılması ve toplanması, tıbbi atıkta eğitim şartı, mali yükümlülük, personelin koruyucu ekipmanları, tıbbi atık belgelerine ilişkin yasal düzenlemelere yer verilmiştir. Yönetmelikte tıbbi atık üreticilerin tüm yasal sorumlulukları ve tıbbi atık toplayan personelin bilgi ve becerilerine yönelik gerekli yasal çerçeve verilmiştir.

Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği kapsamında Türkiye’de hastanelerde tıbbi atıkla ilgili işlerde çalıştırılacak olan personele yetki belgesi zorunluluğu getirilmiştir. Yönetmelikle beraber aynı zamanda personelin tıbbi atıkları yönetimi esnasında oluşabilecek AIDS, hepatit gibi bulaşıcı hastalıkların risklerinin azaltılması ön planda tutulmaktadır.

2.9. Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği

SASKİ Yönetim kurulu kararı kapsamında atık sularda ilaç atıklarına yönelik kirlilik parametreleri ve katsayıları aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 2.2. Kirlilik Parametreleri Ve Katsayıları

Sektör Adı	Alt Sektör Adı	Kontrol Edilecek Atıksu Parametreleri	K max	K amax
Kimya Endüstrisi	İlaç Üretimi (Kimyasal Sentez)	KOİ, AKM, Yağ-Gres, Top-N	6	5
	İlaç Üretimi (Formülasyon)	KOİ, AKM, Yağ-Gres, Top-N, pH	3	2
	Tarım İlaçları	KOİ, AKM, Top-P, Fenol, pH, Zn	6	5

Kaynak: <https://www.sakarya-saski.gov.tr/media/gallery/8e751d71-4d3d-4af4-9fa1-915389dfbba4.pdf> Erişim Tarihi :15/10/2018

Atıksuların Kanalizasyon Şebekesine Deşarj Yönetmeliği 3009 sayılı Kanun ile değişik 20/11/1981 tarihli ve 2560 sayılı İSU Genel Müdürlüğü’nün Kuruluş ve görevleri Hakkında Kanunun 19. ve 20. maddelerine dayanılarak hazırlanmıştır. Yönetmelik kapsamında atıksuların kanalizasyon şebekesine bağlantısının uygun olmadığının (atıksu debisi veya kirlilik yükü açısından) belirlenmesi durumunda, atıksu kaynağı İdarenin görev ve yetki alanı içerisinde ve deşarj edeceği kanalizasyon şebekesi dışında deşarj edebileceği alıcı ortam (dere,göl ,nehir gibi) mevcut değil ise bu durumda idarenin isteyeceği nitelikte ve Kanalizasyon Şebekesine Deşarj limitlerini sağlayacak şekilde ön arıtma veya tam arıtma tesisini yapmak ve idare tarafından belirtilen tarihten önce işletmeye almakla yükümlüdür.

Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği 31.12.2004 tarih ve 25687 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Yönetmeliğin amacı, ülkede bulunana yerüstü ve

yeraltı su kaynakları potansiyellerinin en iyi şekilde kullanılmasının sağlanması ve korunması için su kirliliğinin önlenmesi gerçekleştirmektedir. Yönetmelik kapsamında su kirliliğinin önlenmesi amacıyla benimsenen hedeflerin sürdürülebilir bir kalkınma çerçevesinde yürütülmesi önem kazanmaktadır.

Su ve çevre kirliliğine yönelik olarak duyarlılık ilk kez 1957 yılında AB sürdürülebilir çevre politikaları kapsamında Roma Antlaşması kapsamında gündeme getirilmiştir. AB çevre politikaları kapsamında en önemli konulardan birini su kirliliği oluşturmaktadır. AB çevre politikaları kapsamında su kontrolüne ilişkin yönergeler şu şekilde oluşturulmuştur (Aytuğ, 2014).

Su Çerçeve Yönergesi (2000/60/EC): 23 Ekim 2000 tarihi itibarıyla Avrupa Parlamentosu ve Konseyi tarafından kabul edilmiştir. Sürdürülebilir bir çevre hedeflerinde tüm suların bütünlük bir şekilde korunması amaçlanmıştır.

Kentsel Atık Su Arıtma Yönergesi (91/271/EEC): 21 Mayıs 1991 tarihinde düzenlenmiştir. Kentsek atık suların toplanması ve arıtılmasına yönelik olarak düzenlemeleri içermektedir. Kentsel çevre kirliliğinin önlenmesinde su arıtma tesislerinin önemi vurgulanmıştır.

Sanayi Salınımları Yönergesi (2010/75/EU): 24 Kasım 201 tarihinde onaylanmıştır. Sanayi faaliyetleri kapsamında ortaya çıkan atıkların en iyi şekilde arıtılmasına yönelik hedef ve amaçları kapsamaktadır. Sürdürülebilir bir çevre için yüksek düzeyde çevre ve sağlık korumasını hedeflemektedir.

Yüzey Suyu İçin Geçerli Çevresel Kalite Standartları Yönergesi (2008/105/EC): 16 Aralık 2008 tarihi itibarıyla kabul edilmiştir. Yüzey sularındaki kimyasal maddelerin oranının azaltılmasına yönelik olarak çevre kalite standartları belirlenmiştir. Uzun ve kısa dönemde kalite sağlamak adına çevreyi kirleten 33 madde belirlenmiş ve bunların tespit edilmesine yönelik genel çerçeve belirlenmiştir.

2.10. İlgili Araştırmalar

Xu ve ark. (2007) çalışmalarında Güney Çin'deki Pearl River Delta'da dört kanalizasyon arıtma tesisinde antibiyotik (kloramfenikol, florokinolon, sülfonamid ve makrolid) miktarlarını incelemişlerdir. Bu çalışmada en sık saptanan antibiyotikler, loksasin, norfloksasin, roksitromisin, eritromisin-H2O ve sülfametoksazol'dür. Bu bileşiklerin dört arıtma tesisindeki ham ve nihai atık sularındaki konsantrasyonları sırasıyla 10 ile 1978 ng/L ve 9 ile 2054 ng/L arasında değişmiştir. Çözünmüş günlük kütle akışının analizi, florokinolonların çoğunlukla kanalizasyondan elimine edildiğini ve bu bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarının ikincil çamurda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, kanalizasyon arıtma tesislerinde gözlenen florokinolonların ortadan kaldırılmasının, çamurun emilimine bağlı olduğu, ancak biyolojik olarak parçalanmadığı sonucuna varılmıştır.

Chang ve ark. (2010) çalışmalarında Three Gorge bölgesinde hastane, arıtma tesisi çıkış noktalarından ve kaynak suyunda antibiyotik miktarlarını araştırmışlardır. Numuneler makrolid, lincosamid, trimetoprim, florouinolon, sülfonamid ve tetrasiklin antibiyotikleri yönünden araştırılmıştır. Sonuçlar hastanede ofloksasin (OFX) konsantrasyonunun tüm su ortamları arasında en yüksek olduğunu göstermiştir. norfloksasin (NOR, 0,136-1,620 mg/L), siproflaksacin (CIP, 0,011 mg/L ila 0,136 mg/L), trimetoprim (TMP, 0,061-0,174 mg/L) yaygın olarak tespit edilmiştir.

Yan ve ark. (2013) çalışmalarında dört mevsim boyunca Yangtze Haliç'in yüzey suyunda beş grup antibiyotik oluşumu ve dağılımını incelemişlerdir. 20 antibiyotikten, sadece sülfamerazin saptanmamıştır. Çalışma alanında antibiyotik kalıntılarının yaygın şekilde oluştuğunu ifade edilmiştir. Özellikle Ocak ayında antibiyotik seviyesinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun en önemli nedeni ise düşük sıcaklığın antibiyotiklerin kalıcılığını arttırması olarak ifade edilmiştir. Antibiyotik açısından en yüksek konsantrasyonlar nehir deşarjı ve atık su deşarjı etrafında gözlemlenmiştir.

Ma ve ark. (2015) çalışmalarında Çin'de farklı nemli, yarı nemli ve yarı-kurak bölgelerde bulunan geri kazanılmış su kullanan 15 şarj bölgesinde en yaygın kullanılan

20 antibiyotiğin (etrasiklinler, florokinolonlar, sülfonamidler) varlığını analiz etmişlerdir. eri kazanılmış suda 212-4035 ng/L, yeraltı sularında 19-1270 ng/L konsantrasyonlarında tüm antibiyotik tipleri tespit edilmiştir. Florokinolonlar %38 oranı ile baskın antibiyotiklerdir. Ardından %34 ile sülfonamidler gelmektedir. Farklı grup antibiyotiklerinin benzer oluşumları, yeraltı suyunun geri kazanılan su ile şarj edilmesinin etkisinin kanıtı olabilir. Genel olarak, bu sonuçlar Çin'de bir şarj standardının geliştirilmesi için teorik bir temel sunmaktadır.

Mirzaei ve ark., (2018) araştırmalarında dört terapötik sınıfın (β -laktam, sefalosporinler, makrolidler, florokinolonlar) en çok reçete edilen antibiyotik bileşiklerinin varlığını, Tahran'da iki tam ölçekli AAT, iki nehir, on üç yeraltı suyu kaynağı ve beş su arıtma tesislerinde incelemişlerdir. Analitik metodoloji, katı faz ekstraksiyonu sonrası yüksek performanslı sıvı kromatografisi/tandem kütle spektrometrisine dayanmaktadır. Numuneler Haziran 2016'dan Ağustos 2016'ya kadar dört örnekleme dönemi boyunca üç örnekleme periyodunda 33 örnek noktasında toplanmıştır. Yeraltı su kaynaklarında ve su arıtma tesislerinde hedef antibiyotiklerin hiçbirisi saptanmazken, dokuz hedef antibiyotikten yedisi, incelenen iki nehir suyunda analiz edilmiştir. Siprofloksasin, analiz edilen tüm madde (552,6-796,2 ng/L) ve atıksu (127-2488,7 ng/L) örneklerinde baskın iken, sefalosporinler sefaleks (523,3-977,7 ng/L) ve sefiksim (278,65 ila 422,1 ng/L) içermektedir. WWTP B'nin akışı ve atığındaki en fazla saptanan antibiyotiklerdir.

