

Yaygın Kullanımlı Antibiyotiklerin Konvansiyonel Arıtma Tesislerinde Giderimi

BAHAR İKİZOĞLU¹, F. İLTER TÜRKDOĞAN

*Yıldız Teknik Üniversitesi İnşaat Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü, 34220, Esenler,
İSTANBUL*

Öz

Patojenlere zarar veren her türlü kimyasal maddeye antibiyotik denilmektedir. Antibiyotikler kimyasal ve yapısal özelliklerine göre betalaktamlar, florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, sülfonamidler, trimetoprimler, ve diğer antibiyotikler olarak sınıflandırılmaktadır. Antibiyotiklerin vücuttan metabolize edilmeden atılma oranları %10- %90 arasında değişmektedir. Bu nedenle dışkı veya idrar yoluyla atılan antibiyotikler, kanalizasyona karışmaktadır ve kentsel atıksu arıtma tesislerine ulaşmaktadır. Özellikle mikrokirletici gideriminin gündemde olduğu günümüz şartlarında, evsel atık suların arıtımında uygulanan konvansiyonel yöntemlerde, antibiyotik giderim performansının bilinmesi ve tesis planlarının giderim verimleri göz önünde bulundurularak yapılması önem arz etmektedir. Bu çalışmada antibiyotikler kimyasal ve yapısal olarak sınıflandırılmış ve ülkemizde de yaygın kullanım alanına sahip bu antibiyotiklerin evsel atıksu arıtma tesislerinde giderimlerini belirlemek üzere literatür çalışmalarından bir derleme yapılmıştır. Konvansiyonel arıtmada antibiyotikler farklı oranlarda giderilebiliyor olmakla birlikte çıkış değerleri nanogram /mikrogram seviyelerindedir. Çevresel kaynakların korunması açısından antibiyotik gideriminde uygun ileri arıtma yöntemlerinin araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik, evsel atıksular, konvansiyonel arıtma, giderim verimi

Removal of Widespread Used Antibiotics in Conventional Treatment Plants

Abstract

All kinds of chemicals that harm pathogens are called antibiotics. Antibiotics are classified as beta-lactams, fluoroquinolones, macrolides, tetracyclines, sulfonamides, trimethoprim, and other antibiotics, depending on their chemical and structural characteristics. The clearance ratios of antibiotics without being metabolized in the body vary between 10 and 90%. Thus, the antibiotics excreted in urine or faeces are introduced into the sewage and reached the urban waste water treatment plants. Especially, since the elimination of micropollutants is on the agenda, it is important that the antibiotic removal performance of the conventional methods applied to treat the domestic wastewater containing antibiotics should be known and the plant layouts should be designed in terms of removal efficiencies. In this study, antibiotics are classified in terms of their chemistry and structure. A review of literature studies has been conducted to determine the removal of these antibiotics, which have widespread use in our country, in domestic wastewater treatment plants. Although conventional antibiotics can be removed at different rates in conventional treatment plants, permeate values can be at nanogram/microgram. In order to protect environmental resources, appropriate advanced treatment methods should be investigated for antibiotics removal.

Keywords: antibiotics, domestic wastewater, conventional treatment, removal efficiency

¹ Corresponding author::
e-mail: bahari@yildiz.edu.tr

Received: 09.10.2016
Accepted: 20.06.2017

Giriş

Antibiyotik, herhangi bir mikroorganizma tarafından veya suni olarak, başka bir mikroorganizmayı öldürmek veya çoğalmasını durdurmak için üretilen her türlü farmakolojik madde olarak tanımlanmaktadır. İlk defa 1829 yılında Alexander Fleming tarafından *penicillium* adındaki bir mantardan elde edilen antibakteriyel substansa adı verilmiştir. Antibiyotikler genel fragil hale soktukları mikroorganizmaları ya çoğalmalarını (üremelerini) durdurmak sureti ile etkisiz bırakanlar *biyostatik*, veya daha sonra eritmek sureti ile (lysis) onları öldürüp yok edenler *biyosidal*, olarak iki gruba ayrılmaktadır ve birçok enfeksiyöz hastalıklarda alternatifsiz bir şekilde kullanılmaktadır (Canay,1981).

Antibiyotikler, yaygın enfeksiyöz hastalıkların yarattıkları zorlukları hafifletmek için beşeri ve veteriner hekimlikte yaygın şekilde kullanılmaktadır ve birçok tıbbi amaç için gerekli hale gelmiştir. Dünyada toplam antibiyotik tüketiminin yılda 100.000 ila 200.000 ton arasında değiştiği tahmin edilmektedir (Wise, 2002). Son on yılda antibiyotik tüketiminin %36 arttığı, 54.1×10^9 standart birimden 73.6×10^9 standart birime çıktığı bildirilmiştir (Van Boeckel ve diğerleri, 2014). 2012 yılında 26 farklı Avrupa Birliği (AB) ülkesinde, satın alınan aktif madde

miktarı insanlar için 3400 ton, hayvan yetiştirme amacıyla 7982 ton olarak gerçekleşmiştir (Tuc vd.,2017).

Beşeri tıpta, penisilinler ve sefalosporinler gibi betalaktamlar bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve toplam antibiyotik kullanımının % 50-70'ini oluşturan ana sınıf antibiyotik ajanlardır. Daha sonra, azalan kullanım sırasıyla, sülfonamidler, makrolidler ve fluorokinolonlar gelmekte; tümü toplam kullanımın % 15'ini oluşturmaktadır. Sefotaksim ve vankomisin gibi bazı antibiyotikler sadece hastanelerde kullanılmaktadır. Veterinerlik alanında, tetrasiklinler toplam tüketimin % 40'ını oluşturmaktadır ve ardından sulfonamid ve diaminopirimidinlerin bileşikleri gelmektedir (Tuc vd.,2017).

Günlük hayatta yaygın kullanıma sahip olan antibiyotiklerin esas kaynakları; evler, hastaneler, hastabakım evleri (tıbbi tedavi, kullanılmayan ürünlerin doğrudan atılması), kümes ve çiftlik hayvanı yetiştiriciliği (büyümeyi teşvik maksatlı ilaçlar) ve farmakolojik madde üreticileridir ve varlıkları karasaldan sucul ekosistemlere kadar birçok sistemde tespit edilmiştir (Leung ve ark., 2012; Alygizakis ve diğerleri, 2016; Vålitalo vd.2017). Antibiyotiklerin vücuttan metabolize edilmeden atılma oranları %10-%90 arasında değişmektedir.

Bu nedenle, insan ve hayvan dışkısı büyük miktarda antibiyotik içerebilmektedir. Kullanılan tüm antibiyotiklerin toplamda ortalama %30'u vücutta metabolize edilirken % 70' i değişmeden dışkı veya idrar yoluyla atılmaktadır (Kummerer, 2009). 2006 yılında AB'de antibiyotiklerin hayvanlarda büyüme teşvik etme amacıyla kullanılması yasaklanmış olmakla birlikte Çin ve Hindistan gibi dünyanın başka yerlerinde hala bu amaçla kullanılmaktadır (Ronquillo ve Hernandez, 2017).

Antibiyotikler, alıcı ortamlara sürekli dahil olmaları ve varlıkları yüzünden, görünüşte kalıcı bileşik olarak kabul edilir. Antibiyotiklerin oluşumu ve salınımı, mikroorganizmayı öldürmek ve büyümesini baskılamak için tasarlandığından ve bu yüzden atıksu arıtma tesisinde faydalı mikroorganizmaların aktivitesini engellemeleri veya etkisiz hale getirmelerinden dolayı özel bir kaygı kaynağı oluşturmaktadırlar. Ayrıca, antibiyotiklere sürekli maruz kalma nedeniyle, atıksu içinde yaşayan mikroorganizma topluluğu, geri kalan mikroorganizma topluluklarına nazaran daha fazla direnç mekanizması geliştirmektedir. Arıtılmamış atıksuyun hem sıvı hem de katı fazında çeşitli antibiyotik bileşiğin varlığı saptanmıştır (Tiwari vd., 2017).

Antibiyotiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Antibiyotikler kimyasal ve yapısal özelliklerine göre sınıflandırılırlar (Kummerer, 2009). Antibiyotikler, betalaktamlar, sülfonamidler, makrolidler, trimetorpipler, tetrasiklinler, florokinolonlar ve diğer grupları içerir (Kummerer 2009, Minh vd., 2010).

Betalaktamlar (β -laktamlar)

Penisilin ve sefalosporinler gibi betalaktamlar, gram-pozitif tür *Streptokok*, *Gonokok* ve *Stafilokoklar* karşısında son derece etkili dar spektrumlu antibiyotiklerdir (Todar, 2002). Bu antibiyotikler bakteriyel peptidoglikan hücre duvar sentezini engelleyerek bakteriyostatik işlev görmektedirler (Marzo ve Dal Bo, 1998). Yapısal olarak çeşitli reaktifler ile, aynı zamanda abiyotik (kimyasal bozunma) ve biyotik (enzimatik ve biyolojik bozunma) süreçleriyle ayrılmaya duyarlı β -laktam nükleus varlığı ile farklılık arzeder. β -laktam halkası ısı, ışık, aşırı pH, metal iyonları, oksitleyici ve indirgeyici ajanlar, nükleofiller ve su ve metanol gibi çözücülere karşı oldukça kararsızdır (Deshpande et al., 2004). Mitchell ve diğerleri (2014) β -laktam antibiyotiklerin çevresel pH ve sıcaklık koşullarında hidrolize olduğunu göstermiştir. Kolay hidroliz olmalarından dolayı diğer

antibiyotiklerden daha yüksek oranda tüketilmelerine karşın, çevresel ortamlarda düşük konsantrasyonlarda bulunabilirler. β -laktam halkasının hidrolizi antibiyotik aktivitesinde bir azalmaya neden olsa da, metabolitlerinin tanımlanması ve oluşumlarının, son degrade ürünlerinin, etkinliklerinin ve çevredeki kalıcılıklarının araştırılması risk değerlendirmelerinin doğru bir şekilde belirlenmesine yardımcı olacaktır (Längin ve ark. , 2009; Mompelat ve ark., 2009; Carvalho ve Santos, 2016).

Tüm β -laktam ilaçlar dört elemanlı amit halka içerirler ve bu halkalar kimyasal veya enzimatik hidrolize son derece duyarlıdır. (Deshpande vd., 2004). Hidrolize edilmiş β -laktam ilaçlar, halka kırıldığında etkisiz ürün haline gelirler. Penisilin gibi β -laktam antibiyotiklerin bozunumu, asidik ve alkali koşullar altında veya su ya da metal iyonları gibi zayıf nükleofillerle reaksiyon sonucu gerçekleşmektedir (Hou ve Poole, 1971, Aksu ve Tunç, 2005). Alternatif olarak penisilin, asit hidrolizinde izlenen yollarla β -laktamaz enzimi tarafından enzimatik olarak hidrolize edilebilir. β -laktamaz enzimleri bakterilerde yaygın olan enzimlerdir ve β -laktam antibiyotiklerin farmakolojik etkilerini etkisiz hale getirmek için bir çok tür tarafından üretilmektedirler (Neu, 1992; Minh vd., 2010).

Sülfonamidler

Sülfonamidler günümüzde halen kullanmakta olan en eski antibiyotik ilaçlardan biridir. Sülfonamitlere karşı direnç, hayvanlar arasında, özellikle çiftlik hayvanlarından gelen birçok bakteriyel ve protozoal organizmada yaygındır ve bu dirençte uzun yıllar veteriner hekimlikte yaygın bir şekilde kullanımdan kaynaklanmaktadır. Sülfametoksazol, trimetoprim ile birlikte en çok kullanılan maddedir. Sülfonamid ve diaminopirimidin kombinasyonu spektrumu genişletmekte ve iki antibiyotik sınıfının antibakteriyel aktivitesini arttırmaktadır (Carvalho ve Santos, 2016).

Sülfonamid ve trimetoprim, bakteriyel folik asit sentezini sinerjik olarak hedefleyen ve engelleyen bakteriyostatik maddelerdir (Skold, 2001, Masters vd., 2003;). Folik asit türevleri bütün canlı hücrelerdeki pürin, pirimidin ve bakteriyel DNA biyosentezinde temel kofaktörlerdir. Sülfonamid ve trimetoprim birleştirildiğinde, olası çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkin bir tedavi sağlamaktadır (Canay,1981).

Makrolidler

Eritromisin gibi makrolid antibiyotikler birçok gram pozitif bakteriye karşı 50 S ribozomal alt birimlere ters bağlanma ve mikroorganizmalarda protein sentezini

engelleme yoluyla aktif olmaktadır (Marzo ve Dalbo, 1998; Todar, 2002). Suda çözünürlüklerinin düşük olması ve katyon değişimi aracılığıyla tipik atıksu koşullarında (pH 7-8) aktif çamur tarafından düşük emilimleri nedeni ile sucul ortamda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (Rizzo ve diğerleri, 2013).

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, bakteriyostatik hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkin olan birbiriyle ilişkili 8 adet geniş spektrumlu antibiyotikten oluşmaktadır (Todar, 2002). Tetrasiklinler mikroorganizmalardaki protein sentezlerini 30 S ribozoma tutunarak ve aminoasilin tRNA'nın mRNA ribozom kompleksi üzerindeki alıcı bölgeye erişimini önleyerek engeller (Marzo ve Dal Bo, 1998).

Veteriner hekimlikte yüksek tüketilmelerine ve beşeri hekimlikte önemli rol oynamalarına karşın, araştırmalarda yaygın olarak bu antibiyotiklerin farklı çevresel sucul matrislerde konsantrasyonlarının saptanmadığı bildirilmiştir. Bu gerçek, tetrasiklinlerin iki değerli ve üç değerli katyonlarla kararlı kompleks oluşturabilme yeteneği ile açıklanmaktadır. Dolayısı ile, toprağın üst tabakasındaki katı maddeler üzerinde kalmaları veya atık su arıtımı esnasında süspansiyon haline gelmiş maddeye bağlanmaları veya çamur

oluşturma ihtimalleri daha yüksektir (Carvalho ve Santos, 2016).

Florokinolonlar

Florokinolonlar, birçok gram negatif ve gram pozitif bakteri türüne karşı etkili antibiyotiklerdir (Turiel vd., 2003). Bu antibiyotikler DNA üretimi için gerekli enzim fonksiyonunu engelleyerek işlevlerini yerine getirirler (Marzo ve Dal Bo, 1998; Minh vd., 2010).

Kinolon antibiyotikleri klinik uygulamada en son kullanılan türlerden bir tanesidir. Kinolonlar, polar özellikte, çoğunlukla amfoteriktir ve pH 6-8 arasında suda zayıf çözünürlük sergilemektedirler ve metilasyon seviyeleri farklılıklar göstermektedir (Wolfson ve Hooper, 1989; Fitton, 1992; Aminimanizani ve diğerleri, 2001; Redgrave ve diğerleri, 2014).

Trimetoprimler

Trimetoprim etken maddesi bu sınıf alanında en çok kullanılan ilaçtır ve tek başına kullanıldığında bakterisit bir etki, sülfonamidlerle kombine edilmiş şekilde kullanıldığında ise sinerjik bir bakterisit etki gösterir. Trimetoprim ve sülfonamid sülfametoksazol (ko-trimoksazol olarak bilinmektedir) kombinasyonu çoğu zaman beşeri ve veteriner ilaçlarda kullanılmaktadır (Prescott, 2013).

