

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SEFALOSPORİN FORMÜLASYON ATIKSULARININ
O₃ VE O₃/H₂O₂ PROSESLERİ İLE
ÖN ARITILABİLİRLİĞİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Y. Müh. Tolga TEZGEL**

Anabilim Dalı : ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ

Programı : ÇEVRE BİLİMLERİ VE MÜHENDİSLİĞİ

ŞUBAT 2006

**SEFALOSPORİN FORMÜLASYON ATIKSULARININ
O₃ VE O₃/H₂O₂ PROSESLERİ İLE
ÖN ARITILABİLİRLİĞİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Y. Müh. Tolga TEZGEL
501031718**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 19 Aralık 2005
Tezin Savunulduğu Tarih : 1 Şubat 2006**

**Tez Danışmanı : Prof.Dr. Fatoş Germirli BABUNA
Diğer Jüri Üyeleri Doç.Dr. İsmail TORÖZ (İ.T.Ü.)
Doç.Dr. Oya OKAY (İ.T.Ü.)**

ŞUBAT 2006

ÖNSÖZ

Öncelikle yüksek lisans tez çalışmam boyunca bana destek veren, beni yönlendiren değerli danışmanım Prof.Dr. Fatoş Germirli BABUNA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarım boyunca, fikirlerinden ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım; Doç.Dr. Gülen İSKENDER, Doç.Dr. İdil Arslan ALATON, Doç.Dr. Oya OKAY ve Araş.Gör. Burak KARACIK'a teşekkürü borç bilirim.

Tüm çalışmalarım boyunca desteği ve ilgisiyle her zaman yanımda olan çok değerli arkadaşım Aslı SEZER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tüm hayatım boyunca beni her konuda destekleyerek bugünlere gelmemi sağlayan annem Günay Suna TEZGEL'e, babam Hasan TEZGEL'e ve ablam Özlem TEZGEL'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Aralık, 2005

Tolga TEZGEL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Anlam ve Önemi	1
1.2. Çalışmanın Amaç ve Kapsamı	2
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ	4
2.1. İlaç Endüstrisi	4
2.1.1. İlaç Endüstrisinin Alt Kategorileri	4
2.1.1.1. Fermantasyon	5
2.1.1.2. Kimyasal sentez	6
2.1.1.3. Biyolojik ve doğal ekstraksiyon	7
2.1.1.4. Farmasötik araştırmalar	8
2.1.1.5. Formülasyon	8
2.2. Antibiyotikler	9
2.2.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması ve Özellikleri	10
2.2.1.1. Beta-Laktam antibiyotikler	10
2.2.1.2. Makrolid antibiyotikler	11
2.2.1.3. Linkozamidler	11
2.2.1.4. Tetrasiklinler	11
2.2.1.5. Amfenikoller	12
2.2.1.6. Aminoglikozidler	12
2.2.1.7. Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX)	12
2.2.1.8. Kinolon grubu antibiyotikler	12
2.2.1.9. Vankomisin	13
2.2.1.10. Anti-Anaerobik antibiyotikler	13
2.2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	13
2.2.2.1. Hücre duvarı sentezini bozanlar	14
2.2.2.2. Sitoplazmik membran geçirgenliğini arttıranlar	15
2.2.2.3. Protein sentezini bozanlar	16
2.2.2.4. Nükleik asit sentezini önleyenler	16
2.2.2.5. Antimetabolik aktiviteliler	16
2.2.3. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları	16
2.2.3.1. Doğal direnç	17
2.2.3.2. Kazanılmış direnç	17
2.3. Sefalosporinler	18
2.3.1. Etki Mekanizması	20
2.3.2. Direnç Mekanizmaları	23

2.4. İlaç ve Benzeri Maddelerin Doğaya Taşınimleri	24
2.5. Antibiyotiklerin Doğal Ortamdaki Varlık Ve Etkileri	25
2.6. İlaç Endüstrisi Atıksularına Uygulanan Arıtma Yöntemleri	27
2.6.1. İlaç Endüstrisi Atıksularına Uygulanan Biyolojik Arıtma Prosesleri	27
2.6.2. İlaç Endüstrisi Atıksularına Uygulanan Fizikokimyasal Ön Arıtım Prosesleri	28
2.7. İleri Oksidasyon Prosesleri	29
2.8. Ozon ile Kimyasal Oksidasyon	31
2.8.1. Ozonun Bozunması	31
2.8.1.1. Ozonun bozunmasında pH'ın etkisi	32
2.8.1.2. Ozonun bozunmasında H ₂ O ₂ etkisi	34
2.8.2. Ozonun Bozunma Mekanizmaları	35
2.8.2.1. Moleküler ozon oksidasyonu	35
2.8.2.2. Radikaller ile oksidasyon	36
2.9. İlaç Endüstrisi Atıksularına İleri Oksidasyon Proseslerinin Uygulanması	36
2.10. Atıksularda KOİ Fraksiyonları	38
3. MATERYAL ve ANALİTİK METODLAR	42
3.1. Materyal	42
3.1.1. Seftriakson Sodyum	42
3.1.2. Ozon Oksidasyon Düzenegi	44
3.1.3. Kullanılan Kimyasallar	44
3.2. Analitik Metotlar	44
3.2.1. BOİ ₅ Ölçümleri	44
3.2.2. KOİ Ölçümleri	44
3.2.3. Absorbans Ölçümleri	44
3.2.4. Aktif Çamur İnhibisyon Ölçümleri	45
3.2.5. Toksisite Ölçümleri	46
3.2.6. İnert KOİ Testi	47
4. DENEYSEL SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME	50
4.1. Ham Atıksu Üzerinde Yapılan Çalışmalar	50
4.1.1. İnert KOİ İçeriği	51
4.1.2. Aktif Çamur İnhibisyon Testi	52
4.1.3. Toksisite Ölçümleri	53
4.1.4. Ham Seftriakson Sodyum Atıksuyunun Ön Arıtıma Olan İhtiyacı	54
4.2. Ozonlama Prosesi	54
4.2.1. İnert KOİ İçeriği	57
4.2.2. Aktif Çamur İnhibisyon Testi	58
4.2.3. Toksisite Ölçümleri	60
4.3. Perozonlama Prosesi	61
4.3.1. İnert KOİ İçeriği	63
4.3.2. Aktif Çamur İnhibisyon Testi	64
4.3.3. Toksisite Ölçümleri	65
4.4. Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin Performanslarının Karşılaştırılması	66
4.4.1. Absorbans Ölçümleri	70
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	72

KAYNAKLAR

76

ÖZGEÇMİŞ

82

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Türkiye’de Formülasyonla Üretim Yapan Bir Tesisin Atıksu Karakterizasyonu.....	9
Tablo 2.2.	ABD’de Formülasyonla Üretim Yapan Bazı Tesislerin Atıksu Karakterizasyonu	9
Tablo 2.3.	Sefalosporinler’in Antibakteriyel Etkilerine Göre Sınıflandırılması.....	21
Tablo 2.4.	Sefalosporinlerin Jenerasyon ve Kullanım Şekillerine Göre Sınıflandırılması.....	22
Tablo 2.5.	Çeşitli Oksidanlara Ait Oksidasyon Potansiyelleri.....	30
Tablo 2.6.	pH Değerine Bağlı Olarak Ozonun Yarılanma Süresi.....	33
Tablo 3.1.	Seftriakson Sodyumun Karakteristik Özellikleri.....	43
Tablo 3.2.	Yapay Ortam Çözeltisi (100 kat derişik OECD yapay lağım suyu)	46
Tablo 3.3.	f/2 Besi Ortamı Konsantrasyonları.....	47
Tablo 3.4.	Tampon ve Nütrient Çözeltilerinin Bileşimi.....	48
Tablo 4.1.	Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyuna Uygulanan İnert KOİ Testi Sonuçları.....	51
Tablo 4.2.	Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyunun KOİ Fraksiyonları.....	51
Tablo 4.3.	Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyuna Ait Aktif Çamur İnhibisyon Testi Verileri (Havalandırma süresi = 30 dakika).....	52
Tablo 4.4.	Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Ozonlama Prosesinden Elde Edilen Veriler (Ozon dozu = 1500 mg/L-saat; pH ₀ = 11).....	55
Tablo 4.5.	Ozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Uygulanan İnert KOİ Testi Sonuçları.....	57
Tablo 4.6.	Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun KOİ Fraksiyonları.....	58
Tablo 4.7.	Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait Aktif Çamur İnhibisyon Testi Verileri (Havalandırma süresi = 30 dakika).....	59
Tablo 4.8.	Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun Çeşitli Seyreltmelerde (%) 4. ve 7. Günlerdeki Toksik Etkisi (%).....	60
Tablo 4.9.	Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait 4. ve 7. Günlerdeki EC ₂₀ ve EC ₅₀ Değerleri.....	61
Tablo 4.10.	Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Perozonlama Prosesinden Elde Edilen Veriler (Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat; [H ₂ O ₂] = 31,25mM; pH ₀ = 11).....	62
Tablo 4.11.	Perzonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Uygulanan İnert KOİ Testi Sonuçları	63
Tablo 4.12.	Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun KOİ Fraksiyonları	64

Tablo 4.13.	Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait Aktif Çamur İnhibisyon Testi Verileri (Havalandırma süresi = 30 dakika).....	65
Tablo 4.14.	Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun Çeşitli Seyreltmelerde (%) 4. ve 7. Günlerdeki Toksik Etkisi (%).....	66
Tablo 4.15.	Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait 4. ve 7. Günlerdeki EC ₂₀ ve EC ₅₀ Değerleri.....	66
Tablo 4.16.	Uygulanan Ön Arıtma Metotlarından Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması (Ozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, pH ₀ = 11; Perozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, [H ₂ O ₂] = 31,25mM, pH ₀ = 11)	67
Tablo 4.17.	Ham Atıksuyun ve Optimum Sürelerde Ön Arıtılmış Atıksuların KOİ Fraksiyonları Açısından Karşılaştırılması (Ozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, pH ₀ = 11; Perozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, [H ₂ O ₂] = 31,25mM, pH ₀ = 11).....	69
Tablo 4.18.	Ham Atıksuyun ve Optimum Sürelerde Ön Arıtılmış Atıksuların Aktif Çamur İnhibisyonu ve Toksisite Açısından Karşılaştırılması (Ozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, pH ₀ = 11; Perozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, [H ₂ O ₂] = 31,25mM, pH ₀ = 11).....	70

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Beta-Laktam Halkası.....	10
Şekil 2.2.	Gram Negatif Bakteri Hücre Duvarı.....	15
Şekil 2.3.	Gram Pozitif Bakteri Hücre Duvarı.....	15
Şekil 2.4.	Türkiye’de En Çok Kullanılan Antibiyotik Gruplarının Adet Olarak Yüzdesi.....	19
Şekil 2.5.	Sefalosporin Çekirdeği.....	19
Şekil 2.6.	İlaç ve Benzeri Maddeleri Çevre Ortamına Taşınımı.....	24
Şekil 2.7.	İlaç ve Benzeri Ürünlerin Organizmadaki Metabolik Reaksiyonları.....	25
Şekil 2.8.	Substratın (S) Ozon ve Bozunma Ürünleri ile Reaksiyonları.....	35
Şekil 2.9.	Atıksudaki KOİ Fraksiyonları.....	40
Şekil 2.10.	Çıkış Akımındaki KOİ Fraksiyonlarının Dağılımı.....	41
Şekil 3.1.	Seftriakson Sodyum’un Moleküler Yapısı.....	42
Şekil 4.1.	Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyuna Ait lnKOİ Değerlerine Karşılık Elde Edilen $\dot{I}_{OTH}$ (%) Grafiği.....	53
Şekil 4.2.	Ozonlama Prosesi Sonucu KOİ Konsantrasyonunun Reaksiyon Süresi ile Değişimi.....	56
Şekil 4.3.	Ozonlama Prosesinde Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozon Dozu Başına Giderilen KOİ Miktarı.....	57
Şekil 4.4.	Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait lnKOİ Değerlerine Karşılık Elde Edilen $\dot{I}_{OTH}$ (%) Grafiği.....	59
Şekil 4.5.	Perozonlama Prosesi Sonucu KOİ Konsantrasyonunun Reaksiyon Süresi ile Değişimi.....	62
Şekil 4.6.	Perozonlama Prosesinde Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozon Dozu Başına Giderilen KOİ Miktarı.....	63
Şekil 4.7.	Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait lnKOİ Değerlerine Karşılık Elde Edilen $\dot{I}_{OTH}$ (%) Grafiği.....	65
Şekil 4.8.	Değişik Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin KOİ Giderim Verimleri Üzerindeki Etkileri.....	67
Şekil 4.9.	Değişik Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin BOİ ₅ /KOİ Oranı Üzerindeki Etkisi.....	68
Şekil 4.10.	Değişik Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin Uygulanan Ozon Dozu Başına Giderilen KOİ Açısından Karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.11.	245 nm Dalgaboyunda Çeşitli Seftriakson Sodyum Konsantrasyonuna Sahip Numunelerin Absorbans Değerleri.....	71

SEFALOSPORİN FORMÜLASYON ATIKSULARININ O₃ VE O₃/H₂O₂ PROSESLERİ İLE ÖN ARITILABİLİRLİĞİ

ÖZET

Antibiyotik formülasyon atıksuları içerdikleri, biyolojik ayrışabilirliği düşük, aktif çamur sistemi mikroorganizmaları üzerinde inhibisyon etkisine sahip ve/veya toksik yapılı organik maddeler nedeniyle, bu endüstride çoğunlukla uygulanmakta olan biyolojik arıtma sistemlerine verilmeden önce bir ön kimyasal arıtma işlemine tabi tutulmaları gerekmektedir. Son yıllarda, ozonlama ve ileri oksidasyon prosesleri gibi kimyasal oksidasyon metodları bu tip atıksuların arıtılmasında önemli alternatifler olmakta ve bazı durumlarda tek arıtma seçeneğini oluşturabilmektedirler.

Bu çalışmada, biyolojik ayrışabilirliği düşük ve aktif çamur sistemleri mikroorganizmaları üzerinde inhibisyona neden olmasının yanında yaygın kullanımı nedeniyle seçilen Seftriakson sodyum içeren sentetik antibiyotik atıksuyunun (KOİ₀ = 400 mg/L, BOİ₅ = 4mg/L) pH = 11’de ozon ve perozon prosesleri ile ön arıtılabilirliği araştırılmıştır.

Çalışmanın ilk bölümünde Seftriakson sodyum ham atıksuyunun karakterizasyonu yapılmış, inert KOİ içeriği, aktif çamur sistemi mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkisi ve *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerindeki toksik etkileri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Seftriakson sodyum ham atıksuyunun %63 mertebesinde biyolojik olarak ayrışamayan KOİ fraksiyonu içerdiğini ortaya koymuş ve bu atıksuyun aktif çamur sistemi mikroorganizmaları üzerinde inhibisyona neden olurken, *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerinde toksisiteye neden olmadığı görülmüştür.

Daha sonra ozon ve perozon proseslerinin çeşitli reaksiyon sürelerinde, KOİ giderim verimleri, uygulanan ozon başına giderilen KOİ miktarları ve BOİ₅/KOİ oranındaki değişimler değerlendirilmiştir. Yapılan deneyler, 1500 mg/L ozon dozunda 1 saatlik reaksiyon sonucu; ozonlama prosesinde %71’lik, 31,25mM H₂O₂ kullanılan perozon prosesinde de %69’luk bir KOİ giderim veriminin elde edildiğini göstermiştir.

Bu proseslerin inert KOİ içeriği, aktif çamur sistemi mikroorganizmaları inhibisyonu ve deniz algisi toksitesi üzerindeki etkilerinin araştırılması için değişik reaksiyon süreleri; KOİ giderim verimi, uygulanan ozon dozu başına giderilen KOİ miktarı, BOİ₅/KOİ oranı ve ekonomik kriterler de göz önüne alınarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucu her iki proses için 20 dakikalık reaksiyon süresi seçilmiş ve elde edilen ön arıtılmış atıksu üzerinde amaçlanan çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

20 dakika ozonlama prosesi ile %38 KOİ giderimi sağlanırken, perozonlama prosesi ile %40 giderim sağlanmıştır.. İnert KOİ temel alındığında ise ön ozonlama prosesi ile %20’lik bir giderim söz konusu iken, ön perozonlama prosesinde giderim verimi %47 olarak tespit edilmiştir.

Ancak yapılan çalışmalar 20 dakika reaksiyon süresinde ön ozonlama ve ön perozonlama proseslerinin, aktif çamur sistemi mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkisi açısından iyileşmeler sağlamalarına rağmen, bu etkinin tamamen

ortadan kaldırılması yönünde etkili olamamışlardır. Ayrıca Seftriakson sodyum ham atıksuyu *Phaeodactylum tricornutum* deniz algi üzerindeki toksik etkisi daha az mertebelerde iken ön arıtılmış atıksuların toksik etkisi çok yüksek değerlere ulaşmıştır.

PRETREATABILITY OF CEPHALOSPORIN GROUP ANTIBIOTIC WASTEWATERS BY O₃ AND O₃/H₂O₂ PROCESSES

SUMMARY

Antibiotic formulation effluents, because of containing chemicals which has low biodegradability, inhibition effect on activated sludge microorganisms and/or toxic effect; a chemical pre-treatment method is required prior to discharge biological treatment systems that have wide usage in pharmaceutical industry. Chemical oxidation methods (ozonation and advanced oxidation processes) are important pre-treatment alternatives for these type wastewaters and in some case they may become only choice.

In the present work, pre-treatability synthetic antibiotic formulation effluent containing Ceftriaxone sodium (COD₀ = 400mg/L; BOD₅ = 4mg/L), selected as material due to its low biodegradability, inhibition effect on activated sludge microorganisms and its wide usage, via ozonation (O₃) and perozonation (O₃ + H₂O₂) was investigated at pH = 11.

In the first part of study, the characterization of raw Ceftriaxone sodium effluent was done, its non-biodegradable COD fraction, inhibition effect on activated sludge microorganisms and toxic effect on *Phaeodactylum tricornutum* (marine algae) was determined. The results demonstrated that raw Ceftriaxone sodium effluent has %63 non-biodegradable COD fraction; no toxic effect on *Phaeodactylum tricornutum* while has inhibition effect on activated sludge microorganisms (EC₅₀=239mgCOD/L).

Then variations COD removal efficiencies, COD removals per applied ozone dosage and BOD₅/COD ratios were evaluated for ozonation and perozonation processes at different reaction times. The results demonstrated that ozonation process (1500 mg O₃/L-saat; pH = 11) provided %71 COD removal and perozonation process (1500 mg O₃/L-saat; 31.25 mM H₂O₂; pH = 11) provided %69 COD removal at the end of one-hour reaction.

The different reaction times evaluated with their COD removal efficiencies, COD removals per applied ozone dosage and BOD₅/COD ratios and also economical criterions for investigation of effects of ozonation and perozonation processes on raw Ceftriaxone sodium effluent's, non-biodegradable COD fraction, inhibition effect on activated sludge microorganisms and toxic effect on *Phaeodactylum tricornutum*. 20 minutes reaction time was selected as optimum to carry out these experiments.

The results indicated that ozonation process provided %20 non-biodegradable COD removal at the end of 20 minutes while provided %48 total COD removal and perozonation process provided %47 non-biodegradable COD removal at the end of 20 minutes while provided %53 total COD removal.

However, ozonation and perozonation processes provided some improvements on inhibition effect on activated sludge microorganisms at the end of 20 minutes, but they could not provide completely removing of inhibition effect. In addition,

ozonation and perozonation processes caused an important increase for toxic effect on *Phaeodactylum tricornutum*.

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Anlam ve Önemi

Dünyada; ilaç ve benzeri ürünler, uzun zamanlar boyunca önemli miktarlarda kullanıldıkları halde, bu ürünlerin üretildiği ilaç endüstrisinin çevresel etkileri, son zamanlarda araştırmalara konu olmaya başlamışlardır. Analitik metotların gelişmesiyle beraber insan kaynaklı hormon ve antibiyotiklerin; atıksularda, yüzeysel sularda, yeraltı sularında ve toprakta sıkça tespit edilmesinden dolayı ilaç ve benzeri maddelerin kullanımının ve üretiminin çevresel kirlenme açısından önemi artmıştır.

Son yıllarda literatürde antibiyotik direnci üzerine yürütülen çalışmalar da ağırlık kazanmıştır. Alıcı ortamlara verilen arıtılmamış antibiyotik üretim atıksuları ve/veya insan/hayvan atıkları ile antibiyotik içeren atıklar, alıcı ortamlarda var olan mikroorganizmalarda bir alışkanlık yaratarak, bir süre sonra sözü edilen antibiyotiklerden etkilenmeyen mikroorganizmaların varlığı ile sonuçlanmaktadır. Bu ise önemli sağlık tehditlerinden birini oluşturmaktadır. Bu nedenle antibiyotiklerin giderimine yönelik çalışmalarda artış gözlemlenmektedir.

İlaç endüstrisinde, üretimden kaynaklanan atıksular; ham madde tipine, proses tipine ürün tipine ve tesis içi geri kazanım uygulamalarına göre miktar ve karakter bakımından değişiklik göstermektedir. Bu atıksular genellikle çözünmüş formda kirleticiler içermekte ve organik madde yükü bakımından yüksek değerlere ulaşabilmektedir. İlaç atıksularının içerdiği sözü edilen organik maddelerin çoğu biyolojik olarak ayrıştırılamayan formdadır. Biyolojik arıtma sistemlerde ayrıştırılamayan organik maddeler çıkış suyu vasıtasıyla alıcı ortamlarda kirlenmeye yol açabilirler ve canlılar üzerinde toksik etki gösterebilirler. Ayrıca biyolojik arıtma tesislerinde inhibisyon ve toksisiteye neden olarak bu sistemlerin verimli çalışmasını engelleyebilirler. Söz konusu sebeplerden dolayı çözünmüş formda, biyolojik olarak ayrıştırılamayan, biyolojik sistemlerde inhibisyon ve/veya toksisiteye neden olan organik maddeleri içeren bu atıksulara etkili bir ön arıtmanın uygulanması

gerekmektedir. Son yıllarda, ileri oksidasyon prosesleri bu tip kirleticileri içeren atıksuların arıtımında önemli bir alternatif oluşturmaktadır.

Öte yandan günümüzde giderek yaygınlaşan atıksu arıtma proseslerinden, ozon (O_3) ve perozon (O_3/H_2O_2) ile ileri oksidasyonun özellikle ilaç endüstrisi atıksularına uygulanması araştırılması gereken konular arasındadır. Bahsedilen ileri oksidasyon proseslerinin, gerek KOİ giderim verimi, gerek atıksuyun biyolojik arıtılabilirliği, gerekse toksisite ve aktif çamur inhibisyonu üzerindeki etkileri bir bütünlük sağlayacak şekilde araştırılmalıdır. Bu çerçevede yürütülecek bir çalışmadan elde edilecek sonuçlar (O_3) ve perozon (O_3/H_2O_2) proseslerinin pratikte uygulanabilirliği, alıcı ortamlar üzerindeki etkileri ve özellikle çok fazla sayıda çalışmanın yer almadığı biyolojik arıtılabilirliğin artırılması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca penisilin grubu antibiyotiklerden sonra en çok kullanılan antibiyotik grubu olmasına rağmen sefalosporin grubunun arıtılabilirlik çalışmalarına rastlanmaması çalışmanın önemini artırmaktadır.

1.2. Çalışmanın Amaç ve Kapsamı

Bu çalışmanın amacı, ilaç endüstrisinden kaynaklanan Sefalosporin grubu antibiyotiklerden Seftriakson sodyum formülasyon atıksularına ön arıtma olarak uygulanan ozonlama ve perozonlama işlemlerinin söz konusu atıksuyun; inert KOİ içeriği, aktif çamur inhibisyonu ve *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerindeki toksisite etkilerinin incelenmesidir. Çalışmada; bu tip atıksularda mevcut olan biyolojik ayrışabilirliği düşük, toksik ve/veya biyolojik sistemlerde mikroorganizma faaliyetlerini inhibe edici özelliklere sahip organik maddelerin daha kolay ayrışabilir forma dönüştürülmesi, inhibisyon etkilerinin azaltılması ve organik madde giderimi ve *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerindeki toksisite irdelenmiştir.

Bölüm 2’de, ilaç endüstrisi, ilaç endüstrisi alt kategorileri ve bu alt kategorilerin atık özellikleri, ilaç endüstrisinde üretilen antibiyotiklerin özellikleri, doğadaki taşınımları ve etkileri, ilaç endüstrisinde uygulanan konvansiyonel arıtma metotları ve ileri oksidasyon prosesleri hakkında kapsamlı bilgiler verilmiştir.

Bölüm 3’te, deneysel çalışmalarda kullanılan materyaller, analitik metotlar ve prosedürleri hakkında kapsamlı açıklamalar yapılmıştır.

Bölüm 4'te, değişik ilaç konsantrasyonlarda elde edilen sentetik atıksuyun KOİ konsantrasyonu değerleri verilmiş ve uygun bulunan KOİ konsantrasyonunda gerçekleştirilen, aktif çamur inhibisyon, akut toksisite ve biyolojik olarak ayrıştırılamayan (inert) KOİ konsantrasyonu ölçümlerinin sonuçları aktarılmış, uygulanan ozonlama ve perozonlama proseslerinin verimleri değişik reaksiyon sürelerinde KOİ giderim verimi bazında değerlendirilmiş, biyolojik arıtılabilirlik üzerindeki etkileri (BOI_5 ve BOI_5/KOI) yorumlanmış, her iki proses için seçilen reaksiyon sürelerinin sonucunda elde edilen ön arıtılmış atıksuların, aktif çamur inhibisyon, akut toksisite ve biyolojik olarak ayrıştırılamayan (inert) KOİ konsantrasyonu ham atıksuya ait değerlerle karşılaştırılmıştır.

Bölüm 5'te, çalışmadan elde edilen sonuçlar özetlenmiş ve öneriler sunulmuştur.

