

---

*Derleme / Review*

---

## **Antibiyotiklerin Kaynakları ve Çevresel Etkileri**

Murat TOPAL<sup>1\*</sup>, Gülşad USLU, E.İşıl ARSLAN TOPAL, Erdal ÖBEK

<sup>1</sup>*Fırat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Elazığ, Türkiye.*

---

### **Özet**

Antibiyotikler ilaç fabrikaları, evler, hastaneler, sağlık ocakları ve kümes ve çiftlik hayvanlarından kaynaklanabilir. Canlılar tarafından alınan antibiyotikler canlı metabolizmasında ya hiç değişmeden ya da çok az dönüştürülmüş halde metabolizmadan atılır. Atılan antibiyotik kalıntıları klasik atıksu arıtma tesislerinde arıtlanamayabilir ve doğrudan alıcı ortama girer. Alıcı ortamda antibiyotik kalıntılarının düşük konsantrasyonları mikroorganizma direncinin artmasına, yüksek konsantrasyonlarda ise toksik etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle antibiyotik kalıntılarını içeren atıksuların arıtılması gerekmektedir. Bu derlemede, antibiyotiklerin kaynakları ve çevresel etkileri açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik, ilaç, çevre, kirlilik, atıksu

---

## **Resources and Environmental Impacts of Antibiotics**

---

### **Abstract**

Antibiotics can be resulted from pharmaceuticals companies, houses, hospitals, regional healthcare centers and poultry and livestock. Antibiotics those taken by living beings are disposed of from living metabolism as unchanged or little transformed. Antibiotic traces disposed of can not be treated in conventional wastewater treatment plants and enter directly to the receiving environment. In receiving environments, low concentrations of antibiotic traces can cause microorganism resistance increase and high concentrations of antibiotic traces can cause toxic effects. Therefore wastewaters those include antibiotic traces have to be treated. In this review, sources and environmental impacts of antibiotics were explained.

**Keywords:** Antibiotic, pharmaceutical, environment, pollution, wastewater

---

### **1.Giriş**

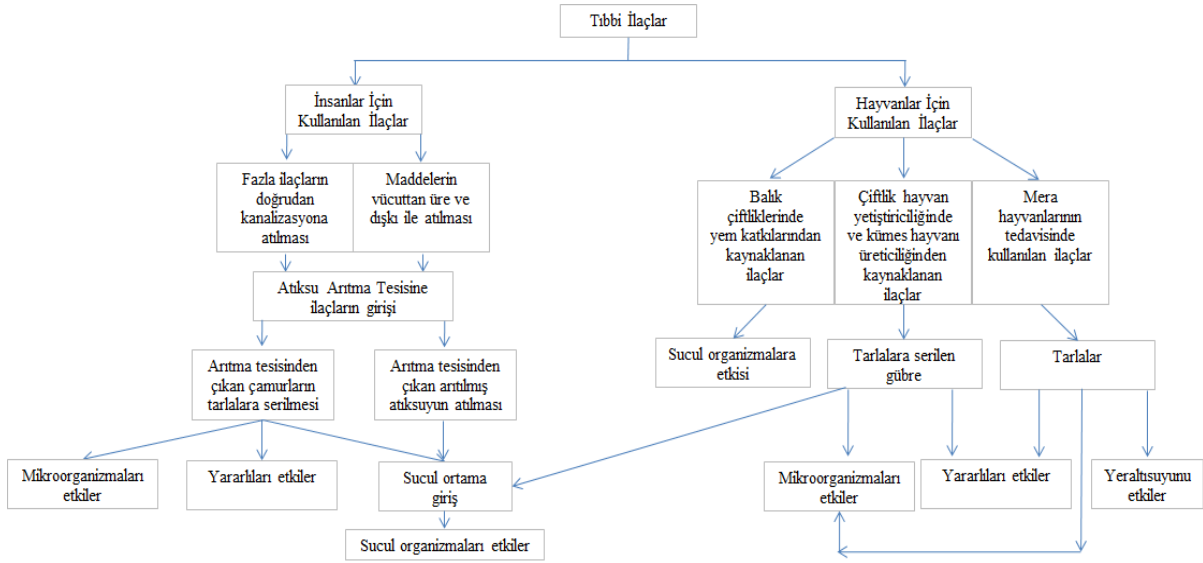
Antibiyotiklerin ana kaynakları; evler, hastaneler, sağlık ocakları (tıbbi tedavi, kullanılmayan ilaç uzaklaştırılması), kümes hayvanları ve çiftlik hayvanları besleme işlemleri (büyüme artırmaları) ve ilaç üreticileridir [1,2]. Kanalizasyon, tıbbi atıklar, endüstrideki aktiviteler, antibiyotik ve ilaç üreten endüstriler, gıda üretimi, ev gereçleri, ürünler üzerine spreyleme, çiftlik hayvanlarının üretimi, balık çiftlikleri gibi faaliyetler antibiyotiklerin temel kaynaklarını oluşturmaktadır. İlaç aktif maddelerinin çevreye girişi çeşitli yollarla olmaktadır. İnsanlar ve hayvanlardan başlayan bu çevrimde ilaç aktif maddeleri atıksulara, toprağa, yeraltısularına ve yeterli arıtım yapılmadığı takdirde içme sularımıza kadar ulaşır [3,4,5]. Şekil 1’de tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri verilmiştir.

Hayvanlar ve insanlar için kullanılan tıbbi maddeler yukarıdaki şekilde belirtilen yollarla sucul ortama girerler. Tıbbi ilaçlar ikiye ayrılabilir. İnsanlar tarafından kullanılan tıbbi ilaçlar ve veterinerlik ilaçlarıdır. Veterinerlik ilaçları çiftlik hayvanı yetiştiriciliğinde ve kümes hayvanı üreticiliğinde kullanılırlar. Bunlara ilave olarak meralardaki çiftlik hayvanlarının tedavisi için kullanılan ilaçlar ve balık çiftliklerinde kullanılan yem katkıları, veterinerlik amaçlı kullanım yoluyla doğaya karışırlar [3]. İnsanlar tarafından kullanılan

---

\* Sorumlu yazar: mtopal@cumhuriyet.edu.tr

ilaçlar insan vücudundan sadece çok az dönüştürülmüş halde veya hiç değişmeden atılır, idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyona ve oradan da atıksu arıtma tesisine ulaşırlar. Arıtma tesisine ulaşan ilaçlar, arıtma tesisinde giderilemez [3, 6-9]. Antibiyotiklerin bakteri etkileme gücü arıtma tesislerindeki biyolojik proseslerle değişir. Polar antibiyotikler, büyük olasılıkla giderilemezler. Çünkü giderim için kullanılan aktif karbon adsorpsiyonu hidrofobik etkileşimle yürür [10]. Bunun sonucu olarak alıcı sular ve diğer çevre ortamları kirlenebilir. Bu şekilde doğaya ulaşan antibiyotiklerin bir kısmı yarı ömürlerinin uzun olması nedeniyle uzun yıllar doğada bulunabilir. Aktif bileşikler hemen hemen hiç değişmeden atıksu arıtma tesislerinden alıcı ortama deşarj edilirler. Metabolitlerin biyolojik olarak hala aktif olmaları durumunda da ortamdaki sucul organizmaları etkilemekte [3], ekosisteme ve insan sağlığı üzerine gerçek bir tehdit oluşturmaktadır.



Şekil 1. Tıbbi ilaçların kaynakları ve çevresel etkileri [3]

Kümmerer [11]'in bildirdiğine göre, antibiyotikler veteriner amaçları için veya hayvan çiftliklerinde büyüme artırıcıları olarak kullanılırsa gübrelere doğru sızabilir ve yeraltısuyuna geçebilir. Ayrıca antibiyotiklerin arıtımı esnasında, antibiyotik kalıntıları, toprakta veya diğer çevresel bölümlerde yüzey ve yeraltısularına, hatta potansiyel içme sularına ulaşabilir [2,11]. Penisilinler ve amfisilin gibi bazı antibiyotikler sucul çevrede kolaylıkla biyolojik olarak bozunabilir. Bununla beraber tetrasiklinler, eritromisin, metrodinazol ve sülfametokzol gibi birçok antibiyotik, klasik atıksu arıtma teknikleriyle kolaylıkla giderilmeyebilir [1-3]. Ayrıca, sülfonamidler gibi çeşitli antibiyotikler çamur, toprak, sediment ve gübreye güçlü bir şekilde bağlanır ve muhtemelen daha ileri bir biyobozunma için inatçı bir davranış gösterebilir. Kalıcı kimyasallarla sucul kirlenme nedeniyle, sucul çevredeki bakteri ve diğer mikroorganizmalar bu kimyasallara daha dayanıklı hale gelebilir. Bu, çevrede daha fazla antibiyotik dayanımının ve dayanıklı patojenlerinin gelişmesine yol açar [2]. Kümmerer [11], kanalizasyon arıtma sahalarındaki ve diğer klasik çevresel kısımlardaki kalıcı antibiyotiklerin biyobozunmasının, bu inatçı ilaç bileşiklerinin güvenilir giderimi için bir seçenek olmadığını ve bunun daha detaylı bir araştırma gerektirdiğini belirtmiştir [2,11].