Diğer antibiyotikler

Aminoglikozidler, glikopeptidler, iyonoforlar, linkosamidler ve amfenikoller diğer antibiyotik sınıflarıdır. Aminoglikozid antibiyotikler yaygın olarak gram negatif ve gram pozitif bakterilerden kaynaklı beşeri enfeksiyonların hastanelerdeki tedavisinde (Löffler ve Ternes, 2003) ve veteriner ilaçlarında kullanılmaktadır (Salisbury, 1995; Minh vd., 2010). Antimikrobiyal etki mikroorganizmada protein sentezinin engellenmesi ile sağlanmaktadır (Marzo ve Dal Bo, 1998). Sucul ortamın aminoglikozidler tarafından kontamine olması çoğunlukla veteriner hekimlikte kullanımından kaynaklanmaktadır (Carvalho ve Santos, 2016). İyonofor antibiyotiklerin farmakolojik işlevleri çözeltideki polar mono ve çift değerli katyonlarla kolayca elektriksel olarak nötr psuedomakrasilik kompleksler oluşturabilme ve katyonları hücre membranı boyunca taşıyabilme özelliklerinden kaynaklanmaktadır (Cha ve diğerleri, 2005). İyonofor antibiyotikler zirai uygulamalarda, kümes hayvanları ve çiftlik hayvanlarının enfeksiyonlarını tedavi etmek veya koruyucu hekimlik amacı ile kullanılmaktadır. Ayrıca geviş getiren hayvanlarda da büyüme destekleyicisi olarak uygulandığı bilinmektedir (Schlüsener vd., 2003, Cha vd., 2005; Khan vd., 2008).

Amfenikoller, yüksek lipid çözünürlüğü, temel özellikleri ($pK_a > 7$) ve beşeri ve veteriner hekimliğinde düşük tüketimleri yüzünden sucul matristlerde sıklıkla tespit edilememektedir (Hordern ve ark., 2009; Verlicchi ve ark., 2012).

Glikopeptid antibiyotikler, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olmak üzere, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için bir son çizgi antibiyotik sınıfı olarak kabul edilmektedir. Klinik kullanımda tüm glikopeptid antibiyotikler arasında en fazla vankomisin ve teikoplanin tüketilmektedir. Fakat, son yıllarda vankomisin kullanımı, vankomisin ve bu grubun diğer antibiyotiklerine dirençli *Staphylococcus* ve *Enterococcus* suşlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Barna ve Williams, 1984, Reynolds, 1989; Olsuf'eva ve Preobrazhenskaya, 2006; Binda ve ark., 2014).

Linkosamidler, suda sınırlı çözünürlükleri ve orta-yüksek emilim potansiyelleri nedeniyle sucul çevre matrislerinde genellikle tespit edilmezler (Boleda ve diğerleri, 2013; Chitescu ve diğerleri, 2015; Boix ve diğerleri, 2015; Papageorgiou ve diğerleri, 2016).

Konvansiyonel Arıtma Yöntemleri İle Antibiyotiklerin Arıtılması

Antibiyotiklerin kararsız ve dirençli yapılarından dolayı, antibiyotik formülasyon çıkış sularının klasik biyolojik arıtma yöntemleriyle gideriminde zorluklarla karşılaşmakta ve bu atıksular çevre kirliliğine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca bazı tür antibiyotikler biyolojik olarak bozunamadıklarından dolayı konvansiyonel arıtmayla giderilememektedir. Bu durum, bu maddelerin aktif çamur sistemlerindeki mikroorganizmalara olan inhibisyon etkisinden kaynaklanmaktadır. Antibiyotikler, atıksu arıtma tesislerinde genellikle ikincil ve ileri arıtım basamaklarında giderilmektedir (Minh vd., 2010). Konvansiyonel atıksu arıtma tesisleri, ilaçlar gibi kirleticilerin arıtımı için tasarlanmadığından; sadece düşük giderim verimi ile ilaçları giderebilmekte; dolayısıyla arıtılmayan bileşenler yüzeysel sulara karışmaktadır (Kolpin vd., 2002; Glassmeyer vd., 2005; Batt vd., 2006; Luo ve diğerleri, 2014).

β-laktamlar

Enzimatik hidrolize duyarlı olup, atık sularda arıtım sırasında dirençli değillerdir. Li vd., (2008), tarafından yapılan çalışmada, arıtılmamış atık suda 153 µg/L ve arıtılmış atık su 1.68 µg/L Penisilin G tespit etmişler ve Penisilin G'nin atık su arıtma tesisindeki anaerobik, aerobik ve

hidroliz süreçleri esnasında kısmi bir dönüşüm geçirdiklerini ortaya çıkarmışlardır. Bir çok çalışmada β-laktamlar en sık reçete edilen antibiyotikler arasında olmasına rağmen, arıtılmış atık su örneklerinde varlığının tespit edilmediğini veya çok düşük konsantrasyonlarda tespit edildiği rapor edilmiştir (Hirsch vd., 1999; Cahill vd., 2004; Zucacco vd., 2005; Cha vd., 2006; Watkinson vd.,2007).

β-laktam antibiyotiklerin bazı atık sularda diğer tüm antibiyotik bileşenlerini baskıladığı rapor edilmesine rağmen biyolojik süreçler esnasında önemli ölçüde giderim olabilmektedir (Watkinson vd., 2007). Atık su arıtma tesisi giriş suyundaki β-laktam grubu 5 farklı antibiyotiğin analizine göre, kloksasilin ve oksasilin 72 adet giriş suyu örneğinden 3'ünde (20 ng/L'den daha az yoğunlukta) gözlemlenirken, bu β-laktamlardan hiçbiri çıkış atık suyu örneklerinde tespit edilmemiştir (Cha vd., 2006). Avustralya'daki klasik atık su arıtma süreçlerinde sefaleksinin (%96'sının) 2000 ng/L'den 78 ng/L'ye azaltıldığı bildirilmiştir (Costanzo vd., 2005). Benzer şekilde, Morse ve Jackson (2004) tipik bir β-laktam olan amoksisilinin mikrobiyal bozunmaya karşı oldukça duyarlı olduğu ve bu nedenle amoksisilinin biyolojik arıtma sistemlerinden geçtikten sonra belirgin bir

konsantrasyonda kalmasının pek mümkün olamayacağı sonucuna varmışlardır.

Sülfanomidler

Kullanım sırasında tamamen metabolize edilmezler, kısmen değişmemiş ana bileşikler ve kısmen de metabolitler olarak idrar yoluyla kanalizasyona karışmaktadırlar (Hirsch vd., 1999; Gobel vd., 2005a;). Atık suya karışan sülfonamidlerin en önemli metabolitleri biyolojik olarak aktif olmayan N4-asetilenmiş ürünlerdir ve bu metabolitlerin atık su arıtma sürecinde aktif ana bileşiklere dönüşümleri belirtilmiştir (Gobel vd., 2005a). Bu olgu, biyolojik atık su arıtımı esnasında sülfonamidin, özellikle de sülfametaksazollerin belirgin bir şekilde gideriminin tespit edilememesine yol açmış olabileceği düşünülmektedir (Karthikeyan ve Mayer,2006; Gobel vd., 2007).

Sülfametaksazol kentsel atıksularda en sık görülen sülfonamidler arasındadır (Yang vd., 2005; Brown vd., 2006; Levine vd., 2006; Choi vd., 2007a; Gobel vd., 2007). Ancak bu ilacın atık su arıtma tesisi giriş suyu ve arıtılmış atık sulardaki konsantrasyonları antibiyotik tüketim alışkanlıkları ve uygulanan atık su arıtma süreç türlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Örneğin, en çok satılan 15 ilaçtan biri olan sülfametoksazol Çin'deki kanalizasyon sularında 7.91µg/L

gibi yüksek bir yoğunlukta tespit edilmiştir (Peng vd., 2006). Klasik atık su arıtma tesislerindeki sülfametoksazol giderim veriminin %-279 ile %100 arasında değişkenlik göstermekte olduğu bildirilmiştir. Sülfametoksazolün asetil metaboliti N4-asetil sülfametoksazol, insan atıklarında uygulanan dozun genellikle %50'sinden daha fazlasına tekabül etmektedir (Gobel vd., 2004) ve atık su arıtma tesisi giriş sularında ana bileşik konsantrasyonuna göre 2.5 ile 3.5 kat daha yoğun görülebildiği belirtilmiştir (Gobel vd., 2007).