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1. İlaç Endüstrisi

İlaç endüstrisi, beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu ve besleyici olarak kullanılan kimyevi, bitkisel ve biyolojik maddelerin, en yüksek teknolojinin uygulandığı bilimsel standartlara göre basit veya birleşik farmasötik şekillere getirildiği ve seri halde üretildiği sanayi dalıdır.

İlaç endüstrisinin önemli özelliklerinden biri çok sayıda ve çeşitli hammaddenin, yine çok sayıda ve çeşitli proseslerle işlenmesine karşılık oldukça düşük miktarda ürünün oluşmasıdır. İlaç endüstrisi kirlenme açısından önem taşıyan endüstriyel faaliyetlerden biri olarak tanımlanmaktadır.

İlaç endüstrisinden oluşan atıksular, kullanılan ham maddeye, ürün tipine, üretim prosesine, tesis içi geri kazanım uygulamalarının mevcudiyetine bağlı olarak hem miktar hem de karakter bakımından önemli farklılıklar göstermektedir (EPA, 1991). Üretim sırasında kullanılan çok sayıda hammadde ve farklı prosesler sınıflandırmada çeşitliliği zorunlu kılmaktadır.

2.1.1. İlaç Endüstrisinin Alt Kategorileri

İlaç endüstrisi; hammadde, proses, ürün ve atıksu özellikleri ile bu atıksuların arıtılabilirlik faktörleri göz önüne alınarak beş farklı alt kategoriye ayrılmıştır. (EPA, 1991). Söz konusu alt kategoriler;

- Fermantasyon
- Kimyasal Sentez
- Biyolojik ve Doğal Ekstraksiyon
- Farmasötik Araştırmalar
- Formülasyon

olarak sıralanabilirler.

2.1.1.1. Fermantasyon

Fermantasyon genel olarak antibiyotiklerin ve steroidlerin üretiminde kullanılan temel işlemdir. Fermantasyon prosesi;

1. Kültür hazırlanması
2. Fermantasyon
3. Ürün geri kazanımı

olmak üzere 3 adımdan meydana gelir.

Fermantasyon yoluyla ilaç üretimi için kültür hazırlama, üretilecek antibiyotiğe göre belirli mikroorganizmaların uygun koşullarda çoğaltılması ile başlar. Yeterli gelişme sağlandığında kültür aşılama tankına geçilir. İçinde steril besi yeri bulunan aşılama tankında uygun sıcaklık ve hava koşulları altında, mikroorganizmaların daha fazla gelişmesi sağlanarak fermantasyon mayası elde edilir. Fermantasyon mayasının, içinde besi maddesi bulunan sterilize edilmiş fermantörlere geçirilmesi ile fermantasyon işlemi başlar. 12 saatten 1 haftaya kadar sürebilen fermantasyon işlemi sonunda fermantördeki besi yeri, geliştirilen mikroorganizma türlerine göre istenilen ürünleri içermektedir. Dolayısıyla sıvı besin yeri ürün geri kazanma fazına hazır duruma gelir.

Fermantasyon alt kategorisi atıksu kaynakları; kullanılmış fermantasyon besi yeri, tankların ve yerlerin yıkanması, ekstraksiyon işleminden çıkan kullanılmış solventler ve soğutma suları olarak sıralanabilir.

Kullanılmış besi yerlerinin kirlilik yükü besi maddeleri içeriğinden dolayı fazladır. Yıkama sularının kirlilik yükü, kirlenme besi yeri atıklarına göre oldukça düşüktür. BOİ₅ değerleri 500–1500 mg/L aralığındadır. Ayrıca soğutma sularının da kirlilik yükü düşük olmakta ve BOİ₅ değerleri 60–120 mg/L arasındadır.

Sonuç olarak fermantasyon prosesi atıksularının karakteristik özelliğinin yüksek BOİ₅, KOİ ve toplam askıda katı madde konsantrasyonları ve yüksek atıksu debileri olduğu söylenebilir.

2.1.1.2. Kimyasal Sentez

Günümüzde ilaç olarak kullanılan bileşiklerin çoğu genellikle kesikli proseslerde kimyasal sentez ile hazırlanmaktadır. Bu işlemde kullanılan temel ekipman klasik kesikli reaktörlerdir. Reaksiyon tankları ve yardımcı ekipmanlar bir tek ürünün üretimine ayrılmıştır. Bu üretim süreci birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişir. Her proses sonrası ekipmanlar, reaksiyon tankları tamamen temizlenerek başka bir ürün üretiminde kullanılır.

Kullanılan reaktörler paslanmaz çelik veya cam takviyeli plastikle kaplı karbon çeliğinden yapılır. Bu tip reaktörlerin hacimleri genellikle 20-110 L arasında olmakla beraber, daha büyük de olabilir. Soğutma veya buharla ısıtma amacıyla karbon çeliğinden dış ceketler oluşturulur. Çözeltiler bunlar içerisinde kaynatılabilir, soğutulabilir veya karıştırılabilir. Ayrıca bu reaktörlerde solvent ekstraksiyon, yavaş karıştırma ile kristalizasyon işlemleri de gerçekleştirilebilir.

Sentetik ilaç endüstrisi reaksiyon ve saflaştırma solventleri olarak çok sayıda öncelikli kirleticileri kullanmaktadır. Yaygın olarak kullanılan solventlerden benzen ve toluen kolayca kimyasal reaksiyona girmezler. Ksilen, sikloheksan, piridin gibi benzeri halkalı bileşikler üretimde kullanıldığında, istenmeyen yan reaksiyonlar açığa çıkabilir.

Solventlerin kimyasal sentezdeki işlevleri şu şekilde sıralanabilir:

- Gazları, katıları, viskozitesi yüksek reaksiyon maddelerini çözer ve birbirine yakınlaşmamasını sağlar.
- Reaksiyon halindeki moleküllere ısı taşır ya da uzaklaştırır.
- Molekülleri fiziksel olarak birbirinden ayırmak suretiyle, çok hızlı meydana geldiği zaman yüksek ısı açığa çıkarabilecek ya da istenmeyen reaksiyonlar meydana getirebilecek reaksiyonları yavaşlatır.
- Reaksiyon ısını kontrol altında tutar.

Bütün üretim tesisleri, kirlenmiş solventlerin yeniden kullanılmak üzere temizlendiği geri kazanma tesislerine sahiptir. Bu tesislerde genellikle distilasyon kolonları kullanılmakta olup bazen kirleticileri ayırmak üzere başka solventlerin de kullanıldığı olur. Kimyasal senteze dayalı ilaç endüstrilerinin atıklarının çoğunluğu

bu solventlerin geri kazanma tesislerinden kaynaklanır. Geri kazanılan solventlere doaygun haldeki kalıntılar bu tesislerden açığa çıkan sıvı atıkları meydana getirirler.

Kimyasal sentez işlemleri normal durumda BOİ₅ ve KOİ miktarları yüksek atıksular üretirler. Atıksu genellikle reaktörlerin doldurulduğu ve boşaltıldığı zamanlarda meydana gelir ve hammadde ile birlikte kullanılan solventleri de içerir. Sentetik kimyasal üretimi atıklarının arıtımı güçtür ve biyolojik arıtma sistemlerinde inhibisyon etkisi gösterebilirler.

Kimyasal sentez altkategorisinin atıksu kaynakları genel olarak aşağıda sıralanmıştır;

- Proses atıkları (Kullanılmış solventler, filtre atıkları)
- Tesis içi yıkama suları
- Pompa sızıntı suları
- Dökülmeler

2.1.1.3. Biyolojik ve Doğal Ekstraksiyon

Yatıştırıcılar, alerji ilaçları, insülin ve morfin gibi birçok maddenin üretiminde hammadde olarak, bitki kök ve yaprakları, hayvan dokuları ve parazit mantarlar kullanılmaktadır. Bu gruba kanın plazma ve diğer türevlerinin üretimini kapsayan bileşenlerin ayrılması işlemi de dahildir.

Ekstraksiyon prosesinde kullanılan hammaddeye karşılık elde edilen ürün miktarı çok azdır. Ürün/hammadde oranı binde bir civarında olabilir.

Başlıca atıksu kaynakları aşağıda verilmiştir;

- Atık kan plazma fonksiyonları, yumurtalar, reaksiyon sıvıları ve bitkiler,
- Ürünün temizlenmesi ve çözülmesinde kullanılan benzen, kloroform 1–2 dikloroetan gibi solventler, çöktürme işleminde kullanılan kurşun ve çinko katyonlar, sterilizasyonda kullanılan fenol,
- Kaçaklar ve döküntüler,
- Yer ve ekipman yıkama suları.

2.1.1.4. Farmasötik Araştırmalar

Yeni bir ilacın üretiminin yüksek maliyeti nedeniyle üretici firmalar daha yaygın rastlanan tipte hastalıkların tedavisi ile ilgilenirler. Bununla birlikte seyrek ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde gerekli ilaçlar farmasötik laboratuvarlarda üretilirler.

Farmasötik araştırmalar 3 alanda yapılır. Bunlar;

- Kimyasal araştırmalar
- Mikrobiyolojik araştırmalar
- Biyolojik araştırmalar

olarak sıralanabilir.

Farmasötik araştırma işlemlerinden kaynaklanan atıksular üretim tesislerine göre daha küçük hacimlerde dir. Ancak kalite, miktar ve deşarj zamanı açısından araştırma işlemlerinden gelen atıksular daha düzensizdir.

En önemli atıksu kaynakları tesis içi temizlikten oluşan yıkama suları, hayvan kafeslerini yıkama suları ve laboratuvar ölçekli üretimden çıkan sulardır. Hayvan atıkları, leşleri bulaşıcı hastalık tehlikesi yoksa gömülürler ya da yakılırlar.

Atıksular genellikle evsel atıksudaki BOİ ve KOİ konsantrasyonlarına benzer değerler almaktadır, pH değeri ise 6–8 arasında değişmektedir.

2.1.1.5. Formülasyon

Formülasyon prosesi kimyasal sentezle ilaçların etken maddeleri üretildikten sonra üretilen hammaddelere belirli oranlarda katkı maddeleri karıştı rılarak, kullanıcıların ihtiyacına göre uygun doza getirilmesi işlemidir. Formülasyon alt kategorisinde ilaçlar tablet, kapsül, likit veya merhem şekline getirilerek uygun formlara dönüştürülür.

Tabletler, ilaç aktif maddelerin karıştı rılıp, bağlayıcı ve dolgu maddelerinin eklenmesiyle tablet pres makinesinde hazırlanır. Şeker, nişasta gibi dolgu maddeleri aktif maddelerin uygun konsantrasyonda eriyebilmesi ve bağlayıcı tablet partiküllerinin bir arada olabilmesi için gereklidir.

Kapsüllerin yapımı sert jelatin kabukların üretimi ile başlar. Aktif bileşik ve dolgu maddesi, jelatin kapsüllerin içine boşaltılmadan karıştırılır. Daha sonra doldurulmuş kapsüller şişelenir ve paketlenir.

Sıvı haldeki ilaçlar enjeksiyon yada oral kullanım amacıyla hazırlanırlar. Enjeksiyon ile kullanılacak olan solüsyonlar ısı ile sterilize edildikten sonra steril şişelere doldurulurlar. Ağızdan alınacaklar ise sterilize edilmeden direkt olarak şişelenir.

Formülasyon tesisi atıksularının başlıca kaynakları; preparatların hazırlandığı makinelerin temizlenmesi, durulamalar ve dolum-boşaltım esnasında kaynaklanan dökülmelerdir. Formülasyon tesisi atıksuları düşük BOİ₅, KOİ ve TAKM içermelerine rağmen, içerdikleri refrakter yapılı kimyasallardan dolayı biyolojik olarak bozunurlukları düşüktür.

Bu alt kategoriden kaynaklanan atıksuların karakterizasyonuna ait örnekler Tablo 2.1. ve Tablo 2.2.'de sunulmuştur.

Tablo 2.1. Türkiye’de Formülasyonla Üretim Yapan Bir Tesisin Atıksu Karakterizasyonu (Şahin, 1984)

Parametre	Değer
pH	6–7
KOİ (mg/L)	220–1500
BOİ ₅ (mg/L)	143–1000
TAKM(mg/L)	120–400

Tablo 2.2. ABD’de Formülasyonla Üretim Yapan Bazı Tesislerin Atıksu Karakterizasyonu (EPA,1982)

Tesis No	BOİ ₅ (mg/L)	KOİ (mg/L)	TAKM (mg/L)
1	230	550	120
2	500	2100	1615
3	300	475	-
4	1000	1100	40
5	70	300	60

2.2. Antibiyotikler

Antibiyotikler, bakterilerin metabolizmasını bozarak hastalık yapma etkilerini yok eden ya da onları öldüren kimyasal maddelerdir. Çok değişik türdeki bakteriyi

etkileyen geniş spektrumlu antibiyotikler olduğu gibi, sınırlı sayıda bakteriyi etkileyen dar spektrumlu antibiyotikler de vardır. Antibiyotikler bakteriler üzerinde bakterisid ve bakteriyostatik etki olmak üzere iki tip etki gösterirler. Bakterisid etkililer bakteriyi öldürerek etkili olurlarken, bakteriyostatik etkili antibiyotikler ise bakterinin gelişmesini ve üremesini durdurarak etkili olurlar (Kayaalp, 1998).

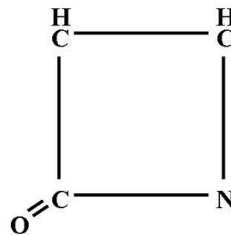
2.2.1. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması ve Özellikleri

Antibiyotikler kimyasal formülleri, etki tarzlarına ve spektrumları birbirine yakın olanları bir arada olmak üzere aşağıda sıralanan on grupta sınıflandırılırlar. Bunlar;

- Beta Laktam (β -laktam) Antibiyotikler
- Makrolid Antibiyotikler
- Linkozamidler
- Tetrasiklinler
- Amfenikoller
- Aminoglikozidler
- Trimetoprim - Sulfametoksazol (TMP-SMX)
- Kinolon Grubu Antibiyotikler
- Vankomisin
- Anti-Anaerobik Antibiyotikler

2.2.1.1. Beta-Laktam Antibiyotikler

Molekülünün antibakteriyel etkisinden sorumlu çekirdek kısmında Beta-laktam halkası içeren antibiyotiklere Beta-laktam (β -laktam) antibiyotikler adı verilir. β -laktam halkası biri azot, üçü karbon olan 4 üyeli doymuş bir halkadır (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Beta-Laktam Halkası (<http://www.life.umd.edu>)

β -laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösteren antibakteriyellerdir. β -laktam antibiyotikler; Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler ve Beta-laktamaz inhibitörleri (Klavamlar) olmak üzere 5 alt gruba ayrılmaktadır. Deneysel çalışmalarda atıksu kaynağı olarak Sefalosporin grubu antibiyotiklerden Seftriakson sodyum formülasyon atıksuyu kullanıldığından, Sefalosporinler ayrı bir başlık altında daha detaylı olarak incelenecektir.

2.2.1.2. Makrolid Antibiyotikler

Genellikle dar spektrumlu antibiyotikler olmalarına rağmen enfeksiyonlarda başarıyla kullanılabilmektedirler. Bakterilerin protein sentezini önleyerek bakteriyi öldürmeden, hastalık yapmasını durdururlar. En çok bilinen makrolid antibiyotikler; Eritromisin, Roksitromisin, Klaritromisin ve Azitromisin'dir.

2.2.1.3. Linkozamidler

Linkozamidler bakterilerin 50 S ribozomal alt birimlerine bağlanmak suretiyle protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etkinlik gösterirler. Dar spektrumludurlar. Esas olarak, gram (+) bakteri türlerinin çoğuna ve gram (-) anaerob patojen bakterilerin bazı türlerine karşı etkilidirler. Bu grupta Linkomisin ve Klindamisin bulunur. Linkomisin, doğal bir antibiyotiktir. Klindamisin ise, linkomisin molekülüne bir hidroksil grubu yerine bir klor atomunun bağlanması ile elde edilen yarı-sentetik bir antibiyotiktir. Yapılarındaki bu ufak değişikliğe rağmen farmakinetik ve farmakolojik özelliklerinde belirgin farklılığa neden olur.

Klindamisin bağırsaktan daha kolay emilmesi, antibakteriyel etkinliğinin daha güçlü olması ve daha az toksik olması nedeniyle Linkomisin'e üstünlük gösterir.

2.2.1.4. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler yapıcı birbirine çok benzeyen ve tetrasiklik bir bileşik olan Naftasenkarboksamid'den türeyen geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Tetrasiklinler bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriostatik etki oluştururlar. Tetrasiklinler oldukça fazla sayıda ve çeşitli gruplardan bakterilere ve ayrıca riketsiyalara, klamidyalara, spiroketlere, mikoplazmalara, leptospiralara ve bazı protozoolara karşı etkilidirler. Bu nedenle en geniş spektrumlu antibiyotiklerdir.

Başlıca Tetrasiklin türleri: Tetrasiklin ve Okshetrasiklin, Dimetilklortetrasiklin, Doksisiklin ve Minosiklin'dir.

2.2.1.5. Amfenikoller

Bu grupta Kloramfenikol ve Tiamfenikol bulunur. Kloramfenikol, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Gram (+) kok, aerob ve anaerob gram (+) basiller, gram (-) bakterilerin çoğuna karşı duyarlıdır. Enterobakter ailesine karşı etkinliği değişkendir. Kloramfenikol, bakteri ribozomlarının 50 S alt birimine bağlanarak peptidil transferaz enzimini bloke ederek protein sentezini geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe eder.

2.2.1.6. Aminoglikozidler

Bu grupta bulunan başlıca antibiyotikler: Streptomisin, Gentamisin, Tobramisin, Arnikasin, Paramomisin, Neomisin, Viomisin, Sisomisin ve Netilmisin'dir. Aminoglikozidler, Penisilinler ve Sefalosporinler ile kimyasal olarak birleşip birbirlerini inaktive ederler. Etki mekanizmaları, spektrumları ve toksik etkileri birbirlerine benzer. Aminoglikozidler bakteri ribozomlarının 30 S alt birimine bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler ve m-RNA (Messenger Ribonükleik Asit)'in taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına neden olurlar. Dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Gram (-) aerobik basiller üzerine diğer antibiyotiklerden daha fazla etki göstermesi, hızlı bakterisid etki yapması, nispeten ucuz ilaçlar olması başlıca üstünlükleridir.

2.2.1.7. Trimetoprim - Sülfametoksazol (TMP-SMX)

Ko-trimoksazol olarak da bilinir. Her iki ilaç tek başlarına kullanıldığında görülmeyebilecek olan sinerjistik bakterisid etkiye yol açarak birçok gram (+) ve gram (-) bakterileri etkilerler. TMP-SMX geniş spektrumludur. Genel bir kural olarak, TMP-SMX'un içindeki iki antibakteriyel ilacın maksimum sinerjistik etkinliği, her iki ilaca da duyarlı olan bakteri türleri üzerinde meydana gelir.

2.2.1.8. Kinolon Grubu Antibiyotikler

Tamamen sentetik olan bu grubun ilk üyesi Nalidiksik Asittir. Bu grupta ayrıca; Siprofloksasin, Ofloksasin, Norfloksasin, Pefloksasin, Fleroksasin, Enoksasin ve Levofloksasin bulunur. Kinolonlar, DNA-giraz (Deoksiribo nükleik asit-giraz)

enzimini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler. Kinolonların etkisine maruz kalan bakteriler bölünemezler, anormal şekilde uzayıp ölürlür. Daha fazla gram (-) bakteriler olmak üzere gram (+) bakterilere karşı da etkilidirler.

2.2.1.9. Vankomisin

Yapıca diğer antibiyotiklerin hiçbirine benzemez. Bakteride peptidoglikan zincirinin devamını kırar, sitoplazmik membran yapısını bozar, RNA sentezini durdurarak hücre duvarı sentezini inhibe ederler. Antibakteriyel spektrumu dardır. Esas olarak gram (+) kokları ve Klostridyum'ları etkilerler.

2.2.1.10 Anti-Anaerobik Antibiyotikler

Penisilin G, antipsödomonal Penisilinler, Sefoksitin, İmipenem, β -laktam + β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları, Klindamisin ve Kloramfenikol, anti-anaerobik etkinlikleri bulunan antibiyotiklerdir. Ayrıca, 5-nitroimidazol'lerin de anti-anaerobik etkinlikleri vardır. Bunlar; Metronidazol, Tinidazol ve Ornidazol'dür. Bu üç ilaç farmakokinetik ve farmakolojik nitelikleri bakımından birbirlerine çok benzerler ve bakterisid etki gösterirler.

2.2.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotiklerin bakteriyostatik olarak adlandırılan türleri bakterileri öldürmez yalnızca çoğalmalarını engeller. Bu tür bir antibiyotiğin kullanımına ara verildiğinde mikroorganizmalar yeniden çoğalmaya başlar. Bakterisid antibiyotikler ise mikroorganizmaları öldürerek daha kesin ve etkili bir tedaviye olanak verir. Antibiyotiklerin etkili olabilmeleri için, bakteri hücresi içine girerek metabolize veya inaktive olmadan bakterinin belli bir fonksiyonunu inhibe etmeleri gerekmektedir. Antibiyotikler bu etkilerini belirli bir hedefi etkileyerek gösterirler. Antibiyotiklerin hedefi olan bu yapılar, bakteri hücre duvarı, hücre membranı, bakteriyel protein sentezi, biyokimyasal ve metabolik yollar, replikasyon ve diğer fonksiyonlardır. Farklı antibiyotikler bakterileri farklı yollarla yok ederler veya mekanizmalarını etkilerler (Akalin, 1994). Antibiyotikler başlıca etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılırlar (Meyer ve diğ., 1998).

- Hücre Duvarı Sentezini Bozanlar
- Sitoplazmik Membran Geçirgenliğini Artıranlar

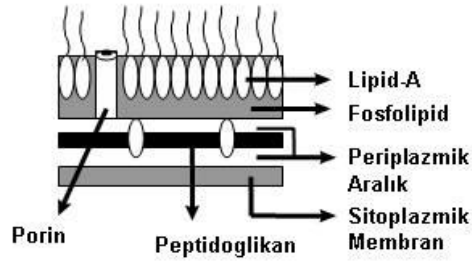
- Ribozamlarda Protein Sentezini Bozanlar
- Nükleik Asid (Deoksiribo Nükleik Asit-DNA) Sentezini Önleyenler
- Antimetabolik Aktiviteliler

2.2.2.1. Hücre Duvarı Sentezini Bozanlar

İnsan hücrelerinde hücre duvarı bulunmadığı için insan hücrelerinin yapısını bozamazlar. Penisilin Bağlayan Proteinler'e (PBP) bağlanarak veya PBP'lere bağlanmaksızın direkt olarak hücre duvarı sentezini bozarak etkili olabilirler (Vankomisin, Teikoplanin).

Bakteriler gerçek bir çekirdeği bulunmayan (prokaryot) mikroorganizmalardır. Dış ortamdan ve dolayısı ile antimikrobiyallerden korunmalarında çok önemli bir yapı, hücre duvarıdır. Hücre duvarı, mikoplazmalar ve L formundaki bakteriler hariç tüm bakterilerde bulunur. Bakteriye iç basıncına karşı korur, şeklini verir. Dış ortamdaki maddelerin girişine elveren ve seçiciliği bulunmayan 1-2 nm çaplı porlar içerir, yani geçirgenlik seçici değildir. Antimikrobiyallerin buradan geçebilmesinde duvarın yapısı (lipidli/lipidsiz) ve ilacın moleküler büyüklüğü etkilidir, örneğin hücre duvarı lipidden zengin olan gram (-) bakteriler Vankomisin gibi lipide nüfuz edemeyen antibiyotiklerin geçişine izin vermez. Küçük bir moleköl olan İmipenem ise gram (-) bakterilerin hücre dışı membran por proteinlerinden (porin) kolaylıkla hücre içine nüfuz ettiği için geniş bir gram (-) spektrumuna sahiptir.

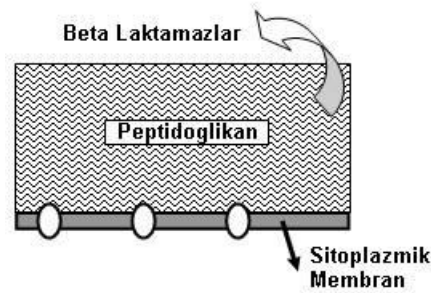
Hücre duvarı bulunan tüm bakterilerde sağlamlık ve direnci sağlayan en önemli hücre duvarı tabakası peptidoglikan katmanıdır. Gram (-) bakterilerin hücre duvarının (Şekil 2.2.) %5-10'unu peptidoglikan oluşturur. Hücre duvarının en dışında fosfolipid ve lipopolisakkarid tabaka bulunur. Bu nedenle bölgede yoğun bir lipid hakimiyeti vardır. 700 daltondan küçük hidrofilik moleküllerin, dolayısı ile antimikrobiyallerin geçişine izin veren por proteinleri de buradadır; bazı büyük moleküllü antimikrobiyallerin hücre içine geçişini önler (*P. aeruginosa* direnci).



Şekil 2.2. Gram Negatif Bakteri Hücre Duvarı

Gram (-) bakterilere özgü periplazmik aralık; bakteri metabolizmasında görevli olan proteaz, fosfataz, lipaz, karbonhidrat parçalayıcı ve nükleaz gibi enzimleri, hyalüronidaz ve kollajenaz gibi önemli virülans faktörlerini, β -laktamaz gibi direnç enzimlerini içerir. Periplazmik aralıkta bulunan β -laktamazlar, enzimlerini hücre dışına salan gram (+) bakterilere göre oldukça iyi korunmaktadır. Örneğin, yüksek dozda verilse de β -laktamlı antimikrobiyaller, hücre duvarınca gizlenmiş ve konsantre halde bulunan β -laktamazları tüketememekte ve aynı lokalizasyonda yer alan PBP'lere bağlanamadığından hücre duvarı sentezini bozamamaktadırlar.