Özellikle veterinerlikte kullanılan ilaçlar ve antibiyotikler, hem ucuz hem de kolay temin edilebilmektedir. Bu durum çevresel açıdan sorun oluşturmaktadır. Böylece ekosistemdeki organizmalara ve biyolojik arıtma sistemlerindeki mikroorganizmalarda toksisite meydana getirerek ekolojik dengeyi bozmaktadır. İnsan ve hayvan sağlığı amacıyla kullanılan ilaçlar, özellikle antibiyotikler çeşitli yollarla çevrede bulunabilmektedir. Hem insanlar tarafından hem de veterinerlik alanında antibiyotiklerin kullanımı, antibiyotiklerin değişik yollardan ekosistemlere girmesine neden olabilir.

Bu derlemede, antibiyotiklerin kaynakları ve çevresel etkileri derlenmiş ve tartışılmıştır.

## 2. Çevrede Antibiyotikler

Eğer bir madde herhangi bir yolla uzaklaştırılmazsa, sucul ve karasal organizmaları ters bir şekilde etkileyen potansiyelle çevreye ulaşabilir. Oradan içme suyuna karışarak insanlara ulaşabilir. Şimdiye kadar antibiyotiklerin içme sularında bulunduğu ifade edilmemiştir. Sadece klofibrik asit veya amidotrizoik asit gibi belirli ilaçlar rapor edilmiştir. Bakteri, fungi ve mikroalg birincil olarak antibiyotikler tarafından etkilenen organizmalardır. Çünkü antibiyotikler mikroorganizmaları etkilemek için tasarlanmıştır.

Antibiyotikler çok az dönüşüme uğrayarak veya değişmeden ve polar moleküllere konjuge olarak çevreye serbest bırakılır [12]. Antibiyotiklerin biyolojik ayrışabilirlikleri düşük olduğundan değişik ortamlarda birikirler [13].

### 2.1. Çevrede Antibiyotik Kaynakları

#### 2.1.1. Doğal Döngü

Antibiyotiklerin doğal konsantrasyonları, antibiyotiklerin risk değerlendirmesi için önemlidir. Bazı beta laktam, streptomisins, aminoglikosides vd. gibi birkaç antibiyotik toprak bakterileriyle üretilir. Aktinomisetlerin grubu *Streptomisetes* gibi pek çok toprak bakterisini içerir. Bu nedenle, *Streptomisetes* bakterileri antibiyotik üretirler. Tetracyclines içeren gübreyle gübrelenmeyen toprakta tetracyclinesin bulunmamıştır. Bugüne kadar, sedimentlerde veya sucul ortamlarda antibiyotiklerin üretimi hakkında bilgi bulunmamaktadır.

#### 2.1.2. Ürün ve Üretim

Üretim tesislerinden kaynaklanan emisyonların ikinci derece önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber, şimdiye kadar farklı mg/L konsantrasyonlarında bazı Asya ülkelerinde tek bileşikler çıkış suyunda bulunmuş olabileceği tespit edilmiştir [14-17]. Gelişmiş ülkelerde bir üretim tesisi, atıksu arıtma tesisi girişinde toplam antibiyotik konsantrasyonuna önemli bir katkı yapabilir [17,18].

### 2.2. Toprakta Antibiyotikler

Çevrede antibiyotik bulunması, fiziksel ve kimyasal özelliklere, genel iklim şartlarına, toprak tipine ve diğer çevresel faktörlere bağlıdır. Toprakta antibiyotiklerin kaderi ve davranışı, çevre kimyasında önemli konulardan biri olarak tanımlanmaktadır. Veteriner amaçları için kullanılan antibiyotikler, hayvanlar tarafından atılır ve tarımsal gübre olarak kullanılan gübrede veya çiftlik hayvanlarının otlatılmasıyla toprakta son bulur [19]. Gübrelemeyle dökülen antibiyotiklerin yüklenmesinin, hektar başına kilogramın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir [12, 20]. Amerika'da yıllık olarak 60 milyon domuz tarafından 100,000 milyon kg dışkı ve idrar oluştuğu tahmin edilmekte ve bu gübre olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında, hayvanlarda kullanılan antimikrobiyal maddeler, tarımsal alanlar üzerinden çevreye serbest bırakılabilir. Tarımsal işlemlerden kalan kalıntılar ve dayanıklı bakteriler geçen yıllar boyunca ifade edilmiştir [12, 21-23]. Çamurda tutulma olasılığı olan maddeler, çamurun tarlalara serilmesi durumunda mikroorganizmaları ve yararlıları etkileyebilir. Ahırlardaki hayvanlar için büyümeyi destekleyici olarak kullanan tıbbi maddeler çoğunlukla gübreye kadar ulaşır. Bu maddeler toprak organizmalarını etkileyebilir [3].

Bazı antibiyotikler, ortamda, özellikle toprakta, uzun bir süre kalırken diğerleri çok hızlı bir şekilde parçalanır [12]. Toprakta fiziksel ve kimyasal davranışlar ilaçların moleküler yapısına dayanır. Toprak, sediment ve çamurda sorpsiyon katsayıları ve toprakta antibiyotik bileşiklerin kaderinin incelenmesi, Thiele-Bruhn [24] tarafından yayınlanmıştır. Değişen yapısal sınıfları bakımından antibiyotikler, amfifilik veya amfoterik olarak iyonize olurlar ve bu nedenle toprakta adsorpsiyon olayı yer alır [12]. Moleküler yapıları, boyutu, şekli, çözünürlüğü ve hidrofobikliği gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı, sorpsiyon ve buradaki maddelerin fiksasyonu toprakta farklıdır. Pek çok madde polardır, yavaşça suda çözünür ve bu nedenle toprakta güçlü şekilde engellenir [24]. Çoğu antibiyotik çok hızlı adsorbe edilir. Antibiyotik güçler, sorpsiyon veya fiksasyonla azalır fakat bu antimikrobiyal aktivitenin tamamen giderileceği anlamına gelmez [25]. Ayrıca, toprağa bağlı tetrasiklinin ve tilosinin antimikrobiyal aktivitesi üzerine deneysel çalışmalar buradaki bileşiklerin kil partikülleriyle adsorbe edildiğini göstermiştir [26]. Toprakta veteriner ilaçlarının sorpsiyonu üzerine detaylı bir inceleme, Tolls [27] tarafından ifade edilmiştir. Toprak üzerinde kirletilmiş gübrenin uygulanması, antibiyotiklerin parçalanma hızını arttırırsa bu bileşiklerin birikimi beklenebilir. Genelde

belirli toprak tabakasında antibiyotiklerin konsantrasyonu *terracumulation* olarak isimlendirilir [28]. Tablo 1, toprakta bulunan-tespit edilen değişik antibiyotik bileşiklerini göstermektedir [12].

**Tablo 1.** Toprakta bulunan-tespit edilen antibiyotikler [12]

Sınıf	Madde	Konsantrasyon (ng/kg)	Kaynak
Makrolidler	Claritromisin	- 67,000	[29]
	Linkomisin	8,500	[30]
Sülfonamidler	Sülfadiazin	1,000	[30]
	Sülfadimidin	11,000	[31]
	Sülfametazin	2,000	[32]
Trimetoprim		500	[30]
Florokinolonlar	Ciprofloksasin	6,000-52,000	[29]
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	450,000-900,000-200,000	[20,23]
	Oksitetrasiklin	305,000	[30]
	Klortetrasiklin	39,000	[32]

İlaç kalıntılarını içeren çamurlar, ticari toprak iyileştiricilere karıştırılabilir ve çiftçiler tarafından kullanılır. 2006 yılında Doğu Washington Üniversitesi'nde araştırmacıların yaptığı bir çalışmada, ticari olarak satılan çamurun içerisinde antiepileptikler ve antidepresanları içeren ilaçlara rastlanılmıştır.

Toprakta antibiyotiklerin dönüşümü ve mobilitesi üzerine sadece birkaç çalışma vardır. Alder vd. [34] antibiyotiklerin tarımsal topraklardan sızmasından sonra yüzeysel suların kirliliğine neden olduğunu belirtmişlerdir. Yoğun çiftlik hayvanı üretimi ve gübrelemeyle, alanlarda oluşan sızma sonucu yeraltı sularında az miktarda antibiyotiğin olduğu ya da hiç olmadığı tespit edilmiştir [10,35]. Oksitetrasiklin ve tilosin için gübrede dağılım katsayısı, sülfaklorofidazin için ayrıca tespit edilmiştir. Toprakta esasen pH alkali gübreyi etkilediğinden dolayı gübrenin artan bir oranıyla dağılım katsayısı azalır [36]. Tetrasiklin için 30 cm üstünde toprak derinliğinde bir tespit, Hamscher vd. [33] tarafından tanımlanmıştır. Bu bilgi, tetrasiklinin sıvı gübreyle gübreledikten sonra toprakta önemli miktarda meydana geldiğini, ortamda biriktiğini ve devamlı olduğunu göstermiştir [12,37].