Bazı çalışmalar klasik atık su arıtma tesislerinin, sülfametaksazol gideriminde etkili olduğunu gösterirken (Choi vd., 2007b) diğerleri de bununla çelişmektedir (Brown vd., 2006). Söz konusu çelişkiler atık su arıtma tesisi çalışma koşullarındaki katı bekleme süresi (SRT), hidrolik bekleme süresi (HRT), sıcaklık gibi farklılıklar ile açıklanabilir. Ayrıca, belirtilen giderim verimlerindeki farklılıklar, bazı durumlarda, işletilen kütle denge limitlerinin farklılığından kaynaklanabilmektedir. Örneğin, giriş sularındaki ilaç konsantrasyonlarındaki kısa süreli dalgalanmaların önemli olacağı düşünülmektedir (Gobel vd., 2005a; Khan ve Ongerth, 2005). Dolayısıyla giriş suyu ve atık su konsantrasyonlarına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hidrolik

bekleme süresinden daha uzun bir süre boyunca kompozit numune toplamak giriş su örnekleri ile atık su örnekleri arasındaki karşılaştırılabilirliğini sağlayıcı bir tedbir olabilecektir (Roberts ve Thomas, 2006). Bir başka sorun ise sülfonamidler kolaylıkla ilgili metabolitleri vasıtasıyla iki taraflı dönüşüme maruz kalabilmekte şayet bu metabolitler dikkate alınmazsa giderim verimliliği pozitif veya negatif girişimle hatalı bir sonuç oluşturabilmektedir (Gobel vd., 2007).

Literatür verilerine göre sadece sülfonamidler klasik atık su arıtma tesisleri tarafından kısmen giderilmektedir. Bu kısmi giderim atıklarda orta düzey emilime ve sınırlı biyolojik bozunabilirliğe dayandırılmaktadır. Genel bir kural olarak, $\log D < 2.5$ olan kimyasallar, düşük hidrofobik emilim potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Drewes, 2007; Minh vd., 2010). Bu nedenle, sülfonamidlerin oldukça çözünür oldukları ve pH 6-8 aralığında LogD 1.8 ile 1.3 gibi düşük bir potansiyele sahip oldukları kabul edilmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda membranbiyoreaktörlerle (MBR) arıtım esnasında sülfametoksazol gideriminin pH'a bağlı olduğu gösterilmiştir (Tadkaew vd., 2010). Sülfonamidler nötr veya tipik atık su arıtma tesisi çalışma koşulları altında eksi yüklüdürler (pH 7-8). Quiang ve Adams

(2004), sülfonamidlerin anyonik merkezlerdeki kation değişimi veya metal kompleksleştirmesiyle biyokütleyle bağlanmaları ihtimalinin oldukça az olduğunu belirtmektedir. Bununla uyumlu olarak, Peng vd., (2006) tarafından birincil atık su arıtma süreçleri esnasında giderimin az olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca atıklara kısmen tutunan sülfonamidler için etkin biyo-dönüştürme sağlamak amacıyla anaerobik arıtma çalışmaları yapılmıştır (Carbella vd., 2006). Sponza ve Demirden (2007) tarafından yapılan laboratuvar ölçekli bir çalışmada, iyi bir sülfamerazin giderim performansına (>%97) sahip olmak için ardışık akışlı anaerobik akışkan yatak sisteminin kullanılması gerektiğinden bahsedilmiştir.

Makrolidler

Kullanımdan sonra değişmemiş yapılarıyla %60'dan daha büyük oranda atıksulara karışırlar (Hirsch vd., 1999). Bu da özellikle makrolidlerin yüksek oranda reçetelendirildiği ülkelerde arıtma tesislerine ulaşan atık suların yüksek miktarlarda makrolid içerebileceği anlamına gelmektedir (Minh vd., 2010). Gobel vd., (2005a,b) İsviçre' deki ham atık sulardaki makrolid konsantrasyonunun 0.01 - 0.06 $\mu\text{g/L}$ arasında olduğunu bildirmişlerdir. Karthikeyan ve Meyer (2006) yapmış oldukları çalışmada

ABD'deki atık su arıtma tesisi giriş suyuunda makrolid konsatrasyonunu 1.5 µg/L olarak tespit etmişlerdir.

Eritromisin, klinik kullanım için makrolid antibiyotiklerin en temel örnekleri arasındadır (Kirst, 2002; Minh vd., 2010). Eritromisin ile klaritromisin ve roksitiromisin gibi diğer makrolidler arasındaki bir diğer önemli fark da eritromisinin pH duyarlılığıdır. Eritromisin asidik şartlar altında kararsızdır ve bir H₂O molekül kaybı ile inaktif bir anhidro yapıya dönüşmektedir (Gobel vd., 2004). Eritromisin birçok kentsel atık su arıtma tesisinde ortam işletme pH aralıklarında (6.5-8.0) hem aktif orjinal yapıyla hem de inaktif eritromisin-H₂O olarak bulunmaktadır. Minh vd., 2010).

Makrolid konsatrasyonlarında belirtilen bölgesel farklılıkların ise değişken reçetelendirme ve tüketim miktarlarının yansımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Miao vd., 2004; Gobel vd., 2005a). İsviçre atık su arıtma tesisleri atık sularında klaritromisin, eritromisin-H₂O ve roksitiromisine oranla daha sık saptanmıştır, bu da tüketim verileriyle anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Gobel vd., 2007). Bunun aksine, Kanada'da, eritromisin-H₂O daha fazla belirlenirken, bunu klaritromisin ve roksitiromisin izlemektedir (Miao vd., 2004).

Makrolid antibiyotikler genellikle klasik atık su arıtma tesislerinde atık sulardan tam olarak giderilemezler (McArdell vd., 2003). Eritromisin (eritromisin-H₂O da bunlara dahil) aktif çamur veya havalandırılmalı lagün uygulamasıyla gerçekleştirilen biyolojik arıtma proseslerinde %43 - %99 arasında giderilmiştir (Karthikeyan ve Meyer, 2006). Japonya'daki 3 farklı klasik atık su arıtma tesisinde klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid antibiyotiklerin ortalama giderim verimleri %50 olarak bildirilmiştir (Kobayashi vd., 2006). Hirsch vd., (1999) Almanya'daki incelenen tüm atık su arıtma tesisleri deşarjlarında 100 ng/L konsantrasyonlarına varan oranlarda makrolid bulunduğunu bildirmiştir. 24 saatlik kompozit numune örnekleri ile yapılan araştırmalar klasik aktif çamur arıtımında makrolidlerin %44 ile %80 arasında değişkenlik gösteren oranlarda giderildiğini göstermiştir (Clara vd., 2005; Gobel vd., 2007). Makrolidlerin gideriminde idrar ve dışkıdan atılan ve biyolojik arıtma esnasında giderilemeyen makrolid bileşiklerinin; ayrıştırılmayan metabolitlerin varlığından daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (Gobel vd., 2007). Makrolidlerin atıksu biyokütlesine emilimi temel olarak hidrofobik etkileşimlere bağlı olmaktadır (Gobel vd., 2005a). Lipofiklik

özelliğinin (LogD) pH 6-8 'de yüksek olmasının bu etkileşimi arttıracığı beklenmektedir. Makrolidler biyokütle kation değişim süreçleri vasıtasıyla da tutunabilmektedir, çünkü tipik atık su ortamlarında temel dimetilamin grubunun (pKa > 8.9) protonasyonu yoluyla birçok makrolid artı (+) yüklüdür ve aktif atık yüzeyleri çoğunlukla eksi (-) yüklüdür (Carberry ve Englande, 1983). Ancak, atık çamurun sorpsiyonu arıtmanın geneline göre küçük bir orana tekabül etmektedir (Gobel vd., 2005a). Farklı bir çalışmada da, klaritromisin ile karşılaştırıldığına azitromisinin biyokütleyle daha çok tutunduğu bildirilmiştir (Kobayashi vd., 2006).