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Sakarya Bölgesi İle İlgili Genel Bilgiler

Sakarya, Türkiye'nin Marmara Bölgesi'ndeki bir ili ve en kalabalık yirmi ikinci şehridir. 2017 yılı sonu TÜİK verilerine göre il nüfusu 990.214'dür. 16 İlçe ve belediye, bu belediyelerde toplam 665 mahalle bulunmaktadır. Bu nüfus oranıyla ve yerleşik sanayisinin bulunması nedeniyle önemli şehirlerden biridir ve araştırmalarımız için uygun bir saha çalışmasına olanak sunmaktadır. Şehirde bulunan İlaç Fabrikaları Neutec ve Toprak İlaç firmalarıdır. Bu iki ilaç fabrikasından kaynaklanan atıkların da muhtemelen araştırma sahası içine etkisi olması beklenmektedir. Şehir merkezinde bulunan önemli sağlık kuruluşları resmi ve özel sağlık kurumları olarak aşağıda sıralanmıştır.

Tablo 3.1. Sakarya'da Devlet ve Özel Hastaneler

SAKARYA DEVLET HASTANELERİ	SAKARYA ÖZEL HASTANELER
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Özel Bilge Hastanesi
Sakarya Kadın doğum ve Çocuk Hastanesi	Özel Adatıp Hastanesi
Yenikent Devlet Hastanesi	Özel İnci Göz Hastanesi
Toyota Acil Yardım Hastanesi	Özel Beyhekim Hastanesi
Sakarya Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	Özel Konak Hastanesi
	Özel Vatan Hastanesi
	Özel Nefromed Diyaliz Merkezi
	Özel Ada Diyaliz Merkezi
	Özel Sakarya Diyaliz Merkezi

Bu kadar yoğun bir sağlık kuruluşunun bulunduğu şehir merkezinde, atık sular içerisinde ilaç kalıntısı bulunması açısından bu araştırma için güzel bir alan sunmaktadır.

3.1.1. Adapazarı su ve kanalizasyon idaresi genel müdürlüğü (ADASU)

Adapazarı Su ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü (ADASU), Sakarya Büyükşehir Belediyesi'nin su ve kanalizasyon hizmetleriyle ilgili tüm faaliyetleri sürdürmek ve bu amaç doğrultusunda gerekli olan tüm alt yapı hazırlıklarını yapmak, tesisi inşa etmek, kurulu olan tesislerin devir işlemlerini yapmak ve bir elden işletmek üzere, Bakanlar Kurulunun 23.08.2001 tarih 3152 sayılı kararı ile kurulmuştur.

3.1.2. Sakarya su ve kanalizasyon idaresi genel müdürlüğü (SASKİ)

Sakarya Su ve Kanalizasyon İdaresi Genel Müdürlüğü (SASKİ), Sakarya Büyükşehir Belediyesi'ne bağlı müstakil bütçeli ve kamu tüzel kişiliğine haiz bir kuruluş olarak faaliyetlerini sürdürmektedir. Teşkilatı, Yönetim ve Karar Organları, Ana Hizmet Birimleri ve Denetim birimlerinden oluşmaktadır.

3.2. Karaman Atıksu Arıtma Tesis

3.2.1. Genel tanım

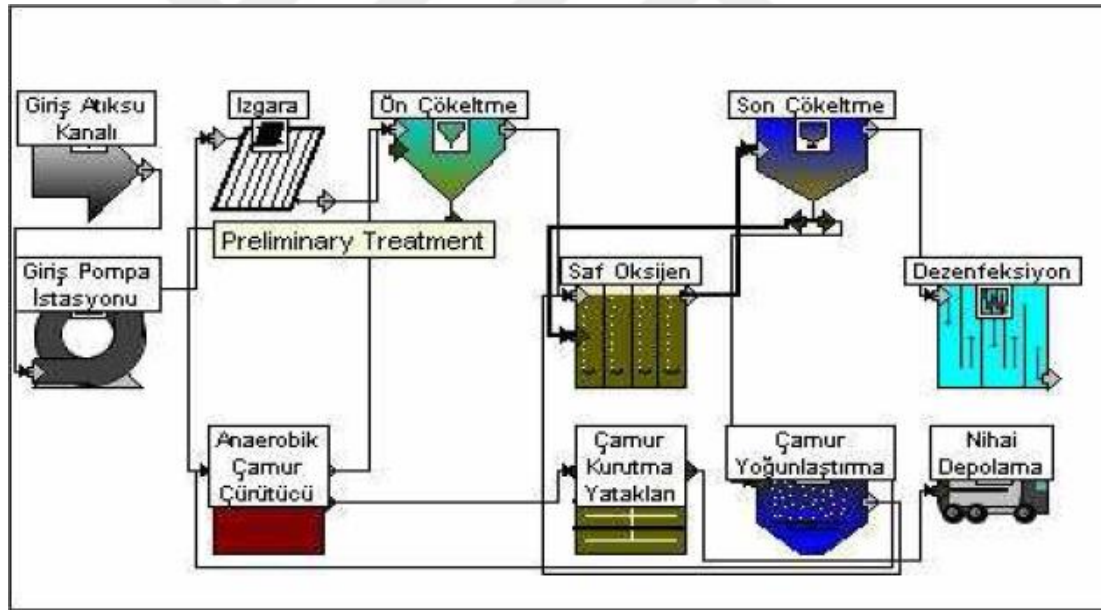
1997 yılında Sakarya Büyükşehir Belediye'si tarafından Karaman Arıksu Arıtma tesisi kurulmuş ve 1999 yılında faaliyet göstermeye başlamıştır. Bununla beraber 1999'da yaşanan deprem nedeniyle yalnızca 1 ay faaliyette kalabilmiştir. Deprem yarattığı hasar nedeniyle şehirde tüm altyapı ve kanalizasyon sistemleri yenilenmiş ve tesis ancak 2003 yılında yeniden faaliyet göstermeye başlamıştır. Tesis 2 kademedan oluşmaktadır. Bu kademeler şu şekildedir:

- a) 1.Kademe; 2015 yılına kadar olan dönem dahilinde 750.000 kişilik eşdeğer nüfusa hizmet sunabilecek ölçülerde bir tesis olarak faaliyetlerini sürdürmüştür.
- b) 2.Kademe; 2035 yılına kadar olan dönem dahilinde 1.625.767 kişilik bir nüfusa hizmet sunabilecek şekilde kapasiteye ulaşması hedeflenmektedir. Tesis;

Adapazarı, Arifiye, Serdivan, Erenler, Sapanca ilçelerinden gelmekte olan evsel nitelikli atıksuların artırma faaliyetlerini üstlenmektedir.



Şekil 3.1. Karaman Atıksu Arıtma Tesisi Genel Görünümü



Şekil 3.2. Karaman Atıksu Tesisi Genel Yapısı

Karaman Atıksu Tesisi'nin üniteleri şu şekildedir:

- Kaba Izgaralar
- Giriş Terfi İstasyonu
- TOK – TN Analizörü

- d) Step İnce Izgaralar
- e) Havalandırılmalı Kum ve Yağ Tutucu
- f) Havalandırma Havuzları
- g) Son Çöktürme Havuzları
- h) Geri Devir İstasyonu
- i) Yoğunlaştırma Tankları
- j) Mekanik Susuzlaştırma Ünitesi
- k) Laboratuvar
- l) SCADA Sistemi
- m) Sürekli Atıksu İzleme Sistemi (SAİS) Kabini

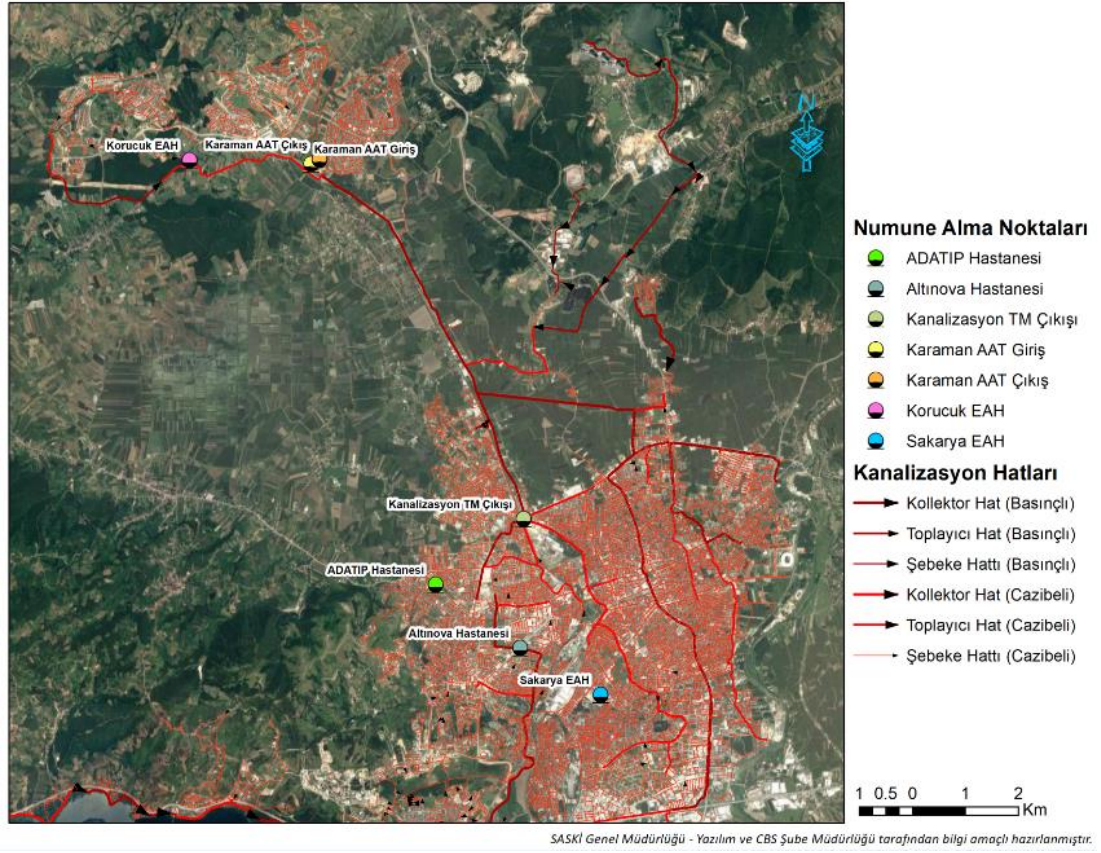
3.3. Numune Alımı

SASKİ ile iletişime geçilerek hastanelerin şehir kanalizasyonlarına bağlandığı noktaların koordinatları alınmıştır. Öncelikle hastane çıkış noktalarından numune alınmıştır ki ayrıca noktada numunelerde daha yoğun bir ilaç konsantrasyonu beklenmektedir. İkinci öncelik bu kanalizasyonların evsel kanalizasyona bağlantı noktalarından numune alarak, hastane çıkışına göre suyun içerisindeki seyrelmeyi tespit edebilmektir. Son aşamada ise, arıtma tesisi giriş ve çıkışından alınan numunelerde, arıtmaya giriş esnasındaki farmasotik kalıntıların miktarını saptayarak, arıtma çıkışında ne kadar giderildiğini yorumlamak olacaktır.