Antibiyotiklerin dekompozisyonu pek çok faktörle sürdürülür. Fotoparçalanma, florokinolonlar, tetrasiklinler ve sülfonamidler için [25] tanımlanmış olup önemli bir rol oynamaz. Çünkü antibiyotikler, çamur içinde korunduğu zaman ışığın etkisi azalır. Toprakta parçalanma, esasen mikrobiyal aktiviteyle ilgilidir, özellikle enzimatik reaksiyonlar, hidroksilasyon ve oksidatif dekarboksilasyon işlemi sonucunda parçalanma şeklinde gerçekleşir [38]. Buradaki reaksiyonlar tersinir olmasına karşın antibiyotikler genellikle toprakta ve gübrede parçalanır [39]. Toprakta biyoparçalanma, mikroorganizmaları gübre veya çamura çok sayıda eklendiğinde artar [12,40].

Toprak, mikroorganizmalar için geniş bir rezervuardır. Tarımsal topraklarda  $10^6 \text{g}^{-1}$ , orman topraklarında  $10^9 \text{g}^{-1}$ 'den daha yüksek olan bakterilerin sayısı, mineral immobilizasyon ve dekompozisyon işlemleri için önemlidir [40]. Antibiyotikler toprağı 2 yolla etkilemektedir. Birincisi, mikrobiyal topluluk antibiyotik aktiviteleri tarafından ciddi bir şekilde rahatsız edilebilir, ikincisi ise buradaki çevresel bakteriler gen-kodlamaya dayanıklılık sağlayabilir. Bazı toprak mikroorganizmaları antibiyotiklere doğal bir tolerans gösterir [41]. Özellikle *Pseudomonas spp.*'nin antimikrobiyallere gerçek bir dayanıklılığı vardır [25]. Diğer bakteriler de antibiyotiklerin uygulanmasından sonra antibiyotiklere belirli dayanıklılık geliştirirler. Örneğin, toprak mikroorganizmalarının tetrasiklinle kirlenmiş gübrelerin uygulanmasından sonra dayanıklılıkları artar [42]. Dayanıklılığın artırılması ile ilgili toprak bakterilerinde dayanıklılık için gen kodlamanın kazanımının incelenmesi araştırmacılar tarafından yapılmıştır. İsviçre ve Hollanda'da dışkı örneklerin analizi, değişik antibiyotiklere karşı bakteri dayanımının yüksek bir üstünlüğünü göstermiştir [43]. Mobil genetik elementler patojen olmayandan patojen olan bakterilere dayanımı taşırlar, özellikle IncQ plazmid bakterisi domuz gübresi ve çevresel habitatın mikrobiyal topluluklarında tespit edilmiştir [12,44,45].

Antibiyozisler, özellikle mikroorganizma ve organizmalar arasında doğal bir kimyasal düzenleme mekanizmasıdır. Bu nedenle, antibiyotiklerin biyosentezi toprakta meydana gelir [24,46].

Yüzeysel akış ve sızmadan dolayı, topraklar sucul ortamlar için antibiyotik kirliliğinin bir kaynağı olarak hareket eder [34]. Antibiyotik kalıntıları, ya patojenlerde dayanıklılığa neden olur ya da doğrudan veya dolaylı olarak patojen olmayan mikroorganizmalardan patojen olan

mikroorganizmalara plazmidin taşınımıyla gerçekleşir [47]. Antibiyotik kalıntıları ve dayanıklı mikroorganizmaların oluşu doğal toprak mikrobiyal topluluğunu ve toprak fonksiyonlarını etkileyebilir ve hatta besin zinciri üzerinden insan ve hayvanlara zarar verebilir [48,49]. Ayrıca, dayanıklı patojenler tarafından enfeksiyonlar, insan ve hayvan ilaçlarının verimini düşürür [24,48].

Antibiyotikler biyolojik olarak sentezlenebilir ve 5 µg/g üzerinde konsantrasyonlarda toprak rizosferinde bulunur [24,50,51].

## 2.2.1 Toprakta Antibiyotiklerin Kaderi

### 2.2.1.1. Sorpsiyon ve Fiksasyon

Farklı yapıdaki antibiyotiklerin moleküler yapıları ve fizikokimyasal özellikleri değişkendir. Bazı maddeler hidrofobik veya polar değildir, oysaki diğer maddeler tamamen suda çözünebilir veya toprakta tipik pH değerlerinde ayrışır. Toprak minerallerine antibiyotiklerin sorpsiyonu, toprak organik maddelerinden zayıftır [24].

Antibiyotiklerin sorpsiyonu özellikle toprak pH'sı [52], toprak organik maddeleri [53,54] ve toprak mineralleri [55] tarafından etkilenir [24].

### 2.2.1.2. Toprak Organizmaları ve Bitkiler Üzerine Etkileri

Topraklar bir habitat ve doğal kaynaktır [45,56]. Diğer toprak mikroorganizmaları arasında topraktan izole edilen aktinomisetlerin, % 30-50'si antibiyotik sentezleyebilir [57]. Antibiyotikler başlıca mikroorganizmaları etkilemek için tasarlandığından mikroorganizmalar için toksik doz, büyük organizmaları daha az etkiler [58]. Bu nedenle, toprak mikroorganizmaları üzerine etkili doz tespit edilmiştir [59,60]. Toprak organizmaları ve bitkiler üzerine antibiyotik etkilerinin belirlenmiş sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Bazı antibiyotikler mikroorganizmaların büyümesi ve gelişmesi için gerekli iken bazı antibiyotikler ise mikroorganizmaları inhibe eder [62,64]. Streptomisin ve kükloheksimid gibi antibiyotikler genellikle toprak deneylerinde bakteri ve fungusun gelişimini belirli olarak inhibe etmek için kullanılır. Diğer antibiyotikler toprak mikrobiyal popülasyonunun bileşiminde değişikliklere neden olur [24,70,74]. Aksine toprak faunası türleri antibiyotiklerin aşırı dozuyla etkilenmez [24,59,67,75].

Organizmalar üzerine antibiyotiklerin etkisi, esasen onların biyolojik çeşitliliğini etkiler. Bu durum toprağın özelliklerine, nutrientlerin oluşlarına ve bitki köklerinin varlığına bağlıdır [59,76]. Multivalan katyonlar, tetrasiklinleri ve florokinolonların antibiyotik potansiyelini etkiler [77]. Toprakta sorpsiyon ve parçalanmadan dolayı antibiyotik kuvvetinin azalmasını doğrulayan ilk sonuçlar Jefferys [78] tarafından yayınlanmıştır. Tetrasiklinin değişik metabolitleri, kanalizasyon çamurunda ve toprakta bakteriyal toksisite sergilerler [24]. Antibiyotik potansiyeli zamanla artabilir [24,79]. Toprakta antibiyotikler biyoakümülyasyondan dolayı olabilir [80,81]. 15 florokinolonun biyoakümülyasyonu *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'da tespit edilmiştir [24,82]. Genelde, antibiyotiklerin insanlar ve memeliler üzerindeki etkisi hakkında bilgi varken ekzotoksitesisi hakkında bilgi azdır [24].