Tetrasiklinler

Atık sularda en sık görülen antibiyotiklerden bir tanesidir (Kim vd., 2007). Tetrasiklinler ABD' deki ham atık su arıtma tesisi giriş sularında 0.1 - 0.6 µg/L konsantrasyonunda olduğu belirlenmiştir (Kim vd., 2005). Kanada'daki atık su arıtma tesisi giriş sularında tetrasiklin konsantrasyonu yaklaşık 1.0 µg/L olarak tespit edilmiştir (Miao vd., 2004; Boussu vd., 2007). Klasik ikinci kademe arıtım esnasında tetrasiklinin giderim verimi >%68 olarak tespit edilmiştir (Karthikeyan ve Meyer., 2006). ABD' de yapılan bir çalışmada

kloratetrasiklin ve doksisisiklin ikinci arıtım ve klorlama kademesinden sonra giderim verimleri sırasıyla %78 ve %67 olarak tespit edilmiştir (Yang vd., 2005).

Tetrasiklin gideriminin aktif çamur sürecinin HRT'sindeki değişikliklerden fazla etkilenmemektedir (Kim vd., 2005). Bununla birlikte, aynı çalışmada 10 günden 3 güne azaltılan SRT ile giderim veriminde önemli bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgilere göre biyokütlenin doğasındaki değişiklik, katı adsorpsiyonu vasıtasıyla etkili olmaktadır. Kontrollü adsorpsiyon testleri bazı tetrasiklinlerin biyokütle üzerine önemli ölçüde adsorpsiyon potansiyeli olduğunu ortaya çıkarmıştır (Kim vd., 2005). Buna rağmen oksitetrasiklin sulu çözeltilerde oldukça çözünürdür ve biyokütleyle adsorpsiyonu oldukça zayıftır (Rabolle ve Spliid, 2000). Düşük logD_{pH6-8} değerlerine rağmen, iyonik etkileşimler, metal kompleksmesi, hidrojen bağ oluşumu ya da polarizasyon gibi hidrofobik olmayan mekanizmalar tetrasiklinlerin katılara (çamur gibi) sorpsiyonunda önemli bir rol oynamaktadırlar (Tolls, 2001). pH ve sıcaklık değerlerinin tetrasiklinin hidrolize olma oranlarında etkisi olduğu belirtilmekte ve bu mekanizmanın özellikle sıcaklığın 35°C üzerinde olduğu tropik bölgelerdeki atık sularda bu kimyasalların bozunmasında katkı sağlamasının mümkün

olduğu görüşü savunulmaktadır (Loftin vd., 2008).

Florokinolonlar

Florokinolonlar, Avustralya, Kanada, Çin, İtalya, Meksika, İsveç ve ABD’de yapılan çalışmalarda atık su arıtma tesisleri atık sularında tespit edilmiştir (Miao vd., 2004; Costanzo vd., 2005; Zuccato vd., 2005; Brown vd., 2006; Karthikeyan ve Meyer, 2006; Lindberg vd., 2006;; Zorita vd., 2009;). Lindberg vd., (2005), İsveç’te 5 farklı atık su arıtma tesisinde bulunan 12 beşeri antibiyotiği incelerken, florokinolonları diğer tüm analitik miktar sınırlarını aşan antibiyotikler arasında en sık görüleni olarak bildirmiştir. Bu çalışmada, analiz edilen numunelerin %97’sinde norfloksasin ve siprofloksasin görülürken %50’sinde ofloksasin görülmüştür.

Fluorokinolonların kolay çözülebilir maddeler olmadığı bilinmektedir (Kummerer vd., 2000). Aktif çamur arıtımında giderim verimi norfloksasin ve siprofloksasin için sırasıyla yaklaşık %34 ve %44 iken; kum tutucu ve demirli koagülantların eklendiği çökeltim proseslerinde yaklaşık %55-%58’e ulaşmıştır (Lindberg vd., 2006). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada; kimyasal pıhtılaşma/çökeltmeyi müteakip aktif çamur arıtımı sonrasında giderim

oranlarını siprofloksasin için %90, ofloksasin için %56 ve norfloksasin için %70 olduğu bildirilmiştir (Zorita vd., 2009).

Birçok araştırmacı tarafından florokinolonların baskın giderim mekanizmasının biyodegradasyondan ziyade atıklara ve yumaklara tutunma (adsorpsiyon) olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür (Golet vd., 2003; Lindberg vd., 2006; Batt vd., 2007; Zorita vd., 2009). Golet vd., (2003) nin yapmış oldukları kütle denge çalışması, klasik bir atık su arıtma sürecinin florokinolonların atıklara adsorpsiyonuna bağlı olarak sulu fazdan %88-92 giderildiğini ortaya çıkarmıştır . Anaerobik çamur parçalamanın (yani biyolojik bozulmanın) metanojenik koşulları altında florokinolonlarda kayda değer bir giderim gözlemlenmemiştir ve giriş kütlesinin %75-83’ü parçalanmış atık çamurda kalmıştır. Lindberg vd., (2006), norfloksasin ve siprofloksasinin %70’ten fazlasının arıtma tesisinden geçtiğini ve atık çamurda kaldığını bildirmiştir. Bu bulgular göstermektedir ki atık çamur, florokinolonların ana deposudur ve bu depo antibiyotikleri muhtemelen biyokataların tarım arazisine uygulanması yoluyla çevreye salmaktadır (Cardoza vd., 2005; Belden vd., 2007;). Florokinolonların sorpsiyonu kısmen pH’a bağlıdır. Bununla

birlikte, bu bileşiklerin çamura sorpsiyonunda atık su arıtma tesislerinin işletildiği dar aralıktaki pH'larda (pH 6-8) büyük farklılıklar görülmez (Lindberg vd., 2006). Wang ve diğerleri (2016) aktif çamur sisteminde fluorokinolonların giderimini incelemiştir. Florokinolonların uzun yarı ömrü (> 4 gün) olduğunu ve yavaş biyolojik bozunum gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, biyolojik bozunumun artan sıcaklık ve aerobik koşullar altında arttığını da belirtmişlerdir.

Trimetoprimler

Atık su arıtma tesisinin birincil çamurunda trimetoprim konsantrasyonunun sülfametoksazol konsantrasyonunun 1/4'ü kadar olduğunu, bunun da tipik ilaç kullanım oranlarıyla tutarlı olduğunu belirtmiştir (Perez vd., 2005).

Halling-Sorensen vd., (2000) tarafından gerçekleştirilen biyolojik deneyler trimetoprimin aktif çamur sistemlerinde kesikli reaktörlerde kuvvetli bir şekilde kararlı kaldığını göstermiştir. Geleneksel biyolojik atık su arıtımı esnasında trimetoprimin giderilmesinde belirgin farklılıklar olduğu ancak genellikle tam bir giderimin olmadığı bildirilmiştir (Paxeus, 2004; Brown vd., 2006; Gros vd., 2006; Levine vd., 2006; Gobel vd., 2007). Biyokütleyle sorpsiyon, ihmal edilebilecek

düzeyde kalmıştır (Gobel vd., 2005a; Lindberg vd., 2005). Trimetoprimin birinci ve ikinci kademe arıtma esnasında düşük miktarda giderildiği belirtilmiştir (Gobel vd., 2005a; Perez vd., 2005). Bununla birlikte, ileri derece arıtım, daha sonraki biyolojik aktif ortam filtrasyonu ile sağlanmıştır (Gobel vd., 2005a). Bazı çalışmalarda, nitrifikasyon bakterilerinin trimetoprimi giderebileceği belirtilmiştir (Perez vd., 2005 ; Batt vd., 2006). Trimetopriminlerin biyolojik bozunumunda aerobik şartlar önemli bir rol oynamaktadır. Bununla uyumlu olarak, trimetoprimin giderim veriminin nitrifikasyonun var olduğu uzun SRT'li biyolojik arıtma tesislerinde arttığı görülmektedir (Batt vd., 2007).