Gram (+) bakterilerde hücre duvarının (Şekil 2.3.) kuru ağırlığının %50'sini (%40–80) peptidoglikan tabaka oluşturur. *M.tuberculosis*, *C.diphtheriae* ve *N.asteroides* hariç bu tabakada yağ asitleri bulunmaz. Gram (+) bakterilerin ürettiği β -laktamaz enzimleri hücre dışına salınır. Bu nedenle, dış ortamda seyreltilebilmekte ve β -laktamlı antimikrobiyaller tarafından bir miktarı tüketilebildiği için güvenilir bir korunma sağlayamamaktadır.



Şekil 2.3. Gram Pozitif Bakteri Hücre Duvarı

2.2.2.2. Sitoplazmik Membran Geçirgenliğini Arttıranlar

Sitoplazmik membrana etkili antimikrobiyaller; membran yapısında bulunan maddeleri parçalayarak, sterollere bağlanıp geçirgenliği bozarak veya sterol sentezini engelleyerek etki gösterirler. Sitoplazmik membran geçirgenliğini arttıran başlıca antibiyotikler; Polimiksin, Nistatin, Amfoterisin B ve Ketokonazol'dür. İnsan

hücresinin sitoplazmik membranı, bakteriler ve mantarlar gibi diğer sellüler yapıların sitoplazmik membranlarına oldukça benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, sitoplazmik membran geçirgenliğini artırarak etkili olan antimikrobiyaller, sistemik olarak kullanıldığında, insan hücreleri üzerinde de toksik etkilerde bulunabilirler.

2.2.2.3. Protein Sentezini Bozanlar

Bu tip etki gösteren kemoterapötikler çoğunlukla geniş spektrumludur ve bakteriyostatik etki gösterirler. Protein sentezini engelleyen başlıca antibiyotikler; Kloramfenikol, Tetrasiklin, Aminoglikozid, Eritromisin ve Linkomisin'dir. Etkilerini m-RNA'yı bozarak yaparlar. Tetrasiklinler, t-RNA (Taşıyıcı Ribonükleik Asit)'in ribozomlara bağlanmasını engellerler. İnsan (60S+40S) ve bakteri ribozomları (50S+30S) yapısal farklılık gösterdiği için, ribozoma bağlanarak etki gösteren antimikrobiyaller insan ribozomlarına ve protein sentezine zarar veremezler.

2.2.2.4. Nükleik Asit Sentezini Önleyenler

İnsan DNA/RNA sentezinde kullanılan topoizomeraazlar ile mikroorganizma nükleik asit sentezlerinde kullanılan enzimler farklı olduğu için insan hücrelerine bu yönde toksik etkileri bulunmaz.

- Transkripsiyonu önleyenler (DNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu): Rifampisin.
- Süpersarmal oluşumunu önleyenler (DNA girase inhibitörleri): Kinolonlar.

2.2.2.5. Antimetabolik Aktiviteliler

Bu gruptakiler daha çok bakteriyostatiktirler. Sülfonamidler, Sülfonlar, Para-Amino Silisilik Asit (PAS), Etambutol, İzoniazid gibi ilaçlar bu tip etki gösterirler. Sülfonamidler, Sülfonlar, PAS ve Para-Amino Benzoik Asit (PABA)'in fonksiyonunu durdururlar.

2.2.3. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

Antibiyotiklerin son 50 yıl içerisindeki yoğun kullanımı çoğu zararlı bakteri için genetik seleksiyona neden olmuştur. Yükselen antibiyotik üretimi ve kullanımına bağlı olarak mikroorganizma gen havuzu belirgin bir değişime uğramıştır. Uzun zamana yayılı ve tersinir olmayan bu etki sonucunda bazı bakteri ve mikroorganizma türleri bakterisit etkiye karşı savunma mekanizması, yani direnç geliştirmiştir.

Direnç; bakterilerin bir antibiyotiğe karşı duyarlılıklarının azalması veya ortadan kalkmasıdır. Bu duruma sık ve kontrolsüz antibiyotik kullanılması ve bakterilerin kendi yapılarını değiştirmesi neden olabilir. Antibiyotik direnci doğal direnç ve kazanılmış direnç olmak üzere iki tipte sınıflandırılabilir.

(<http://www.infeksiyon.org/Detail.asp?ctg=10&Article=188>, Yüce, A., 2001)

2.2.3.1 Doğal Direnç

Temelinde mikroorganizmaların metabolik olarak inaktif fazda bulunması veya ilacın etki mekanizmasına uygun hedef yapıların bulunmaması vardır.

2.2.3.2. Kazanılmış Direnç

Mutasyona Bağlı Kazanılmış Direnç: Bu şekilde dirence yol açan mutasyon olayı bakterinin kemoterapötik ilaç ile temasına bağlı değildir (ilacın nadiren mutajenik özelliği olması hali hariç) ve arada bir neden sonuç ilişkisi bulunmaz. Mutasyon bakteride genellikle kendiliğinden olarak oluşmaktadır, ilaçla temasta olan ve olmayan iki bakteri popülasyonunda mutasyon sıklığının genellikle aynı olduğunu gösteren gözlemler vardır. Kromozomal mutasyonla oluşan kazanılmış direnç bir aşamada veya çok aşamada oluşabilir.

Bir Aşamalı Mutasyon: Antibakteriyel ilaçla bir veya birkaç temastan sonra birden ve ileri derecede bir direnç oluşur. Rifampin'e karşı *E. coli* ve *S.aureus*'ta bu tipte bir direnç oluşur. Enterobacter türleri, Serratia türleri, indol pozitif Proteus türleri, *Pseudomonas aeroginosa* ve az sayıdaki diğer bazı bakterilerde Sefalosporinler'e karşı tek basamaklı mutasyonla direnç gelişebilir. Mutasyon bu bakterilerin Sefalosporinler'i yıkan β -laktamaz salgılamasında artışa yol açar.

Çok Aşamalı Mutasyon: Direnç yavaş olarak, derecesi gittikçe artan bir biçimde oluşur. Buna penisilin tipi direnç de denir. Bu tipteki direncin gelişmesi için DNA molekülünde farklı yerlerdeki genlerde birbirini izleyen bir dizi mutasyon olayının meydana gelmesi gerekmektedir. Penisilinler'e ve Tetrasiklinler'e karşı bu tip direnç oluşabilir.

Direnç Geninin Alınmasına Bağlı Kazanılmış Direnç (Plazmid veya Transpozon Aracılı): Plazmidler, ekstrakromozomal genetik elemanlardır. Sirküler yapıda çift zincirli DNA molekülüdür. Plazmidlerin molekül ağırlığı 1–200 milyon dalton arasında değişir. Geçimlilik durumu uygunsuz bir hücrede birden fazla tipte plazmid

bulunabilir. Direnç genleri taşıyan plazmidlere direnç plazmidleri (R plazmidleri) adı verilir. Transpozonlar, direncin taşınmasında rol oynayan diğer bir özel DNA parçasıdır. Hem kromozomal DNA üzerine, hem de plazmidler üzerine rekombine olabilen daha ufak ve hareketli DNA parçacıklarıdır. Plazmidlerin başka hücreden veya ortamdaki hücreye transferinde rol oynayan mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır.

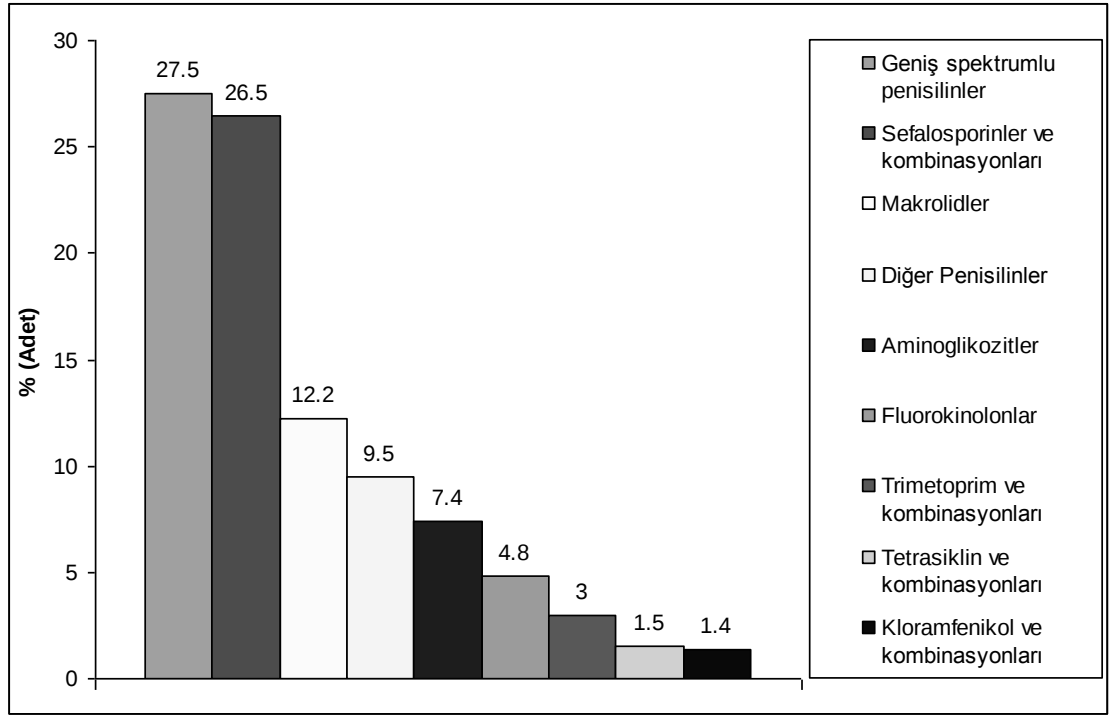
Transdüksiyon: Bakteriyofajlar (bakteri virüsleri) direnç plazmidinin taşıyıcılığını yapar. Bakteri içine giren bakteriyofaj onun R plazmidini, kendisinin viral protein kılıfı içine alır ve bölünerek plazmidin kopyasını içeren çok sayıda yavru bakteriyofaj oluşturur. Sonuçta bakteri hücresi patlar ve ortama R plazmidi içeren yüzlerce yeni bakteriyofaj saçılır. Bunlar da aynı veya farklı türden diğer bakterileri dirençli duruma getirirler.

Konjugasyon: Dirençli bakteri, duyarlı bakteriyle sitoplazma köprüsü oluşturur ve R plazmidlerinden biri duyarlı hücreye geçer ve onu da dirençli yapar.

Transformasyon: Bakterinin lizisi sonucu ortama dökülmüş R plazmidleri veya DNA kırıntıları duyarlı bakteri tarafından alınır ve bakteri dirençli duruma geçer.

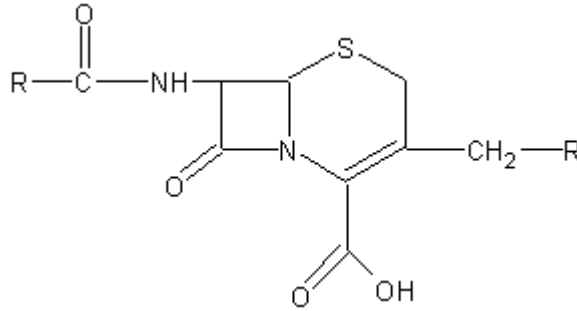
2.3. Sefalosporinler

Sefalosporinler 1940’larda keşiflerinden sonra yaygın olarak kullanılan β -laktam grubundan antibiyotiklerdir. Ülkemizde de geniş kullanımı bulunan Sefalosporinler tüm antibiyotikler içinde geniş spektrumlu penisilinlerden sonra en çok kullanılan antibiyotik grubudur (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Türkiye’de En Çok Kullanılan Antibiyotik Gruplarının Adet Olarak Yüzdesi (Information Medical Statistics (IMS) Health, Türkiye, 2002)

Tüm Sefalosporinler 7-amino sefalosporinik asit çekirdeğinden (Şekil 2.5.) türetilmişlerdir. Yapılan yan zincir ilaveleri ile antibakteriyel aktivite ve farmakokinetiklerinde değişimler elde edilmiştir. Sefalosporinler için çeşitli sınıflandırmalar yapılmış ancak bunlardan en yaygın olanı gram negatif basiller karşısındaki etki spektrumlarına göre kuşak sınıflandırmasıdır (Tablo 2.2. ve 2.3.).



Şekil 2.5. Sefalosporin Çekirdeği (<http://en.wikipedia.org/wiki/Cephalosporin>)

Birinci kuşak Sefalosporinler’in spektrumu dardır ve gram pozitif koklara etkileri belirgindir. Enterokoklar ve metisiline dirençli stafilokoklar hariç gram pozitif kokların çoğuna etkilidirler. Ayrıca *E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi bazı gram negatif basillere de etkilidirler.

İkinci kuşak Sefalosporinler’in gram pozitif koklara etkileri değişmekle birlikte gram negatiflere etkileri artmıştır. Özellikle *Haemophilus influenzae*’ya karşı etkilidirler.

İkinci kuşak içinde yer alan sefamisinler anaeroblara karşı en etkili Sefalosporinler'dir.

Üçüncü kuşakta yer alan Sefalosporinler gram negatif bakterilere çok etkili iken stafilokoklara etkileri azdır.

Dördüncü kuşak Sefalosporinler *Pseudomonas aeruginosa* dahil gram negatif bakterilere ve gram pozitif koklara etkilidir.

2.3.1. Etki Mekanizması

Sefalosporinler diğer tüm β -laktam antibiyotikler gibi bakteri hücre duvarı sentezini bozarak etki göstermektedir. Tüm β -laktam antibiyotiklerin hedefi hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresinde rol alan penisilin bağlayan proteinleri (PBP) inhibe etmektir. Gram negatif basillerde içi su dolu porinleri geçerek gram pozitif bakterilerde ise direkt olarak bu hedefe bağlanırlar. Transpeptidasyon aşamasının gerçekleşmemesi sonucu bakteri duvarı tam olarak sentezlenemez ve iç basınçtan dolayı bakteri lize olur. Sefalosporinler bakterisidal ajanlardır.

Tablo 2.3. Sefalosporinler'in Antibakteriyel Etkilerine Göre Sınıflandırılması

1. Anti-Stafilokoksik Sefalosporinler Sefazolin Sefalotin
2. Anti-Haemophilus Sefalosporinler Sefuroksim Sefaklor Sefprozil Lorakarbef
3. Anti-Pseudomonal Sefalosporinler Seftazidim Sefoperazon Sefepim Sefpirom
4. Anti-Enterobacteriaceae Sefalosporinler Sefotaksim Seftriakson Seftizoksim Sefoperazon Sefepim Sefpirom
5. Anti-Anaerob Sefalosporinler Sefoksitin Sefpotetan

Tablo 2.4. Sefalosporinler'in Jenerasyon ve Kullanım Şekillerine Göre Sınıflandırılması

Parenteral Sefalosporinler	1. Kuşak Sefalotin Sefazolin Sefapirin Sefradin
	2. Kuşak Sefamandol Sefonisid Sefuroksim Sefoksitin Sefotetan Sefmetazol
	3. Kuşak Sefoperazon Seftizidim Sefotaksim Seftizoksım Seftriakson
	4. Kuşak Sefpirom Sefepim
Oral Sefalosporinler	1. Kuşak Sefaleksın Sefadroksil Sefradin
	2. Kuşak Sefaklor Sefuroksim aksetil Lorakarbef
	3. Kuşak Sefiksım Sefpodoksım proksetil Seftibuten Sefdinir

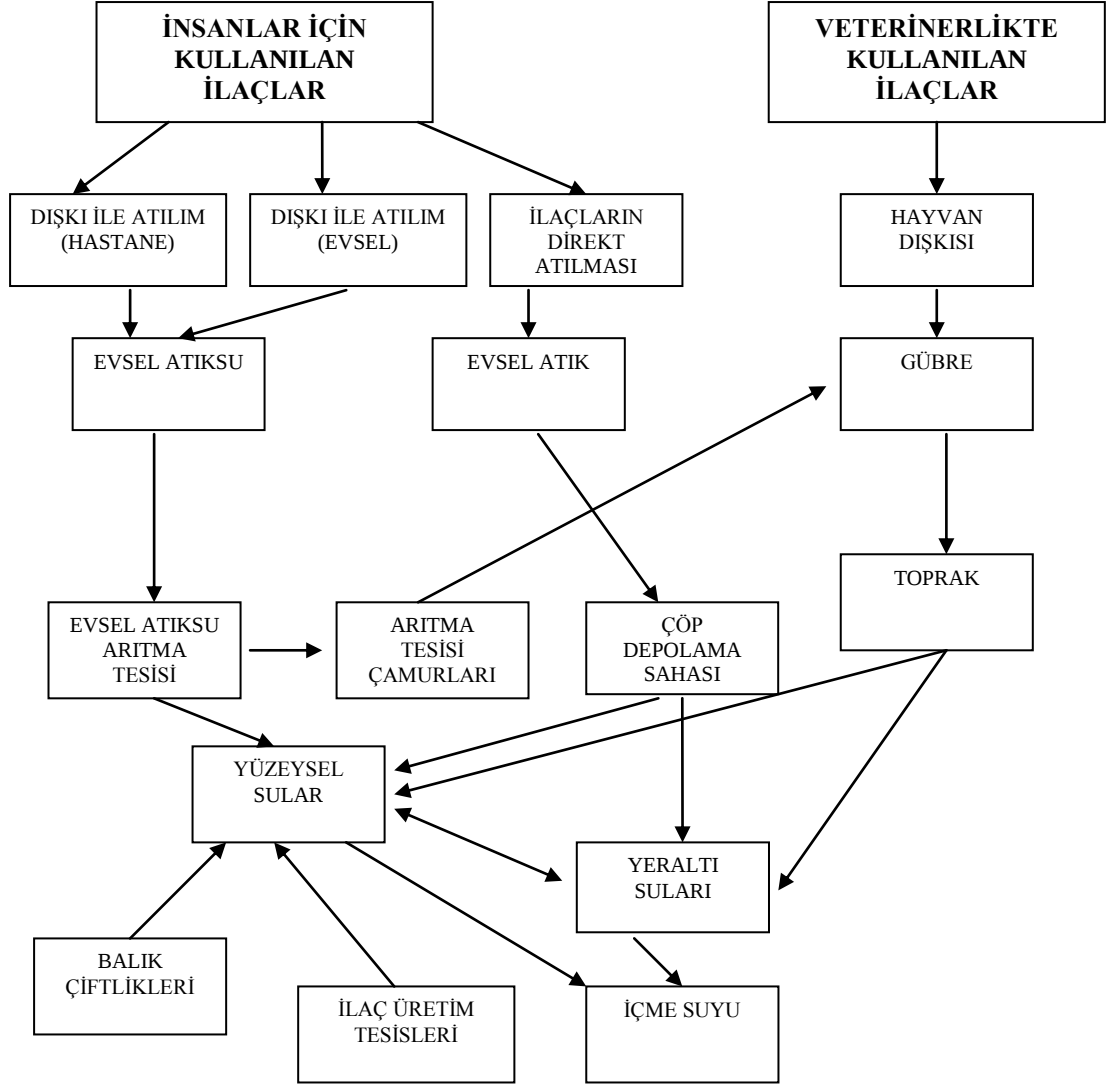
2.3.2. Direnç Mekanizmaları

Bakterilerde Sefalosporinler ve diğer β -laktam antibiyotiklere karşı temel olarak üç yolla direnç gelişir.

- 1- PBP'lerde oluşan değişimler sonucu antibiyotiğin hedefe bağlanamaması
- 2- β -laktamaz enzimleri ile antibiyotiğin inaktif edilmesi
- 3- Porin kanallarında oluşan değişimler sonucu antibiyotiğin girişinin azalması ve hedef PBP'ye ulaşmasının engellenme.

2.4. İlaç ve Benzeri Maddelerin Doğaya Taşınımı

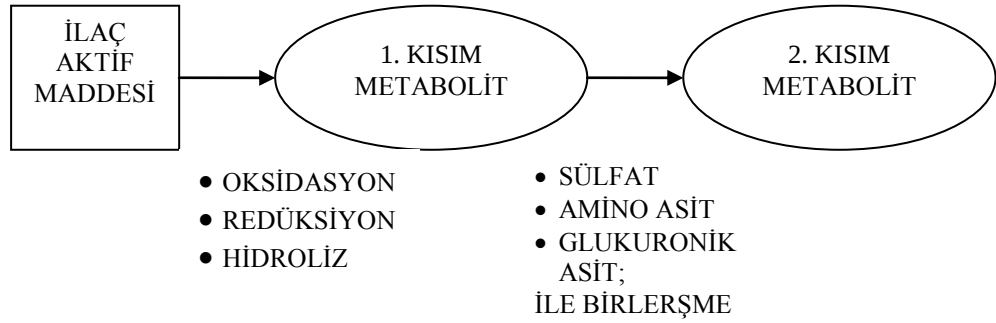
İlaç ve benzeri ürünlerin alıcı ortamdaki varlığı üretim, tedavi amaçlı kullanım ve çok az miktarda da olsa direkt atılmaları olmak üzere üç kaynağa dayanır (Hagan, 2001) (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. İlaç ve Benzeri Maddeleri Çevre Ortamına Taşınımı (Halling-Sorensen ve diğ., 1998)

Tedavi amacıyla kullanılan ilaç ve benzeri ürünler hedef organizma tarafından alındıktan sonra metabolik reaksiyonlara maruz kalırlar. Bu reaksiyonlar sonucu alınan maddenin önemli bir kısmı birinci ve ikinci faz metabolitlerini oluşturur. Birinci faz metabolitleri oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz reaksiyonları sonucu oluşurken, ikinci faz metabolitleri ise glukuronik asit, sülfat ve amino asit gibi maddelerle birleşme sonucu oluşur (Şekil 2.7.). Birinci faz metabolitleri genellikle

asıl maddeden daha reaktif ve toksik olurken, ikinci faz metabolitleri aktif değildirler. Her iki faz reaksiyonlarının sonucu oluşan metabolitlerin suda çözünübilirlikleri asıl ilaç maddesine göre daha fazla olabilir. Tüm bu reaksiyonlardan sonra asıl ilaç maddesinin ve metabolitlerinin önemli bir kısmı dışkı ile beraber organizmadan atılır. Atılan bu kısmın oranı asıl ilaç maddesinin ve metabolitlerin fizikokimyasal özelliklerine göre değişmektedir (Carballa ve diğ., 2004).



Şekil 2.7. İlaç ve Benzeri Ürünlerin Organizmadaki Metabolik Reaksiyonları (Daughton ve Ternes, 1999)

2.5. Antibiyotiklerin Doğal Ortamdaki Varlık ve Etkileri

Son yıllarda analitik metodların gelişmesiyle beraber, önemli miktarlarda kullanılan ilaç ve benzeri maddelerin yüzeysel sular, yeraltı suları gibi alıcı ortamlarda saptanması, bu maddelerin çevreye taşınımları ve çevresel etkileri üzerindeki ilginin artmasına neden olmuştur. Günümüzde sıkça kullanılmakta olan kimyasallarla karşılaştırdıklarında, ilaçların alıcı ortama verilen miktarları oldukça düşük olmasına rağmen, bu düşük konsantrasyonlarda dahi çevresel problemlere yol açtıkları göz önünde bulundurulursa, doğal ortama verilmelerindeki önemin artışı anlaşılabilir (Jorgensen ve Halling-Sorensen, 2000).

Tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklerin %90 gibi önemli bir kısmı boşaltım sonucu hedef organizmanın (insan ve hayvan) vücudundan dışarı atılarak kanalizasyon sistemine karışır (Balcıoğlu ve Ötker, 2003).

İlaç ve benzeri maddelerin üretildikleri tesislerinden kaynaklanan ve antibiyotik aktif maddesi ve diğer katkı maddelerini içeren atıksular genellikle diğer proses atıksularıyla birleştirilerek biyolojik arıtma sistemlerine gönderilirler. Ancak

antibiyotik içeren atıksuların herhangi bir ön işleme tabi tutulmaksızın, direkt biyolojik arıtmaya verilmesi durumunda iyi bir arıtma verimi elde edilemez. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle insan ve hayvanlarda tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklerin atıksu arıtma tesis çıkışı ve yüzeysel sulardaki varlığını ortaya koymuştur (Richardson ve Brown, 1985; Hirsch ve diğ. 1999; Kümmerer ve diğ., 2000). Bu sonuçlar antibiyotiklerin biyolojik sistemlerle verimli bir şekilde arıtılmadığını göstermektedir. Antibiyotik içeren atıksuların biyolojik olarak ayrışmaya dirençli (Kümmerer ve diğ., 1997) ve/veya sistemdeki mikroorganizma aktivitesini inhibe edebilecek özellikte (Ingerslev ve Halling-Sorensen, 2000; Daughton, 2001) olmaları verimli olarak arıtılamamalarının sebebini ortaya koymaktadır. Bu da antibiyotik aktif maddelerinin sistemi çıkış suları yada atık çamurlar vasıtasıyla terk etmesi ve doğal çevreye verilmesine neden olur. Aktif maddelerin karakteristik özellikleri ve ortamın pH'ı gibi faktörler bu bileşiklerin biyolojik çamur yüzeyine tutunma veya çıkış suyu içerisinde mobil olarak kalmasında belirleyici rol oynar. Hidrofobik olan ve daha fazla parçalanamayan maddeler çamur içinde tutulurlarken hidrofilik kısım atıksu arıtma tesisinden çıkar ve alıcı su ortamlarına ulaşırlar. Arıtma çamuruna tutunarak sistemden çıkan antibiyotikler ise, çamurun arazide depolanması ya da gübre olarak kullanılması ile direkt olarak arazi üzerine bulaşırlar ve toprakta bulunan organizmaları etkilerler. Bu açıdan çamur ve gübrede bulunan kullanım artığı antibiyotiklerin yağmurla yayılımları sonucu su ortamına bulaşmaları, toprakta mineralize olabilmeleri veya yeraltı suyuna sızmaları mümkündür. Hirsch ve diğ. (1999) ile Watts ve diğ. (1983) tarafından yapılan çalışmalar, antibiyotik türlerinden Eritromisin'e bir yüzeysel su kaynağında 1,7 µg/L, Sülfametoksazol'e ise yeraltı suyunda 0.47 µg/L konsantrasyonlarında rastlandığını göstermiştir. Ancak Watts ve diğ. (1983) tarafından yapılan çalışmada yüzeysel sularda pek çok antibiyotik türüne rastlanmasına rağmen, Hirsch ve diğ. (1999) tarafından 14 farklı yüzeysel su numunesi üzerinde yapılan çalışmada ölçülebilir seviyede önemli bir antibiyotik türü olan penisiline rastlanmamıştır. Sefalosporin grubu antibiyotikler gibi β-laktam antibiyotiklerden olan penisilinin bulunmayışı kimyasal olarak stabil olmayan β-laktam halkalarının hidroliz olmalarına bağlanmıştır.