3.3.1. Numune alma noktaları

Sakarya İli'nde SASKİ'nin desteği ile belirli noktalardan numune alınarak mevcut durumun değerlendirilmesi yapılmıştır. Numune alınan noktalar şu şekildedir:

- a) 4 farklı hastane çıkışı (Adatıp, Altınova, Korucuk Eğitim Araştırma, Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi)
- b) 1 arıtma tesisi girişi (Karaman Atıksu Arıtma Tesisi)
- c) 1 arıtma tesisi çıkışı (Karaman Atıksu Arıtma Tesisi)
- d) 1 kanalizasyon şebekesi



Şekil 3.3. Numune Alım Noktaları

1.3.2. Numune alım şekilleri

Önceden belirlenen noktalardan numune almak için, rögarların bulunduğu bölgelere belediye personeli yardımıyla gidilerek, belirlenen kot noktaları bulunarak, bu noktalardan 2 şer defa olmak üzere numune alımı planlanmıştır.

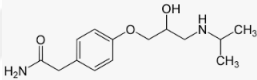
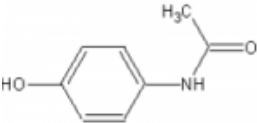
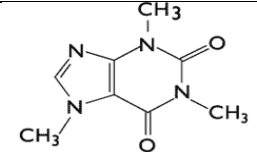
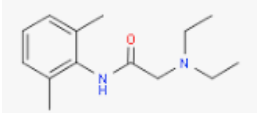
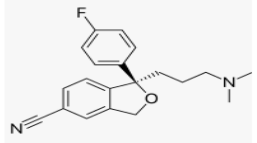
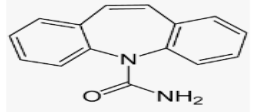
Rögar kapaklarının bazıları yüzeye yakın bazıları da aşırı derin olduğu için özel aparatlar hazırlanarak, numune alım kabı numune alma çubuğunun ucuna monte edilerek sağlıklı numuneler elde edilmeye çalışılmıştır. Zaman zaman aşırı katı madde içeren numuneler iptal edilerek, işlem yenilenmiştir.

Özel kaplara alınan numuneler, hijyenik şekilde muhafaza edilerek, sistematik bir şekilde numune alım kutularına ve numaralandırarak yerleştirilmiştir. Bu kutular soğutma ortamı da sağlanarak, İstanbul'daki analiz merkezine özenle teslim edilerek, sonuçların değerlendirilmesi aşamasına gelinmiştir.

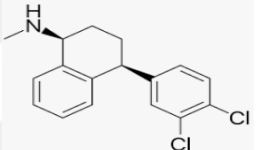
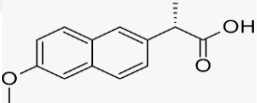
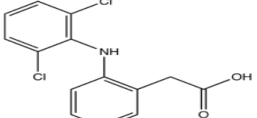
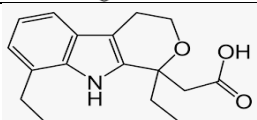
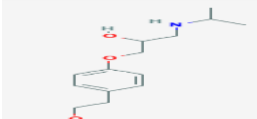
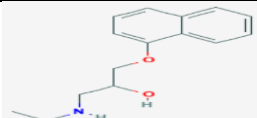
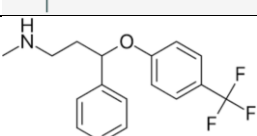
3.3.3. Analiz edilecek ilaçlar

Alınan numunelerde analiz edilen ilaçlar ve özellikleri Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Ölçüm Yapılan İlaçların Özellikleri

Farmasötik ürünler	Kimyasal Formülü	CAS No	Moleküler ağırlığı (g/mol)	Açıklama
Atenolol		29122-68-7	266,3	Atenolol beta1-selektif adrenerjik bir antagonisttir.
Parasetamol		103-90-2	151,163	Parasetamol, ateş düşürücü ve ağrı kesici etkiye sahip bir ilaç etken maddesidir.
Kafein		58-08-2	194,19	Guaranin ya da matein olarak da isimlendirilen bir alkaloiddir.
Lidokain		137-58-6	234,34	Lidokain, belli bir bölgedeki dokuyu uyuşturmak üzere kullanılan bir ilaçtır.
Sitalopram		59729-33-8	324,392	Seçici serotonin gerilim inhibitörüdür. Serotonine özgüllüğü en yüksek, en seçici moleküldür.
Karbamazepin		298-46-4	236,269	Birincil kullanım alanı nöropatik ağrı tedavisi ve epilepsi olan ilaçtır. Absans nöbet ve miyoklonus durumlarında etkili değildir.

Tablo 3.2. Ölçüm Yapılan İlaçların Özellikleri (Devamı)

Sertralin		79617-96-2	306,229	Sertralin seçici serotonin geri alım inhibitörü olan antidepresandır.
Naproksen		22204-53-1	230,259	Naproksen bir non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçtır.
Diklofenak		15307-86-5	296,14	Diklofenak ağrı kesici ve iltihabi durumlar üzerinde etkili bir ilaçtır. non-steroidal antiinflamatuvar (NSAII) grubu bir ilaçtır.
Etodolak		41340-25-4	287,35	Etodolak indol türevi bir non-steroid antiinflamatuvar ilaçtır.
Metoprolol		37350-58-6	267,364	Yüksek tansiyon, kalbe giden zayıf kan akışından dolayı göğüs ağrısı ve anormal derecede hızlı bir kalp atış hızı içeren bir dizi durumu tedavi etmek için kullanılır.
Propranolol		525-66-6	259,34	Propranolol, selektif olmayan ve genellikle hipertansiyon hastalığının tedavisinde kullanılan beta blokörler grubuna dahil bir ilacın tıbbi adıdır.
Fluoksetin		54910-89-3	309,33	Fluoksetin başlıca santral nöronlarda serotonin seçici geri alımını inhibe eden bir antidepresandır.

3.3.6. Analiz yöntemi

Her analitik çalışmadan önce stok çözeltileri bir Milli-Q ünitesinden üretilen ultra saf su ile seyreltilerek karışım standart çözeltisi hazırlanmıştır. Mikrokirleticiler, LC-MS MS cihazı ile analiz edilmiş ve bir sıvı kromatografi sistemi (Agilent 6460 QQQ) kullanılarak yapılmıştır. Kromatografik ayırıştırma, bir Agilent Poroshell C-18 (3x100 mm, 2.7µm) kolonunda gerçekleştirilmiş ve enjeksiyon hacmi 5 µl olmuştur. Her iki rezervuarın (A) su içinde 5 mM amonyum format +% 0.1 formik asit içeriği ve (B) Metanol olan 0.5 ml dk-1 akışında bir gradyan elüsyon programı kullanılmıştır. Tüm numuneler, karanlıkta 4 ° C'de saklanmıştır.

Bir iyon kütle spektrometresi üzerinde MS / MS deneyleri yapıldı. Spektrometre, çoklu reaksiyon izleme (MRM) modu ile pozitif iyon modunda çalıştırılmıştır. Cihaz kontrolü ve veri toplama için Mass Hunter analist yazılımı kullanılmıştır. Nebulizatör, 35 psi basınç ve akış hızına ve kurutma gazının sıcaklığı sırasıyla 11 L/dak ve 300 ° C olarak ayarlanmıştır. Kılcal voltaj ise, 3,500 V'ye ve kaynak sıcaklığı 400 °C'ye ayarlanarak çalışılmıştır. Kalite güvencesi/kalite kontrolü için çıkarılan numunelerin geri kazanımları, atıksu numuneleri ile standart numuneler karşılaştırılarak hesaplanmıştır. 13 mikro kirletici maddenin kalibrasyon eğrisi ve iyi bir lineeriteye sahip olup, her mikro-kirleticinin R2 değeri, 0,999'dan daha yüksek olmuştur.

TOK, KOİ, AKM, Amonyak parametreleri standart metotlara göre (APHA&AWWA, 2005) yapılmıştır. pH, TÇK ve iletkenlik parametrelerinin analizleri multiparametre ölçüm cihazı (Hach HQ440d-Hach-Lange GmbH) ile gerçekleştirilmiştir. KOİ ve TOK parametreleri, sırasıyla 5220-D kapalı reflux kalorimetrik yöntemi ve Teledyne Tekmar analizörü kullanılarak 5310-B yüksek sıcaklık katalitik oksidasyon yöntemi ile analiz edilmiştir. Numunelerin süspansiyon halindeki katı madde (AKM) içeriği, 2540-D gravimetrik metoda uygun olarak yaklaşık 103-105° C'de kurutularak incelenmiştir. Amonyak ise, 4500 NH3 B: Ön Destilasyon Metodu ile yapılmıştır (Rice ve ark., 2012).

BÖLÜM 4. BULGULAR

Araştırmanın bu bölümünde alınan numeneler sonucunda elde edilen laboratuvar sonuçlarına yer verilmiştir.