**Tablo 2.** Toprak organizmaları ve bitkiler üzerine antibiyotiklerin etkileri

Sınıf	Bileşik	Habitat/ Organizma	Etkiler/ İnhibisyon	Konsantrasyon (µg/g)a	Kaynak
Tetrasiklin	Klortetrasiklin	<i>Phaseolus vulgaris</i>	%70	10 mg/L	[61]
	Oksitetrasiklin	- biyokütle	585	10 mg/L	
	Klortetrasiklin	- kumlu toprakta biyokütle	%51	160	
	Oksitetrasiklin	- kumlu toprakta biyokütle	%56	160	
	Oksitetrasiklin+penisilin	Fungi: uzunluk ve aktivite	%48	10	[62]
	Oksitetrasiklin	Kumlu toprakta bakteri	%71	10	
	Klortetrasiklin	Gübrede metan üretimi	%100	18 mg/L	[63]
	Oksitetrasiklin	Siltli kum/kumlu toprak	ED <sub>10</sub> -SIR	0,81/0,93	[64]
Sülfonamidler	Sülfapiridin	'	ED <sub>10</sub> -SIR	19,1/31,2	
		'	ED <sub>10</sub> -SIR	1,17/11,5	
		'	ED <sub>10</sub> -SIR	0,05/6,20	
Tetrasiklin	Tetrasiklin	13 mikro.org.türü	MIC	<1-1000µg/L	[65]
		8 mikro.org.türü	MIC	10µg/L	[66]
	Oksitetrasiklin	<i>F.fimetaria</i>	LC <sub>10</sub> /EC <sub>10</sub>	>5000/>5000	[67]
		<i>A.caliginosa</i>	LC <sub>10</sub> /EC <sub>10</sub>	>5000/1954	
		<i>E.crypticus</i>	LC <sub>10</sub> /EC <sub>10</sub>	>5000/3000	
		<i>F.fimetaria</i>	LC <sub>10</sub> /EC <sub>10</sub>	>5000/149	
Tilosin	<i>A.caliginosa</i>	LC <sub>10</sub> /EC <sub>10</sub>	>5000/3306		
	<i>E.crypticus</i>	LC <sub>10</sub> /EC <sub>10</sub>	2501/632		
Florokinolonlar	Ciprofloksin	Kanalizasyon çamuru bakterisi	EC <sub>50</sub>	0,61 mg/L	[68]
Sülfonamidler	Trimetoprim	'	EC <sub>50</sub>	17,8 mg/L	
	Mecillinam	'	EC <sub>50</sub>	62,1mg/L	
Aminogikosideler	Streptomisin	'	EC <sub>50</sub>	0,47mg/L	[68]
Imidazoleler	Metronidazol	'	EC yok	100mg/L	
Makrolidler	Tilosin	'	EC <sub>50</sub>	54,7mg/L	
Pleuromutilin	Tiamulin	'	EC <sub>50</sub>	14,3mg/L	
Florokinolonlar	Oxolinik asit	'	EC <sub>50</sub>	0,10mg/L	
Quinoxalinler	Olaquinox	'	EC <sub>50</sub>	95,7mg/L	
Beta laktamlar	Penisilin G	'	EC <sub>50</sub>	84,6mg/L	
Sülfonamidler	Sülfadiazin	'	EC yok	60mg/L	
Tetrasiklinler	Klortetrasiklin	'	EC <sub>50</sub>	0,4mg/L	
	Oksitetrasiklin	'	EC <sub>50</sub>	1,2mg/L	
	Tetrasiklin	'	EC <sub>50</sub>	2,2mg/L	
Aminogikosideler	Streptomisin	'	EC <sub>50</sub> 0/10 s	0,42/0,61 mg/L	[68]
				0,025/0,008	
Florokinolonlar	Ciprofloksin	'	EC <sub>50</sub> 0/10 s	mg/L	
Makrolidler	Tilosin	'	EC <sub>50</sub> 0/10 s	17,5/24,9 mg/L	
Sülfonamidler	Sulfadiazin	'	EC <sub>50</sub> 0/10 s	15,9/16,8 mg/L	
Tetrasiklinler	Oksitetrasiklin	'	EC <sub>50</sub> 0/10 s	0,12/0,27 mg/L	
Aminogikosideler	Streptomisin	toprak fungi/bakteri			
		/protozoa	- /0/+b	3	[69]
		'	+/-/-b	30	
		'	etkisi yok	1	[70]
Kikloheksimid	İvermektin	toprak	etkisi yok	1	
		fungi/bakteri/protozoa			
Anthelmintic	İvermektin	Springtail	LD <sub>50</sub>	10	[71]
		springtail üretimi	EC <sub>10</sub>	0,5	
		toprak solunumu	+b	11	[60]
		substrat	0b	11	
		DMSO-azalımı	0b	11	
Polieter	Monensin	toprak solunumu	EC <sub>50</sub>	176	
		substrat	+b	176	
		DMSO-azalımı	+b	176	

**Tablo 2.** (devamı)

Sınıf	Bileşik	Habitat/ Organizma	Etkiler/ İnhibisyon	Konsantrasyon (µg/g)a	Kaynak
Değişik	Oksitetrasiklin, tilosin, tiamulin, metronidazol, olaquinox	enchytreid	LD <sub>10</sub>	>1000	[71]
		Springtail	LD <sub>10</sub>	>1000	
		Springtail üretimi <i>Panicum milliaceum</i>	EC <sub>10</sub>	100	
Sülfonamidler	Sulfadimetoksin	<i>Panicum milliaceum</i> kökü	bitki	2071	[72]
		<i>Panicum milliaceum</i> doku	konsantrasyon	110	
		<i>Pisum sativum</i> kökü		178	
		<i>Pisum sativum</i> dokusu	biyobirikim	60,2	
		<i>Zea mays</i> kökü		269	
		<i>Zea mays</i> dokusu		12,5	
		havuç kökü/doku/lif	-/-b	1 mM	[73]
		mısır kökü/doku/lif	-/-b	1mM	
		millet kökü/doku/lif	0/0/b	1mM	
		bezelye kökü/doku/lif	-/-b	1mM	

(a) Aksi bir durum belirtilmezse; - = inhibisyon, 0 = etkisi yok, + = artış (b)

### 2.2.1.3. Bitkilerle Alım

Bazı çalışmalar bitkiler tarafından topraktan alınan veteriner ilaçlarının bir kısmı için potansiyeli araştırmışlardır ve bunun insan sağlığı açısından potansiyel önemini değerlendirmişlerdir. Toprak analizleri, seçilmiş maddeler için bunların ölçülebilir kalıntıları buradaki bileşikler içeren gübrenin uygulanmasını takiben en az birkaç ay için toprakta büyük olasılıkla oluştuğunu göstermiştir. Bazı antibiyotikler, havuç kökü, marul yaprakları ve mısır gibi sebzelerle alınır. Test ürünleri mısır, yeşil soğan ve lahanada klortetrasiklini adsorbe edebilir fakat tilosini edemezler. [83]. Bitki dokularında klortetrasiklin ve sülfametozinin konsantrasyonu azdır fakat buradaki konsantrasyonlar gübrede bulunan antibiyotiklerin miktarının artışıyla artar. Sülfometozin ürünler tarafından alınır. Bitki dokularında konsantrasyonların kuru ağırlığı 0,1-1,2 mg/kg arasındadır. En yüksek bitki doku konsantrasyonu patatesi takiben mısırdaki ve marulda bulunmuştur. Havuç kökü ve marul yaprakları içinde veteriner ilaçlarının alımı üzerine deneysel çalışmalarda florfenikol, levamisole ve trimetopriminin marul tarafından alındığını göstermiştir. Diazon, enfrofloxacin, florfenicol ve trimetoprimin havuç kökünde bulunmuştur [30]. Ayrıca 45 gün gelişiminden sonra bitki dokusunda sülfametozinin toplam birikimi gübrede toprağa uygulanan miktarın % 0,1'inden daha az olmuştur.

### 2.2.1.4. Kanalizasyon Çamuru ve Sedimentler

İnsan ve veteriner antibiyotikleri sedimentlerde mevcuttur. Kim ve Carlson [84], tetrasiklin, sülfanomidler ve makrolidler tespit etmiştir. Yoğun balık yetiştiriciliğinde enfeksiyonlar, su içerisinde doğrudan antimikrobiyal etmenlerle besleyerek tedavi edilir. Balık yetiştiriciliğinde kullanılan maddeler, doğrudan sedimentlere geçebilir. Bu olay 20 yıldan uzun bir süre araştırılmıştır. Buradaki sonuçlar, balık yetiştiriciliği altındaki sedimentlerde balık yetiştiriciliğinde yaygın olarak uygulanan antibiyotiklerin varlığını göstermektedir [72,85].

### 2.3. Suda Antibiyotikler

İlaçların sucul ekosistemlerde meydana çıkmaları ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Ancak, ilaç konsantrasyonları, akut toksik olmaları umulanların altında olsa da, sucul hayatın ilaçlara kronik maruz kalma etkileri büyük oranda bilinmemektedir. Sucul yaşama olan risklerin doğru değerlendirilmesi için, ilaçların kirleticiler olarak kaderinin ve çevrede ortaya çıkmalarının karakterize edilmesi için doğru bilgiler önemlidir [86].

Suda ilaçların varlığı ve etkileri, Halling-Sorensen [3], Daughton ve Ternes [5] ve Kümmerer [87] tarafından incelenmiştir. İlaçlar, kişisel bakım ürünleri ve onların metabolitleri birçok yolla, özellikle kanalizasyon arıtma sahalarının çıkış sularıyla, çevreye devamlı olarak giriş yaparlar.

Sucul ortamda antibiyotiklerin oluşu ve kaderi, bazı ülkelerde çalışılan pek çok araştırmanın konusunu oluşturmaktadır. 30'dan fazla antibiyotik maddesi, kanalizasyon giriş ve çıkış suyu

örneklerinde, yüzeysel sularda ve hatta yeraltı ve içme sularında bulunmuştur. Antibiyotiklerin metabolitleri veya parçalanma ürünleri, tarımsal olarak kullanılan alanlara çamur veya gübrenin uygulanmasıyla veya arazi üzerine doğrudan hayvan dışkılarıyla, yüzeysel yağmurlar vasıtasıyla veya yeraltının derin tabakalarında sızmayla sucul ortama ulaşırlar. Bu yolla topraklar, sucul ortamın antibiyotik kirliliğinin bir kaynağı olarak hareket edebilir [34]. Araziye yayılmış olan arıtma çamurlarındaki ve gübredeki hidrofilik maddeler yağmurlar sonucunda sızma ile sucul çevreye ulaşır. Yüksek lokal konsantrasyon toprak organizmalarını etkiler. Araziye yayılmış tıbbi maddelerin toprakta mineralize olmaları veya yeraltısularına ulaşmaları da olasıdır [3].