Antibiyotik formülasyonundan kaynaklanan atıksuların etkili olarak arıtılmadan alıcı ortama deşarj edilmesi, insanların ve diğer canlıların sağlığını tehdit edebilecek

düzeyde kirlilik ve toksisiteye neden olabilmektedir. Antibiyotikler, enzimatik reaksiyonlarda taşıdığı girişim özelliği nedeniyle biyolojik açıdan oldukça aktif bileşiklerdir. Toksik özellikleri nedeniyle antibiyotiklerin çevresel açıdan önemi bakteri veya alg gibi su canlıları etkileyerek su ortamı veya topraktaki ekolojik dengeyi bozmalarıdır (Lansky ve Halling-Sorensen, 1997; Migliore ve diğ., 1997; Harrass ve diğ., 1999).

2.6. İlaç Endüstrisi Atıksularına Uygulanan Arıtma Yöntemleri

İlaç endüstrisinde üretim genellikle kesikli reaktörlerde gerçekleştirildiği için atıksularda bulunan kirletici konsantrasyonu zaman içinde farklılık göstermektedir. Bu sebeple ilaç endüstrisinde proses profillerine göre uygulanacak arıtma yöntemine karar verilmelidir. Günümüzde bu endüstriden kaynaklanan atıksulara sıkça biyolojik veya fizikokimyasal yöntemler uygulanmaktadır.

2.6.1. İlaç Endüstrisi Atıksularına Uygulanan Biyolojik Arıtma Prosesleri

Biyolojik arıtma, ilaç endüstrisi atıksularında oldukça sık tercih edilen bir yöntemdir. Oluşan atıksular diğer proses atıksularıyla birleştirilip genellikle biyolojik arıtma sistemine verilmektedirler (Rice, 1997). İlaç endüstrisi atıksularının arıtımı için genel arıtma sistemini; dengeleme, nötralizasyon, ön çöktürme, biyolojik arıtma, son çöktürme ve aktif karbon adsorpsiyonu oluşturmaktadır. Bu endüstriden kaynaklanan atıksular genelde kesikli proseslerden oluşmakta ve kirlilik konsantrasyonu zaman içinde farklılık gösterdiği için öncelikle dengeleme havuzuna verilmektedir. Dengeleme havuzundan sonra, atıksu nötralizasyon tankına verilerek pH değerinin 6–9 olması sağlanmaktadır (Rabosky, 1993). Biyolojik arıtma olarak, anaerobik ve aerobik prosesler kullanılmakta, fakat uygulamalarda aerobik arıtma yaygın olarak tercih edilmektedir. Çöktürme sonrası biyolojik arıtmaya verildiğinde 0,1–0,30 g-KOİ/g-UAKM-gün arasında değişen F/M oranları için % 94’ün üzerinde KOİ giderimi sağlanmıştır, Kabdaşlı (1999) çalışmasında, kimyasal sentez prosesinde Parasetamol, Omeprazol ve Mefenoksalon olmak üzere üç farklı ilaç hammaddesinin üretiminden kaynaklanan atıksuların karakterizasyonunu gerçekleştirmiş ve laboratuvar ölçekli arıtılabilirlik çalışmalarını yürütmüştür. Deneysel çalışmalar sonucunda Parasetamol atıksuları biyolojik olarak kolay ayrışabilen yapı sergilemiştir. Buna karşılık ham Omeprazol atıksuları ancak

kimyasal oksidasyon sonrası biyolojik arıtmaya verilerek verim elde edilmiştir. Parasetamol ve kimyasal oksidasyona uğramış Omeprazol atıksuları ayrı ayrı ya da birleştirilip biyolojik arıtmaya verildiğinde 0,25–0,99 g-KOİ/g-UAKM-gün F/M oranlarında % 80 KOİ giderim verimi elde edilmiştir. Mephenoksalon inert bir yapı sergilediğinden biyolojik olarak arıtilamayacağı saptanmıştır.

Schlott ve diğerlerinin (1988) yaptığı çalışmada, çoğunluğu fermantasyon olmak üzere kimyasal sentezle üretim yapan bir ilaç endüstrisinden kaynaklanan atıksuların mevcut uzun havalandırmalı aktif çamur sistemine verilmeden önce düşük hızlı anaerobik sistemde ön arıtımı denenmiştir. Planlanan tesiste fermantasyon atıksuları, öncelikli olarak anaerobik tesise verilmekte ve daha sonra kimyasal sentez atıksuları ile birleştirilerek aerobik tesise verilmektedir. Aerobik tesisten çıkan atık ise çamur çürütme amacıyla anaerobik reaktöre verilmektedir. Bu sistemle % 79 KOİ, % 86 BOİ ve % 83 AKM giderimi sağlanmıştır.

2.6.2. İlaç Endüstrisi Atıksularına Uygulanan Fizikokimyasal Ön Arıtım Prosesleri

İlaç atıksularının yapısında bulunan, biyolojik arıtmaya dirençli ve toksik etki gösterebilecek bazı maddeleri ayrışabilir forma getirmek ya da biyolojik sistem öncesi gidermek amacıyla fizikokimyasal prosesler birer ön arıtım mekanizması uygulanmaktadır.

Gürel ve diğerleri (1998) tarafından yapılan çalışmada kimyasal sentez ile üretim yapan bir ilaç endüstrisinde Mephenoksalon ve Omeprazol üretiminden kaynaklanan atıksulara biyolojik arıtma öncesi, organik madde giderimi için kimyasal oksidasyonun etkisi değerlendirilmiştir. Oksidan olarak NaOCl ve H₂O₂ kullanılmış, kimyasal oksidasyon sonucu Mephenoksalon içeren atıksu numunesinde % 25, Omeprazol içeren atık su numunesinde ise % 30 oranında TOK giderimi sağlanmıştır. Parasetamol ve ön oksidasyona uğramış Omeprazol atıksularında biyolojik arıtma sonrası ulaşılan KOİ giderimi %80 olarak tespit edilmiş, fakat Mephenoksalon içeren numunenin oksidasyon sonrasında da biyolojik arıtmaya direnç gösterdiği görülmüştür.

Rabosky (1993) tarafından ilaç endüstrisi atıksuları üzerinde yapılan koagülasyon çalışmasında, üç farklı yaklaşım denenmiştir. Birinci yaklaşımda, zayıf anyonik, zayıf katyonik, orta katyonik ve kuvvetli katyonik polielektrolitler kullanılmış,

aralarından en iyi verim zayıf anyonik polielektrolit ile sağlanmıştır. İkinci yaklaşımda, alum ve kireç olmaksızın birçok tipte polielektrolit kullanılmış, en iyi verimi zayıf katyonik polielektrolit göstermiştir. Üçüncü yaklaşımda ise kireç kullanılarak pH 7'ye çıkarılmış ve 1 mg/L'lik sabit konsantrasyonda polielektrolit kullanılarak en iyi verimi sağlayan optimum alum miktarı saptanmıştır. Burada en iyi verimin 15 mg/L'lik alum konsantrasyonunda sağlandığı görülmüştür.

Ternes ve diğerleri (2002) tarafından yapılan başka bir çalışmada da, seçilen ilaçların (Bezafibrat, Klofibrik asit, Karbamazepin ve Diklorofenak) içme sularından arıtılması için laboratuvar ölçekli deneyler yürütülmüştür. Bir koagülant olan FeCl₃'ün kullanıldığı jar testinde düşük adsorpsiyon özelliklerinden dolayı hiç bir ilacın giderimi sağlanamamıştır.

2.7. İleri Oksidasyon Prosesleri

Konvansiyonel arıtma sistemleri pek çok endüstriyel atıksuyun içerdiği refrakter yapılı ve toksik etki yaratan kirleticinin gideriminde başarısız kalmaktadır (Gulyas ve diğ., 1995; Chen ve diğ., 1996; Chen ve diğ., 1997; Chen ve diğ., 1999). Sözü edilen konvansiyonel sistemlere ek olarak uygulanan hava ile sıyırma, koagülasyon-flokülasyon veya adsorpsiyon gibi fiziko-kimyasal prosesler ise bazı kirleticilerin sadece atıksu ortamından giderimini sağlamakta fakat arıtımını gerçekleştirememektedir (Scott ve Ollis, 1995, Alvares ve diğ. 2001). Bu durum toksik ve/veya refrakter kirleticilerin arıtımında yeni yaklaşımlar geliştirilmesine neden olmuştur (Prado ve Esplugas. 1998). Bu amaçla çeşitli oksidanların birlikte kullanılarak yüksek reaktiviteye sahip hidroksil ($\bullet$ OH) radikallerinin oluşturduğu ileri oksidasyon prosesleri, biyolojik olarak ayrışamayan ve/veya toksik organik madde içeren atıksulara yaygın bir şekilde uygulanmaktadır (Langlais ve diğ., 1989; Bull ve Zeff, 1991; Alvares ve diğ., 2001).

Tablo 2.5. Çeşitli Oksidanlara Ait Oksidasyon Potansiyelleri (EPA, 1991)

Oksidan Türü	Oksidasyon Potansiyeli (eV)
Flor (F ₂)	3.20
Hidroksil Radikali (•OH)	2.80
Ozon (O ₃)	2.07
Hidrojen Peroksit	1.77
Permanganat İyonu (MnO ₄ ⁻)	1.68
Hipoklorik Asit (HOCl)	1.49
Klor (Cl ₂)	1.36
Hipobromik Asit (HOBr)	1.33
Brom (Br ₂)	1.07
Hipido Asit	0.99
Klordioksit (ClO ₂)	0.65
İyot (I ₂)	0.54
Oksijen (O ₂)	0.40

Atıksuların arıtımında kullanılan ileri oksidasyon prosesleri hidroksil radikalının (•OH) üretim şekline göre aşağıdaki gibi gruplandırılabilir:

1. Fotokimyasal Olmayan Homojen İleri Oksidasyon Prosesleri

- O₃/OH⁻
- O₃/H₂O₂
- Fe(II)/ H₂O₂ (Fenton Reaksiyonu)
- Fe(III)/ H₂O₂ (Fenton-Benzeri Reaksiyonu)

2. Fotokimyasal Homojen İleri Oksidasyon Prosesleri

- O₃/UV-C
- H₂O₂/UV-C
- Fe(II)/ H₂O₂ /UV-C (Foto-Fenton Reaksiyonu)
- Fe(III)/ H₂O₂/UV-C (Foto-Fenton-Benzeri Reaksiyonu)

3. Fotokimyasal Heterojen İleri Oksidasyon Prosesleri

- $\text{TiO}_2/\text{UV-A}$
- $\text{FeOOH}/\text{UV-A}$

Fotokimyasal ileri oksidasyon prosesleri UV-C veya UV-A desteğinde $\bullet\text{OH}$ radikalinin oluşturulmasına dayanır. Fotokimyasal/fotokatalitik ileri oksidasyon proseslerinde reaksiyon ışık ile aktive edilirken fotokimyasal olmayan ileri oksidasyon prosesleri için $\bullet\text{OH}$ radikalinin oluşumu bozunmayı teşvik edici katalizörler yardımıyla gerçekleştirilir.

2.8. Ozon ile Kimyasal Oksidasyon

Oksijenin O_3 formundaki allotropu olan ozon, normal basınç ve sıcaklıkta gaz halindedir. Tablo 2.4.'de de görüldüğü gibi ozonun oksidasyon potansiyeli birçok maddeye göre oldukça yüksektir. Kuvvetli bir oksidan olan ozonun oksidasyon gücü, çoğu element ve bileşiği uygun reaksiyon koşulları altında en yüksek oksidasyon kademesine çıkartmaya yeterlidir. Oksidasyon potansiyelinin oldukça yüksek olması, ozonun içme suyu ve atıksu arıtımında önemli bir yer tutmasını sağlamaktadır.

Ozonun kararsız bir madde olması nedeniyle taşınması ve depolanması mümkün olmamaktadır, bu yüzden ozonun kullanılacağı yerde ve anda üretilmesi gerekmektedir. Ozonun üretim yöntemleri arasında termal üretim, fotokimyasal üretim, suyun elektroliz ile üretim, termonükleer üretim ve oksijenin üzerine durgun elektrik deşarjı ile ozon üretimi sayılabilir. Elektrik deşarjı ile üretim yüksek miktarda ozon üretim için diğer yöntemlerine göre ekonomik olması nedeniyle endüstriyel atıksu arıtımında yapılan uygulamalarda en çok kullanılan yöntemdir.

2.8.1. Ozonun Bozunması

Suda çözünen ve sıvı faza transfer olan ozon, sıvı fazdaki bileşenlerle direkt olarak tepkimeye girebildiği gibi, reaksiyon koşullarına bağlı olarak hızlı bir şekilde ikincil oksidanlara bozunabilir. Söz konusu ikincil oksidanlar arasında en önemlisi hidroksil radikalidir ($\bullet\text{OH}$). Ozonid radikali ($\bullet\text{O}_3^-$), HO_3 , HO_4 ve süperoksitin (O_2^-) elde edilmesi yoluyla ozonun bozunması sonucunda $\bullet\text{OH}$ radikalleri üretilmektedir. Ozonun bozunma kinetiğine ait yapılan çalışmalar sonunda, bozunma hızının sıcaklık, reaksiyon pH'ı, çözünmüş organik madde konsantrasyonu ve inorganik

bileşenlerin karmaşık bir fonksiyonu olduğu kanıtlanmıştır (Hoigne ve Bader, 1976). Ozon yüksek pH değerlerinde kararlı değildir; çünkü bozunma prosesi, hidroksil iyonları tarafından başlatılmaktadır. Bunun yanında zincirleme gerçekleşen bozunma reaksiyonlarının başlaması, ilerlemesi veya durdurulmasında OH^- iyonu konsantrasyonuna ek olarak birçok bileşen söz konusu olabilir (Staehelin ve Hoigne, 1982). Doğal sulardaki bazı maddeler başlatıcı (HO_2^- , Fe(II) , $\bullet\text{OH}$ gibi), bazı maddeler destekleyici (birincil alkoller, ozon gibi), bazı maddeler ise inhibitör (karbonat, bikarbonat, üçüncül alkoller gibi) işlevi görmektedir. Hidroksil iyonları, ozonun bozunmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle alkali koşullar altında ozonun yarılanma süresi oldukça kısalmaktadır.

Bozunma reaksiyonları sırasında meydana gelen $\bullet\text{OH}$ radikallerinin su içerisindeki yarı ömürleri ortamda bulunan radikal tutucuları ve çok reaktif olan bu radikal ile reaksiyona girerek onun hedef bileşik dışında harcanmasına neden olan tüm diğer organikler tarafından etkilenir. Radikal tutucu olarak adlandırılan bu bileşikler, süperoksit anyonunu (O_2^-) tekrar oluşturmada $\bullet\text{OH}$ radikallerini tüketerek bozunma reaksiyonlarının devam etmesine engel olurlar. Radikal oluşumunu engelleyen bileşikler arasında en çok bilinenlerden olan bikarbonat (HCO_3^-) ve karbonat (CO_3^{2-}) iyonları ile alkil grupları, üçüncü dereceden alkoller ve humik bileşenler sayılabilir.

2.8.1.1. Ozonun Bozunmasında pH'ın Etkisi

Ozonun suda bozunma prosesinin başlamasındaki temel faktör hidroksit (OH^-) iyonudur (Glaze ve diğ., 1987). Ozon asidik pH'larda daha kararlı iken OH^- 'ın varlığında katalitik bir bozunmaya maruz kalmaktadır. Bu nedenle alkali koşullar altında ozonun yarılanma süresi oldukça kısalmakta, sudaki ozonun bozunma hızı, artan OH^- konsantrasyonu ile birlikte yükselmektedir. Ozon düşük pH değerlerinde ($\text{pH}<7$) molekül bazında seçici reaksiyonlara girmektedir ve bu reaksiyonlar bazen oldukça yavaş gerçekleşmektedir. Yüksek pH değerlerinde ($\text{pH}>8$) ise ozon hidroksil radikallerine dönüşmektedir. Bu dönüşüme bağlı olarak gerçekleşen reaksiyonların seçiciliği düşük ve hızları oldukça yüksektir. pH değerlerine bağlı olarak ozonun yarılanma süresinin değişimi Tablo 2.5.'te verilmiştir.

Tablo 2.6. pH Değerine Bağlı Olarak Ozonun Yarılanma Süresi

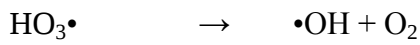
pH	Yarılanma Süresi (dak)
7.6	41
8.5	11
8.9	7
9.2	4
9.7	2
10.4	0.5

Genel olarak ozonun bozunma mekanizması radikal oluşumunu içeren zincirleme tepkimelerin bütününden meydana gelir. Her bir reaksiyon adımı birbirinden farklı kinetiklere uygun olarak gerçekleşir (Staehelin ve Hoigne, 1982). Ozonun pH'a bağlı olarak bozunmasına ait Hoigne, Staehelin ve Bader Mekanizması olarak isimlendirilen temel reaksiyon adımları aşağıda sunulmuştur:

Başlama Adımları :



İlerleme Adımları :



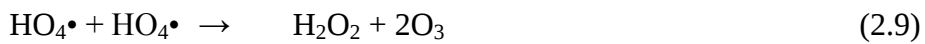
Ozonun OH^- ile bozunmasına ait net denklem aşağıdaki gibidir:

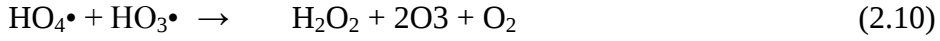


Yukarıdaki reaksiyonlar $\bullet\text{OH}$ radikalinin tekrar ozon bozunmasına katılması ile aşağıdaki gibi devam eder:



Sonlanma Adımları :





($\text{HO}_2\bullet$: Hidroperoksit radikali, $\text{O}_2\bullet^-$: Süperoksit Radikali, $\text{O}_3\bullet^-$: Ozonür Radikali)

Zincir bozunması mekanizmasının en belirgin özelliği, ikincil oksidanlar arasında, oksidasyon potansiyeli en yüksek olan hidroksil radikalının ($\bullet\text{OH}$) oluşumudur. Başlangıç reaksiyonlarında üretilen $\text{O}_2\bullet^-$, $\text{O}_3\bullet^-$, $\bullet\text{OH}$ ve $\text{HO}_2\bullet$ gibi radikaller tekrar tekrar reaksiyona girerek ozonun bozunma prosesleri için sürekli yeni zincir oluşumunu sağlamaktadırlar. $\bullet\text{OH}$ moleküler ozon ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerek ozonun oto katalitik olarak bozunmasını artırır. Saf suda bu zincir reaksiyon çok uzun olup tek bir başlangıç reaksiyonu ile yüzlerce O_3 molekülü bozunabilmektedir.

2.8.1.2. Ozonun Bozunmasında H_2O_2 Etkisi

Ozonun bozunmasına etki eden bir diğer parametre de ortamda hidrojen peroksit (H_2O_2) bulunmasıdır (Glaze, ve diğ., 1987; Staehelin ve Hoigne, 1982). Ozon bozunmasına ilişkin yapılan çalışmalar çözeltiye yapılacak olan milimolar mertebesinde hidrojen peroksit ilavesinin, ozonun güçlü bir oksidan olan hidroksil radikaline ($\bullet\text{OH}$) bozunmasını tetikleyen bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Zayıf bir asit olan H_2O_2 suda kısmi olarak çözünerek hidroperoksit iyonuna ($\text{HO}_2\bullet^-$) dönüşür. H_2O_2 ozonla oldukça yavaş reaksiyon verirler ancak $\text{HO}_2\bullet^-$ iyonu oldukça reaktiftir. Ozonla reaksiyonları sonucunda $\bullet\text{OH}$ radikali oluşur. Ozonun H_2O_2 ile bozunma reaksiyonuna ait denklemler aşağıda sunulmuştur:

Başlama Adımları :



İlerleme Adımları :



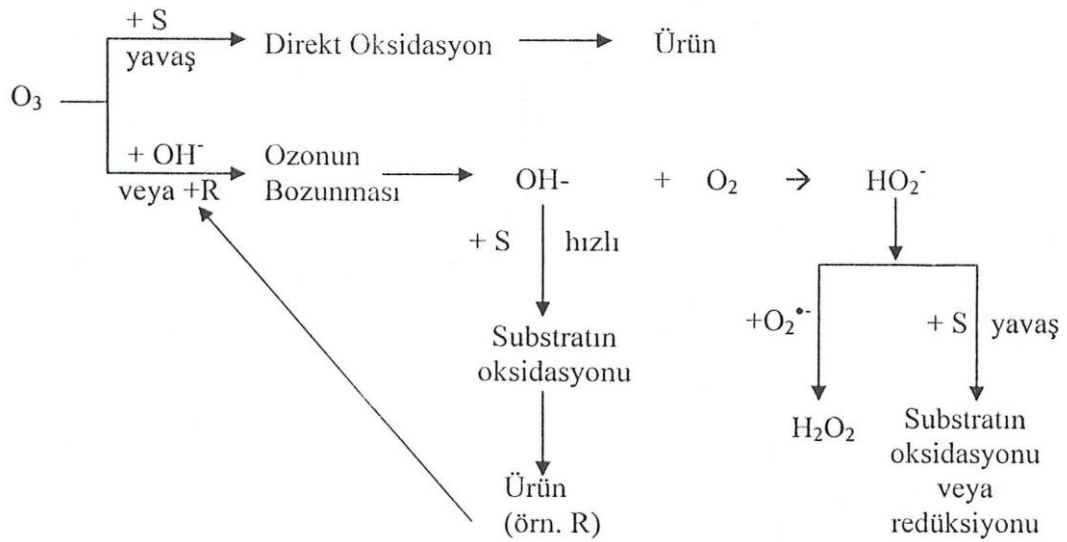
Ozonun H_2O_2 ile bozunmasına ait net denklem aşağıdaki gibidir:



Ozonun hidrojen peroksitle gerçekleştirdiği reaksiyonun hızı, hidrojen peroksit konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Reaksiyonun hızı HO_2^- iyonları ile OH^- iyonlarından daha fazla artırılabilir (Staehelin ve Hoigne, 1982).

2.8.2. Ozonun Bozunma Mekanizmaları

Ozonun suya transfer edilmesiyle, pH ve uygulanan atıksuyun bileşimine göre "moleküler ozon oksidasyonu" ve "oluşan serbest radikaller ile oksidasyon" olmak üzere birbirinden oldukça farklı iki temel oksidasyon mekanizması gerçekleşir (Şekil 2.8.) (Hoigne ve Bader 1976).



Şekil 2.8. Substratın (S) Ozon ve Bozunma Ürünleri ile Reaksiyonları (Hoigne ve Bader, 1976).

2.8.2.1. Moleküler Ozon Oksidasyonu

Moleküler ozon ile oksidasyon pH değerinin düşük aralıkta olduğu durumlarda gerçekleşen bir reaksiyondur. Asidik koşullarda veya çözeltinin O_3 molekülleri ile hızlı reaksiyona girebilmesi durumunda substrat direkt olarak moleküler ozon ile reaksiyona girer. Doğrudan reaksiyonlar, substrat konsantrasyonuna bağlı, nispeten yavaş yürüyen ve dakika bazında sonuçlanan reaksiyonlardır. Dezenfeksiyon ve demir-mangan oksidasyonu reaksiyonları bu tip tepkimelere örnek verilebilir. Yüksek seçiciliğin esas olduğu bu reaksiyonlarda ozon sadece belli yapılarla reaksiyona girmektedir. Söz konusu yapılar arasında çift bağa sahip hidrokarbonlar gibi elektron yoğunluğu yüksek yapılar bulunmaktadır.

2.8.2.2. Radikaller İle Oksidasyon

Ozonun bozunması sırasında oluşan serbest radikallerin sudaki çözünmüş maddelerle olan reaksiyonu, ozonun dolaylı reaksiyonu olarak adlandırılır. Ozonun suda yukarıda anlatıldığı etkilere bağlı olarak bozunması sonucu moleküler ozon serbest radikallere ($\bullet\text{OH}$, $\text{H}_2\text{O}\bullet$ gibi) bozunur ve böylece ortamdaki $\bullet\text{OH}$ radikali konsantrasyonu artar. $\bullet\text{OH}$ radikallerinin oluşmasıyla daha az seçici ve hızlı olan oksidasyon tepkimeleri meydana gelir. Bozunma sonucu meydana gelen $\bullet\text{OH}$ radikali ise, neredeyse tüm organik maddelerle aynı hızla tepkimeye girebilen çok reaktif bir oksidandır. (Glaze, 1986). $\bullet\text{OH}$ radikalının gerçekleştirdiği reaksiyonlar seçici değildir. Bu tepkimeler mikro saniyeler mertebesinde meydana gelmektedir.