4.1. Kanalizasyon Suyu Karakterizasyonu

Tablo 4.1. Kanalizasyon Suyu Numuneleri Analiz Sonuçları

Numune Alma Noktaları	pH	TÇK (mg/L)	İletkenlik (µS/cm)	TOK (mg/L)	KOİ (mg/L)	Amonyak (mgNH ₃ /L)	AKM (mg/L)
Altınova Hastanesi	9,34	1601	827	98,60	508	24	115
Adatıp Hastanesi	8,02	674	327	23,64	180	4,3	25
Karaman AAT Girişi	8,15	953	476	21,27	256	4,2	220
Karaman AAT Çıkışı	8,08	791	382	10,03	22	2,3	20
Korucuk EAH	10,15	855	422	29,64	194	1,8	80
Kanalizasyon TM	8,13	753	368	18,79	96	4,2	35
Sakarya EAH	7,78	454	218,1	68,57	332	3,1	35

4.2. İlaç Analiz Sonuçları

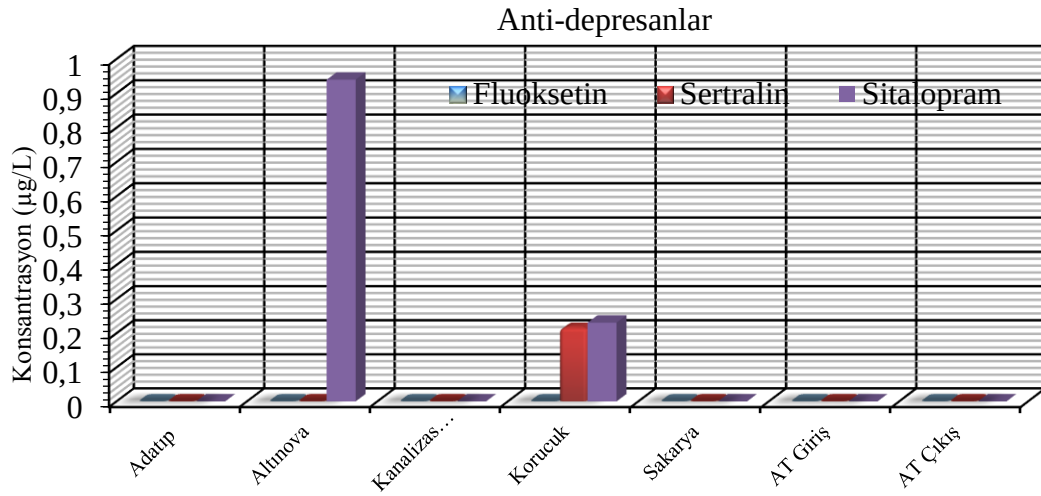
Sakarya ili kanalizasyonundan ve Karaman atıksu arıtma tesisinden tespit edilen Atenelol, Parasetamol, Caffein, Lidokain (Diocaine), Sitalopram, Karbamazepin, Sertralin, Naproksen, Diklofenak, Etodolak, Metoprolol, Propranolol, Fluoksetine olmak üzere 13 farklı farmasötik bileşiğin (anti-depresanlar, anti-epileptikler, anti-inflamatuarlar, beta blokerlar, lidokain ve uyarıcı) farklı konsantrasyonlarda tespit edilerek aşağıdaki başlıklar altında verilmiştir.

4.2.1. Anti- depresanlar

Golovko ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları çalışmada, arıtma tesisinin giriş ve çıkış sularında da 1 yıl boyunca sitalopram ve sertraline bileşiklerini takip etmişlerdir.

Sitalopram ve Sertraline bileşiği giriş atıksularında sırasıyla (0,027-0,18 µg/L) ve (0,007-0,027 µg/L) aralığında değişirken, çıkış atıksularında ise sırasıyla , (0,03-0,12 µg/L) ve (0,003-0,006 µg/L) arasında bulunmuştur. Bu bileşiklerin arıtma tesisi giderim verimleri ise, sırasıyla %18 ve %81 olarak tespit edilmiştir. Yapılan başka bir çalışma da da, balıklarda da fluoksetin ve sertralin bileşikleri tespit edilmiştir (Nikolaou, 2007).

Bu çalışmada ise, kanalizasyonun farklı noktaları ve atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış noktalarından alınan numunelerde fluoksetine bileşiğine hiçbir noktada rastlanmamıştır. Sertralin bileşiği, sadece Korucuk Hastane noktasında 0,2163 µg/L olarak, sitalopram bileşiği ise, Altınova Hastanesi'nde 0,9399 µg/L, Korucuk Hastanesinde ise 0,2312 µg/L olarak ölçülürken diğer noktalarda ise hiç tespit edilememiştir.



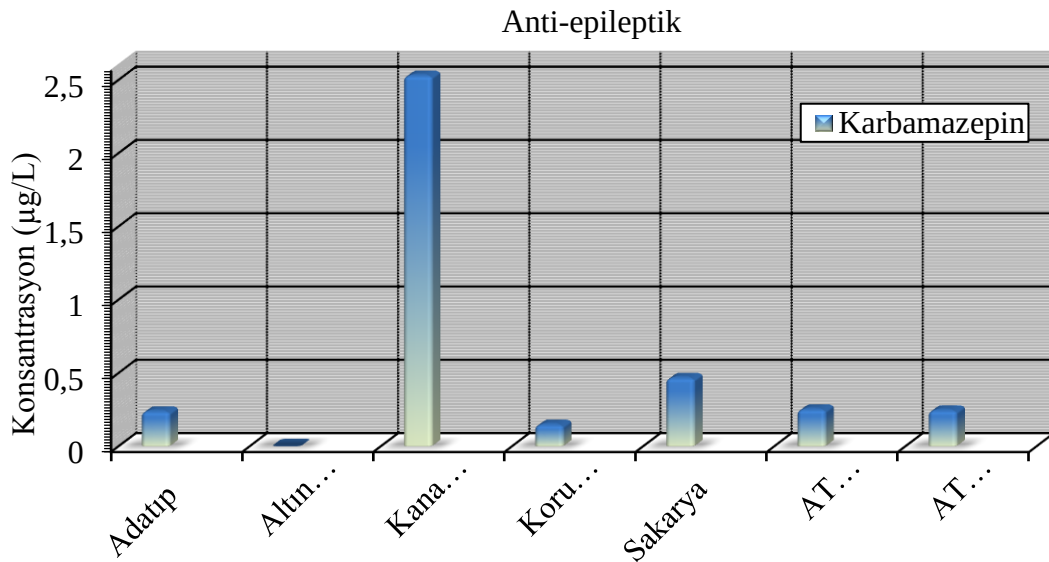
Şekil 4.1. Anti-Depresan Sonuçları

4.2.2. Anti- Epileptik

Karbamazepin, izleme için tanımlanan maddelerin listesinde dir. AB'nin Su Çerçeve Direktifi kapsamında, hem yeraltı sularında hem de nispeten yüksek konsantrasyonlarda sıkça tespit edildiği için göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Yapılan çalışmada, 23 Avrupa ülkesinde 164 lokasyondan toplanan numunelerin % 42'sinde en fazla 390 ng/L konsantrasyon oranında karbamazepin

tespit edilmiştir (Sui, 2015). Nam ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada, atıksu arıtma tesisinde yaz ve kış mevsiminde ayrı ayrı incelenen karbamazepine miktarları sırasıyla 3,1-30,7 ng/L ve 5,2-46,4 ng/L olarak verilmiştir. Bu çalışmada ise, karbamazepin bileşiği sadece Altınova hastane noktasında ölçülemeyen, diğer noktalarda 0,1462-0,4651 µg/ L aralığında belirlenmiştir. Atıksu arıtma tesisi giriş değeri 0,2508 µg/L, çıkış değeri ise, 0,2438 µg/L olarak görülmektedir. Benzer çalışmada, farklı ülkelerde bulunan atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış değerleri sırasıyla <0,04-3,78 µg/L ve <0,005-4,60 µg/L değerlerinde tespit edilmiştir. Giderim verimi de % 0-62,3 aralığında olduğu bildirilmiştir (Luo, 2014). Bizim çalışmamızdaki değerlerde bu aralıklarla uyum göstermektedir.

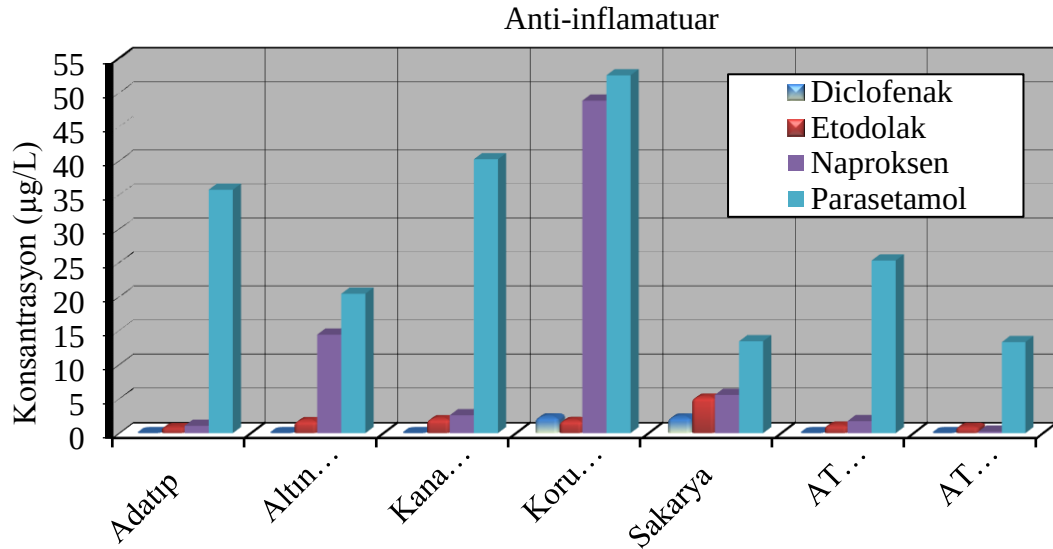
Bu konuda yapılan çalışmalar göstermektedir ki, fiziksel arıtma işlemlerinde, bazı farmasötikler adsorpsiyon yoluyla uzaklaştırılabilir. Diğerleri ise, örneğin ibuprofen, naproksen, sülfametoksazol ve iyodromid bileşikler suda kalırlar. Daha sonraki biyolojik arıtma işlemlerinde, anti-inflamatuarların ve antibiyotiklerin % 30-75'i giderilebilir. Karbamazepinin atıksu arıtma tesisleri tarafından kayda değer şekilde çıkarılmadığına dair çeşitli raporlar vardır (Strenn ve diğerleri, 2004, Clara ve diğerleri, 2005, Riviera-Utrilla ve diğerleri, 2013).