Diğer antibiyotikler

Aminoglikozidler, kullanıldıktan sonra çoğunlukla metabolize olmazlar; dolayısıyla değişime uğramadan idrar yoluyla atılırlar (Marzo ve Dal Bo, 1998; Minh vd., 2010). Almanya'da bir hastanenin atık su analizinde aminoglikozid antibiyotik grubundan gentamisin konsantrasyonu 0.4-7.6 µg/L arasında tespit edilmiştir (Löffler ve Ternes, 2003). Aminoglikozidlerin atık sularda ve arıtma süreçlerinde varlığını ve akibetini kapsayan az sayıda bilgi mevcuttur. Ancak, bazı araştırmacılar

tarafından yüksek sorpsiyon özelliği nedeniyle aminoglikozid antibiyotiklerin atık çamura ve kolloidal organik maddelere adsorbe olduğu ve sulu fazdan filtreleme yoluyla giderildiği fikri ortaya atılmıştır (Löffler ve Ternes, 2003; Minh vd., 2010). Çeşitli çalışmalar monensin, salinomisin ve narasin gibi bazı iyonofor antibiyotiklerin hayvan çiftlikleri veya zirai arazilere yakın yüzey sularında 40 ng/L seviyelerinde var olduğunu tespit etmiştir (Cha vd., 2005; Kim ve Carlson, 2006). Watkinson vd., (2009) tarafından yapılan bir çalışma monensin ve salinomisinin atık sularda ortaya çıkma sıklığı ve konsantrasyonunun çevresel sulara göre çok daha az olduğunu göstermiştir. İyonofor antibiyotiklerin atık su arıtımı sürecindeki tutumları hakkında çok az bilgi mevcuttur, bunun nedeni de bu antibiyotiklerin, zirai arazilerden yüzeysel akışın veya sızmanın olmadığı bölgelerdeki atık sularda görölme ihtimalinin düşük olmasıdır (Minh vd., 2010). Donoho (1984) tarafından yapılan çalışma, monensinin gübre ve toprakta çözünebildiğini, aerobik koşullar altında birincil bozulmanın 33 günde gerçekteştiğini, ancak anaerobik şartlarda bu sürenin çok daha uzun olduğunu (10 haftadan sonra %60-70) göstermiştir. Atık su arıtma tesisi çıkış ve giriş suyundaki kloramfenikol konsantrasyonu sırasıyla 4 ila 452 ng /L ve 13 ila 69 ng /L arasında

değişmektedir (Hordern ve ark., 2009; Verlicchi ve ark., 2012). Bu antibiyotiğin hastane atık sularında varlığı 36 ng/L'yi geçmemektedir (Verlicchi ve ark., 2012).

Sonuç

Antibiyotikler her ne kadar tıbbi olarak beşeri ve hayvansal maksatlı kullanımlar için güvenli kabul edilse de, bu farmakolojik maddeler doğrudan ve/veya dolaylı olarak yüzey sularına ve yer altı sularına ulaşmaktadır. Ayrıca arıtma tesisi çıkış sularının alıcı su ortamına deşarj edilmeleri nedeniyle, bu maddelerin yüzeysel sularda mikrogram hatta nanogram seviyeleri dahi akuatik ekosisteme zarar vermektedir ve bu maddelerin potansiyel çevresel toksik riskleri ihmal edilemeyecek düzeydedir (sucul ortamda bazı bakteri ve mikroorganizmaların dirençli hale gelmesi, dirençli patojenlerin gelişmesi, uzun sürede bozulan türlerin tüm canlıların kullanma/içmesuyuna ulaşabilir olması).

Mevcut çevre risk değerlendirmelerine dayanarak yapılan çalışma sonuçları, antibiyotik giderimi konusunda dünyadaki birçok ülkede benzer şekilde olduğu gibi ülkemizde de mevcut atıksu arıtma tesislerinin yetersizliğini ve bu sistemlerin antibiyotik emisyonlarını azaltmak maksadıyla özel tasarlanmadığını açıkça

ortaya koymaktadır (Türkdoğan ve Yetilmezsoy, 2009).

Dolayısı ile arıtma proseslerinin kirlilik giderme verimi parametresi ile değerlendirilmesinden ziyade, arıtma sistemleri tasarımlarında çıkış sularının alıcı ortamlar için oluşturabileceği risklerin göz önünde tutulması büyük önem arz etmektedir. Evsel atıksuların arıtımında potansiyel risklerin azaltılması açısından ileri arıtma yöntemleri üzerinde kapsamlı çalışmaların yapılması ve uygulamaya konulması çevresel kaynakları koruma adına gereklidir.

Kaynaklar

Aksu, Z., Tunc, O., 2005. Application of biosorption for penicillin G removal: comparison with activated carbon, *Process Biochemistry*. 40 (2): 831-847.

Alygizakis, N.A., Gago-Ferrero, P., Borova, V.L., Pavlidou, A., Hatzianestis, I., Thomaidis, N.S., 2016. Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater. *Sci. Total Environ*. 541: 1097-1105.

Aminimanizani, A., Beringer, P., Jelliffe, R., 2001. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin. Pharmacokinet*. 40: 169-187.

Barna, J.C., Williams, D.H., 1984. The structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. *Annu. Rev. Microbiol*. 38: 339-357.

Batt, At, Snow, D.D., Aga, D.S., 2006. Occurrence of sulphonamide antimicrobials in private water wells in Washington County, Idaho, USA, *Chemosphere*. 64: 1963-1971.

Batt, A.L., Kim, S., Aga, D.S., 2007. Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations, *Chemosphere*. 68 (3): 428-435.

Belden, J.B., Maul, J.D., Lydy, M.J., 2007. Partitioning and photodegradation of ciprofloxacin in aqueous systems in the presence of organic matter, *Chemosphere*. 66 (8): 1390-1395.

Binda, E., Marinelli, F., Marcone, G., 2014. Old and new glycopeptide antibiotics: action and resistance. *Antibiotics* 3: 572-594.

Boix, C., Ibáñez, M., Sancho, J.V., et al., 2015. Fast determination of 40 drugs in water using large volume direct injection liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta* 131: 719-727.

Boleda, M.R., Galceran, M.T., Ventura, F., 2013. Validation and uncertainty estimation of a multiresidue method for pharmaceuticals in surface and treated waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 1286: 146-158.

Boussu, K., Kindts, C., Vandecasteele, C., Van der Bruggen, B., 2007. Surfactant fouling of nanofiltration membranes: measurements and mechanisms, *Chemphyschem* 8 (12): 1836-1845.

Brown, K.D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T.H., Mawhinney, D.B., 2006. Occurrence of antibiotics in hospital,

residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico, *Science of the Total Environment*. 366 (2-3): 772-783.

Cahill, J.D., Furlong, E.T., Burkhardt, M.R., Kolpin, D., Anderson, L.G., 2004. Determination of pharmaceutical compounds in surface-and ground-water samples by solidphase extraction and high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*. 1041 (1-2): 171-180.

Canay O. (1981) *Tıbbi Farmakoloji İlaç Tanımı İlaç Endeksi*, Gözlem Yayıncılık (Matbaacılık), İstanbul.

Carberry, J., Engle, A., 1983. *Sludge Characteristics and Behavior*. Martinus Nijhoff Publishers, Boston, The Hague, Dordrecht, Lancaster.

Cardoza, L.A., Knapp, C.W., Larive, C.K., Belden, J.B., Lydy, M.J., Graham, D.W., 2005. *choPollution*. 161 (1-4): 383-398.