2.9. İlaç Endüstrisi Atıksularına İleri Oksidasyon Proseslerinin Uygulanması

Balcıoğlu ve Ötke (2002), formülasyon atıksularında tipik konsantrasyonlarda bulunan Sefalosporin grubu (Seftriaskon Sodyum), Penisilin grubu ve Kinolon grubu (veteriner) antibiyotik içeren, sentetik olarak hazırlanmış üç farklı atıksu numunesinin biyolojik arıtılabilirliğini artırmak amacı ile bu atıksuların ozonlama ile kimyasal ön arıtılabilirliklerini incelemişlerdir. Ayrıca H_2O_2 ilavesinin etkisini araştırmak üzere 5 farklı H_2O_2 konsantrasyonun da çalışılmış (10mM, 20mM, 50mM, 75mM ve 100mM) ve çalışmada 20 mM H_2O_2 optimum konsantrasyon olarak bulunmuştur. H_2O_2 ilavesi sadece % 100 KOİ gideriminin sağlandığı II nolu örneğin oksidasyonunda bir avantaj sağladığı görülmüştür. Yapılan ön oksidasyon sonucunda her üç numune için de biyolojik arıtılabilirlik artmıştır. Sefalosporin grubu antibiyotik için BOİ₅/KOİ oranı 0,01'den 0,07'ye, Penisilin grubu antibiyotik için 0'dan 0,28'e ve Kinolon grubu antibiyotik için ise 0,02'den 0,31'e yükselmiştir.

Samuk (2002) tarafından yürütülen arıtılabilirlik çalışmasında, iki ayrı antibiyotik türü ile çalışılmış ve ozonlama prosesinin Antibiyotik I ve Antibiyotik II numunelerinin bünyesinde bulunan organik maddenin biyolojik olarak ayrışabilirliğini artırıcı yönde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Öte yandan her iki numunede de % 30 oranında bir KOİ giderim verimi elde edilmiştir.

Zwiener ve Frimmel (2000) tarafından yapılan bir çalışmada ise yüzeysel sularda evsel atıksulardan, ilaç üretim tesislerinden, tarım alanlarından, insan ve hayvanların metabolik artıklarından kaynaklanan ilaç kirleticileri tespit edilmiştir. Bu çalışmada

sularda en fazla bulunan Ibuprofen, Diklofenak (ağrı kesici) ve Klofibrik asit (lipid düşürücü) gibi maddelerin oksidasyonu incelenmiştir. Deneylerde oksidasyon mekanizması olarak O_3 ve O_3/H_2O_2 prosesleri kullanılmıştır. Çalışmada ozon kullanımı ile sadece Diklofenak'ın yüksek verimde giderimi sağlanmıştır. O_3/H_2O_2 prosesinin uygulanması ise her 3 bileşik için de giderimi artırıcı rol oynamıştır. $O_3/H_2O_2 = 1 \text{ mg/L} / 0,4 \text{ mg/L}$ oranında uygulanması sonucu Klofibrik asit ve Ibuprofen konsantrasyonlarında, yaklaşık olarak % 50 giderim sağlandığı, Diklofenak'ın ise tamamen ayrıştığı görülmüştür. $O_3/H_2O_2 = 3,7 \text{ mg/L} / 1,4 \text{ mg/L}$ oranında uygulanması sonucu ise Klofibrik asit ve Ibuprofen konsantrasyonlarında %90 giderim sağlanmıştır. $O_3/H_2O_2 = 5 \text{ mg/L} / 1,8 \text{ mg/L}$ oranında uygulanması sonucunda ise sudaki konsantrasyonlar başlangıç değerlerine göre Klofibrik asit için % 2,1; Ibuprofen için % 0,6 ve Diklofenak için ise %0,6'nın altına düştüğü görülmüştür.

Ternes ve diğerleri (2002) tarafından Karbamazepin ve Diklorofenak üzerinde yürütülen çalışmada 5 mg/L ozon konsantrasyonunda % 90'ın üzerinde Karbamazepin ve Diklorofenak giderimi sağlanırken, 1,5 mg/L ozon konsantrasyonunda % 50 bezafibrat giderimi sağlanmıştır. 3 mg/l ozon konsantrasyonunda Klofibrik asitin hala stabil olduğu görülürken, Klofibrik asit hariç, ozonlama prosesinden sonra uygulanan granüler aktif karbon filtrasyonu ile seçilen ilaçların etkili bir şekilde sudan arıtımı sağlanmıştır.

Arslan-Alaton ve Çağlayan (2003) tarafından yapılan çalışmada antibiyotik formülasyon atıksuyu ($TOK = 920 \text{ mg/L}$, $KOI = 1555 \text{ mg/L}$, $BOI_5 = 0$, absorbans A_{436} olarak renk = 0.024 l/cm) farklı pH'larda (3, 7 ve 11.5) ve pH tamponlu ve tamponsuz reaksiyon çözeltilerinde ozonlamaya (Ozon dozu = 46 mg/dak; 1.78 mg O_3 /mg KOI_0) tabi tutulmuştur. Ozonlama reaksiyonları sırasında pH, KOİ, TOK, renk (ara ürünlerin takibi için) ve BOI_5 parametrelerindeki değişimler takip edilmiştir. Deneysel sonuçlar; KOİ ve TOK bazında arıtma veriminin reaksiyonda harcanan ozon miktarına ve ayrıca çalışılan pH'a bağlı olduğunu göstermiştir. Reaksiyonun serbest $\bullet OH$ radikalleriyle dört kat daha hızlı gerçekleştiği bulunmuştur. En iyi ozonlama sonuçları sabit pH'ta (pH = 11,5) % 82 KOİ ve % 52 TOK giderimi olarak elde edilmiştir. Ozonlama sonucunda biyolojik antılabilirlik (BOI_5/KOI oranı) 0'dan 0.08'e yükselmiştir. BOI_5 ve dolayısı ile BOI_5/KOI oranlarında elde edilen artışlar, ozonlama prosesinin atıksuyun biyolojik

arıtılabilirliği üzerindeki verimli etkisini ve ozonlama prosesinin penisilin formülasyonu atıksuları için etkili bir ön arıtma adımı olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Gulyas ve diğ. (1995) tarafından yapılan çalışmada ilaç endüstrisinden kaynaklanan ve hacimsel olarak % 0.9 etanol, % 0.15 şeker ve % 0.3 oranında biyolojik arıtmaya dirençli 1.1.1-trikloro-2-metil-2-propanol (TKMP) içeren atıksuyunun pH = 7 değerinde tamponlanmış numunesi ozon (Ozon dozu = 140 mg/L) ve perozon (reaksiyon başında ilave edilen H_2O_2 = 2310 mg/L) prosesleri ile arıtılabilirliği yalnızca % 0.3 TKMP içeren sentetik atıksuyun arıtılabilirliği ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar TKMP'nin ozonlamaya karşı dirençli olduğunu fakat sentetik atıksudaki TKMP'nin perozon prosesi ile verimli olarak okside olduğu görülmüştür, 2 saatlik reaksiyon sonucunda TKMP tamamen, atıksuyun çözünmüş organik karbon konsantrasyonu ise % 90 oranında giderilmiştir. Endüstriyel atıksudaki TKMP gideriminin sentetik atıksudaki giderime kıyasla oldukça düşük olmasının nedeni olarak çözünmüş ozonun etanol ve şeker tarafından harcanması gösterilmiştir. Bu açıdan pratik uygulamalarda atıksuyun içerdiği şeker ve etanolun biyolojik arıtım ile giderilerek ve perozon prosesi ile etkili TKMP arıtımı sağlanabileceği belirtilmiştir.

2.10. Atıksularda KOİ Fraksiyonları

Günümüzde, tek substrat ve biyokütle bileşenlerinden oluşan konvansiyonel aktif çamur sistemleri geçerliliğini yitirmiştir. Gerek atıksu karakterizasyonu açısından gerekse aktif çamur prosesinin daha iyi açıklanması ve anlaşılması için çok bileşenli modellere geçilmiştir. Bugüne kadar yaygın bir şekilde kullanılan iki bileşenli aktif çamur sistemlerinde çıkış akımı kalitesinin, giriş akımının substrat konsantrasyonundan bağımsız olduğu varsayılmış ve çalışmalar çıkış akımı substrat konsantrasyonlarının aynı karaktere sahip oldukları düşünülerek gerçekleştirilmiştir. Ancak yapılan birçok araştırma sonucunda çıkış akımının kalitesinin giriş akımı substrat konsantrasyonuna bağımlı olduğu ve giriş akımında yer alan substrat karakteri ile çıkış akımına yer alan substrat karakterinin birbirinden farklı yapıda olduğu gözlenmiştir (Ubay ve diğ., 1999).

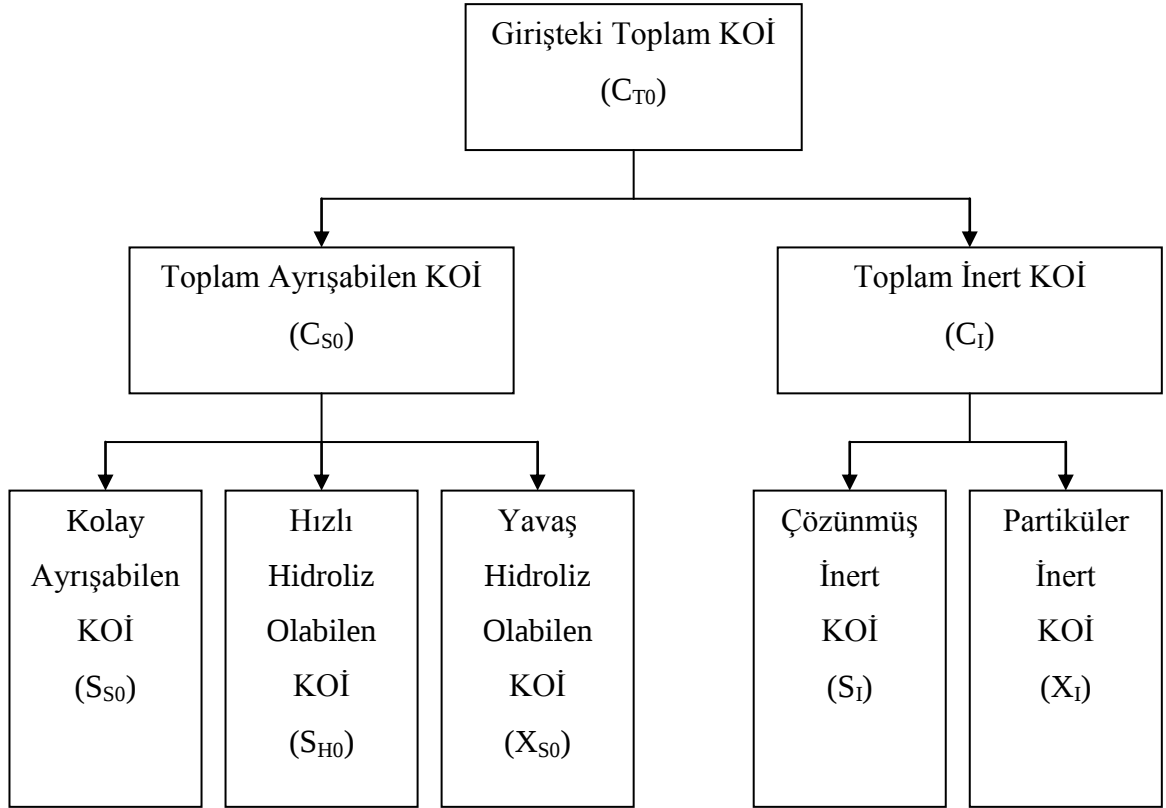
Aktif çamur sistemlerinde substrat biyolojik olarak ayrışır ve ortama biyolojik açıdan inert bazı ürünler bırakılır. Günümüze kadar kullanılmış olan iki bileşenli aktif çamur modellerinde substrat ölçümlerinin yapılabilmesi için kullanılan KOİ, BOİ, TOK vs.

gibi parametreler teorik olarak yeterli bilgiyi verememektedir. Bu sebeple günümüzde, reaktördeki biyokütle fraksiyonları ile giriş ve çıkış akımlarındaki çözünmüş substrat bileşenleri fraksiyonları hakkında daha gerçekçi bilgiler veren çok bileşenli aktif çamur modelleri kullanılmaktadır. (Dold ve diğ., 1980; Dold ve diğ., 1986; Ubay ve diğ., 1999).

Atıksudaki toplam KOİ, (C_{T0}) iki ana bileşenden oluşmaktadır: Toplam biyolojik olarak ayrışamayan ya da inert KOİ, (C_{I0}) ve toplam biyolojik olarak ayrışabilen KOİ, (C_{S0}). Toplam inert KOİ ise çözünmüş inert KOİ, (S_{I0}) ile partiküler inert KOİ'den (X_{I0}) oluşmaktadır. Çözünmüş inert KOİ sisteme girdiği gibi çıkış akımı ile değişmeden çıkar. Partiküler KOİ ise aktif çamur bünyesinde kalır ve çöktürme sonrası çamur uzaklaştırma ünitesine ulaşır.

Biyolojik olarak ayrışabilen KOİ iki önemli fraksiyon ile tanımlanabilir (Dold ve Marais, 1986); Kolay ayrışabilen KOİ, (S_{S0}) ve yavaş hidroliz olabilen KOİ, (X_{S0}). İki fraksiyonunun bu şekilde tanımlanmasının nedeni, fraksiyonların biyolojik olarak ayrışma hızlarının önemli ölçüde farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Her bir fraksiyon da biyolojik ayrışma hızına bağlı olarak kendi bünyesinde çok sayıda bileşenden oluşmaktadır (Dold ve diğ., 1980).

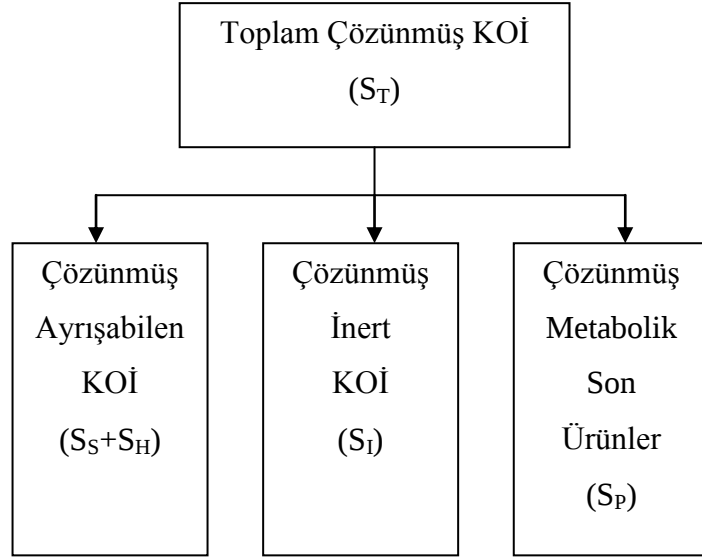
Yavaş hidroliz olabilen kısmın partikül boyutuna göre çözünmüş, kolloidal ve kompleks yapıda büyük organik partiküllerden oluştuğu bulunmuştur (Dold ve Marais, 1986). Bu büyük yapıli bileşikler hücre duvarlarından geçemezler ve adsorbe olabilmeleri için hücre dışı hidroliz olmaları gerekmektedir. Yavaş biyolojik parçalanabilen organik maddelerin kullanım hızından dolayı hidroliz hız sınırlayıcı adımı oluşturmaktadır. Hidroliz hızının atıksu içindeki farklı maddeler için değişiklik göstermesinden dolayı fraksiyonun karakterize edilmesi zor olmaktadır. Yeni bir yaklaşım ile (Henze ve diğ., 1987) yavaş hidroliz olabilen KOİ, (X_{S0}) ve hızlı hidroliz olabilen KOİ (S_{H0}) şeklinde iki KOİ fraksiyonu düşünülmüştür (Şekil 2.9.).



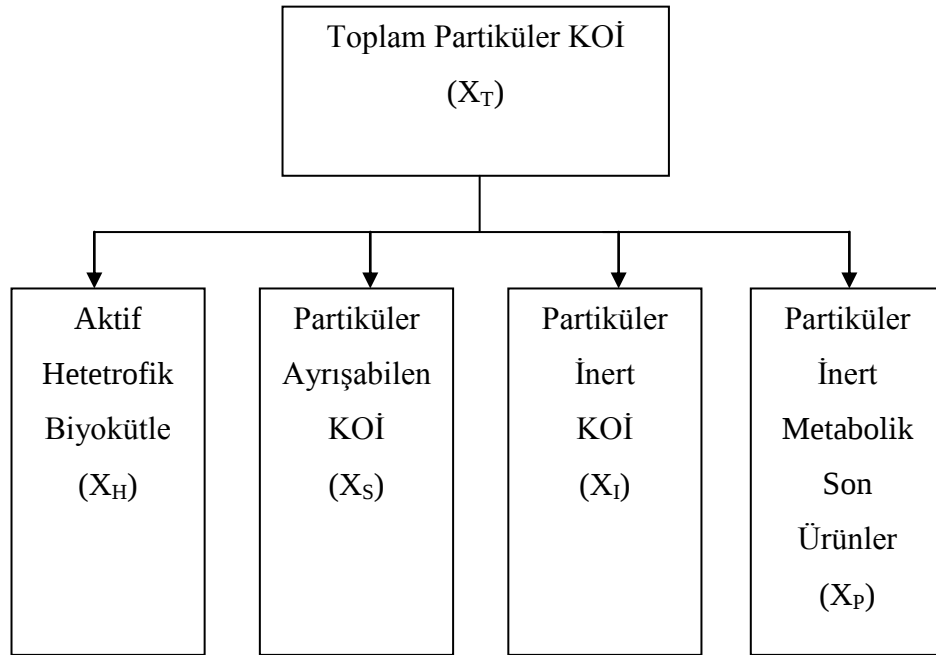
Şekil 2.9. Atıksudaki KOİ Fraksiyonları

Toplam çözünmüş KOİ bileşenleri, (S_{T0}), atıksuda bulunan ve sistemi girdiği gibi terkeden biyolojik olarak ayrışamayan kısım, (S_{I0}), biyolojik olarak ayrışabilen KOİ, (S_{S0}), hızlı hidroliz olabilen KOİ, (S_H) ve metabolik olarak oluşan çözünmüş inert mikrobiyal ürünlerden, (S_P) oluşmaktadır. Bu nedenle çıkış atıksuyu ham atıksuya göre daha fazla çözünmüş inert içermektedir (Orhon ve diğ., 1989).

Partiküler KOİ ise aktif çamur sisteminde şu bileşenlerden oluşmaktadır: Biyolojik olarak parçalanabilen KOİ, (X_{S0}), biyolojik olarak parçalanabilir KOİ'yi kullanan ve reaktör içinde tutulan biyokütle, (X_{H0}), atıksuyun içerisinde bulunan ve biyolojik çamurda tutulan KOİ, (X_{I0}), içsel solunum sırasında mikrobiyal metabolik faaliyetler sonucu oluşan ürünler, X_P . Çıkış akımında yer alan KOİ fraksiyonları Şekil 2.10.'da görüldüğü şekildedir (Orhon ve diğ., 1989).



(a) Çözünmüş KOİ Fraksiyonları



(b) Partiküler KOİ Fraksiyonları

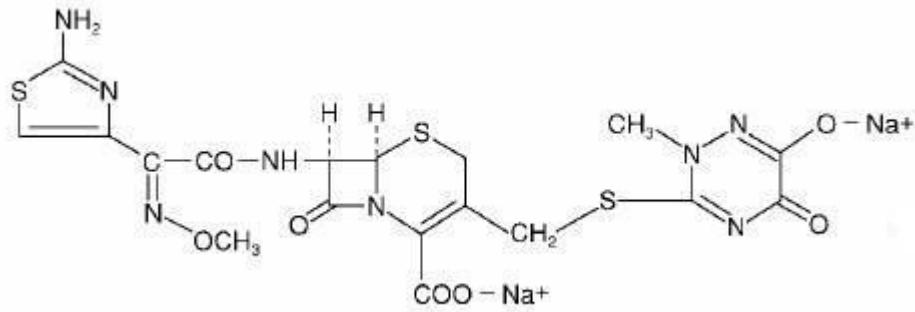
Şekil 2.10. Çıkış Akımındaki KOİ Fraksiyonlarının Dağılımı

3. MATERYAL ve ANALİTİK METODLAR

3.1. Materyal

3.1.1. Seftriakson Sodyum

Seftriakson parenteral olarak uygulanabilen yarı sentetik, geniş spektrumlu, 3. kuşak sefalosporin grubu bir antibiyotiktir. Duyarlı bakterilerin duvar sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Seftriakson penisilinaz ve sefalosporinaz gibi β -laktamaz enzimlerine karşı ileri derecede dirençlidir. İntramasküler yoldan uygulanan seftriakson tamamen emilerek dolaşıma geçer ve 2–3 saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Dolaşıma geçen seftriakson %85–95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Verilen dozun %33-67'si oranında bir kısmı idrarla atılır. Geriye kalan bölüm inaktif metabolitler halinde feçese geçer. Seftriakson Sodyumun molekül yapısı Şekil 3.1.'de gösterilmiş ve bazı karakteristik özellikleri Tablo 3.1.'de sunulmuştur.



Şekil 3.1. Seftriakson Sodyum'un Moleküler Yapısı
(www.rocheusa.com/products/rocephin)

Tablo 3.1. Seftriakson Sodyumun Karakteristik Özellikleri

Kaynak	<i>Cephalosporium acremonium</i> mantarı
Kimyasal Grup	β -laktam
Moleküler Formül	$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$
Molekül Ağırlığı	598.54 gr/mol
Hedef Bakteri	
Gram (-) Bakteriler	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gram (+) Bakteriler	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Viridans</i> grubu
Anaerob Bakteriler	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Clostridium</i> türleri, <i>Peptostreptococcus</i> türleri
Diğer Bakteriler	<i>Citrobacter diversus</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Providencia</i> türleri, <i>Salmonella</i> türleri, <i>Shigella</i> türleri, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Bacteroides bivius</i> , <i>Bacteroides melaninogenicus</i>
Etkili olduğu bazı hastalıklar	Solunum yolu enfeksiyonları, kulak-burun-boğaz enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, menejit

3.1.2. Ozon Oksidasyon Düzenegi

Ozon ve perozon proseslerinde, PCI marka GL-1 model ve maksimum ozon üretim kapasitesi 20 g/saat olan, laboratuvar ölçekli bir ozon jeneratörü kullanılmıştır. Deneyler 15 psi (103.45 kPa) basınçta, 1.42 L/dak hava debisinde gerçekleştirilmiştir. Deneylerde efektif hacmi 1 L olan, tabanında çıkış musuluğu bulunan ve alttan kabarcıklı bor-silikat camdan ozon reaktörü kullanılmıştır. Tüm bağlantılar ozona dayanıklı teflon borular kullanılarak ve sızdırmazlıkları kontrol edilerek yapılmıştır.

3.1.3. Kullanılan Kimyasallar

Perozon prosesi için H_2O_2 (11.42 M) stok çözeltisi kullanılmıştır. Ayrıca ozon ve perozon proseslerinde istenilen pH değerlerinin elde edilmesi için de NaOH (6 N, 1 N ve 0.1 N) stok çözeltileri kullanılmıştır. Perozon prosesinden sonra reaksiyona girmeden kalan H_2O_2 , numuneye *Micrococcus lysodeikticus*'tan elde edilen seyreltilmiş enzim katalizörü (Fluka Chemie; 200181AÜ/mL; $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $\text{pH} = 7$ 'de; 1 dakikada 1 AÜ 1 μmol H_2O_2 bozar) uygun hacimde katılarak bozulmuştur.

3.2. Analitik Metodlar

3.2.1. BOİ₅ Ölçümleri

BOİ₅ ölçümleri Standart Metotlar'a göre gerçekleştirilmiştir (APHA, AWWA, WPCF, 1998). Çözülmüş oksijenin belirlenmesinde Winkler Metodu kullanılmıştır. BOİ₅ deneyleri için aşı kaynağı olarak, sentetik evsel atıksuya aklime edilmiş aktif çamur kullanılmıştır.

3.2.2. KOİ Ölçümleri

KOİ ölçümleri kapalı reflux ISO 6060 yöntemi esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.3. Absorbans Ölçümleri

Seftriakson sodyum ham atıksuyunun, ozonlanmış ve perozonlanmış atıksuların absorbans ölçümleri Shimadzu UV 1200 marka spektrofotometre cihazı ile $\lambda = 245$ nm dalgaboyunda gerçekleştirilmiştir.

3.2.4. Aktif Çamur İnhibisyon Ölçümleri

Aktif Çamur İnhibisyon deneylerinin yürütülmesinde ISO-8192'de (1986) belirtilen prosedür esas alınmıştır. Analizlerde, deney şartlarında mikroorganizmaları gelişimini engelleyebilecek maddeler bulundurmeyen distile su kullanılmıştır. Deneysel işlemler 20 ± 2 °C sabit sıcaklıkta, toz ve toksik buhar bulunmayan ortam atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Kullanılan biyokütle miktarı, şahit kontrolündeki çözünmüş oksijen doygunluk konsantrasyonunu 9 mg/L'den 1 mg/L'ye düşürecek seviyede seçilmiştir. Biyokütle prosedürde verilmiş olan yapay ortam çözeltisi seyreltilerek beslenmiştir. Deneyde kullanılan yapay ortam çözeltisine ait bileşim Tablo 3.2.'de sunulmuştur. Çözünmüş oksijen ölçümleri; ham veya ön arıtılmış numuneler, eşit hacimde biyokütle ve yapay ortam çözeltisi içeren ancak deney maddesi içermeyen şahit kontrolü için kurulan paralel reaktörlerde, WTW Oxi Digi 2000 model oksijen metre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ham ve arıtılmış tüm örnekler 5 farklı oranda yapay ortam çözeltisi ile seyreltilmiştir. Ortalama $F/M \approx 0,13$ mgKOİ/mgUAKM-gün⁻¹ değerlerine ayarlanan örneklerde (KOİ değerine göre UAKM = 1500 mg/L, 1600mg/L veya 3000mg/L olacak şekilde) zamana karşı oksijen konsantrasyonundaki azalma ölçülmüştür. Elde edilen değerler kullanılarak oksijen tüketim hızları (OTH; mg/L-saat) bulunmuştur.