Şekil 4.2. Anti-epileptik Sonuçları

4.2.3. Anti- inflamatuvarlar

Yeraltı sularında en sık rastlanan anti-enflamatuvarlar ve analjezikler günlük yaşamdaki yoğun tüketimleri nedeniyle ibuprofen, diklofenak ve parasetamol içerir. Mutiyar ve diğ., (2018), yaptıkları çalışmada, diklofenakın sadece insanlar tarafından değil hayvanlar tarafından da kullanımının yoğun olduğunu bununla birlikte, hızlı kentleşme nedeniyle azalan hayvan popülasyonuna bağlı olarak diklofenak kullanımında azaldığını belirtilmiştir. Kanalizasyon sularının da karıştığı Delhi de ki Yamuna Nehri'nde ibuprofen ve parasetamol bileşikleri sırasıyla ortalama 1.49 - 1.08 µg/L konsantrasyonlarında bulunmaktadır. Vystavna ve ark. 2017'de yaptıkları çalışmada ise, 2012 ve 2015 yıllarında alınan 12 bileşiği, arıtma tesisi giriş ve çıkış atık su örneklerinde tespit etmişlerdir. 2015 yılında ölçülen giriş konsantrasyonları ve ibuprofen, naproksen, triklosan, parasetamol ve karbamazepinin miktarının 2012 yılına göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. En belirgin artışın karbamazepin ve naproksen için sırasıyla 50 ve 10 kat olduğu gözlenmiştir. Bunların aksine, diklofenak ve kafeinin giriş konsantrasyonları ise önemli ölçüde azalmıştır. Udy Nehri içerisindeki yapılan ilaçların analizlerinde ise, diklofenak (−% 97), triklosan (−% 88), kafein (−% 80) ve parasetamol (−% 5) azalmıştır, ibuprofen (+% 80), karbamazepin (+% 96) artmıştır. Her iki çalışma yılında da giderim verimleri, propranolol ve naproksen için % 80'den (yüksek) fazla ve bileşiklerin geri kalanı için % 50 ila 80 (orta) arasında bulunmuştur.



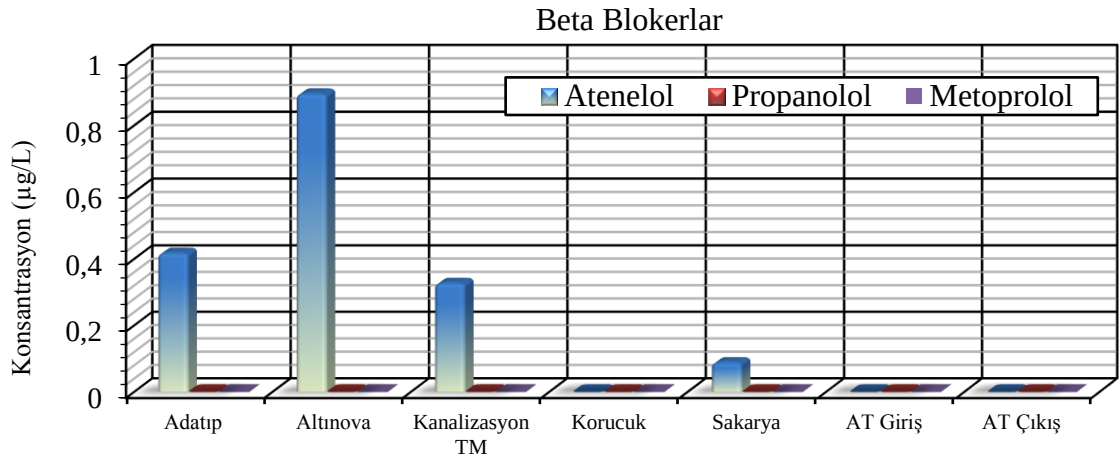
Şekil 4.3. Anti-inflamatuar Sonuçları

Bu çalışmada, diklofenak bileşiği, sadece Korucuk ve Sakarya Hastane noktalarında sırasıyla 2,3469 µg/L ve 2,3234 µg/L oranlarında ölçülebilmektedir. Etodolak, Naproksen ve Parasetamol bileşiği ise, bütün noktalarda sırasıyla 0,8683- 5,2467 µg/L, 0,2362- 48,8507 µg/L ve 13,3412-52,5798 µg/L aralığında tespit edilmiştir. Başka çalışmada da, farklı ülkelerde yapılan atıksu analiz sonuçları bizim sonuçlarımıza yakın olarak verilmiştir. Atıksularda, diklofenak bileşiği için 3 µg/L ve giderim verimliliği %17 oranında verilmiş, naproksen bileşiği için, 1,8- 40,7 µg/L konsantrasyon ve %40-100 ve parasetamol bileşiği için ise, 6,9 µg/L ve %100 verim olduğu belirtilmiştir (Saygı, 2012).

Avrupa kanalizasyon atıksu arıtma tesislerinde parasetamol bileşiği 6 mg/L konsantrasyon oranında bulunmuştur. ABD' deki doğal sularda 10 mg/L ve hatta İngiltere'de Tyne Nehri' nde ise, 65 mg/L'e kadar arttığı görülmüştür. Ayrıca, ABD sularındaki organik atık su kirleticileri incelendiğinde, parasetamolün yüzey suyunda maksimum 10 µg/L konsantrasyonunda % 23,8 miktarlarında bulunduğu belirlenmiştir (Khamis, 2011).

4.2.4. Beta Blokerler

Lopez-Serna ve ark. (2013) yılında yaptıkları çalışmada, Barselona'nın (İspanya) şehirdeki beta-bloker konsantrasyonlarını araştırdılar. İspanya'nın altındaki yeraltı suyu örneklerinde propranolol için (Limit altı-9,38 ng/L) değerleri ve metoprolol için ise, 355 ng/L maksimum konsantrasyon gibi farklı miktarlar gözlenmiştir. Atık sulara gelince, Meksika' nın Cuernavaca şehrinde, atıksularda ki atenolol konsantrasyonları Hindistan'dan atık sularında ölçülen değerlerden iki kat daha düşük tespit edilmiştir. Dünya genelinde atık sularda bildirilen ortalama atenolol konsantrasyonu 4.5 µg/L olarak bilinmektedir. Meksikada ki Acapantzingo arıtma tesisi giriş atıksularında, bu çalışmada ele alınmayan beta bloker metoprolol, (0.2-3,1 µg/L) aralığında iken tespit edilen en yüksek atenolol (90 ng/L) konsantrasyonu ile çok daha düşük ölçülmüştür. (Rivera-Jaimes, 2018). Atenolol bileşiği başka bir çalışmada, belediye atık su arıtma tesislerinin son çöktürme sonrasındaki atık sularında nispeten yüksek konsantrasyonlarda 21,610 µg/L değerine kadar gözlemlenmiştir (Salgado,2013). Bu çalışmada, propranolol ve metoprolol bileşikler hiçbir noktada tespit edilememiştir. Atenolol bileşiği ise, 0-0,8949 µg/L aralığında ölçülmüştür. Arıtma tesisi giriş ve çıkışlarında ise, hiç okunamamıştır. Benzer çalışma olarak Tran ve ark. (2018) yılında yaptıkları çalışmada, atenolol, ilaç bileşiklerinin atıksu arıtma tesis giriş ve çıkışlarında alınan örneklerde sırasıyla Asya'da sırasıyla 0-294,700 ng/L, Kuzey Amerika'da 500-2642 ng/L ve Avrupa'da 0-33,106 ng/L olduğunu, metoprolol bileşiği için ise, Asya'da 0-79,500 ng/L, Kuzey Amerika'da 16-154 ng/L, Avrupa'da 0-4148 ng/L ve propranolol bileşiği için ise, Asya'da 0-9,56 ng/L, Avrupa'da 0-1962 ng/L ortaya koymuşlardır ki bu değerlerde bizim çalışmamız gibi oldukça düşük değerlerdir.



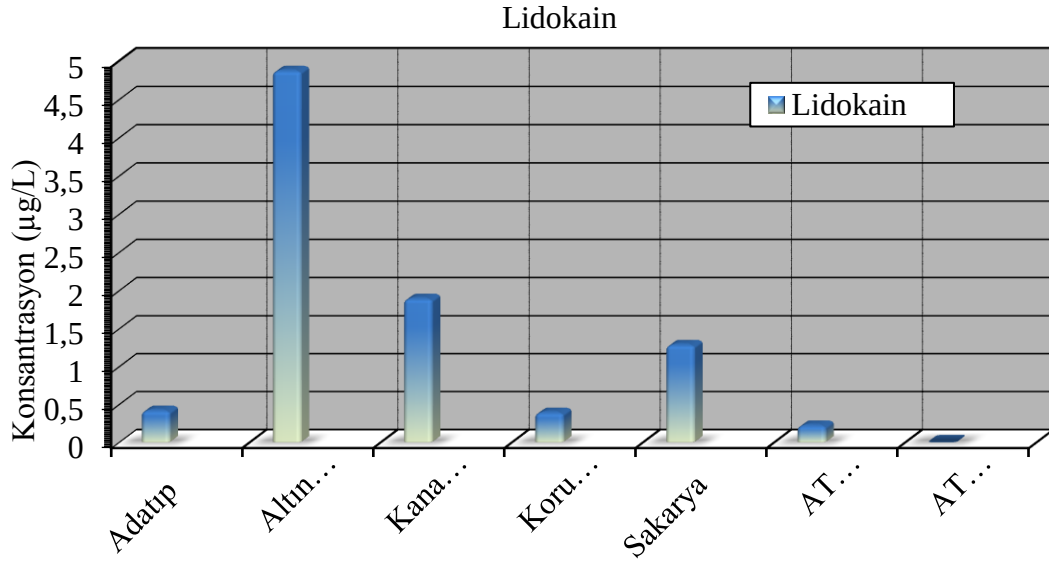
Şekil 4.4. Beta Bloker Sonuçları

4.2.5. Lidokain

Anti aritmik ajan olarak da kullanılan lokal anestezi Lidokain (LDC), yaygın olarak reçete edilen ilaçlardır. Son çalışmalarda, LDC, atık su arıtma tesislerinden çıkan atıksularda ve hem Avrupa hem de Kuzey Amerika'daki bazı nehir ve göllerde tespit edilmiştir. Bununla birlikte, atık su arıtma tesislerinde bu bileşiklerin ve metabolitlerinin azaltılmasıyla ilgili sınırlı bir veri bulunmaktadır. İsviçre'nin Constance Gölü'nün çeşitli noktalarında LDC miktarı 1 ng/ L olarak ölçülmüşken (Gomez, 2012 a), Hollanda'daki yüzey sularında 10 ng/ L'ye kadar (Gomez, 2012 b), Alman nehirlerindeki LDC için <16- 176 ng/ L, arasında değişen konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (Gomez, 2013). LDC, Hollanda yüzey suyunda 1 ile 10 ng/L arasındaki konsantrasyonlarda bulunmuştur.