Balık üretimi için su kültüründe kullanılan tetrasiklinler, nitrofuranlar ve sülfonamidler sucul sedimentlerde birkaç yüz mg/kg konsantrasyonlarda kalıntı bırakırlar [37,85]. Balık çiftliklerinde kullanılan tıbbi maddeler doğrudan alıcı sulara karışır. Çünkü antibiyotik ve diğer ilaçlarla balıkları tedavi etmenin en iyi yolu yem katkılarını kullanmaktır. Verilen yem katkılarının büyük bir kısmı balıklar tarafından yenmediği için kafeslerin içinden düşerek deniz yatağında birikir. Atık yemle birlikte ortama geçen ilacın bir kısmı doğal ortamdaki balık ve kabuklular tarafından alınır. Zamanla balık ve kabukluların bünyesinde birikerek yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve insan tüketimi için kabul edilebilir sınırı aşabilir.

Antibiyotikler sucul organizmaları etkileyebilir. İnsanların kullanımı için satılan tıbbi ilaçların bilinmeyen bir kısmı, insanlar tarafından atık olarak tuvaletlere atılır ve kanalizasyon sistemine karışarak arıtma tesisine ulaşırlar [3].

Sıvı gübreyle deşarj edilen aktif maddeler, yağmur yağdıktan sonra toprağın üst kısmından yıkanır. Bu nedenle esasen kümes hayvanları işlemlerinden, yemek işlemlerinden ve evcil hayvanların yanı sıra sukültüründen doğrudan deşarj mümkün olup kanalizasyon ve yüzeysel sularda antibiyotiklerin toplam konsantrasyonlarında bir artışa katkı sağlayabilir [17].

Atıksu ve tarımsal arazilerden yüzeysel akış, sucul sistemlerin kirlenmesinin başlıca kaynağıdır [10,34]. Kirlenmiş yüzeysel sularla kıyı topraklarına su basması, olası antibiyotik girişine neden olur. İlaçların dağılımı ve üretiminden dolayı çevresel kirlenme çoğunlukla ayrı tutulabilir. Antibiyotik üretiminden ilaç atıklarının çökmesini takiben yeraltısuyu kirliliğinin oluşması Holm vd. [88] tarafından rapor edilmiştir.

Yerleşik deniz bakteri topluluğu üzerine antibiyotiklerin kalitatif ve kantitatif etkisi Nygaard vd. [89] tarafından özetlenmiştir. Denizde olmayan sucul bakterilere karşı yarı-inhibitör konsantrasyonların etkileri esasen bilinmemektedir, fakat atıksularda yaşayan bakterilere karşı aktif kalan çeşitli antibiyotiklerin etkisi ifade edilmiştir [11]. Atıksu ve kanalizasyon arıtma tesislerinde, sulamada kullanılan atıksular veya gübre olarak kullanılan kanalizasyon çamuru doğrudan besin zincirine girdiğinden dolayı, dayanıklı ve multi dayanıklı bakteriler tespit edilmiştir [11,90-92]. Alg ve su piresi gibi sucul ortamda yaşayan organizmalar üzerine antibiyotiklerin etkisi, 5 ve 100 µg/L arasında konsantrasyonlarda rapor edilmiştir [52,58]. Bazı çalışmalar, özellikle doğal sularda bulunan *entereococci* gibi indikatör bakterileri içeren bakterilerin popülasyonu üzerine antibiyotik kullanımının etkileriyle ilgilidir [12,93,94].

Sucul sistemlerde test şartları altında belirlenen antibiyotik bileşiklerinin çoğu, bazıları kısmen biyolojik olarak bozunmakla birlikte, sürekli bulunmaktadır [38,87]. Kentsel atıksu arıtma tesisleri çıkış suyunda ve yüzeysel sularda antimikrobiyal ilaçların varlığını anlamak için bazı çalışmalar, Almanya'da [95], İsviçre'de [35, 96] ve Amerika'da [97,98] yapılmıştır. Antibiyotik maddelerin bir listesi Tablo 3'de gösterildiği gibi ng/L seviyelerinde su numunelerinde tespit edilmiştir [12].

Penisilin ve tetrasiklin genellikle, tetrasiklinin birikimi ve çözeltimi ve penisilinlerin kolay hidrolizinden dolayı sucul ortamda bulunmayabilir. Beta laktam kısımlarından oluşan penisilin, benzilpenisilin veya cloxasilin gibi beta laktamların yapısı, bu grup ortamın az stabilitesine katkı sağlar. Etki beta laktamazla veya kimyasal hidrolizle sağlanabilir. Bu nedenle, bozulmamış penisilinler genellikle ortamda bulunmazlar [99]. Hamscher vd. [33] tarafından ne tetrasiklin ne de tilosin, herhangi bir su numunesinde tespit edilmemiştir. Ayrıca buradaki bilgilerin doğruluğu, Lindsey vd. [97] ve Zhu vd. [100] tarafından desteklenmiştir. Bununla beraber, buradaki maddeler, Amerika'da yüzeysel su örneklerinde düşük seviyelerde [98] ve arazi üzerindeki akış sularında çok yüksek seviyelerde tespit edilmiştir [101]. Kuzeybatı Almanya'da bir çalışma, yüzeysel sularda ciddi bir örnekleme yapılarak tüm numunelerde antibiyotiklerin geniş bir oranını tespit etmiştir [95]. Sülfonamid, makrolid ve linkosamidler sık sık analiz edilmiştir. Beta laktamlar ise nadir bulunmuştur.



**Tablo 3.** Suda bulunan antibiyotikler [12]

Sınıf	Madde	Konsantrasyon (ng/L)	Suyun Kaynağı	Kaynak
Makrolidler	Linkomisin	21,100	Yüzeysel su	[30]
		-730	Yüzeysel su	[98]
	Klaritromisin	-260	Yüzeysel su	[10]
	Eritromisin	-1,700	Yüzeysel su	[10]
	Roksitromisin	-560	Yüzeysel su	[10]
Sülfonamidler	Tilosin	-50	Yüzeysel su	[5, 102]
	Sülfodiazin	4,130	Yüzeysel su	[30]
	Sülfometazin	240		[32]
Trimetoprim		-480	Yüzeysel su	[10]
		20	Yüzeysel su	[30]
		-200	Yüzeysel su	[10]
Florokinolonlar	Ciprofloksazin	-405		[96]
		-120		[96]
	Norfloksazin	-120	Yüzeysel su	[98]
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	400		[101]
	Oksitetrasiklin	32,000		[103]
	Klortetrasiklin	-690	Yüzeysel su	[98]

Tetrasiklin organik maddeye adsorpsiyonundan dolayı tespit edilememiştir. İki domuz üretim tesisi altında bulunan yeraltısuyu ve lagünlerde izole edilmiş olan tetrasikline dayanıklı bakterilerin varlığı, Chee-Sanford vd. [104] tarafından yayınlanmıştır. Mackie vd. [105], domuz üretim tesisleri tarafından etkilenen yeraltısularında hem tetrasiklin kalıntılarını hem de tetrasikline dayanıklı genlerini tespit etmişlerdir. Ayrıca, tarımsal kullanımla sulara giren antibiyotikler, sucul ortamda antimikrobiyallerin ikincil kaynağıdır. Analizlenen maddelerin çoğu nehirlere deşarjdan veya kanalizasyondan kaynaklanır. Yüzeysel sularda antibiyotiklerin varlığı üzerine hayvan çiftliklerinin etkili olduğu kabul edilir. Antibiyotik girişinin başlıca kısmı, Kümmerer [106] tarafından ifade edildiği gibi hastane çıkış suları veya kentsel atıksular yoluyla insan uygulamalarından kaynaklanır [12].

### 2.3.1. Atıksu, Kanalizasyon Sistemleri ve Arıtma Tesisleri

Evsel atıksularda belirtilen antibiyotiklerin konsantrasyonunun (ng/L ve µg/L seviyelerinde) atıksu arıtma prosesleri üzerine önemli etkilere neden olmadığı gözlenirken, bazı çalışmalar yüksek antibiyotik konsantrasyonlarında atıksu mikrobiyal aktivitelerinin inhibisyonunu ifade etmiştir [39,107,108]. Amin vd.'nin [107] çalışmasında, 1 mg/L konsantrasyonunda eritromisin varlığının KOİ giderimi verimini azalttığını ve yaklaşık % 5'nin anaerobik arıtmada biyogaz ürettiğini göstermişlerdir [108].

Atıksularda antibiyotiklerin varlığının, antibiyotiğe dayanıklı türlerin yayılmasına ve gelişmesine katkı sağladığı şüphesi bulunmaktadır. Çünkü antibiyotiğe dayanıklı genlerin çoğu, atıksu arıtma tesisinde bulunmaktadır. Atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda bulunan fekal koliform, *E.coli* ve *enterococci* gibi bazı bakteriler, ciprofloksin, trimetoprim, sülfamethoxazole ve vankomisine dayanıklılık gösterirler [110]. Kim vd. [111], ardışık kesikli reaktör kullanarak yaptıkları çalışmada, 1 µg/L konsantrasyonda tetrasikline maruz kalındığında, reaktörde tetrasikline dayanıklı bakterilerinin üretim hızının ve konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Ayrıca, dayanıklılığın yayılımı açısından, atıksu arıtma tesislerinde antibiyotiklerin düşük konsantrasyonunun gerçek önemi, kesin olarak yeni belirlenmiştir [109,112].