Her bir derişimdeki oksijen tüketimini inhibe edilme yüzdesi aşağıdaki bağıntı ile hesaplanmıştır:

$$(\%) \dot{I}_{OTH} = [(OTH_K - OTH_N) / OTH_K] \times 100 \quad (3.1)$$

Burada;

$\dot{I}_{OTH}$: Oksijen tüketimini inhibe edilme yüzdesi (%),

OTH_N : Deney karışımının oksijen tüketim hızı (mg/L-saat),

OTH_K : Kontrol deneyinde ölçülen oksijen tüketim hızı (mg/L-saat)

olarak ifade edilir. Farklı seyrelme oranlarında elde edilen oksijen tüketim hızlarını % 20 ve % 50 oranında inhibe eden KOİ değerleri ($EC_{20,50}$; mg/L) $\ln KOİ$ değerlerine karşılık elde edilen $\dot{I}_{OTH}$ (%) değerleri karşı çizilen grafiğin interpolasyonundan hesaplanmıştır.

Tablo 3.2. Yapay Ortam Çözeltisi (100 kat derişik OECD yapay lağıım suyu) (ISO-8192, 1991)

Bileşen	Miktar
Pepton	16 g
Et ekstratı	11 g
Üre	3.0 g
Sodyum klorür (NaCl)	0.7 g
Kalsiyum klorür dihidrat (CaCl ₂ .2H ₂ O)	0.4 g
Magnezyum sülfat heptahidrat (MgSO ₄ .7H ₂ O)	0.2 g
Dipotasyum hidrojen fosfat (K ₂ HPO ₄)	2.8 g
Saf su	1000 mL

3.2.5. Toksisite Ölçümleri

Toksisite ölçümleri US EPA 1971’de belirtilen kesikli sistem alg biyodeneyi esas alınarak gerçekleştirilmiştir. Kesikli sistem alg biyodeneyinin prensibi sabit ışık ve sıcaklıkta atıksular ile birlikte inkübe edilen fitoplanktonların sayılarındaki değişimin günlük sayımlarla takibine dayanır (US EPA, 1971). Biyodeneyler ışık kaynağı olarak floresan lambalar (3500–4000 lux) kullanılarak ve ısıyı kontrol edilen (20±1°C) bir ortamda gerçekleştirilmiştir. İndikatör alg olarak *Phaeodactylum tricornutum* kullanılmıştır. 250 mL’lik erlenler içine ham ve ön arıtılmış atıksu çeşitli seyreltmelerde eklenmiş ve bunların toksik ve/veya stimülatif etkilerini bulunabilmesi amacı ile f/2 besi ortamı (Tablo 3.3.) eklenmiştir. Hazırlanan test erlenlerine 10000 adet/mL olacak şekilde 4–6 günlük alg kültürleri eklenmiş ve sayılarındaki değişim 1 hafta süre ile Beckman Z2 marka partikül sayıcıda hücre sayımı yapılarak takip edilmiştir.

Ham atıksu Seftriakson Sodyum’un 400mg/L konsantrasyonda filtre edilmiş (0,45 µm milipor) deniz suyunda çözülmesiyle elde edilmiş ve ön arıtılmış Seftriakson Sodyum formülasyon atıksularının deney için hazırlanması için de 13g/L olacak şekilde NaCl bu atıksularda çözülmüştür.

Çeşitli seyreltmeler uygulanarak gerçekleştirilen deneylerde, ham atıksu için (%5, %10, %20, %40, %60, %80) seyreltme oranları, ön arıtılmış atıksular için de (%2, %5, %10, %20, %40, %80) seyreltme oranları kullanılmıştır.

Tablo 3.3. f/2 Besi Ortamı Konsantrasyonları (Guillard, 1972)

Örnek No	Bileşik	Konsantrasyon (g/L)
1	NaNO ₃	75
2	NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	5
3	Na ₂ SiO ₃ .5H ₂ O	12,9
4	CuSO ₄ .5H ₂ O	0,005
	ZnSO ₄ .7H ₂ O	0,011
	CoCl ₂ .6H ₂ O	0,005
	MnCl ₂ .4H ₂ O	0,090
5	FeCl ₃ .6H ₂ O	0,909

3.2.6. İnert KOİ Testi

Ham Seftriakson sodyum atıksuyunun ve ön arıtılmış atıksuların, biyolojik olarak ayrıştırılamayan KOİ içeriği Germirli ve diğ. (1993) tarafından yapılan çalışmada kullanılan metod esas alınarak belirlenmiştir.

Bu yöntemde herbir atıksu; için bir reaktör ve başlangıç KOİ'si o atıksuyun KOİ'sine eşit olan bir glikoz reaktörü kurulmuştur. Her atıksu reaktörüne ve onun glikoz reaktörüne daha önceden %50 atıksu + %50glikoz çözeltisine alıştırılmış biyokütle eklenmiştir. Biyokütle miktarı, mikroorganizmaların faaliyetleri sonucu oluşacak, biyolojik olarak ayrıştırılamayan metabolik son ürünlerin neden olacağı KOİ miktarını düşük tutmak için 50mg/L olarak belirlenmiştir. Deneyler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiş ve mikroorganizmaların optimum faaliyet gösterebilmesi için pH = 7-7,5 mertebesine ayarlanmıştır. Ayrıca mikroorganizmalar için azot, fosfor ve iz elementlerin (magnezyum, demir, kalsiyum, mangan, çinko) sağlanması ve pH tamponu olması amacıyla Tablo 3.4.'de verilen solüsyon A ve B kullanılmıştır (1000mg KOİ/L için 10mL solüsyon A ve B).

Deney süresince belirli aralıklarla süzölmüş KOİ (0.45 µm cam yünü filtre kağıdı kullanılarak) ölçümleri gerçekleştirilmiş ve bu ölçümler biyolojik ayrışabilir KOİ'nin tükenmesine kadar devam ettirilmiştir.

Tablo 3.4. Tampon ve Nütrient Çözeltilerinin Bileşimi

Solüsyon A		Solüsyon B	
Bileşik	g/L	Bileşik	g/L
K ₂ HPO ₄	320	MgSO ₄ .7H ₂ O	15
KHPO ₄	160	FeSO ₄ . 7H ₂ O	0.5
NH ₄ Cl	120	Zn SO ₄ .7H ₂ O	0.5
		MnSO ₄ .7H ₂ O	0.5
		CaCl ₂	0.2

Bu yöntemde atıksu reaktöründe deney sonucunda kalan KOİ (S_T), biyolojik olarak ayrışamayan KOİ içeriğinin (S_I) ve biyolojik olarak ayrıştırılamayan metabolik son ürünlerin KOİ'sinin (S_P) toplamına eşittir..

$$S_T = S_I + S_P \quad (3.2)$$

Glikoz başlangıçta (S_{G0}) biyolojik biyolojik olarak ayrışamayan KOİ içermediğinden dolayı bu reaktörlerdeki son KOİ, biyolojik olarak ayrıştırılamayan metabolik son ürünlerin KOİ'si (S_{PG}) olarak kabul edilir. Atıksu reaktöründe oluşan biyolojik olarak ayrıştırılamayan metabolik son ürünlerin KOİ'si, glikoz reaktörünün başlangıç KOİ'sinin biyolojik ayrışabilir kısmının (S_{SO}) bir fraksiyonu (Y_{PS}) olarak düşünülmektedir ve $Y_{PS(Atıksu)} \approx Y_{PS(Glikoz)}$ olarak kabul edilir.

Buna göre;

$$(S_{PG}) = Y_{PS} \times S_{GO} \quad (3.3)$$

$$S_{TO} = S_I + S_{SO} \text{ (atıksuyun başlangıç KOİ'si)} \quad (3.4)$$

$$S_T = Y_{PS} \times S_{SO} + S_I \quad (3.5)$$

$$Y_{PS} \times S_{SO} = S_P \quad (3.6)$$

$$S_P = S_T - S_I \quad (3.7)$$

Buradan

$$Y_{PS} \times (S_{TO} - S_I) = S_T - S_I \quad (3.8)$$

$$S_{SO} = S_{TO} - S_I \quad (3.9)$$

$$S_I = \frac{S_T - Y_{PS} \times S_{TO}}{1 - Y_{PS}} \quad (3.10)$$

S_{TO} = Biyolojik ayrıştırılabilir giriş KOİ'si (mg/L)

4. DENEYSEL SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Deneysel çalışmaların gerçekleştirileceği KOİ konsantrasyonun belirlenmesinde literatürde yer alan çalışmalardan faydalanılmıştır. Balcıoğlu ve Ötker (2003) tarafından yapılan çalışmalarda formülasyon atıksularında tipik konsantrasyonlarda bulunan Sefalosporin grubu antibiyotiklerden Seftriakson sodyum için başlangıç KOİ konsantrasyonu 450 mg/L olarak seçilmiştir. Saravanane ve diğ. (2001) tarafından yapılan çalışmalarda ise bir diğer Sefalosporin grubu antibiyotik olan Sefaleksim maddesinin üretim tesisi atıksuyunda 200–325 mg/L mertebesinde bulunduğu tespit edilmiştir.

Bu araştırmalar doğrultusunda, bu çalışmada KOİ konsantrasyonu 400mg/L olacak şekilde Seftriakson Sodyum distile su içinde çözülerek hazırlanan ham atıksu kullanılmıştır.

4.1. Ham Atıksu Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Formülasyon altkategorisi atıksularının biyolojik olarak ayrıştırılamayan, aktif çamur üzerinde inhibisyona neden olan ve/veya toksik yapıda maddeler içerdiği bilindiğinden dolayı, elde edilen Seftriakson sodyum ham atıksuyunun karakterizasyon çalışmaları doğrultusunda BOİ₅ konsantrasyonu ve inert KOİ içeriği belirlenmiştir. Ayrıca atıksuyun aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkisi ve *Phaeodactylum tricornutum* deniz algi üzerindeki toksisitesi saptanmıştır.

Sentetik olarak hazırlanan atıksu örneği tamamen çözünmüş niteliklidir. Diğer bir deyişle örnek katı madde içermemektedir.

BOİ₅/KOİ oranı atıksuyun biyolojik olarak ayrışabilirliğinin bir ölçüsüdür. Buna göre, BOİ₅/KOİ oranı 0,4'ü geçen atıksuların tam anlamıyla biyolojik olarak arıtılabildikleri kabul edilmiştir (Chamarro ve diğ., 2001)

Ham atıksuya uygulanan BOİ₅ deneyinde KOİ konsantrasyonu 400 mg/L olan Seftriakson sodyum ham atıksuyun BOİ₅ değeri yaklaşık 4 mg/L olarak bulunmuştur.

Bu veriler uyarınca biyolojik ayrışabilirliğin göstergesi olarak kabul edilen BOI_5/KOI oranı 0,01 gibi çok düşük bir değer olarak saptanmıştır. Ayrıca ham atıksuyun pH değeri 5,35 olarak bulunmuştur.

4.1.1. İnert KOİ İçeriği

İnert KOİ içeriği, hiçbir ayrışmaya uğramadan biyolojik arıtma sistemini terk ettiğinden dolayı, arıtma verimi üzerinde olumsuz bir etki yaratır. Özellikle antibiyotik formülasyon atık sularının yüksek miktarda biyolojik olarak ayrışamayan organik maddeler içerdiği bilinmektedir. Arıtma tesisi çıkış sularında ve yüzeysel sularda, insanlar ve hayvanlar için kullanılan antibiyotiklerin bulunuşu, bu tip atıksularda yer alan inert KOİ içeriğinin bir göstergesidir.

Ayrıca özellikle çözünmüş inert KOİ içeriği atıksuya uygulanacak arıtma yönteminin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu sebeple Seftriakson sodyum ham atıksuyuna inert KOİ testi uygulanmıştır yapılan çalışmanın verileri Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyuna Uygulanan İnert KOİ Testi Sonuçları

Parametre	Atıksu Reaktörü	Glikoz Reaktörü
Başlangıç KOİ Değeri (mg/L)	400	405
Son KOİ Değeri (mg/L)	263	30
Süre (gün)	45	45

Tablo 4.2. Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyunun KOİ Fraksiyonları

Parametre	Değer
$S_{T0} = S_{S0} + S_I$	400 mg/L
$S_T = Y_{SP} S_{S0} + S_I$	263 mg/L
S_{G0}	405 mg/L
S_{PG}	30 mg/L
$Y_{SP} = S_{PG} / S_{G0}$	0,074
S_{S0}	148 mg/L
S_P	11 mg/L
S_I	252 mg/L
S_I / S_{T0}	%63

Elde edilen sonuçlara göre tamamen çözünmüş niteliğe sahip ham atıksuyun inert KOİ içeriği ($S_I = 252 \text{ mg/L}$) toplam KOİ'nin (S_{TO}) % 63'lük bir kısmını oluşturmaktadır. Ayrıca biyolojik arıtma esnasında mikroorganizma faaliyetleri sonucunda oluşan ve biyolojik olarak ayrışamayan metabolik son ürünler (S_P) göz önüne alındığında bu oran % 66'ya yükselmektedir. Sözü edilen veriler uyarınca örnek biyolojik arıtmaya verildiğinde arıtma sistemi çıkışında 11 mg/L 'si mikrobiyolojik son ürünler (S_P) olmak üzere toplam 260 mg/L inert KOİ gözlemlenecektir. Diğer bir deyişle biyolojik arıtma sistemi çıkışında 260 mg/L KOİ konsantrasyonunun altı bir düzeyde arıtılmış atıksu elde edilmesi mümkün değildir. Bu değer Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliği'nde (SKKY, 2004) yer alan ilaç üretimi ve benzeri kategorisinin KOİ çıkış standartı olan 150 mg/L 'nin üstünde olması, ham Seftriakson sodyum atıksuyunun uygun bir ön arıtma gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

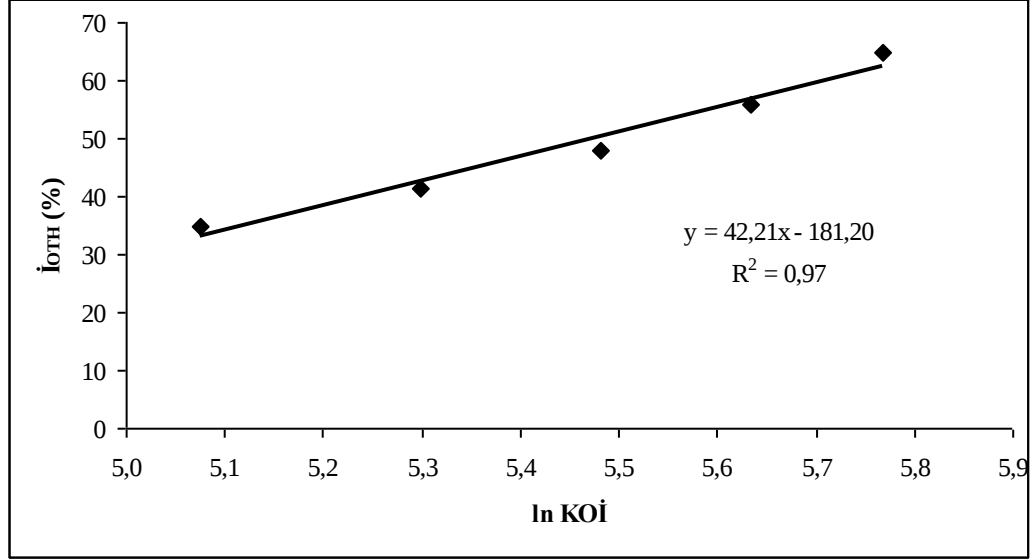
4.1.2. Aktif Çamur İnhibisyon Testi

Yüksek konsantrasyonlarda biyolojik ayrışamayan organik madde içeren antibiyotik formülasyon atıksuları aktif çamur sistemlerini inhibe ederler (Ferrari ve diğ., 2003). Seftriakson sodyum ham atıksuyunun üzerinde yapılan aktif çamur inhibisyon testinde de, bu atıksuda mevcut bulunan organik maddelerin mikroorganizmaların oksijen tüketim hızını inhibe ettikleri tespit edilmiştir. Seftriakson sodyum ham atıksuyunun, yapay ortam çözeltisi ile hazırlanan çeşitli seyreltmelerinden elde edilen karışımın 30 dakika havalandırma süresince aktif çamur mikroorganizmalarına uygulanması sonucu elde edilen mikroorganizmaların oksijen tüketim hızları (OTH ; mg/L-saat) ve bu hızların yapay ortam çözeltisinin oksijen tüketim hızına oranla engellenme yüzdesi ($\dot{I}_{OTH}$; %) Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyuna Ait Aktif Çamur İnhibisyon Testi Verileri (Havalandırma süresi = 30 dakika)

KOİ	InKOİ	Seyreltme (%)	OTH (mg/L-saat)	$\dot{I}_{OTH}$ (%)
160	5,08	40	63,0	35
200	5,30	50	56,9	41
240	5,48	60	50,4	48
280	5,63	70	42,8	56
320	5,77	80	34,2	65

Tablo 4.3.'te yer alan veriler vasıtasıyla oluşturulan Şekil 4.1.'deki doğrudan faydalanılarak Seftriakson sodyum ham atıksuyu için EC_{20} ve EC_{50} değerleri KOİ olarak sırasıyla 120 mg/L ve 240 mg/L bulunmuştur.



Şekil 4.1. Seftriakson Sodyum Ham Atıksuyuna Ait lnKOİ Değerlerine Karşılık Elde Edilen İOTH (%) Grafiği

Elde edilen sonuçlar doğrultusunda 400 mg/L KOİ konsantrasyonuna sahip ham atıksuyun direkt biyolojik arıtma sistemine verilmesi mümkün olmayacaktır. Çünkü bu atıksuyun 120 mg/L KOİ içeren kısmı aktif çamur mikroorganizmalarının %20'sini, 240 mg/L KOİ içeren kısmı ise aktif çamur mikroorganizmalarının %50'sini inhibe etmekte yani oksijen tüketimlerini engellemektedir. Atıksuyun toplam KOİ'sinin 400mg/L olduğu düşünülürse, Seftriakson sodyum ham atıksuyunun direkt olarak biyolojik arıtma sistemine verilmesi durumunda mikroorganizmaların önemli kısmı inhibe olacak ve arıtma sistemi olumsuz etkilenecektir.

4.1.3. Toksisite Ölçümleri

Seftriakson sodyum ham atıksuyunun toksisitesi, *Phaeodactylum tricornutum* deniz algi üzerinde yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiştir. Bu deneylerde Seftriakson sodyum maddesi filtre edilmiş deniz suyunda çözülmüş ve deniz suyu ile çeşitli seyreltmeler yapıldıktan sonra, test erlenlerine deniz algi ve besi maddesi verilmiştir. Daha sonra test numunelerinde 7 gün içerisindeki alg değişimi gözlemlenmiş ve ham maddenin 4. ve 7. günlerdeki EC_{20} ve/veya EC_{50} değerleri belirlenmeye çalışılmıştır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda 4. günde ham atıksuyun deniz algi üzerinde toksik

bir etkisi saptanamamış ve stimülatif etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ancak 7. gün ölçümleri sonucunda %9,0–10,0 mertebesinde bir seyreltme ile EC₂₀ değerine ulaşılmıştır. Toksisitenin artmasının sebebi, 4. günden sonra büyük moleküllü olması sebebiyle hücre duvarından geçemeyen ana maddenin çeşitli reaksiyonlarla daha küçük moleküllü maddelere dönüşerek hücre duvarından geçebilir duruma gelmesiyle toksik etkiye neden olması gösterilebilir (Walsh ve diğ., 1982).

4.1.4. Ham Seftriakson Sodyum Atıksuyunun Ön Arıtıma Olan İhtiyacı

Yapılan çalışmalar doğrultusunda düşük BOİ₅/KOİ oranı ($\approx 0,01$), çözünmüş inert KOİ içeriğinin yüksek olması ($S_I = 252 \text{ mg/L}$; $S_I/S_{T0} = \%63$) dolayısıyla biyolojik arıtılabilirliğinin düşük olması ve aktif çamur mikroorganizmaları üzerinde inhibe edici özelliğinin tespit edilmesinden dolayı ham Seftriakson sodyum atıksuyunun, biyolojik arıtma sistemine girmeden önce uygun bir ön arıtıma tabi tutulmasının gerekli olduğu gözlemlenmiştir.

Son yıllarda, gerek ilaç endüstrisinin gerekse diğer endüstri dallarının atıksuları üzerine yapılan çalışmalarda, çözünmüş ve inert yapıdaki bileşiklerin biyolojik olarak ayrışabilir forma dönüştürülmesi ve inhibisyon etkisinin ortadan kaldırılması amacıyla ileri oksidasyon prosesleri önem kazanmıştır. Literatürde yer alan çalışmalar, ozonlama ve perozonlama proseslerinin antibiyotik formülasyon atıksularının ön arıtımında etkili olduğunu göstermektedir (Balcıoğlu ve Ötger, 2003).

4.2. Ozonlama Prosesi

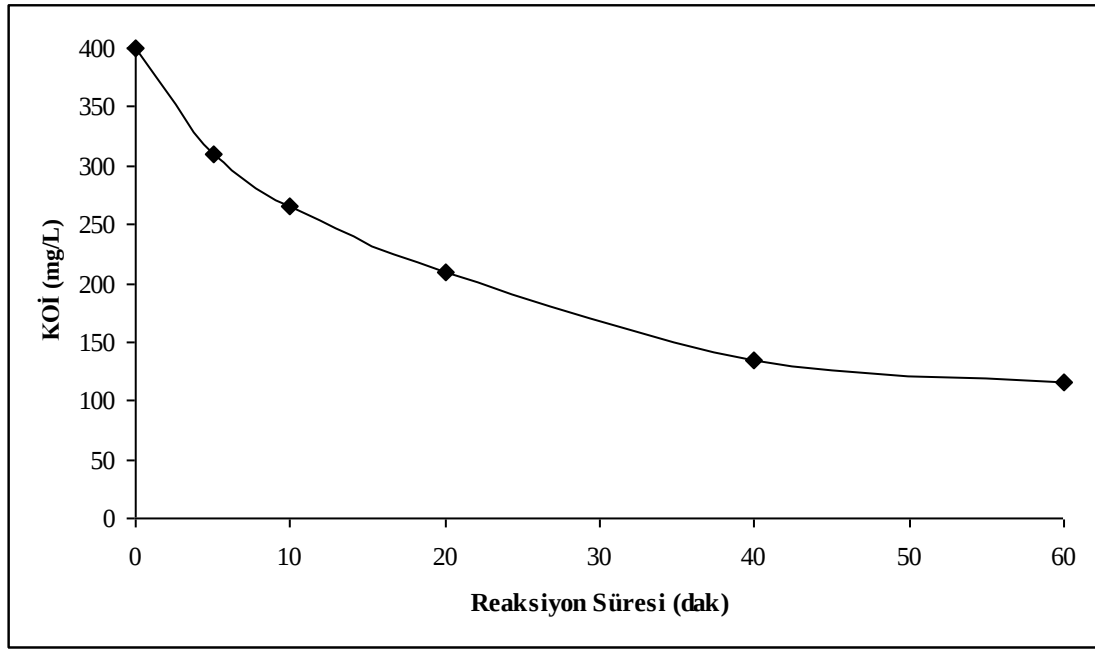
Bu kısımda ozonlama prosesinin ön arıtma olarak Seftriakson sodyum ham atıksuyuna uygulanabilirliği araştırılmıştır. Bu amaçla ozonlama prosesinin çeşitli reaksiyon sürelerinde elde edilen KOİ giderim verimleri, uygulanan ozon dozu başına giderilen KOİ miktarı, elde edilen BOİ₅ konsantrasyonları ve BOİ₅/KOİ oranındaki değişimler karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaların sonuçları ve kullanılan ozon dozunun maliyeti de göz önünde tutularak, optimum bir reaksiyon süresi belirlenmiştir. Daha sonra seçilen optimum reaksiyon süresi sonucu elde edilen ön arıtılmış Seftriakson sodyum atıksuyunda, bu prosesin inert KOİ içeriğine, aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyona ve *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerindeki toksisiteye olan etkileri araştırılmıştır.

Ozon mekanizması pH değerine bağlı olarak gelişmektedir. Bu proseste, düşük pH değerlerinde yüksek seçiciliğin söz konusu olduğu moleküler ozon vasıtasıyla oksidasyon öncelikli konumda iken, yüksek pH değerlerinde moleküler ozon, seçiciliği düşük ve hızlı tepkimler veren serbest radikallere bozunur (Hoigne ve Bader, 1976). Bu sebeple bu çalışmada ozonlama prosesi pH düzeltmesi yapılarak, pH = 11’de gerçekleştirilmiştir. Literatür çalışmalarında sıkça rastlanan pH tamponlama işlemi pratik bulunmadığından, pH düzeltmesi yapılırken yeterli miktarlarda NaOH stok çözeltisi kullanılmıştır. pH = 11’de gerçekleştirilen ve 1500 mg/L-saat ozon dozunun kullanıldığı ön ozonlama prosesinin sonucunda elde edilen veriler Tablo 4.4.’te verilmiştir.

Tablo 4.4. Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Ozonlama Prosesinden Elde Edilen Veriler (Ozon dozu = 1500 mg/L-saat; pH₀ = 11)

Reaksiyon Süresi (dak)	Spesifik Ozon Dozu (mg O ₃ /mg KOİ _i)	Uygulanan Ozon Başına Giderilen KOİ (mg KOİ/mg O ₃)	KOİ (mg/L)	pH	KOİ Giderimi (%)	BOİ ₅ (mg/L)	BOİ ₅ /KOİ
0	-	-	400	11,00	-	4	0,01
5	0,31	0,72	310	9,45	23	8	0,03
10	0,63	0,54	265	7,35	34	13	0,05
20	1,25	0,38	210	6,96	48	22	0,10
40	2,50	0,27	135	6,74	66	18	0,13
60	3,75	0,19	115	6,57	71	7	0,06

Şekil 4.2.’de 1500mg/L-saat ozon dozunda ve 11 başlangıç pH’ında gerçekleştirilen ozonlama prosesinin değişik reaksiyon sürelerinde KOİ konsantrasyonu üzerindeki etkisi verilmiştir.