Bu ilaçların atık sularda oluşumu ve arıtma tesislerindeki davranışları incelendiğinde, arıtılmamış atık sudaki LDC ilaçları 1000 ng/L'yi aşan konsantrasyonlarda varlığını göstermiştir. Atık su arıtma tesislerinde bu bileşiklerin tam olarak uzaklaştırılması sıkıntı olmakta ve alıcı sulara deşarjları ile sonuçlanmaktadır. Bu ilaçların ve bunların metabolitlerinin yüzey sularında ortaya çıkması önemlidir, çünkü yeraltı sularına sızmaları, içme suyu sırasında su kalitesi için bir problem teşkil edebilmektedir (Roa Gomez, 2012 b). Atıkların yalnızca evlerden ve hastanelerden gelen atık suları arıtan atık su arıtma tesislerindeki örneklerde, ortalama LDC konsantrasyonları 107 ng/L

olarak bulunmuştur (Gomez, 2012 b). Bu çalışmada, alınan numune örneklerinde Lidokain 0,2207- 4,8735 $\mu\text{g/L}$ aralığında ölçülürken arıtma tesisi giriş değeri 0,2207 olarak tespit edilirken arıtma tesisi çıkışında tamamı giderilmiştir.

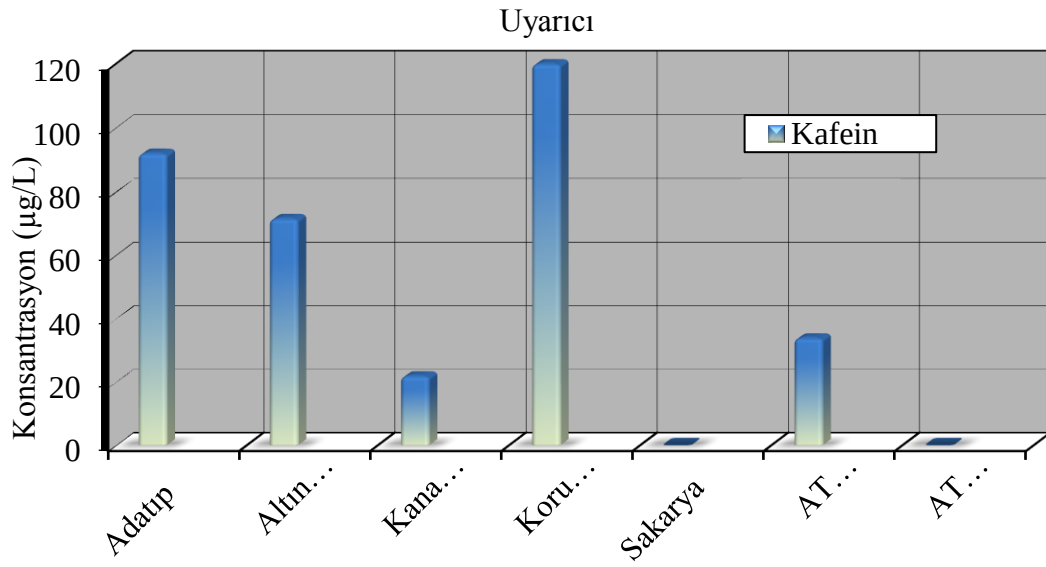


Şekil 4.5. Lidokain Sonuçları

4.2.6. Uyarıcı

Kafein, atık suya, insan idrarı veya evsel su tesisatıyla girebilir, çünkü kahve, çay ve alkolsüz içeceklerde uyarıcı olarak ortalama yaklaşık 360 mg/ L miktarında bulunur. Çalışmalar, kafeinin, kanalizasyon atık suyunda, septik tankların, atık su sızıntı sularının ve yüzey suyunun atık su ile kirlendiğini kanıtlamıştır. Bu nedenle, doğal geri dönüşüm sırasında yeraltı suyunun bu potansiyel kafein kaynakları tarafından kirlenilebilmesi mantıklıdır. O kadar yaygın olarak kullanılır ki, çevrede yüksek konsantrasyonlar bulunur, örneğin atık su numunelerinde 146 $\mu\text{g/L}$ 'e kadar olan kafein konsantrasyonları bildirilmiştir. İspanya'nın Seville' deki farklı atıksu arıtma tesisinin giriş ve çıkışlarında ölçülen ortalama kafein konsantrasyonları, sırasıyla 0,22–11,40 $\mu\text{g/L}$ ile 0,15–3,20 $\mu\text{g/L}$ arasında değişmiştir (Santos, 2007). Başka bir çalışmada farklı atıksularda, caffeine konsantrasyon miktarlarının ortalama 12–499 $\mu\text{g/L}$ aralığında olduğu belirtilmiştir (Philip, 2018).

Numune alınan noktalarda Caffeine miktarı en yüksek Korucuk Hastane noktasında 120 μL olarak tespit edilmiştir. Diğer noktalarda da, konsantrasyon yüksek oranda olup, 33,8718 μL arıtma tesisi girişinde tespit edilmiş arıtma tesisi çıkışında giderim %100 olmuştur. Çalışmamıza benzer olarak yapılan, Çin, Avrupa, Yunanistan, Kore, İspanya ve İngiltere'den konvansiyonel atıksu arıtma tesislerinin giriş ve çıkışından alınan atıksu örneklerinde sırasıyla kafein miktarları 0,22-209 μL ve 0-43,50 μL değerlerinde olduğu belirtilirken giderim verimi ise, % 49,9-99,6 olarak belirtilmiştir (Luo, 2014).



Şekil 4.6. Uyarıcı Sonuçları

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sonuç olarak, Sakarya İli kanalizasyon şebekesi ve Karaman Atıksu Arıtma Tesisi sularında 13 farklı ilaç kalıntılarının varlığı araştırılmış ve belirli oranlarda tespit edilmiştir. Fluoxetine, propranolol ve metoprolol ilaç etken maddeleri ise, hiçbir ölçüm noktasında okunamamıştır. İncelenen tüm bileşikler içerisinde, örnekleme noktalarında en yüksek oranda kafein ve naproksen etken maddeleri sırasıyla 120 µ/L ve 48,8507 olarak tespit edilmiştir.

Atenolol için laboratuvar sonuçları incelendiğinde en yüksek değer Altınova Hastanesi'nde elde edilmiştir. Bununla beraber Adatıp Hastanesi ve Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu'nun iki ölçümde de ve Merkez Hastane'nin sadece 1 sonucunda Atenolol tespit edilmiştir.

Paracetamol için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birinci ölçümde en yüksek değer çıkmışken, ikinci ölçümde Paracetamol çıkmamıştır. Altınova ve Merkez Hastaneleri'nde de birinci ölçümde Paracetamol tespit edilmişken ikinci ölçümde tespit edilememiştir. Bununla beraber Adatıp Hastanesi ve Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu'nda iki ölçümde de Paracetamol tespit edilmiştir.

Caffeine için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birinci ölçümde en yüksek değer çıkmışken, ikinci ölçümde daha düşük bir değer çıkmıştır. Altınova Hastanesi, Merkez Hastane ve Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu'nda birinci ölçümde Caffeine tespit edilmişken ikinci ölçümde tespit edilememiştir. Bununla beraber Adatıp Hastanesi ve arıtma girişinde iki ölçümde de Paracetamol tespit edilmiştir.

Lidocaine (Diocaine) için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Altınova Hastanesi'nde birinci ve ikinci ölçümde en yüksek değer çıkmıştır. Adatıp Hastanesi, Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Hastanesi, Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu ve arıtma girişinde iki ölçümde de Lidocaine (Diocaine) tespit edilmiştir.

Citalopram için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Altınova Hastanesi'nde birinci ve ikinci ölçümde en yüksek değer çıkmıştır. Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iki ölçümde de Citalopram tespit edilmiştir.

Carbamazepine için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu'nda birinci ve ikinci ölçümde en yüksek değer çıkmıştır. Adatıp Hastanesi, Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Hastanesi, arıtma girişinde ve çıkışında iki ölçümde Carbamazepine tespit edilmiştir.

Sertraline için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iki ölçümde de Sertraline tespit edilmiştir.

Naproksen için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birinci ve ikinci ölçümde en yüksek değer çıkmıştır. Adatıp Hastanesi, Altınova Hastanesi, Merkez Hastanesi, Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu, arıtma girişinde ve çıkışında iki ölçümde Naproksen tespit edilmiştir.

Diclofenac için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ve Merkez Hastanesi'nde iki ölçümde Diclofenac tespit edilmiştir.

Etodolac için laboratuvar sonuçları incelendiğinde Merkez Hastanesi'nde birinci ve ikinci ölçümde en yüksek değer çıkmıştır. Adatıp Hastanesi, Altınova Hastanesi, Korucuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şeker Fabrikası Terfi İstasyonu, arıtma girişinde ve çıkışında iki ölçümde Etodolac tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, Sakarya İli kanalizasyon şebekesi ve Karaman Atıksu Arıtma Tesisleri sularında 13 farklı ilaç kalıntılarının varlığı araştırılmış ve belirli oranlarda tespit

edilmiştir. Fluoxetine, propranolol ve metoprolol ilaç etken maddeleri ise, hiçbir ölçüm noktasında okunamamıştır.

Bu sonuçlar, bu konuyu çevre için öncelik olarak kabul ederek, ilaçların yüzey sularındaki kirliliğinin önemini vurgulamaktadır. Bu çalışmanın bulguları ile ilaç etken maddelerinin akut toksisite riskinin olmadığını açıkça ortaya koymaktadır ancak çoklu ilaçların birlikte bulunması nedeniyle kronik etkiler göz ardı edilememektedir.

Bu alanda su ortamlarının daha fazla izlenmesi, su organizmalarının bu yeni kirleticilere kronik veya uzun vadeli maruz kalmasının değerlendirilmesini ve ilave atık su yönetimi önlemleri ile su kalitesinin iyileştirilmesini sağlayacaktır.