Carvalho I.T., & Santos L., 2016. Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International* 94:736-757.

Cha, J.M., Yang, S., Carlson, K.H., 2005. Rapid analysis of trace levels of antibiotic polyether ionophores in surface water by solid-phase extraction and liquid chromatography with ion trap tandem mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A* 1065 (2): 187-198.

Cha, J.M., Yang, S., Carlson, K.H., 2006. Trace determination of beta-lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography

combined with electrospray tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*. 1115 (1-2): 46-57.

Chitescu, C.L., Kaklamanos, G., Nicolau, A.I., Stolker, A.A.M.L., 2015. High sensitive multiresidue analysis of pharmaceuticals and antifungals in surface water using UHPLC- Q-Exactive Orbitrap HRMS. Application to the Danube river basin on the Romanian territory. *Sci. Total Environ*. 532: 501-511.

Choi, K.J., Kim, S.G., Kim, C.W., Kim, S.H., 2007a. Determination of antibiotic compounds in water by on-line SPE-LC/MSD, *Chemosphere*. 66 (6): 977-984.

Choi, K.-J., Son, H.-J., Kim, S.-H., 2007b. Ionic treatment for removal of sulphonamide and tetracycline classes of antibiotic, *Sci. Total Environ*. 387: 247-256.

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 (19): 4797-4807.

Costanzo, S.D., Murby, J., Bates, J., 2005. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment, *Marine Pollution Bulletin*. 51 (1-4): 218-223.

Deshpande, A.D., Baheti, K.G., Chatterjee, N.R., 2004. Degradation of beta-lactam antibiotics, *Current Science*. 87 (12): 1684-1695.

Donoho, A.L., 1984. Biochemical studies of the fate of monensin in animals and in the environment, *Journal of Animal Science*. 58 (6): 153-1539.

Drewes, J.E., 2007. Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water

cycle. In: Petrovic, M., Barcelo, D. (Eds.), Wilson & Wilsons. Elsevier, Amsterdam, ss. 427-446.

Fitton, A., 1992. The quinolones: An overview of their pharmacology. Clin. Pharmacokinet. 22 (Suppl. 1): 1-11.

Glassmeyer, S.T., Shoemaker, J.A., 2005. Effects of chlorination on the persistence of pharmaceuticals in the environment, Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology. 74 (1): 24-31.

Gobel, A., McArdell, C.S., Suter, M.J.F., Giger, W., 2004. Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry, Analytical Chemistry. 76 (16): 4756-4764.

Gobel, A., Athomsen, A., McArdell, C.S., Joss, A., Giger, W., 2005a. Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment, Environmental Science Technology. 39 (11): 3981-3989.

Gobel, A., Thomsen, A., McArdell, C.S., Alder, A.C., Giger, W., Thei, N., Löffler, D., Ternes, T.A., 2005b. Extraction and determination of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in sewage sludge, Journal of Chromatography A. 1085 (2): 179-189.

Gobel, A., McArdell, C.S., Joss, A., Siegrist, H., Giger, W., 2007. Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies, Science of the Total Environment. 372 (2-3): 361-371.

Golet, E., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A.C., Giger, W., 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil,

Environmental Science Technology. 37 (15): 3243-3249.

Gros, M., Petrovic, M., Barcelo, D., 2006. Development of a multiresidue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) for screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters, Talanta. 70 (4): 678-690.

Halling-Sorensen, B., Lutzhoft, H.C.H., Andersen, H.R., Ingerslev, F., 2000. Environmental risk assessment of antibiotics: comparison of mecillinam, trimethoprim and ciprofloxacin, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 46 (Suppl. 1): 53-58.

Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., Kratz, K.-L., 1999. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment, The Science of the Total Environment. 225 (1-2): 109-118.

Hordern, B.K., Dinsdale, R.M., Guwy, A.J., 2009. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. Water Res. 43: 363-380.

Hou, J.P., Poole, J.W., 1971. Beta-lactam antibiotics and their physicochemical properties and biological activities in relation to structure, Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (4): 503-532.

Karthikeyan, K.G., Meyer, M.T., 2006. Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA, Science of the Total Environment. 361 (1-3): 196-207.

Khan, S.J., Ongerth, J.E., 2005. Occurrence and removal of pharmaceuticals at an Australian sewage treatment plant. Water 32 (4): 80-85.

- Khan, S.J., Roser, D.J., Davies, C.M., Peters, G.M., Stuetz, R.M., Tucker, R., Ashbolt, N.J., 2008. Chemical contaminants in feedlot wastes: concentrations, effects and attenuation. *Environment International* 34 (6): 839-859.
- Kim, S., Eichhorn, P., Jensen, J.N., Webber, A.S., Aga, D., 2005. Removal of antibiotics in wastewater: effect of hydraulic and solid retention times on the fate of tetracycline in the activated sludge process, *Environmental Science Technology*. 39 (15): 5816-5823.
- Kim, S.-C., Carlson, K., 2006. Occurrence of ionophore antibiotics in water and sediments of a mixed-landscape watershed, *Water Research*. 40 (13), 2549-2560
- Kim, S., Jensen, J.N., Aga, D.S., Weber, A.S., 2007. Tetracycline as Na selector for resistant bacteria in activated sludge, *Chemosphere*. 66 (9): 1643-1651.
- Kobayashi, H.A., 2002. In: Schonfeld, W., Kirst, H.A. (Eds.), *Macrolide Antibiotics*. Birkhauser Verlag, Basel, ss. 1-14.
- Kobayashi, Y., Yasojima, M., Komori, K., Suzuki, Y., Tanaka, H., 2006. Removal characteristics of human antibiotics during wastewater treatment in Japan, *Water Practice & Technology*. 1 (3): 1-9.
- 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.
- 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 (7): 701-710.
- Kummerer, K., 2009. Antibiotics in the aquatic environment — a review — Part I, *Chemosphere* 75: 417-434.
- Längin, A., Alexy, R., König, A., Kümmerer, K., 2009. Deactivation and transformation products in biodegradability testing of beta-lactams amoxicillin and piperacillin. *Chemosphere* 75: 347–354.
- Leung, H.W., Minh, T.B., Murphy, M.B., Lam, J.C., So, M.K., Martin, M., et al., 2012. Distribution, fate and risk assessment of antibiotics in sewage treatment plants in Hong Kong, South China. *Environ. Int.* 42: 1–9.
- Levine, A.D., Meyer, M.T., Kish, G., 2006. Evaluation of the persistence of micropollutants through pure-oxygen activated sludge nitrification and denitrification, *Water Environment Research*. 78 (11): 2276-2285.
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Zhang, Y., Chang, H., Jin, F., 2008. Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river, *Water Research*. 42 (1-2): 307-317.
- Lindberg, R.H., Wennberg, P., Johansson, M.I., Tysklind, M., Andersson, B.A.V., 2005. Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden, *Environmental Science & Technology*. 39 (10): 3421-3429.