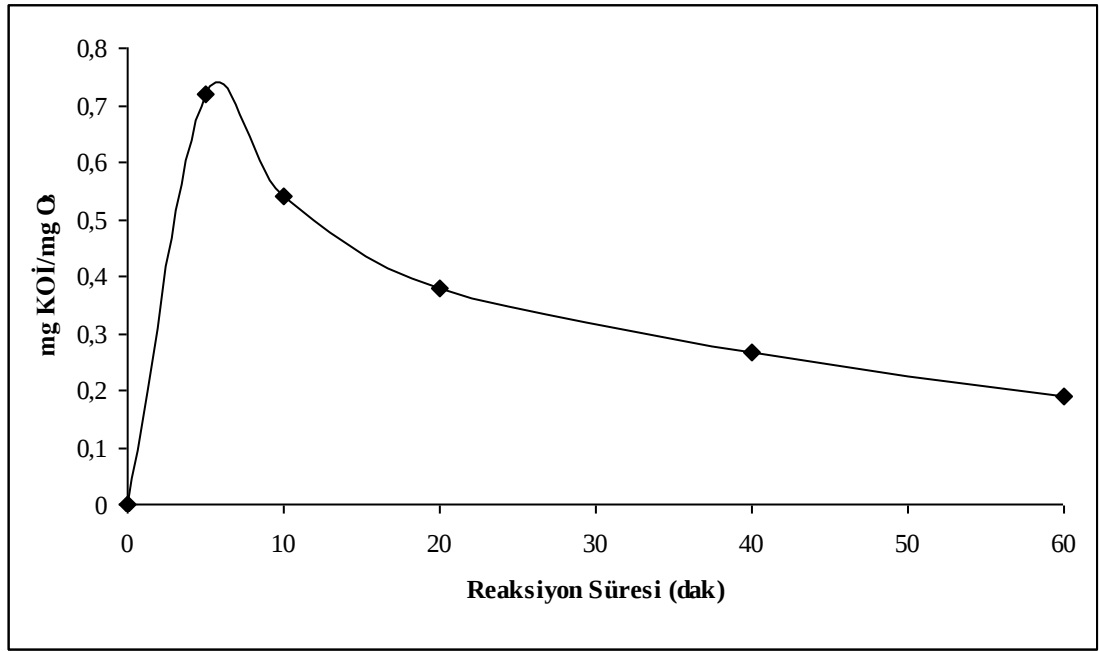


Şekil 4.2. Ozonlama Prosesi Sonucu KOİ Konsantrasyonunun Reaksiyon Süresi ile Değişimi

5, 10, 20, 40 ve 60 dakika reaksiyon sürelerinde gerçekleştirilen ön ozonlama prosesinde, sırasıyla %23, %34, %48, %66 ve %71'lik KOİ giderim verimleri elde edilmiştir. Bir saatlik reaksiyon sonucu elde edilen KOİ giderim verimi %71 gibi yüksek bir değerde olmasına rağmen kullanılacak fazla ozon dozunun maliyeti göz önüne alındığında ve asıl olarak kısmi bir oksidasyon hedeflendiğinden dolayı, ön arıtma olarak daha kısa reaksiyon sürelerini seçmek yerinde olacaktır.

KOİ giderim verimleri, uygulanan ozon dozu başına giderilen KOİ oranları ve $BOI_5/KOİ$ oranları göz önüne alınarak optimum reaksiyon süresi belirlenmiştir. Buna göre 20 dakikalık reaksiyon süresi sahip olduğu, %48'lik KOİ giderim verimi, 0,38 mg KOİ/mg O_3 ozon dozu başına giderilen KOİ oranı ve $BOI_5/KOİ = 0,1$ değerleri ile diğer reaksiyon sürelerinin sonuçları ile karşılaştırılarak optimum ozonlama süresi seçilmiştir. Bu seçimde, kullanılan yöntemin pahalı bir proses olması ve ön arıtmada asıl amacın kısmi bir oksidasyon sağlamak olması etkili olmuştur.

Şekil 4.3.'de değişik reaksiyon sürelerinde uygulanan ozon dozu başına giderilen KOİ miktarının oranları verilmiştir. Görüldüğü gibi ilk dakikalarda yüksek bir oran söz konusu iken özellikle 20 dakikadan sonra bu oran düşmektedir. Bunda düşen pH değeriyle beraber oksidasyon mekanizmasının değişmesi rol oynamaktadır.



Şekil 4.3. Ozonlama Prosesinde Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozon Dozu Başına Giderilen KOİ Miktarı

4.2.1. İnert KOİ İçeriği

Ozonlama prosesinin ham Seftriakson sodyum atıksuyunun inert KOİ içeriği üzerindeki etkisinin belirlenmesi amacıyla, 20 dakika süreyle, 11 başlangıç pH'ında ve 1500 mg/L-saat ozon dozunda gerçekleştirilen ozonlanma prosesi sonucu elde edilen ön arıtılmış atıksuya inert KOİ testi uygulanmıştır. Gerçekleştirilen bu testin sonuçları Tablo 4.5. ve 4.6.'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Ozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Uygulanan İnert KOİ Testi Sonuçları

Parametre	Atıksu Reaktörü	Glikoz Reaktörü
Başlangıç KOİ Değeri (mg/L)	210	220
Son KOİ Değeri (mg/L)	182	25
Süre (gün)	45	45

Tablo 4.6. Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun KOİ Fraksiyonları

Parametre	Değer
$S_{T0} = S_{S0} + S_I$	210 mg/L
$S_T = Y_{SP} S_{S0} + S_I$	182 mg/L
S_{G0}	220 mg/L
S_{PG}	25 mg/L
$Y_{SP} = S_{PG} / S_{G0}$	0,114
S_{S0}	32 mg/L
S_P	4 mg/L
S_I	178 mg/L
S_I / S_{T0}	%85

Elde edilen veriler 210 mg/L KOİ değerine sahip ozonlama prosesi ile ön arıtılmış atıksuyun %85 oranında (178 mg/L) inert KOİ içerdiğini ortaya koymaktadır. Bu prosesin ham atıksuyun 252 mg/L olan inert KOİ içeriğinin %29 mertebesinde giderildiğini göstermektedir. 20 dakika reaksiyon süresinde elde edilen toplam KOİ gideriminin %48 olduğu düşünüldüğünde, ozonlama prosesi sonucunda daha çok atıksuyun biyolojik olarak kolay ayrışabilir kısmının oksidasyonunun gerçekleştirildiği görülmüştür.

Ayrıca ön arıtılmış Seftriakson sodyum atıksuyunun biyolojik arıtmaya verileceği göz önüne alındığında, iyi çalışan bir biyolojik arıtma tesisi çıkışında yaklaşık 4 mg/L'si mikroorganizmaların metabolik son ürünleri olmak üzere, 182 mg/L çıkış KOİ'si elde edilecektir. Bu değer, SKKY'de (2004) ilaç üretimi ve benzerleri kategorisinin çıkış KOİ standartı olan 150 mg/L'nin karşılanmasında yeterli olmamaktadır.

4.2.2. Aktif Çamur İnhibisyon Testi

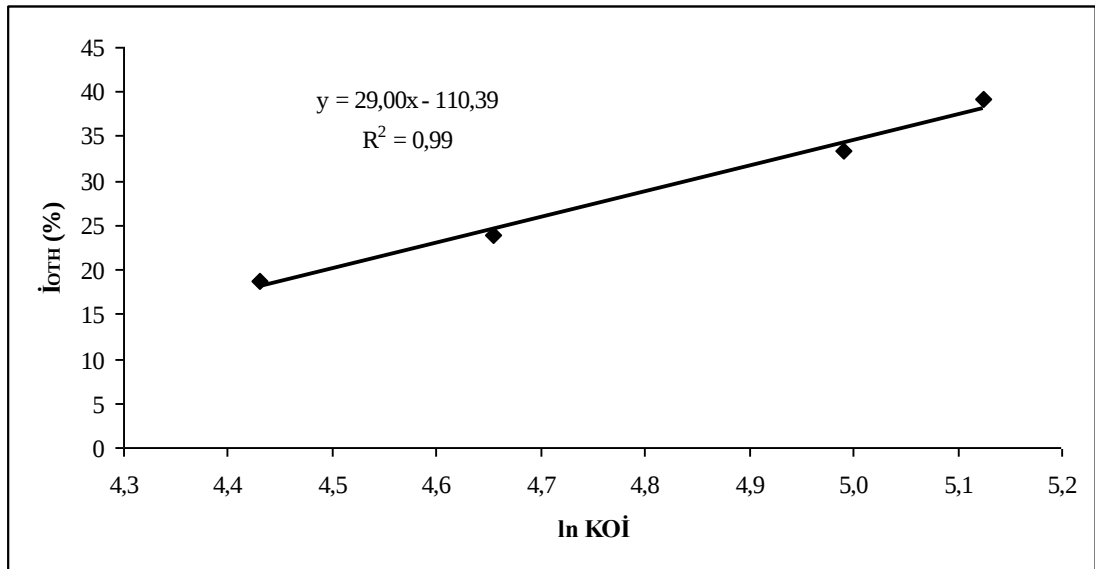
Yapılan çalışmada 20 dakika reaksiyon süresince ozonlama prosesi ile ön arıtılmış atıksuyun aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar ham atıksuda bulunan ve inhibisyona neden olan maddelerin durumu hakkında da fikir sağlayacaktır. Seftriakson sodyum ham atıksuyunun 20 dakika süreyle ozonlama prosesine tabi tutulması sonucu oluşan ön atıksuyun, yapay ortam çözeltisi ile hazırlanan çeşitli seyreltmelerinden elde edilen karışımın 30

dakika havalandırma süresince aktif çamur mikroorganizmalarına uygulanması sonucu elde edilen mikroorganizmaların oksijen tüketim hızları (OTH; mg/L-saat) ve bu hızların yapay ortam çözeltisinin oksijen tüketim hızına oranla engellenme yüzdesi ($\dot{I}_{OTH}$; %) Tablo 4.7.'de verilmiştir

Tablo 4.7. Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait Aktif Çamur İnhibisyon Testi Verileri (Havalandırma süresi = 30 dakika)

KOİ	lnKOİ	Seyreltme (%)	OTH (mg/L-saat)	$\dot{I}_{OTH}$ (%)
84	4,43	40	34,2	19
105	4,65	50	32,0	24
147	4,99	70	28,1	33
168	5,12	80	25,6	39

Tablo 4.7.'de verilen değerler doğrultusunda oluşturulan Şekil 4.4.'deki, doğrudan faydalanarak 20 dakika reaksiyon süresince ozonlama prosesi ile ön arıtılmış atıksuyun aktif çamur üzerinde inhibisyonu %50 oranında bir inhibisyona neden olmadığı görülmüştür. Bu sebeple mikroorganizmaların %20'sinin inhibe edildiği KOİ konsantrasyonu olan EC_{20} değerine belirlenmiş ve 90 mg/L olarak bulunmuştur.



Şekil 4.4. Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait lnKOİ Değerlerine Karşılık Elde Edilen $\dot{I}_{OTH}$ (%) Grafiği

Elde edilen sonuçlar 20 dakika süreyle ozonlanan Seftriakson sodyum atıksuyunun direkt biyolojik arıtma sistemine verilmesi durumunda dahi sistemde yer alan mikroorganizmaların %50'sinin oksijen tüketimini engelleyecek KOİ konsantrasyonuna ulaşamayacağı belirlenmiştir. 210 mg/L KOİ konsantrasyonuna

sahip ön arıtılmış atıksuyun 90 mg/L KOİ'lik kısmı ise mikroorganizmaların %20'sinin oksijen tüketimlerini engellemektedir.

4.2.3. Toksisite

Literatürde yer alan çalışmalar, ozon vasıtasıyla gerçekleştirilen ön oksidasyonun, atıksuların toksisitesinin azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir (Chamarro ve diğ., 2001). Ancak bazı durumlarda ön ozonlama işlemi sonucunda elde edilen atıksularda, reaksiyon süresince oluşan yan ürünlerin asıl maddenin kendisinden daha toksik olduğu görülmektedir (Goi ve diğ., 2004).

Yapılan ön ozonlama işlemi Seftrikason sodyum ham atıksuyunun aktif çamur mikroorganizmalarının üzerindeki inhibisyonunun etkisinin azaltılmasında etkili olduğu görülmektedir. Ancak yapılan bu işlem, *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerindeki toksik etkinin büyük oranlarda artmasına neden olmaktadır. Tablo 4.8.'de değişik seyreltme oranlarında elde edilen karışımların 4. ve 7. günlerdeki toksisite yüzdeleri verilmiştir. Her iki gün ölçümleri için %2, %5, %10'luk seyreltmelerin toksik yüzdeleri değişiklik gösterirken, %20'nin üzerindeki seyreltmeler deniz alginin %90'nından fazlasını etkilemektedir. 20 dakika ozonlama prosesi sonucu oluşan atıksuyun EC₂₀ ve EC₅₀ değerleri Tablo 4.9.'da verilmiştir..

Tablo 4.8. Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun Çeşitli Seyreltmelerde (%) 4. ve 7. Günlerdeki Toksik Etkisi (%)

Seyreltme Oranı (%)	$I_{P.tricornutum}$ (%) (4.GÜN)	$I_{P.tricornutum}$ (%) (7.GÜN)
2	33,4	4,4
5	76,0	53,6
10	81,6	78,9
20	97,9	92,3
40	98,0	95,4
80	99,8	99,8

Tablo 4.9. Ozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait 4. ve 7. Günlerdeki EC₂₀ ve EC₅₀ Değerleri

Numune	4. GÜN		7. GÜN	
	EC ₂₀	EC ₅₀	EC ₂₀	EC ₅₀
Ön Ozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu	1,0–2,0	3,0–4,0	2,0–3,0	4,0–5,0

4.3. Perozonlama Prosesi

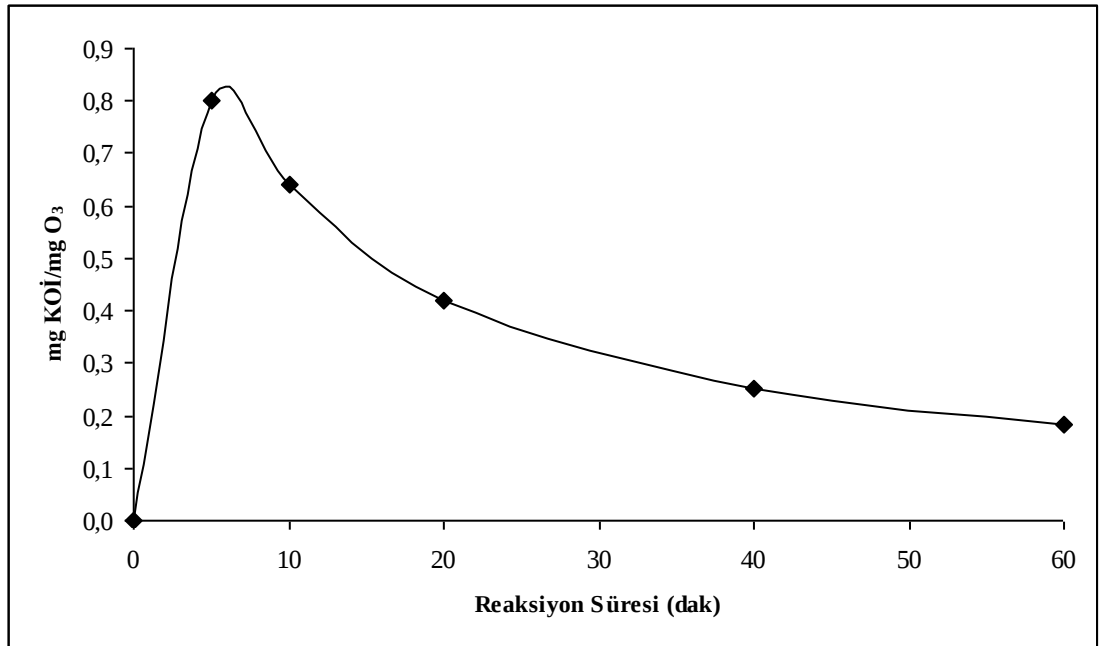
İleri oksidasyon prosesleri üzerine yapılan çalışmalar ozonlama prosesinde hidrojen peroksitin kullanılmasıyla beraber oksidasyon potansiyelinin artığına işaret etmektedir (Glaze ve diğ., 1987). Hidrojen peroksitin mevcudiyeti ozonun bozunmasını hızlandırarak, oksidasyon potansiyeli daha yüksek olan hidroksil radikalının oluşumunu sağlamaktadır.

Yapılan çalışmada 31,25 mM/L H₂O₂ kullanılmıştır. 1500 mg O₃/L-saat ozon dozu ve pH = 11’ de gerçekleştirilen deneylerde, ön ozonlama proseslerinde olduğu gibi, çeşitli reaksiyon sürelerinde KOİ giderim verimleri, uygulanan ozon dozu başına giderilen KOİ miktarları, BOİ₅ konsantrasyonları ve BOİ₅/KOİ oranlarındaki değişimler karşılaştırılmıştır (Tablo 4.10.). Daha sonra optimum olarak belirlenen reaksiyon süresi sonunda elde edilen ön perozonlanmış Seftriakson sodyum atıksuyunun inert KOİ içeriği, aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkisi ve *Phaeodactylum tricornutum* deniz algisi üzerindeki toksisitesi belirlenmiştir.

Tablo 4.10. Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Perozonlama Prosesinden Elde Edilen Veriler (Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat; $[H_2O_2] = 31,25mM$; $pH_0 = 11$)

Reaksiyon Süresi (dak)	Spesifik Ozon Dozu (mg O ₃ /mg KOİ _i)	Uygulanan Ozon Başına Giderilen KOİ (mg KOİ/mg O ₃)	KOİ (mg/L)	pH	KOİ Giderimi %	BOİ ₅ (mg/L)	BOİ ₅ /KOİ
0	-	-	400	11,00	-	4	0,01
5	0,31	0,80	300	6,85	25	14	0,05
10	0,63	0,64	240	6,36	40	16	0,07
20	1,25	0,42	190	5,34	53	26	0,14
40	2,50	0,25	150	3,96	63	18	0,12
60	3,75	0,18	125	3,77	69	8	0,06

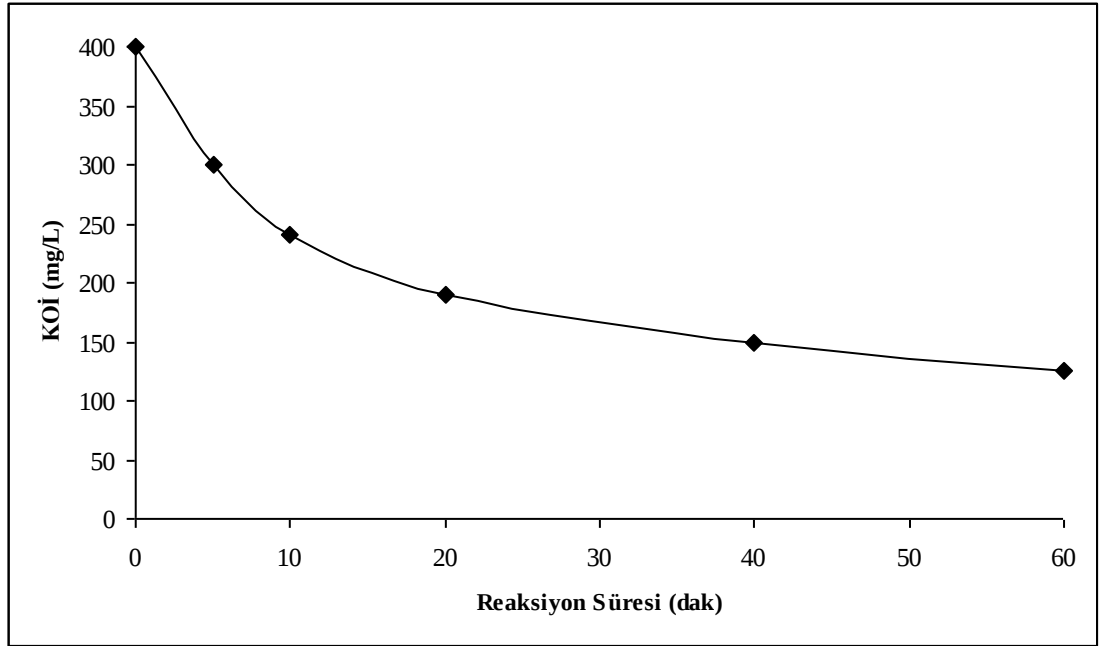
5, 10, 20, 40 ve 60 dakika boyunca gerçekleştirilen ön perozonlama işleminin sonucunda sırasıyla %25, %40, %53, %63 ve %69'luk KOİ giderim verimleri elde edilmiştir (Şekil 4.5.). Bu giderimlerin yanı sıra işlemin yüksek maliyeti, uygulanan ozon başına giderilen KOİ miktarı ve BOİ₅/KOİ oranları göz önüne alınarak 20 dakika reaksiyon süresi uygun seçilmiş ve elde edilen ön arıtılmış atıksu üzerinde diğer çalışmalar yapılmıştır.



Şekil 4.5. Perozonlama Prosesi Sonucu KOİ Konsantrasyonunun Reaksiyon Süresi ile Değişimi

Ön perozonlama prosesi ile ilk dakikalarda uygulanan ozon dozu başına yüksek bir KOİ giderimi söz konusu iken, ilerleyen dakikalarda pH'ın düşmesiyle bu oran azalmaktadır. 20 dakika reaksiyon sonucu elde edilen değer 0,42 mg KOİ/mg O₃

mertebeğinde olup (Şekil 4.6.), diğer dakikalarda elde edilen oranlara karşılık daha yüksek verim sağlamaktadır.



Şekil 4.6. Perozonlama Prosesinde Çeşitli Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozon Dozu Başına Giderilen KOİ Miktarı

4.3.1. İnert KOİ İçeriği

Perozonlama prosesi ile ham Seftriakson sodyum atıksuyunun inert KOİ içeriğinde sağlanan değişimin gözlemlenmesi amacıyla; 20 dakika süreyle, 11 başlangıç pH'ında, 1500 mg/L-saat ozon dozu ve 31,25mM hidrojen peroksit eklenerek gerçekleştirilen perozonlama prosesi sonucunda oluşan atıksuya inert KOİ testi uygulanmış ve sonuçlar Tablo 4.11. ve Tablo 4.12.'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Perzonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Uygulanan İnert KOİ Testi Sonuçları

Parametre	Atıksu Reaktörü	Glikoz Reaktörü
Başlangıç KOİ Değeri (mg/L)	190	230
Son KOİ Değeri (mg/L)	113	12
Süre (gün)	45	45

Tablo 4.12. Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun KOİ Fraksiyonları

Parametre	Değer
$S_{T0} = S_{S0} + S_I$	190 mg/L
$S_T = Y_{SP} S_{S0} + S_I$	113 mg/L
S_{G0}	230 mg/L
S_{PG}	12 mg/L
$Y_{SP} = S_{PG} / S_{G0}$	0,052
S_{S0}	81 mg/L
S_P	4 mg/L
S_I	109 mg/L
$S_I / S_{T0} (\%)$	%57

Görüleceği gibi 20 dakika süresince perozon prosesi ile ön arıtım uygulanan atıksuyun toplam KOİ'sinin (190 mg/L), %57'lik kısmını (109 mg/L) inert KOİ oluşturmaktadır. Elde edilen bu inert KOİ miktarı ham Seftriakson sodyum atıksuyunun inert KOİ'siyle karşılaştırıldığında %57 mertebesinde bir inert KOİ gideriminin sağlandığı saptanmıştır. Perozonlama prosesi vasıtasıyla toplam KOİ'de %53 giderim sağlandığı düşünüldüğünde, bu proseste ozon prosesinden farklı olarak KOİ gideriminin inert KOİ bazıda daha etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Ön arıtılmış perozonlama prosesi atıksuyunun iyi çalışan bir biyolojik arıtma tesisine verilmesi durumunda ise çıkış KOİ'sinin mikroorganizma metabolik son ürünleriyle beraber 113 mg/L mertebesinde olması beklenmektedir. SKKY'de (2004) yer alan çıkış KOİ standartının 150 mg/L olduğu düşünülürse, belirtilen şartlarda 20 dakika perozonlama prosesi ile standartların karşılandığı görülmektedir.