Konvansiyonel arıtma ünitelerine ileri arıtma metotlarının etkinleştirilmesi gerekliliği de söz konusudur. Bu sonuçlar, bu konuyu çevre için öncelik olarak kabul ederek, ilaçların yüzey sularındaki kirliliğinin önemini vurgulamaktadır. Bu çalışmanın bulguları ile ilaç etken maddelerinin akut toksisite riskinin olmadığını açıkça ortaya koymaktadır ancak çoklu ilaçların birlikte bulunması nedeniyle kronik etkiler göz ardı edilememektedir. Bu alanda su ortamlarının daha fazla izlenmesi, su organizmalarının bu yeni kirleticilere kronik veya uzun vadeli maruz kalmasının değerlendirilmesini ve ilave atık su yönetimi önlemleri ile su kalitesinin iyileştirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Ah, D. (2010). Şanlıurfa ve çevresindeki kuyu sularında çinko ve selenyum düzeyleri. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 16(2).
- Akar, A. S. (2015). *Armağanköy barajı sularının karakterizasyonu ve su kalitesinin ağır metaller bakımından izlenmesi*. Namık Kemal Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi.
- Akgün G., 2001. İlaç endüstrisi formülasyon alt kategorisi için kaynak bazında atık su karakterizasyonu ve arıtılabilirliği, Yüksek Lisans tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Alaton A. I., Gurses F., 2003. Antibiyotik formülasyonu atıksularının kimyasal oksidasyon yöntemleriyle arıtılabilirliği II : fenton ve foto-fenton oksidasyonu, Üniversite Öğrencileri Çevre Sorunları Konferansı, 14-16 Nisan, İstanbul, Türkiye.
- Asil E. (2001) Düünden Bugüne Eczacılık Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi 1-2, 4-1
- Aydoğan, F., Bellitürk, K., & Sağlam, M. T. (2014). Edirne İlindeki Bazı Sulama Suyu Kaynaklarının Tuzluluk Ve Ağır Metal İçeriklerinin Tespiti. *JOTAF/Tekirdağ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 11(2), 27-37.
- Aytuğ, H.K. (2014). Sürdürülebilir Su Kullanımı Açısından Avrupa Birliği Çevre Politikalarına Türkiye'nin Uyumu. *Ekonomik ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*. 10(2): 1-18.
- Balakrishna, K., Rath, A., Praveenkumarreddy, Y., Guruge, K. S., & Subedi, B. (2017). A review of the occurrence of pharmaceuticals and personal care products in Indian water bodies. *Ecotoxicology and environmental safety*, 137, 113-120.
- Başbüyük, M. and Forester, C. F., 2003, An Examination of Adsorption Characteristic of a Basic Dye (Maxilon Red BL-N) and Live Activated Sludge System, *Process Biochem.*, 38:1311-1316.
- Bendz D., Paxeus N.A., Ginn T.R., Loge F.J., 2005. Occurence and Fate of pharmaceutically active compounds in the environment, A Case Study: Höje River in Sweden. *J. Hazard. Mater.* 122: 195-204.
- Benzer, R. (2018). Yeraltısuyu ve Yüzey Sularının Nitrat Kirliliği Tahmini: Kütahya Örneği. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8(1), 279-287.
- Chamarro E., Marco A., Esplugas S., 2001. Use of fenton reagent to improve organic chemical biodegradability, *Water Research*, 35, 4, 1047- 1051.

- Chang, X., Meyer, M. T., Liu, X., Zhao, Q., Chen, H., Chen, J. A., ... & Shu, W. (2010). Determination of antibiotics in sewage from hospitals, nursery and slaughter house, wastewater treatment plant and source water in Chongqing region of Three Gorge Reservoir in China. *Environmental pollution*, 158(5), 1444-1450.
- 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.
- Crews D., Willingham E., Skipper J.K., 2003. Endocrine disruptors: present issues, future directions, *The Quarterly Review of Biology*, 75(3), 243-260.
- Çelebi H., Sponza D., 2007. Antibiyotiklerin çevresel etkileri, toksisiteleri ve anaerobik arıtılabilirlikleri, 7. Ulusal Çevre Mühendisliği Kongresi, pp367-373, 24-27 Ekim 2007, İzmir.
- Daughton, C.G. and Ternes, T.A., (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?, *Environmental Health Perspectives*, 107(6): 907-938.
- Daughton, C.G., and Ternes T.A., (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment agents of subtle change, *Environmental Health Perspectives*, 107(6): 907-938.
- Demirden P., 2005. Treatability of pharmaceutical industry wastewaters containing antibiotic in anaerobic/aerobic sequential processes, Ph-thesis, İzmir.
- DIRECTIVE 2000/76/EC OF The European Parliament And Of The Council, 4 December 2000, On The Incineration Of Waste.
- Dietrich D. R., Webb S.F., Petry T., 2002. Hot spot pollutants: pharmaceuticals in the environment, *Toxicology Letters*, 131, 1–3.
- Duman E., 2006. İlaç endüstrisi atık sularının fenton oksidasyonu ile arıtılabilirliğinin araştırılması, Yük. Lisans Tezi , Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ebele, A. J., Abdallah, M. A. E., & Harrad, S. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(1), 1-16.
- Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, 76(2), 122-159.
- Foster P.M.D., McIntyre B.S., 2002. Endocrine active agents: implications of adverse and non- adverse changes, *Toxicologic Pathology*, 30(1): 59–65.
- Gomez, R. P. C., & Püttmann, W. (2012a). Occurrence and removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine, and their metabolites in German wastewater treatment plants. *Environmental Science and Pollution Research*, 19(3), 689-699.
- Heberer T., 2002. Occurrence fate removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment, A Review of Recent Research Data, *Toxicology Letters* 131: 5-17.

- Hirsch, R., Ternes, T.A., Haberer, K., Kratz, K.L., 1996. Determination of betablockers and β -sympathomimetics in the aquatic environment, *Vom Wasser* 87: 263-274 .
- Holm, B., M. Bakken, O. Vangen and R. Rekaya. 2005. Genetic analysis of age at first service, return rate, litter size, and weaning-to-first service interval of gilts and sows. *J. Anim. Sci.* 83:41-48.
- <http://www.epa.gov/ppcp/basic2.html> Erişim Tarihi:25.09.2018
- <https://www.sakarya-saski.gov.tr/media/gallery/8e751d71-4d3d-4af4-9fa1-915389dfbba4.pdf> Erişim Tarihi:25.09.2018
- İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS),
<http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.
- İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası (İEİS),
<http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.
- İstanbuluoğlu, H., & Kır, T. (2016). Sularda ilaç kirliliği. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(5).
- Jjemba PK. (2006). Excretion and ecotoxicity of pharmaceuticals and personal care products in the environment. *Ecotoxicol. Environ. Safe.* 63:113–130.
- Jorgensen S.E., Halling-Sorensen B., 2000. Drugs in the environment, *Chemosphere*, 40 : 691 – 699.
- Joss A., Zabczynski S., Gobel A., Hoffmann B., Loffler D., Mcardell C.S., Ternes T.A., Thomsen A., Siegrist H., 2006, Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing a classification scheme, *Water Research* 40, 1686-97. 96
- Jouany J.M., 2000. Introduction to meeting on endocrine disruptors, *Ecotoxicology*, 9: 19-20.
- Keriş Ü. D., 2008. Yüksek koi içeriğine sahip ilaç sanayi atıksularının arıtılabilirlik çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik Ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Gebze. 92
- Khamis, M. Karaman, R. Ayyash, F. Qtait, A. Deeb O. and Manssra, A. (2011). Efficiency of Advanced Membrane Wastewater Treatment Plant towards Removal of Aspirin, Salicylic Acid, Parasetamol and p-Aminophenol. *Journal of Environmental Science and Engineering*, 5, 121-137.
- Knopp, G., Prasse, C., Ternes, T. A., & Cornel, P. (2016). Elimination of micropollutants and transformation products from a wastewater treatment plant effluent through pilot scale ozonation followed by various activated carbon and biological filters. *Water research*, 100, 580-592.

- Kolpin, Dana; Furlong, Edward; Meyer, Michael; Thurman, E. Michael; Zaugg, Steven; Barber, Larry; and Buxton, Herbert, "Pharmaceuticals, Hormones, and Other
- Koprivanić N., Bosanac G., Grabarić Z., Papic S., 1993. Treatment of wastewaters from dye industry, *Environ. Technol.*, 14, 385-390
- KPMG, İlaç-Sektörel Bakış,
<https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/tr/pdf/2018/01/sektorel-bakis-2018-ilac.pdf>, Erişim Tarihi: 25.09.2018.
- Kummerer K., 2001. Drugs in the environment emissions of drugs diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources/ a review, *Chemosphere*, 45: 957-969.
- Kummerer K., 2003. Significance of antibiotics in the environment, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52, 5-7
- Kummerer K., Al-Ahmad A., Mersch-Sundermann V, 2000. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test, *Chemosphere*, 40: 701- 710. 94
- Kummerer K., Helmers E., 2000. Hospital effluents as a source of gadolinium in the aquatic environment, *Environ. Sci.Technol.*, 34 (4), 573- 577.
- Kurt, A., Mert, B. K., Özengin, N., Sivrioğlu, Ö., & Yonar, T. (2017). Treatment of Antibiotics in Wastewater Using Advanced Oxidation Processes (AOPs). In *Physico-Chemical Wastewater Treatment and Resource Recovery*. InTech.
- Lishman L., Smyth S. A., Kurtis S., Kleywegt S., Toito J., Peart T., Lee B., Servos M., Beland M., Seto P., 2006. Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in ontario, *Canadascience Of The Total Environment* 544-558.
- Lopez-Serna, R. Jurado, A. Vazquez-Sune, E. et al. (2013). Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, *Spain, Environ. Pollut.* 174 305-315.
- Luo, Y., Guo, W., Ngo, H.H., Nghiem, L.D., Hai, F.I., Zhang, J., et al., (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Sci. Total Environ.* 473, 619-641.
- Ma, Y., Li, M., Wu, M., Li, Z., & Liu, X. (2015). Occurrences and regional distributions of 20 antibiotics in water bodies during groundwater recharge. *Science of the Total Environment*, 518, 498-506.
- Merey G.(2016). İlaç Kimyası ve Endüstriyel Uygulamaları Ders Notları Hitit Üniversitesi web.hitit.edu.tr.
- Mirzaei, R., Yunesian, M., Nasserli, S., Gholami, M., Jalilzadeh, E., Shoeibi, S., & Mesdaghinia, A. (2018). Occurrence and fate of most prescribed antibiotics in different water environments of Tehran, Iran. *Science of The Total Environment*, 619, 446-459.