- Lindberg, R., Olofsson, U., Rendahl, O., Tysklind, M., Andersson, B.A.V., 2006. Behavior of fluoroquinolones and trimethoprim during mechanical, chemical, and active sludge treatment of sewage water and digestion of sludge, *Environmental Science Technology*. 40 (3): 1042-1048.
- Loftin, K.A., Adams, C.D., Meyer, M.T., Surampalli, R., 2008. Effects of ionic strength, temperature, and pH on degradation of selected antibiotics, *Journal of Environmental Quality*. 37 (2): 378-386.
- 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.
- Löffler, D., Ternes, T.A., 2003. Analytical method for the determination of the aminoglycoside gentamicin in hospital wastewater via liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*. 1000 (1-2): 583-588.
- Marzo, A., Dal Bo, L., 1998. Chromatography as an analytical tool for selected antibiotic classes: a reappraisal addressed to pharmacokinetic applications, *Journal of Chromatography A*. 812 (1-2): 17-34.
- Masters, P.A., O'Bryan, T.A., Zurlo, J., Miller, D.Q., Joshi, N., 2003. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited, *Archives of Internal Medicine*. 163 (4): 402-410.
- McArdell, C.S., Molnar, E., Suter, M.J.F., Giger, W., 2003. Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed Switzerland, *Environmental Science Technology*. 37 (24): 5479-5486.
- Miao, X.S., Bishay, F., Chen, M., Metcalfe, C.D., 2004. Occurrence of antimicrobials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada, *Environmental Science Technology*. 38 (13): 3533-3541.
- Minh N.L., Khan S.J., Drewes J.E., Stuez R.M., 2010. Fate of antibiotics during municipal waste water recycling treatment processes, *Water Research*. 44: 4295-4323.
- Mitchell, S.M., Ullman, J.L., Teel, A.L., Watts, R.J., 2014. pH and temperature effects on the hydrolysis of three β -lactam antibiotics: ampicillin, cefalotin and cefoxitin. *Sci. Total Environ*. 466-467: 547–555.
- Morse, A., Jackson, A., 2004. Fate of amoxicillin in two water reclamation systems, *Water Air and Soil Pollution*. 157: 117-132.
- Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environ. Int*. 35: 803–814.
- Neu, H.C., 1992. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257 (5073): 1064-1073.
- Olsuf'eva, E.N., Preobrazhenskaya, M.N., 2006. Structure-activity relationships in a series of semisynthetic polycyclic glycopeptide antibiotics. *Russ. J. Bioorg. Chem*. 32, 303–322.
- Papageorgiou, M., Kosma, C., Lambropoulou, D., 2016. Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant

- in Central Greece. *Sci. Total Environ.* 543: 547–569.
- Paxeus, N., 2004. Removal of selected non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment, *Water Science and Technology.* 50 (5): 253-260.
- Peng, X., Wang, Z., Kuang, W., Tan, J., Li, K., 2006. A preliminary study on the occurrence and behavior of sulfonamides, ofloxacin and chloramphenicol antimicrobials in wastewaters of two sewage treatment plants in Guangzhou, China, *Science of the Total Environment.* 371 (1-3): 314-322.
- Perez, S., Eichhorn, P., Aga, D.S., 2005. Evaluating the biodegradability of sulfamethazine, sulfamethoxazole, sulfathiazole and trimethoprim at different stages of sewage treatment, *Environmental Toxicology and Chemistry.* 24 (6): 1361-1367.
- Prescott, J.F., 2013. Sulfonamides, diaminopyrimidines, and their combinations. In: Giguère, S., JF, P., PM, D. (Eds.), *Antimicrobial therapy in veterinary medicine*, fifth ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, pp. 279–294.
- Rabolle, M., Spliid, N.H., 2000. Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil, *Chemosphere.* 40 (7): 715-722.
- Redgrave, L.S., Sutton, S.B., Webber, M.A., Piddock, L.J.V., 2014. Fluoroquinolone resistance: Mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* 22: 438–445.
- Reynolds, P.E., 1989. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 8: 943–950.
- Rizzo, L., Manaia, C.M., Merlin, C., et al., 2013. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Res.* 47: 957–995.
- Roberts, P.H., Thomas, K.V., 2006. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment, *Science of the Total Environment.* 356 (1-3): 143-153.
- Ronquillo, M.G., Hernandez, J.C.A., 2017. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods. *Food Control* 72: 255–267.
- Quiang, Z., Adams, C., 2004. Potentiometric determination of acid dissociation constants (pK(a)) for human and veterinary antibiotics, *Water Research.* 38 (12): 2874-2890.
- Salisbury, C.D.C., 1995. In: Oka, H., Nakazawa, H., Harada, K.E., MacNeil, J.D. (Eds.), *Chemical Analysis for Antibiotics Used in Agriculture.* AOAC International, Toronto.
- Schlüsener, M.P., Bester, K., Spiteller, M., 2003. Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS, *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 375 (7): 942-947.
- Skold, O., 2001. Resistance to trimethoprim and sulfonamides, *Veterinary Research.* 32 (3-4): 261-273.
- Sponza, D.T., Demirden, P., 2007. Treatability of sulfamerazine in sequential upflow anaerobic sludge blanket reactor

(UASB)/ completely stirred tank reactor (CSTR) processes, *Separation and Purification Technology*. 56 (1): 108-117.

Tadkaew, N., Sivakumar, M., Khan, S.J., McDonald, J.A., Nghiem, L.D., 2010. Effect of mixed liquor pH on the removal of trace organic contaminants in a membrane bioreactor, *Bioresource Technology*. 101 (5): 1494-1500.

Ternes, T.A., Stüber, J., Herrmann, N., McDowell, D., Ried, A., Kampmann, M., Teiser, B., 2003. Ozonation: a tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater, *Water Res.* 37: 1976-1982.

Thompson, A., (2005), "The fate and removal of pharmaceuticals during sewage treatment", Ph.D. Thesis, School of Industrial and Manufacturing Science, Department of Water Sciences, Cranfield University, Cranfield, UK.

Tiwari B., Sellamuthu B., Ouarda Y., Drogui P., Tyagi R. D., Buelna G., 2017. Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology* 224:1-12.

Todar, K., 2002. In: Todar, K. (Ed.), *Todars Online Textbook of Bacteriology*.

Tolls, J., 2001. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: a review, *Environmental Science and Technology*. 35 (17): 3397-3406.

Tuc D.Q., Moreau-Guigon E., Pierre L., Fabrice A., Marie-Jeanne T., Martine B., Joelle E., Marc C., 2017. Fate of antibiotics from hospital and domestic sources in a sewage network. *Science of the Total Environment* 575: 758-766.

Turiel E., Bordin, G., Rodri'guez, A.R., 2003. Trace enrichment of (fluoro)quinolone antibiotics in surface waters by solid-phase extraction and their determination by liquid chromatographyultraviolet detection, *Journal of Chromatography A*. 1008 (2): 145-155.

Türkdoğan F.İ., Yetilmezsoy K., 2009. Appraisal of potential environmental risks associated with human antibiotic consumption in Turkey, *Journal of Hazardous Materials*. 166 (1): 297-308.

Välitalo P., Antonina Kruglova A., Mikola A., Riku Vahala R., Toxicological impacts of antibiotics on aquatic micro-organisms: Amini-review 2017. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* (in press).

Van Boeckel, T.P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B.T., Levin, S.A., et al., 2014. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* 14: 742-750.

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., et al., 2012. Hospital effluent: Investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci. Total Environ.* 430: 109-118.

Wang, L., Qiang, Z., Li, Y., Ben, W., 2016. An insight into the removal of fluoroquinolones in activated sludge process: sorption and biodegradation characteristics. *J. Environ. Sci.*, inpress.

Watkinson, A.J., Murby, E.J., Costanzo, S.D., 2007. Removal of antibiotics in

conventional and advanced wastewater treatment: implications for environmental discharge and wastewater recycling, *Water Research*. 41 (18): 4164-4176.

Watkinson, A.J., Murby, E.J., Kolpin, D.W., Costanzo, S.D., 2009. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water, *Science of the Total Environment*. 407 (8): 2711-2723.

Wise, R., 2002. Antimicrobial resistance: priorities for action. *J. Antimicrob. Chemother.* 49: 585–586.

Wolfson, J.S., Hooper, D.C., 1989. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin. Microbiol Rev.* 2: 378–424.

Yang, S., Cha, J., Carlson, K., 2005. Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandemmass spectrometry, *Journal of Chromatography A*. 1097 (1-2): 40-53.

Zorita, S., Martensson, L., Mathiasson, L., 2009. Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden, *Science of the Total Environment*. 407 (8): 2760-2770.

Zuccato, E., Castiglioni, S., Fanelli, R., 2005. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment, *Journal of Hazardous Materials*. 122 (3): 205-209.