Kentsel kanalizasyonda ve atıksu arıtma tesisinde antibiyotiklerin konsantrasyonu hastane çıkış suyuyla karşılaştırıldığında 100 faktörden düşüktür.  $\alpha$  ve B-proteobakteri üyeleri gibi, *E.coli*, *P.aeruginosa*, acinetobakter, pseudomonas, enterobakteri ve finogenetik olarak farklı bakteri gibi dayanıklı ve multi dayanıklı bakteri, atıksu arıtma tesisinin havalandırma tankında ve anaerobik çürütme prosesinin yanı sıra kentsel kanalizasyonda da bulunur. Beta laktam, kinolon, tetrasilin ve sülfamathoxazole/trimetoprim ve diğer sülfanomidlere karşı dayanıklılık, dayanıklı kodlama genlerinin bulunmasının yanı sıra işleme ve dayanım gibi klasik araçlar kullanarak tüm dünya üzerinde atıksu ve kanalizasyon çamurunda bulunmaktadır. Kanalizasyon sistemlerinde antibiyotiğe kalıcı

maruz kalan bakteriyel topluluklar üzerinde seçici etkileri ve antibiyotiğe dayanımın geliştirilmesini artırdığı henüz görülmemiştir.

Antibiyotikler kanalizasyon sistemlerinde mikrobiyal topluluğu etkileme potansiyeline sahiptir. Atıksu bakterilerinin inhibisyonu ciddi olarak organik madde degradasyonunu etkileyebildiğinden mikrobiyal populasyon üzerine antibakteriyel ajanların etkisi büyük ilgi uyandırmaktadır. Mikrobiyal populasyonda değişimle birlikte bakteri sayısında bir azalma, yaygın olarak farklı antibiyotikler uygulandığı zaman model kanalizasyon arıtma sistemlerinde gözlenmiştir.

Atıksu arıtmada nitrifikasyon, toksik amonyağı elimine eden önemli bir basamaktır. Nitritin nitrata oksidasyonu gibi, nitrifikasyonun ikinci basamağı özellikle hassastır. Kontrol edilmemiş şartlar altında bu basamağın inhibisyonu, tesis çıkışında nitrit azotu birikimine neden olabilir, azotun bu formu özellikle toksiktir. İlaçların anaerobik biyokütle üzerinde adsorplanan bileşiklerin eğilimi ile ilişkili olan çoğu durumda metanojenlerin hafif inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir.

Beta laktam hakkında bir çalışmada, bir evsel atıksu arıtma tesisinin girişinde ve çıkışında düşük µg/L seviyelerinde bulunmuştur [95]. Beta laktamlarda bulunan konsantrasyonlar, beta laktamın yaygın kullanımı ile karşılaştırıldığında düşüktür.

### 2.3.2. Yüzeysel Sular

Atıksu arıtma tesislerinde kısmen giderilen maddeler, yüzeysel sulara ulaşacak ve farklı trofik seviyelerde organizmaları etkileyecektir. Sentetik su kullanılan bir sucül sistemde nitrifikasyon bakterileri önemli derecede antibiyotikten etkilenir [113].

Gübrenin uygulanmasından sonra bir dereye otlaklardan sülfonamid antibiyotiklerinin girişi, güçlü bir şekilde hava şartları tarafından etkilenir [114]. Antibiyotikler ayrıca nadiren içme sularında da bulunmaktadır [17,115].

## 3. Sonuç

Antibiyotik kalıntıları evlerden, hastanelerden, kümes ve çiftlik hayvanlarından, ilaç fabrikaları atıksularından kaynaklanmaktadır. Antibiyotik kalıntıları alıcı ortamlarda çevresel sorunları beraberinde getirmektedir ve çevreyi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çevresel etkilerin başında ise su kirliliği ve toprak kirliliği gelmektedir. Çevresel etkilerin en aza indirilmesi ve azaltılması için antibiyotik tüketiminin azaltılması ve alıcı ortamlara bırakılmadan önce antibiyotik içeren atıksuların arıtılması gerekmektedir. Ayrıca antibiyotik kullanımı ve deşarjı ile ilgili yasal düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Kulis J., McQuillan D., Chapman T., Mawhinney D., Meyerhein R. 2003. Antibiotics in New Mexico wastewater and ground water, Reporting Status or Progress, New Mexico, September 22.
2. Türkoğlan F. I., Yetilmezsoy K. 2009. Appraisal of potential environmental risks associated with human antibiotic consumption in Turkey, *Journal of Hazardous Materials*, 166, 297-308.
3. Halling-Sorensen B., Nors Nielsen S., Lanzky P. F., Ingerslev F., Holten Lützhof H.C. and Jorgensen S.E. 1998. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review, *Chemosphere*, 36, 2, 357-393.
4. Ternes T. A. 1998. Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers, *Water Research*, 32, 11, 3245-3260.
5. Daughton C. G., Ternes T. A. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change?, *Environmental Health Perspectives Supplements*, 107, 56, 907 - 938.
6. Heberer T. 2002. Occurrence, fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data, *Toxicology Letters*, 131, 5-17.
7. Reddersen K., Heberer T., Dünbier U. 2002. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground-and drinking water, *Chemosphere*, 49, 539 - 544.

8. Dietrich D. R., Webb S.F., Petry T. 2002. Hot spot pollutants: Pharmaceuticals in the environment, *Toxicology Letters*, 131, 1–3.
9. Mersmann P. 2003. Transport und Sorptionsverhalten der Arzneimittelwirkstoffe Carbamazepin, Clofibrinsäure, Diclofenac, Ibuprofen und Propyphenazon in der wassergesättigten und – ungesättigten Zone, Dissertation am Institut für Angewandte Geowissenschaften der Technischen Universität Berlin.
10. Hrisch R., Ternes T., Haberer K., Kratz K. 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, *The Science of the Total Environment*, 225, 109 -118.
11. Kümmerer K. 2003. Significance of antibiotics in the environment, *J. Antimicrob. Chemother.* 52, pp. 5–7.
12. Kemper N. 2008. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment, *Ecological Indicators*, 8, 1-13.
13. Çelebi H., Sponza D. 2007. Antibiyotiklerin çevresel etkileri, toksisiteleri ve anaerobik arıtılabilirlikleri, 7. Ulusal Çevre Mühendisliği Kongresi, pp367-373, 24-27 Ekim 2007 İzmir.
14. Larsson D.G., de Pedro C., Paxeus N. 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148, 751– 755.
15. Li D., Yang M., Hu J., Ren L., Zhang Y., Chang H., Li K. 2008a. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxyteracycline production wastewater and the receiving river. *Environ. Toxicol. Chem.* 27, 80–86.
16. Li D., Yang M., Hu J., Zhang Y., Chang H., Jin F. 2008b. Determination of penicilin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Water Res.* 42, 307–317.
17. Kümmerer K. 2009. Antibiotics in the aquatic environment - A review Part I, *Chemosphere* 75, 417–434.
18. Thomas K.V. 2008. The relevance of different point sources. Lecture given at the “First International Conference on Sustainable Pharmacy”, 24–25. April 2008, Osnabrück, Germany.
19. Jorgensen S.E., Halling-Sørensen B. 2000. Drugs in the environment. *Chemosphere* 40, 691–699.
20. Winckler C., Grafe A. 2000. Stoffeintrag durch Tierarzneimittel und pharmakologisch wirksame Futterzusatzstoffe unter besonderer Berücksichtigung von Tetrazyklinen, UBA-Texte 44/0, Berlin.
21. Teuber M. 1999. Spread of antibiotic resistance with foodborne pathogens, *Cell. Mol. Life Sci.*, 56, 755–763.
22. Rice L.B. 2001. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg. Infect. Dis.* 7, 183–187.
23. Olsen S.J., DeBess E. E., McGivern T. E., Marano N., Eby T., Mauvais S., Balan V. K., Zirnstein G., Cieslak P. R., Angulo F. J. 2001. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone resistant salmonella infection. *N. Engl. J. Med.* 344, 1572–1579.
24. Thiele-Bruhn S. 2003. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils, *Journal Plant Nutr, Soil Sci.*, 166, 145-167.
25. Sengelov G., Agersø Y., Hallig-Sørensen B., Baloda S. B., Andersen J. S., Jensen L. B. 2003. Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry, *Environ. Int.* 28, 587–595.
26. Chander Y., Kumar K., Goyal S. M., Gupta S. C. 2005. Antibacterial activity of soil-bound antibiotics. *J. Environ. Qual.* 34, 1952–1957.
27. Tolls J. 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review, *Environ. Sci. Technol.*, 35, 3397–3406.