- Moreira, N. F., Sousa, J. M., Macedo, G., Ribeiro, A. R., Barreiros, L., Pedrosa, M., ... & Manaia, C. M. (2016). Photocatalytic ozonation of urban wastewater and surface water using immobilized TiO₂ with LEDs: Micropollutants, antibiotic resistance genes and estrogenic activity. *Water research*, 94, 10-22.
- Mutiyar, P. K., Gupta, S. K., & Mittal, A. K. (2018). Fate of pharmaceutical active compounds (PhACs) from River Yamuna, India: An ecotoxicological risk assessment approach. *Ecotoxicology and environmental safety*, 150, 297-304.
- Nikolaou, A., Meric, S., & Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 387(4), 1225-1234.
- Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance" (2002). *USGS Staff -- Published Research*. 68. <http://digitalcommons.unl.edu/usgsstaffpub/68>
- Özşavlı, A., Şahin, F., Sadak, M., & Güler, K. Ç. (2018). Investigation of Kilis Drinking Water in Terms of Coliform Bacteria. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 6(1), 65-68.
- Philip, J.M. Aravind, U.K. Aravindakumar, C.T. (2018). Emerging contaminants in Indian environmental matrices - A review. *Chemosphere*, 33, 307-326.
- Pınar N. (2012). Ülkemizde İlaç Harcamaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 19(1)59-65.
- Rice, E.W. Baird, R.B. Eaton, A.D. Clesceri, L.S. APHA, Standard methods for the examination of water and wastewater, 21th Ed. American Public Health Association Publication, Washington, USA, 2012.
- Rivera-Jaimes, J. A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R. M., Aceña, J., Barceló, D., & de Alda, M. L. (2018). Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 613, 1263-1274.
- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M. Á., Prados-Joya, G., & Ocampo-Pérez, R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268-1287.
- Roefer P., Synder S., Zegers R.E., Rexing D.J., Fronk J.L., 2000. Endocrine-disrupting chemicals in a source water, *Journal of AWWA*, 92(8), 52-58. 95
- Rúa-Gómez, P. C., & Püttmann, W. (2012b). Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater. *Journal of Environmental Monitoring*, 14(5), 1391-1399.
- Rúa-Gómez, P. C., & Püttmann, W. (2013). Degradation of lidocaine, tramadol, venlafaxine and the metabolites O-desmethyltramadol and O-desmethylvenlafaxine in surface waters. *Chemosphere*, 90(6), 1952-1959.

- Sacher F., Lange F.T., Brauch H.J., Blankenhorn I., 2001. Pharmaceuticals in groundwaters. analytical methods and results of a monitoring, Program in Baden-Württemberg, Germany. *J. Chromatogr., A* 938: 199-210.
- Safe Management of Wastes From Health-Care Activities, 1999, World Health Organization, GENEVA.
- Salgado, R. Pereira, V.J. Carvalho, G. Soeiro, R. Gaffney, V. Almeida, C. Vale Cardoso, V. Ferreira, E. Benoliel, M.J. Ternes, T.A. Oehmen, A. Reis, M.A.M. Noronha, J.P. (2013). Photodegradation kinetics and transformation products of ketoprofen, diklofenak and atenolol in pure water and treated wastewater. *Journal of Hazardous Materials*, 244-245, 516-527.
- Samuk B., 2002. İlaç endüstrisi formülasyon ve antibiyotik atıksularının biyolojik arıtılabilirliğinin artırılması, Yüksek Lisans tezi, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2007). Occurrence and risk assessment of pharmaceutically active compounds in wastewater treatment plants. A case study: Seville city (Spain). *Environment International*, 33(4), 596-601.
- Saygı, Ş., Battal, D., & Şahin, N. (2012). Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(2), 82-90.
- Scheytt T., Heberer T., Stan H-J., 2000. Vorkommen und verhalten von arzneimittelwirkstoffen im grundwasser, schriftenreihe wasserforschung, Band 6, Berlin, 13-22.
- Sert D., 2006. İlaç endüstrisi atık sularında fenton prosesi ile renk ve koi giderimi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Sönmez, A., Hisar, O., & Yanık, T. (2012). Karasu Irmağında ağır metal kirliliğinin tespiti ve su kalitesine göre sınıflandırılması. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 43(1), 69-77.
- Sönmez, G., & Işık, M. (2013). Sulardaki ilaç kalıntılarının ileri oksidasyon yöntemleri ile giderimi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (1), 68-73.
- 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.
- Subedi, B., Codru, N., Dziewulski, D. M., Wilson, L. R., Xue, J., Yun, S., ... & Kannan, K. (2015). A pilot study on the assessment of trace organic contaminants including pharmaceuticals and personal care products from on-site wastewater treatment systems along Skaneateles Lake in New York State, USA. *Water research*, 72, 28-39.
- Sui, J., Afzalimehr, H., Samani, A. K., & Maherani, M. (2010). Clear-water scour around semi-elliptical abutments with armored beds. *International Journal of Sediment Research*, 25(3), 233-245.

- Sui, Q. Cao, X. Lu, S. Zhao, W. Qiu, Z. Yu, G. (2015). Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerging Contaminants*, 14-24.
- Tarpani, R. R. Z., & Azapagic, A. (2018). A methodology for estimating concentrations of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in wastewater treatment plants and in freshwaters. *Science of The Total Environment*, 622, 1417-1430.
- Tarpani, R. R. Z., Miralles-Cuevas, S., Gallego-Schmid, A., Cabrera-Reina, A., & Cornejo-Ponce, L. (2019). Environmental assessment of sustainable energy options for multi-effect distillation of brackish water in isolated communities. *Journal of Cleaner Production*, 213, 1371-1379.
- Tchobanoglous G., 2003. Wstwater Engeneering: Treatment and Reuse. McGrawhill, Boston.
- Tokatlı, C., Köse, E. Arslan, N., Emiroğlu, Ö., Çiçek, A., & Dayıoğlu, H. (2016). Water Quality of Emet Stream Basin. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering*, 21(2), 9-24.
- Tolls J., Topal M., Uslu G, Topal A, Öbek E., 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils a review, *Environ. Sci. Technol.*, 35, 3397–3406, BEU Fen Bilimleri Dergisi 1(2), 137-152, 2012 .
- Tran, N. H., & Gin, K. Y. H. (2017). Occurrence and removal of pharmaceuticals, hormones, personal care products, and endocrine disrupters in a full-scale water reclamation plant. *Science of the Total Environment*, 599, 1503-1516.
- Tran, N. H., Reinhard, M., & Gin, K. Y. H. (2018). Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review. *Water research*, 133, 182-207.
- Türkay, Ö., Barışçı, S., Ulusoy, E., & Dimoglo, A. (2018). Kanser İlaçları Atıksularının Elektrooksidasyon Prosesi ile Giderimi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 22(2), 913-917.
- USEPA, 1982. Development document for effluent limitations guidelines and standards for pharmaceutical, Point Source Category, 440/1-82/084, Washington D.C.
- USEPA, 1983. Development document for effluent limitations guidelines and standards for pharmaceutical, Point Source Category, 440/1-82/084, Washington D.C.
- USEPA, 1997. Special report on environmental endocrine disruption: an effect assessment and analysis office of research and development, Risk Assessment Forum, Washington, D.C.
- USEPA, 1998. Endocrine disrupter screening and testing advisory committee (EDSTAC), Final Report
- USEPA, 2001. National risk management research laboratory: endocrine disrupting chemicals, www.epa.gov, Washington, D.C.

- Veeken, J, 2000 “Tıbbi Atıkların yönetimi için Uygun Teknolojiler” T.C. Çevre Bakanlığı, Ankara.
- Welshons W.V., Thayer K.A., Judy B.M., Taylor J.A., Curran E.M., Sall F.S., 2003. Large effects from small exposures I. mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity, *Environmental Health Perspectives*, 111(8): 994-1006.
- Witorsch R.J., 2000. Endocrine disruption: a critical review of environmental estrogens from a mechanistic perspective, *Toxic Substance Mechanisms*, 19: 53–78.
- Xu, W., Zhang, G., Li, X., Zou, S., Li, P., Hu, Z., & Li, J. (2007). Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China. *Water research*, 41(19), 4526-4534.
- Yan, C., Yang, Y., Zhou, J., Liu, M., Nie, M., Shi, H., & Gu, L. (2013). Antibiotics in the surface water of the Yangtze Estuary: occurrence, distribution and risk assessment. *Environmental Pollution*, 175, 22-29.
- Yılmaz M. Güler N. Güler G. Kocataş S. (2011). Bir Grup Kadının İlaç Kullanımı ile İlgili Bazı Davranışları: Akılcı mı? *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2013 (33),266-277
- Ying G.G., Kookana R.S., Ru Y.J., 2002. Occurrence and fate of hormone steroids in the environment, *Environment International*, 28: 545-551.
- Yi, X., Tran, N. H., Yin, T., He, Y., & Gin, K. Y. H. (2017). Removal of selected PPCPs, EDCs, and antibiotic resistance genes in landfill leachate by a full-scale constructed wetlands system. *Water research*, 121, 46-60.

ÖZGEÇMİŞ

Cemil YILMAZ 1978 İzmit doğumludur. İlk öğretimi Derince Fatih İlkokulunda tamamlamıştır. Ortaokul ve Lise öğrenimini İzmit'te tamamlayarak, Kocaeli Üniversitesi Makine Eğitimi Bölümünde yüksek öğrenim almıştır. Mühendislik tamamlama programıyla Kocaeli Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümüne devam etmektedir. Lisansüstü Öğretimini Sakarya Üniversitesi Çevre Mühendisliğinde tamamlamıştır. Aynı zamanda, Bilecik Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümünde Yüksek Lisans Tez aşamasındadır. Serbest Meslek ve İş Güvenliği Uzmanı olarak Kocaeli'nde çalışmaktadır.