28. Rooklidge S. J. 2004. Environmental antimicrobial contamination from terraccumulation and diffuse pollution pathways, *Sci. Total Environ*, 325, 1–13.
29. Schuller S. 1998. Anwendung antibiotisch wirksamer Substanzen beim tier und Beurteilung der Umweltsicherheit entsprechender Produkte. 3. Statuskolloquium o<sup>o</sup> kotoxikologischer Forschungen in der Euregio Bodensee, December 3–4, 1998.
30. Boxall A. B. A., Fogg L. A., Baird D. J., Lewis C., Telfer T. C., Kolpin D., Gravell A. 2005. Targeted monitoring study for veterinary medicines in the UK environment. Final Report to the UK Environmental Agency.
31. Hoper H., Kues J., Nau H., Hamscher G. 2002. Eintrag und Verbleib von Tier arzneimittelwirkstoffen in Bo<sup>o</sup>den. *Bodenschutz* 4, 141–148.
32. Hamscher G., Pawelzick H. T., Hoper H., Nau H. 2005. Different behaviour of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilisation with liquid manure, *Environ. Toxicol. Chem*, 24, 861–868.
33. Hamscher G., Sczesny S., Hoper H., Nau H. 2002. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 74, 1509–1518.
34. Alder A. C., McArdeall C. S., Golet E. M., Ibric S., Molnar E., Nipales N. S., Giger W. 2001. Occurrence and Fate of Flouroquinolone, Macrolide and Sulfanamide Antibiotics, During Wastewater Treatment and in Ambient Waters in Switzerland. Symposium Series 791, pp. 56–69, American Chemical Society, Washington, DC.
35. Kemper N., Faurber H., Skutlarek D., Krieter J. 2007. Determination of antibiotic residues in leachate of conventional and organic dairy farms. In: Proceedings of the XIIIth International Congress in Animal Hygiene, Tartu, Estland, June 17–21.
36. Boxall A., Blackwell P., Cavallo R., Kay P., Tolls J. 2002. The sorption and transport of sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicol. Lett.* 131, 19–28.
37. Samuelsen O. B., Torsvik V., Ervik A. 1992. Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance towards oxytetracycline in a fish farm sediment after medication. *Sci. Total Environ.* 114, 25–36.
38. Al-Ahmad A., Daschner F. D., Kümmerer K. 1999. Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 37, 158–163.
39. Ingerslev F., Halling-Sørensen B. 2000. Biodegradability properties of sulfonamids in activated sludge. *Environ. Toxicol. Chem.* 19, 2467–2473.
40. Nwosu V. C. 2001. Antibiotic resistance with particular reference to soil microorganisms. *Res. Microbiol.* 152, 421–430.
41. Esiobu N., Armenta L., Ike J. 2002. Antibiotic resistance in soil and water environments. In. *J. Environ. Health Res.* 12, 133–144.
42. Fründ H. C., Schloüsser A., Westendarp H. 2000. Effects of tetracycline on the soil microflora determined with microtiter plates and respiration measurement. *Mitteilgn. Dtsch. Bodenkundl. Gesellsch.* 93, 244–247.
43. Van den Bogaard A. E., London N., Stobberingh E. E. 2000. Antimicrobial resistance in pig faecal samples from the Netherlands (five abbatoirs) and Sweden. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 663–671.
44. Smalla K., Heuer H., Gotz A., Niemeyer D., Krogerrecklenfort E., Tietze E. 2000. Exogenous isolation of antibiotic resistance plasmids from piggery manure slurries reveals a high prevalence and diversity of IncQ-like plasmids. *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 4854–4862.

45. Smalla K., Sobecky P.A. 2002. The prevalence and diversity of mobile genetic elements in bacterial communities of different environmental habitats: insights gained from different methodological approaches. *FEMS Microbiol. Ecol.* 42, 165–175.
46. Gottlieb D. 1976. The production and role of antibiotics in soil. *J. Antibiot.* 29, 987-1000.
47. Wegener H. C., Aarestrup F. M., Jensen J. B., Hammerum A. M., Bager, F. 1996. The association between the use of antimicrobial growth promoters and development of resistance in pathogenic bacteria towards growth promoting and therapeutic antimicrobials. *J. Anim. Feed. Sci.* 7, 7–14.
48. Richter A., Löscher W., Witte W. 1996. Leistungsfo" rderer mit antibakterieller Wirkung: Probleme aus pharmakologisch toxikologischer und mikrobiologischer Sicht. *Prakt. Tierarzt* 7, 603–624.
49. Kennedy D.G., Cannavan A. and McCracken R. J. 2000. Regulatory problems caused by contamination, a frequently overlooked cause of veterinary drug residues. *J. Chromatogr.* 882, 37-52.
50. Lumsden R. D., Locke J.C., Adkins S. T., Walter J. F. and Rideout C. J. 1992. Isolation and localization of the antibiotic gliotoxin produced by *Gliocladium virens* from alginate prill in soil and soilless media. *Phytopathol.* 82, 230-235.
51. Shanahan P., Borro A., O'Gara F. and Glennon J. D. 1992. Isolation, trace enrichment and liquid chromatographic analysis of diacetylpholoroglucinol in culture and soil samples using UV and amperometric detection, *J. Chromatog. A* 606, 171-177.
52. Holten-Lützoft H. C., Halling-Sørensen B., Jörgensen S. E. 1999. Algae toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 36, 1–6.
53. Langhammer J. P. 1989. Untersuchungen zum Verbleib antimikrobiell wirksamer Arzneistoff-Ru" cksta" nde in Gu" lle und im landwirtschaftlichen Umfeld. PhD-Dissertation, Universita" t Bonn.
54. Gruber V. F., Halley B. A., Hwang S. C. and Ku C. C. 1990. Mobility of avermectin B<sub>1a</sub> in soil. *J. Agric. Food Chem.* 38, 886-890.
55. Batchelder A. R. 1982. Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in soil systems. *J. Environ. Qual.* 11, 675-678.
56. Thomashow L. S., Bonsall R. F. and Weller D. M. 1997. Antibiotic production by soil and rhizosphere microbes in situ. In C. Hurst G. R., Knudson M. J., McInerney L. D., Stetzenbach and M.V.Walter: *Manual os environmental microbiology.* ASM Press, Washington, D.C., p.p. 493-499.
57. Topp W. 1981. *Biologie der Bodenorganismen.* Quelle and Meier-UTB, Heidelberg, p. 224.
58. Wollenberger L., Halling-Sørensen B., Kusk K. O. 2000. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere* 40, 723–730.
59. Herron P. R., Toth I. K., Heilig G. H. J., Akkermans A. D. L., Karagouni A. and Wellington E. M. H. 1998. Selective effect of antibiotics on survival and gene transfer of streptomycetes in soil. *Soil Biol. Biochem.* 30, 673-677.
60. Preiffer C., Emmerling C., Schröder D. And Niemeyer J. 1998. Antibiotika (Ivermectin, MOnensin) und endokrine Umweltchemicalien (Nonylphenol, Ethinylöstradiol) im Boden: Mögliche Auswirkungen von synthetischen Umweltchemicalien auf mikrobielle Eigenschaften eines landwirtschaftlich genutzten Bodens. *Umweltwiss. Schadst. Forsch.* 10, 147-153.
61. Batchelder A. R. 1981. Chlortetracycline and oxytetracycline effects on plant growth and development in liquid cultures. *J. Environ. Qual.* 10, 515-518.
62. Colinas C., Ingham E. and Molina R. 1994. Population responses of target and non-target forest soil-organisms to selected biocides. *Soil Biol. Biochem.* 26, 41-47.
63. Fedler C. B. and Day D. L.2002. Anaerobic digestion of swine manure containing an antibiotic inhibitor. *Agric. Waste Utiliz. Manag.* 523-530.

64. Thiele S. and Beck I. C. 2001. Wirkungen pharmazeutischer Antibiotika auf die Bodenmikroflora ± Bestimmung mittels ausgewählter bodenbiologischer Testverfahren. *Mitteilgn. Dtsch. Bodenkundl. Gesellsch.* 96, 383-384.
65. Van Dijck, P. and van de Voorde H. 1976. Sensitivity of environmental microorganisms to antimicrobial agents. *Appl. ENviron. Microbiol.* 31, 332-336.
66. Van Gool S. 1993. Possible effects on the environment of antibiotic residues in animal manure. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 118, 8-10.
67. Baguer A. J., Jensen J. and Krogh P. H. 2000. Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil fauna. *Chemosphere* 40, 751-757.
68. Halling-Sørensen B. 2000. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 40, 731-739.
69. Ingham E. R., Cambardella C. and Coleman, D. C. 1986. Manipulation of bacteria, fungi and protozoa by biocides in lodgepole pine forest soil microcosms-effects on organism interactions and nitrogen mineralization. *Can. J. Soil Sci.* 66, 261-272.
70. Ingham E. R. and Coleman D. C. 1984. Effects of streptomycine, cycloheximide, fungizone, captan, carbofuran, cygon, and PCNB on soil microorganisms. *Microb. Ecol.* 10, 345-358.
71. Jensen J., Krogh P. H. and Sverdrup L. 2001a. Environmental risk of veterinary medicines to soil fauna. SETAC Europe 11th Annual Meeting, 6-10 May, Madrid.
72. Migliore L., Brambilla G., Cozzolino S. and Gaudio L. 1995. Effect on plants of sulphadimethoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum* and *Zea mays*). *Agric. Ecosyst. Environ.* 52, 103-110.
73. Migliore L., Brambilla G., Casoria P., Civitareale C., Cozzolino S. and Gaudio L. 1996. Effect of antimicrobials for agriculture as environmental pollutants. *Fres. Envir. Bull.* 5, 735-739.
74. McCracken D. I. and Foster G. N. 1993. The effect of ivermectin on the invertebrate fauna associated with cow dung. *Environ. Toxicol. Chem.* 12, 73-84.
75. Gomez J., Mendez R. and Lema J. M. 1996. The effect of antibiotics on nitrification processes. Batch assays. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 57-58, 869-876.
76. da Gloria Britto de Oliveira R., Wolters A. C. and van Elsas J. D. 1995. Effects of antibiotics in soil on the population dynamics of transposon Tn5 carrying *Pseudomonas fluorescens*. *Plant Soil.* 175, 323±334.
77. Froehner K., Backhaus T. and Grimme L. H. 2000. Bioassays with *Vibrio fischeri* for the assessment of delayed toxicity. *Chemosphere* 40, 821-828.
78. Jefferys E. G. 1952. The stability of antibiotics in soils. *J. Gen. Microbiol.* 7, 295-312.
79. Dojmi di Delupis G., Macri A., Civitareale C. and Migliore L. 1992. Antibiotics of zootechnical use: Effects of high and low dose contamination on *Daphnia magna*. *Aquatic. Toxicol.* 22, 53-60.
80. Lo I. H. and Hayton W. L. 1981. Effects of pH on the accumulation of sulfonamides by fish. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 9, 443-459.
81. Migliore L., Brambilla G., Grassitellis A. and Dojmi di Delupis G. 1993. Toxicity and bioaccumulation of sulphadimethoxine in *Artemia* (Crustacea, Anostraca). *Int. J. Salt Lake Res.* 2, 141-152.
82. Asuquo A.E. and Piddock L. J. 1993. Accumulation and killing kinetics of fifteen quinolones for *E.coli*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 31, 865-880.
83. Kumar K., Gupta S. C., Baidoo S. K., Chander Y., Rosen C. J. 2005. Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *J. Environ. Qual.* 34, 2082-2085.

84. Kim S. C., Carlson K. 2007. Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environ. Sci. Technol.* 41, 50–57.
85. Jacobsen P., Berglund L. 1988. Persistence of oxytetracycline in sediment from fish farms. *Aquaculture*, 70, 365–370.
86. MacLeod S. L. 2009. Pharmaceutical Occurrence and Fate in Wastewater and Receiving Surface Waters in Two Alberta Watersheds. Edmonton, Alberta.
87. Kümmerer 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, 701–707.
88. Holm J. V., Ruge K., Bjerg P. L. and Christensen T. H. 1995. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic-compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grindsted, Denmark). *Environ. Sci. Technol.* 29, 1415-1420.
89. Nygaard K., Lunestad B. T., Hektoen H., Berge, J. A., Hormazabal V. 1992. Resistance to oxytetracycline, oxolinic acid and furazolidone in bacteria from marine sediments. *Aquaculture* 104, 21–36.
90. Guardabassi L., Petersen A., Olsen J. E., Dalsgaard A. 1998. Antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. isolated from sewers receiving waste effluent from a hospital and a pharmaceutical plant. *Appl. Environ. Microbiol.* 64, 3499– 3502.
91. Witte W. 1998. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 279, 996–997.
92. Feuerpfeil I., Lo´pez-Pila J., Schmidt R., Schneider E. and Szewzyk R. 1999. Antibiotikaresistente Bakterien und Antibiotika in der Umwelt. *Bundesgesundheitsbl, Gesundheitsforsch, Gesundheitsschutz* 42, 37–50.
93. Wiggins B. A., Andrews R. W., Conway R. A., Corr C. L., Dobratz E. J., Dougherty D. P., Eppard J. R., Knupp S. R., Limjoco M. C., Mettenburg J. M., Rinehardt J. M., Sonsino J., Torrijos R. L., Zimmerman M. E. 1999. Use of antibiotic resistance analysis to identify nonpoint sources of fecal pollution. *Appl. Environ. Microbiol.* 65, 3483–3486.
94. Goni-Urriza M., Capdepuy M., Arpin C., Raymond N., Caumette P., Quentin C. 2000. Impact of an urban effluent on antibiotic resistance of riverine Enterobacteriaceae and *Aeromonas* spp. *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 125–132.
95. Christian T., Schneider R., Faürber H. A., Skutlarek D., Meyer M. T., Goldbach H. E. 2003. Determination of antibiotic residues in manure, soil and surface waters. *ActaHydrochim. Hydrobiol.* 31, 36–44.
96. Golet E. M., Alder A. C., Hartmann A., Ternes T. A., Giger W. 2001. Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in solid-phase extraction urban wastewater by and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Chem.* 73, 3632–3638.
97. Lindsey M. E., Meyer M., Thurman E. M. 2001. Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials, in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal. Chem.* 73, 4640–4646.
98. Kolpin D., Furlong E., Meyer M., Thurman E., Zaugg S., Barber L., Buxton H. 2002. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: a national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202–1211.
99. Myllyniemi A. L., Ranikko R., Lindfors E., Niemi A. 2000. Microbiological and chemical detection of incurred penicillin G, oxytetracycline, enrofloxacin and ciprofloxacin residues in bovine and porcine tissues. *Food Addit. Contam.* 17, 991–1000.
100. Zhu J., Snow D., Cassada D. A., Monson S. J., Spalding R. F. 2001. Analysis of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline in water using solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr.* 928, 177–186.

101. Krapac I. G., Koike S., Meyer M. T., Snow D. D., Chou S. F. J., Mackie R. I., Roy W. R., Chee-Sanford J. C. 2005. Long-term monitoring of the occurrence of antibiotic residues and antibiotic resistance in groundwater near swine confinement facilities. Report of the CSREES Project 2001-35102-10774.
102. Ashton D., Hilton M., Thomas K. V. 2004. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci. Total Environ.* 333, 167–184.
103. Kay P., Blackwell P. A., Boxall A. B. A. 2005. Transport of veterinary antibiotics in overland flow following the application of slurry to arable land. *Chemosphere* 59, 951-959.
104. Chee-Sanford J., Aminov R., Krapac I., Garrigues-Jeanjean N., Mackie R. 2001. Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities. *Appl. Environ. Microbiol.* 67, 1494–1502.
105. MacKie R. I., Koike S., Krapac I., Chee-Sanford J., Maxwell S., Aminov R. I. 2006. Tetracycline residues and tetracycline resistance genes in groundwater impacted by swine production facilities. *Anim. Biotechnol.* 17, 157–176.
106. Kümmerer K. 2001a. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. *Chemosphere* 45, 957–969.
107. Amin M. M., Zilles J. L., Greiner J., Charbonneau S., Raskin L., Morgenroth E. 2006. Influence of the antibiotic erythromycin on anaerobic treatment of a pharmaceutical wastewater, *Environmental Science & Technology*, 40 (12), 3971-3977.
108. Gartiser S., Urich E., Alexy R., Kümmerer K. 2007. Anaerobic inhibition and biodegradation of antibiotics in ISO test schemes. *Chemosphere* 66 (10), 1839-1844.
109. Le-Minh N., Khan S. J., Drewes J. E., Stuetz R. M. 2010. Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes, *Water research*, 44, 4295-4323.
110. Nagulapally, S. R., Ahmad, A., Henry A., Marchin G. L., Zurek L., Bhandari A. 2009. Occurrence of ciprofloxacin-, trimethoprim-sulfamethoxazole- and vancomycin-resistant bacteria in a municipal wastewater treatment plant, *Water Environment Research*, 81 (1), 82-90.
111. Kim S., Eichhorn P., Jensen J. N., Weber A. S., Aga, D. S. 2005. Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process. *Environ. Sci. Technol.* 39, 5816–5823.
112. Jury K. L., Khan S. J., Vancov T., Stuetz R. M., Ashbolt N. J. 2011. Are sewage treatment plants promoting antibiotic resistance? *Critical Reviews in Environmental Science & Technology*, 45(8): 2439-2451.
113. Klaver A. L., Matthews R. A. 1994. Effects of oxytetracycline on nitrification in a model aquatic system. *Aquaculture* 123, 237–247.
114. Stoob K., Singer H. P., Mueller S. R., Schwarzenbach R. P., Stamm C. H. 2007. Dissipation and transport of veterinary sulfonamide antibiotics after manure application to grassland in a small catchment. *Environ. Sci. Technol.* 41, 7349– 7355.
115. Ye Z., Weinberg H. S., Meyer M. T. 2007. Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 79, 1135–1144.