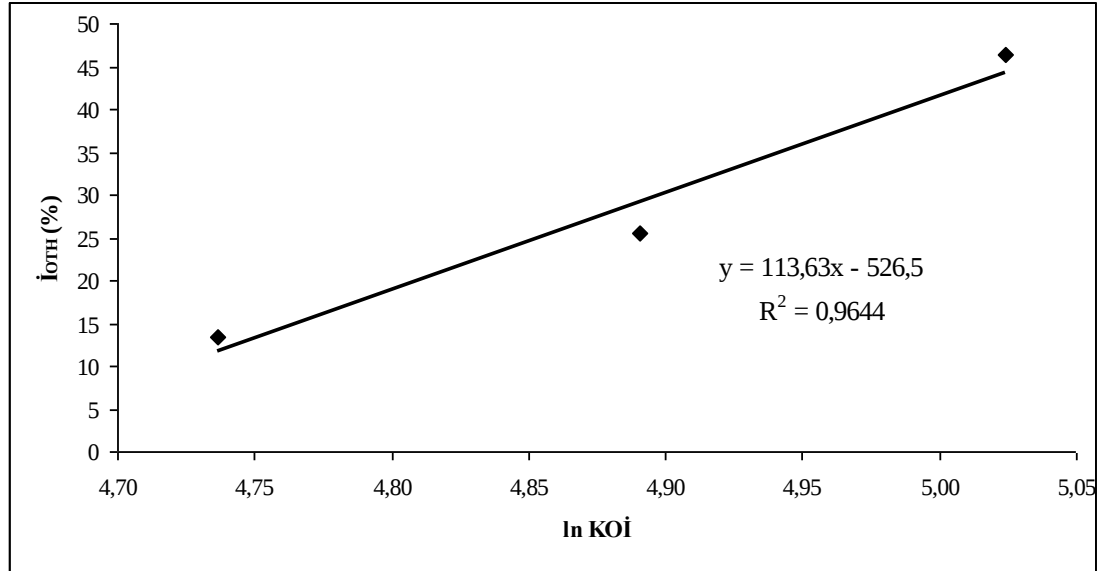
4.3.2. Aktif Çamur İnhibisyon Testi

Ön arıtma olarak perozon prosesinin, 20 dakika süreyle uygulandığı Seftriakson sodyum atıksuyunun aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Ön perozonlanmış atıksuyun yapay ortam çözeltisi ile çeşitli seyreltmelerinden elde edilen sonuçlar Tablo 4.13.'de aktarılmıştır.

Tablo 4.13. Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait Aktif Çamur İnhibisyon Testi Verileri (Havalandırma süresi = 30 dakika)

KOİ	lnKOİ	Seyreltme (%)	OTH (mg/L-saat)	İ _{OTH} (%)
114	4,74	60	25,6	13
133	4,89	70	22,0	26
152	5,02	80	15,8	46

Tablo 4.13.'den yararlanılarak oluşturulan Şekil 4.7.'deki doğrudan faydalanılarak perozonlanmış Seftriakson sodyum atıksuyunun aktif çamur mikroorganizmalarını %20 ve %50 oranlarında inhibe eden KOİ değerleri olan EC₂₀ ve EC₅₀ sırasıyla 125 mg/L ve 160 mg/L olarak bulunmuştur.



Şekil 4.7. Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait lnKOİ Değerlerine Karşılık Elde Edilen İ_{OTH} (%) Grafiği

4.3.3. Toksisite

Deniz suyu ile yapılan çeşitli seyreltmeler sonucu, ön perozonlanmış Seftriakson atıksuyunun 4. ve 7. günlerde deniz algi (*Phaeodactylum tricornutum*) üzerindeki toksik etkileri Tablo 4.14.'de verilmiştir. Ön ozon prosesinde olduğu gibi perozonlama işleminde reaksiyon esnasında toksisitesi orijinal maddeden daha fazla olan ara ürünler oluşturduğu düşünülebilir. Verilen değerlerden, 4. ve 7. günde %20'lik bir seyreltme sonucu deniz alginin %90'ından fazla bir kısmını etkilenmektedir. Perozonlama prosesi sonucunda oluşan atıksuyun EC₂₀ ve EC₅₀

değerleri Tablo 4.15.'te verilmiştir. Bu değerler ozonlama prosesinin sonuçlarına çok yakın olup, çok düşük miktarda avantaj sağlamaktadır.

Tablo 4.14. Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyunun Çeşitli Seyreltmelerde (%) 4. ve 7. Günlerdeki Toksik Etkisi (%)

Seyreltme Oranı (%)	$\dot{I}_{P.tricornutum}$ (%) (4.GÜN)	$\dot{I}_{P.tricornutum}$ (%) (7.GÜN)
5	57,3	29,3
10	85,6	30,2
20	93,7	35,2
40	98,9	79,3
80	99,8	99,9

Tablo 4.15. Perozonlanmış (20 dakika) Seftriakson Sodyum Atıksuyuna Ait 4. ve 7. Günlerdeki EC_{20} ve EC_{50} Değerleri

Numune	4. GÜN		7. GÜN	
	EC_{20}	EC_{50}	EC_{20}	EC_{50}
Ön Perozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu	2,0–3,0	4,0–5,0	3,0–4,0	19,0–20,0

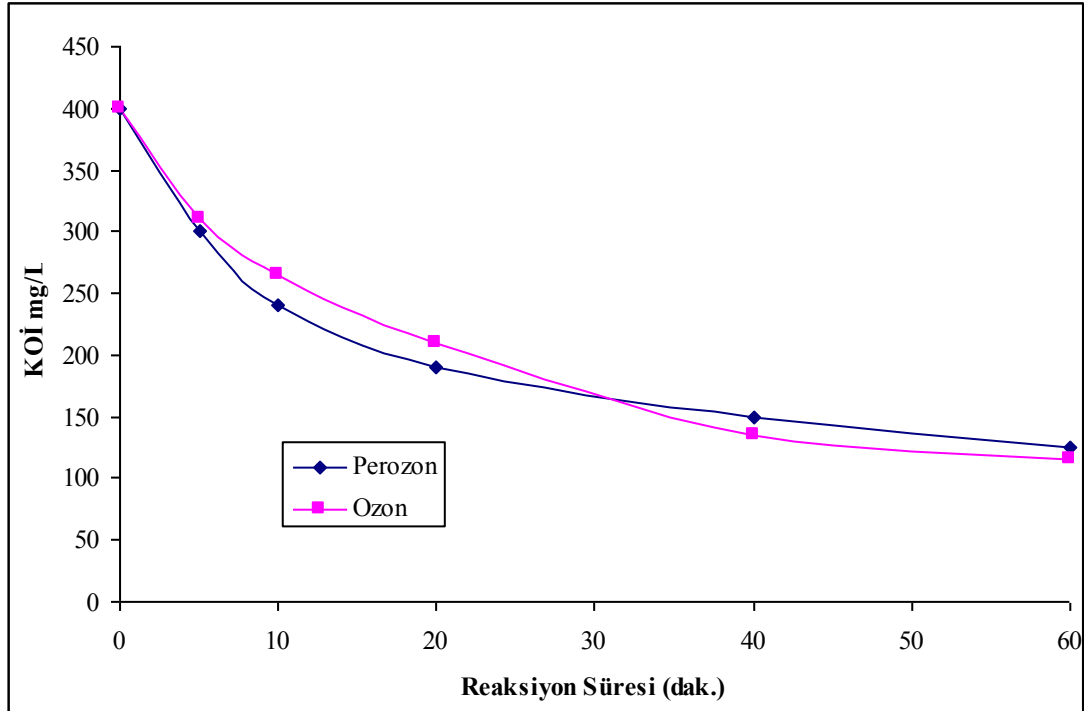
4.4. Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin Performanslarının Karşılaştırılması

Biyolojik ayrışabilirliği düşük ($BOI_5/KOI \approx 0.01$ ve çözünmüş inert KOI % 63) ve aktif çamur mikroorganizmaları üzerinde inhibisyona neden olan Sefalosporin grubu Seftriakson sodyum ham atıksuyunun uygulanan ön arıtım metotlarından perozonlama prosesi sonucunda ozonlama prosesi ile karşılaştırıldığında (Tablo 4.16. ve Şekil 4.8.) optimum seçilen sürede azda olsa daha yüksek bir KOI giderim verimi elde edilmiştir. Her iki prosesin de optimum süreleri sonunda birbirine yakın BOI_5 değerleri elde edilmiş, bunun yanı sıra BOI_5/KOI değerleri de (Ozonlama = 0,1; Perozonlama = 0,14) benzer olarak elde edilmiştir, ancak perozonlama prosesinin bir miktar avantaj sağladığı görülmüştür (Şekil 4.9.). Optimum sürede uygulanan ozon

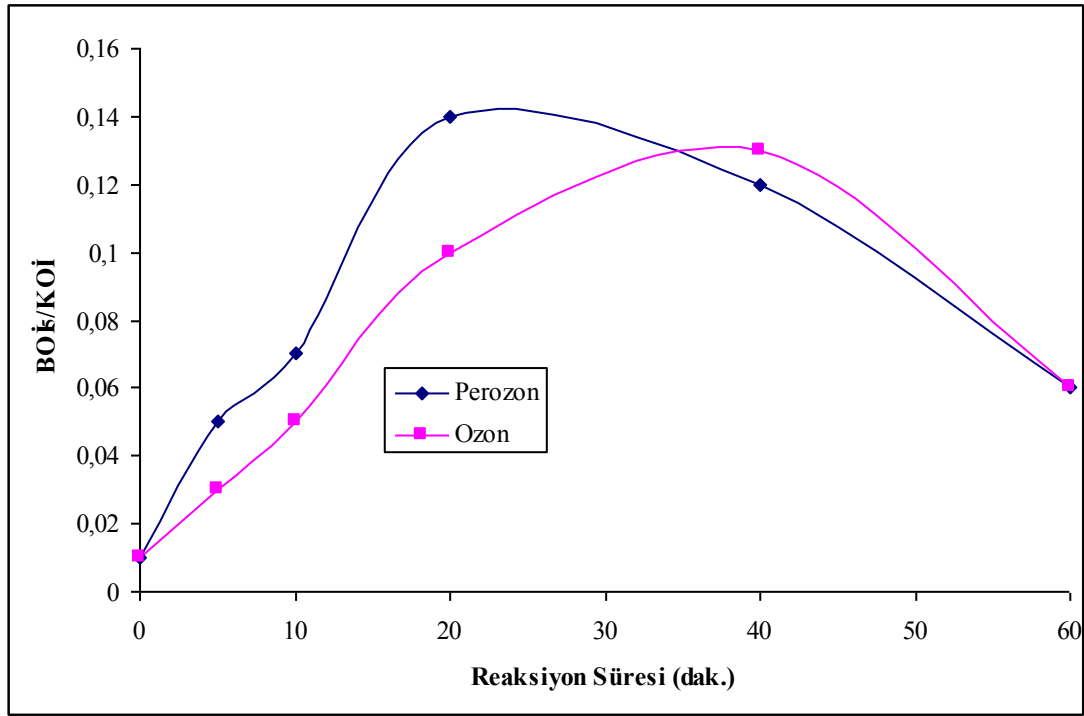
dozu başına giderilen KOİ miktarları yine her iki proseste benzer olup perozonlama prosesi bir miktar avantaj göstermiştir (Şekil 4.16.).

Tablo 4.16. Uygulanan Ön Arıtma Metotlarından Elde Edilen Verilerin Karşılaştırılması (Ozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, $pH_0 = 11$; Perozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, $[H_2O_2] = 31,25mM$, $pH_0 = 11$)

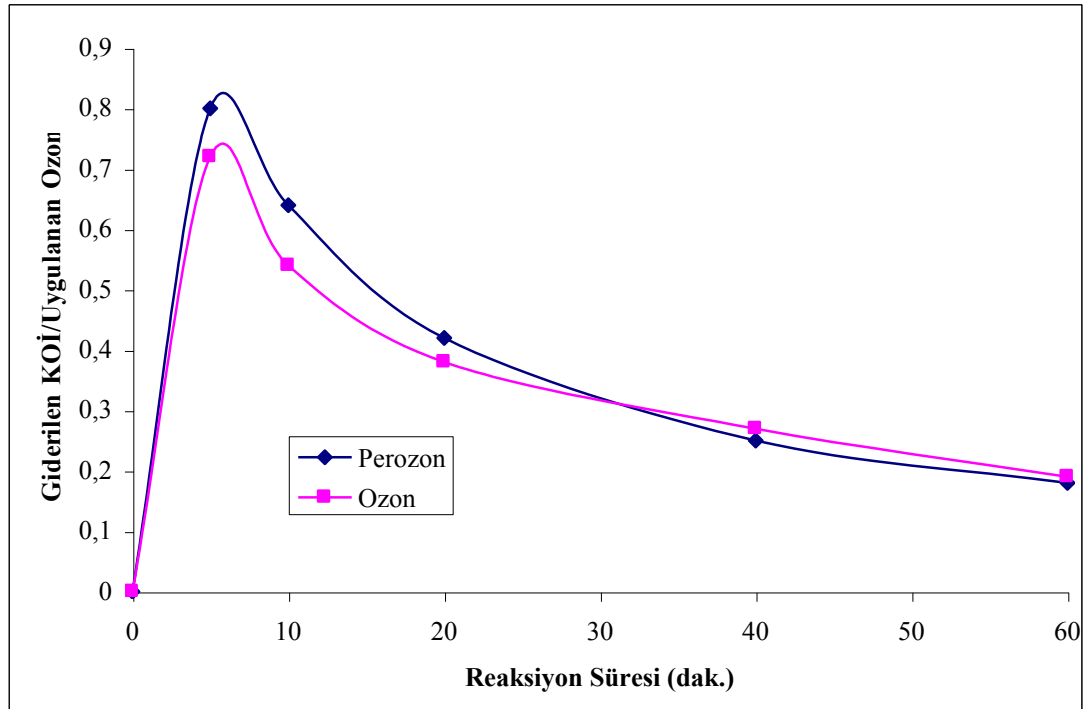
Numune	KOİ (mg/L)	pH	Uygulanan Ozon Başına Giderilen KOİ (mg KOİ/mg O ₃)	KOİ Giderimi	BOİ ₅ (≈mg/L)
Ham Seftriakson Sodyum Atıksuyu	400	5,35	-	-	4
Ozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu, t = 20 dak	210	6,96	0,38	48	22
Perozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu, t = 20 dak	190	5,34	0,42	53	26



Şekil 4.8. Değişik Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin KOİ Giderim Verimleri Üzerindeki Etkileri



Şekil 4.9. Değişik Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin BOİ₅/KOİ Oranı Üzerindeki Etkisi



Şekil 4.10. Değişik Reaksiyon Sürelerinde Uygulanan Ozonlama ve Perozonlama Proseslerinin Uygulanan Ozon Dozu Başına Giderilen KOİ Açısından Karşılaştırılması

Her iki proses optimum sürelerde gerçekleştirilen inert KOİ içeriği açısından karşılaştırıldığında ise (Tablo 4.17.) ozonlama prosesi sonucunda ham atıksuyun

%63 olan inert KOİ içeriği %85 mertebesine çıkmıştır. Optimum sürede perozonlama prosesi sonunda ise inert KOİ içeriği ham atıksuya yakın bir ölçüde %57 mertebesinde kalmıştır. Toplam KOİ giderimleri ve inert KOİ giderimleri karşılaştırıldığında ozonlama prosesi sırasıyla %48 ve %29, perozonlama %53 ve %57 giderim sağlamıştır. Bu ozonlama prosesinin istenmeyen bir şekilde kolay ayrışabilir KOİ fraksiyonlarının oksidasyonuna çalıştığını işaret etmektedir. Perozonlama prosesi de ise bu iki giderim birbirine yakın olup kolay ayrışabilir KOİ fraksiyonları ile inert KOİ fraksiyonlarının gideriminin orantılı olduğunu göstermiş, prosesin bu açıdan avantajını ortaya koymuştur. SKKY’de yer alan standartlar (çıkış KOİ = 150 mg/L) göz önüne alındığında, iyi çalışan bir biyolojik arıtma sonrası ozonlanmış atıksuyun KOİ’si 182 mg/L olarak standartların üstünde kalmış, ancak perozonlanmış atıksuyun KOİ’si 113 mg/L mertebesine inerek standartları karşılamıştır.

Tablo 4.17. Ham Atıksuyun ve Optimum Sürelerde Ön Arıtılmış Atıksuların KOİ Fraksiyonları Açısından Karşılaştırılması (Ozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, pH₀ = 11; Perozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, [H₂O₂] = 31,25mM, pH₀ = 11)

Numune	S _{T0}	S _T	S _{S0}	S _I	S _I /S _{T0} (%)	KOİ Giderimi (%)	İnert KOİ Giderimi (%)
Ham Seftriakson Sodyum Atıksuyu	395	260	146	249	63	-	-
Ozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu, t = 20 dak.	210	182	32	178	85	48	29
Perozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu, t = 20 dak	190	113	81	109	57	53	57

Her iki proses aktif çamur inhibisyonu açısından karşılaştırıldığında (Tablo 4.18.); inhibisyon etkisine sahip ham atıksuyun optimum sürede ozonlama prosesi ile inhibisyon etkisinde bir azalma gözlenmiştir. Perozonlama prosesi ile optimum

sürede arıtılan atıksu örneği ise inhibisyon açısından önemli bir gelişme sağlayamamıştır. Aktif çamur inhibisyonu temel alındığında ozonlama prosesinin perozonlamaya göre avantaj sağladığı görülmüştür.

Phaeodactylum tricornutum üzerinde toksik etkisi bulunmayan ham atıksu optimum sürelerde ön arıtıldığında elde edilen atıksuların yüksek mertebelerde toksik etkiye sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.18.). Bunda uygulanan prosesler sonucunda oluşan ara ürünlerin etkisi olduğu düşünülmüştür.

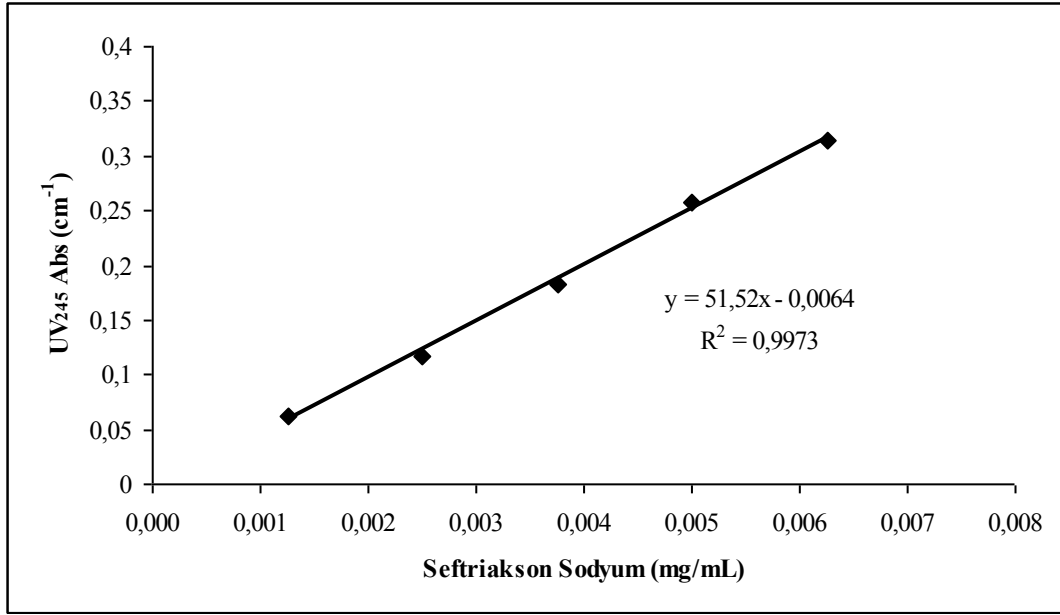
Tablo 4.18. Ham Atıksuyun ve Optimum Sürelerde Ön Arıtılmış Atıksuların Aktif Çamur İnhibisyonu ve Toksisite Açısından Karşılaştırılması (Ozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, pH₀ = 11; Perozonlama Prosesi; Ozon Dozu = 1500 mg/L-saat, [H₂O₂] = 31,25mM, pH₀ = 11)

Numune	Aktif Çamur İnhibisyonu		Deniz Algi Toksisitesi			
	EC ₂₀ (mg/L)	EC ₅₀ (mg/L)	4.Gün		7.Gün	
			EC ₂₀ (%)	EC ₅₀ (%)	EC ₂₀ (%)	EC ₅₀ (%)
Ham Seftriakson Sodyum Atıksuyu	120	240	-	-	9,0–10,0	-
Ozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu, t = 20 dak	90	-	1,0–2,0	2,0–3,0	2,0–3,0	4,0–5,0
Perozonlanmış Seftriakson Sodyum Atıksuyu, t = 20 dak.	125	160	2,0–3,0	4,0–5,0	3,0–4,0	19,0-20,0

4.4.1. Absorbans Ölçümleri

Arıtılmış numunelerdeki aktif madde giderimi hakkında fikir sahibi olunması amacıyla gerçekleştirilen deneylerde Seftriakson sodyum ham atıksu numunesi 190-1100 nanometre dalgaboylarında UV spektrofotometrede taranmış, pik elde edilen 245 nanometre dalgaboyunda çeşitli konsantrasyonlarda Seftriakson sodyum içeren numunelerin absorbans değerleri okunmuştur. Daha sonra elde edilen

absorbans değerleri vasıtasıyla Şekil 4.11.'de verilen UV_{245} Absorbans-Seftriakson sodyum mg/mL grafiği elde edilmiştir.



Şekil 4.11. 245 nm Dalgaboyunda Çeşitli Seftriakson Sodyum Konsantrasyonuna Sahip Numunelerin Absorbans Değerleri

Şekil 4.11.'deki doğru denklemi vasıtasıyla arıtılmış atıksuların okunan absorbans değerlerine karşılık gelen madde miktarları mg/mL cinsinden bulunmuştur.

Optimum sũrede ozonlanmış Seftriakson sodyum atıksuyunun 245 nm'de absorbans değeri okunup, Şekil 4.11.'de elde edilen doğrunun denkleminde faydalanılarak elde edilen madde konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında %72 mertebesinde bir azalma ile karşılaşılmıştır. Aynı sũreç optimum perozonlanmış Seftriakson sodyum atıksuyu için izlendiğinde ise madde konsantrasyonundaki azalma %80 mertebesinde gerçekleşmiştir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Günümüzde sıkça kullanılan birçok antibiyotik sınıfı ilacın, üretiminden kaynaklanan ve/veya tedavi amaçlı kullanımından sonra vücuttan atılması sonucu oluşan atıksular refrakter özellikte ve inhibisyon etkisine sahip maddeler içermeleri sebebiyle biyolojik arıtma sistemlerinde verimli olarak giderilemezler. Dolayısıyla alıcı ortamlara nüfuz ederek bu ortamlardaki organizmalar üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilirler. Ayrıca organizmalarda antibiyotiklere karşı direnç gelişimine yol açarak, bu antibiyotiklerin hastalıklar karşısındaki etkilerinin azalmasına veya tamamen ortadan kalkmasına yol açabilirler.

Bu çalışmada dünyada ve ülkemizde sıkça kullanılan Sefalosporin grubu, Seftriakson Sodyum antibiyotik formülasyon atıksularının ozonlama (O_3) ve perozonlama (O_3/H_2O_2) prosesleri ile ön arıtmaları araştırılmıştır. Yapılan deneysel çalışmadan elde edilen sonuçlar ve öneriler aşağıda sıralanmıştır.

- 400 mg/L KOİ konsantrasyonuna sahip, tamamen çözünmüş nitelikteki ham Seftriakson Sodyum atıksuyunun çok düşük bir BOİ₅ konsantrasyonunun (4mg/L) ve bu nedenle BOİ₅/KOİ oranının (0,01) bulunduğu saptanmıştır. Ancak sadece BOİ₅ değeri ile hareket edilerek atıksuyun biyolojik ayrışabilirliği üzerinde yorum yapılamayacağı sonucuna vararak, ham atıksuya inert KOİ testinin uygulanmasına karar verilmiştir. Ham atıksuya alıştırılmış biyokütle kullanılarak yapılan inert KOİ testinde ham atıksuyun %63 (250 mg/L) oranında inert KOİ içerdiği tespit edilmiştir. Elde edilen veriler uyarınca 400 mg/L KOİ konsantrasyonuna sahip Seftriakson sodyum atıksuyu biyolojik arıtma tesisine verilecek olursa arıtma sistemi çıkışında 260 mg/L'nin altında bir KOİ konsantrasyonuna sahip bir arıtılmış atıksu elde edilemez.
- Ozonlama prosesi; 5, 10, 20, 40 ve 60 dakika reaksiyon sürelerinde, pH = 11'de, 1500 mg/L-saat ozon dozunda gerçekleştirilmiş ve %48 KOİ giderimi elde edilen 20. dakikanın optimum reaksiyon süresi olarak

seçilmesine karar verilmiştir. Bu sürenin sonunda elde edilen atıksuyun BOI_5 değeri önem arz edecek şekilde değişmemiş (22 mg/L) ve BOI_5/KOI oranı çok az bir değişim göstererek 0,1 mertebesine çıkmıştır. Ozonlama prosesinin biyolojik ayrışabilirlik üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi amacıyla ön arıtılmış atıksuya inert KOI testi uygulanmış ve numunenin %85 mertebesinde inert KOI içerdiği tespit edilmiştir.

- Perozonlama prosesi; 5, 10, 20, 40 ve 60 dakika reaksiyon sürelerinde, pH = 11’de, 1500 mg/L-saat ozon dozunda, 31,25mM H_2O_2 kullanılarak gerçekleştirilmiş ve %53 KOI giderimi elde edilen 20. dakikanın optimum reaksiyon süresi olarak seçilmesine karar verilmiştir. Bu sürenin sonunda elde edilen atıksuyun BOI_5 değeri ozonlama prosesinde olduğu gibi önem arz edecek şekilde değişmemiş (26 mg/L) ve BOI_5/KOI oranı yine çok az bir değişim göstererek 0,14 mertebesine çıkmıştır. Perozonlama prosesinin biyolojik ayrışabilirlik üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi amacıyla ön arıtılmış atıksuya inert KOI testi uygulanmış ve numunenin inert KOI içeriği %57 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak her iki prosesinin biyolojik ayrışabilirlik üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, yeterli bir gösterge olmadığı düşünülen BOI_5 ve BOI_5/KOI bazında önemli bir fark gözlenememiştir. İnert KOI testlerinden elde edilen sonuçlar uyarınca ozonlama prosesi ile %48’lik toplam KOI gideriminin yanı sıra %29’luk inert KOI giderimi; perozonlama prosesi ile ise %53’lük toplam KOI giderimi ve %57’lik inert KOI giderimi gözlemlenmiştir. Hem toplam KOI giderimleri hem de inert KOI giderimleri açısından perozonlama prosesinin ozonlama prosesine göre baskın çıktığı açıktır. Öte yandan inert KOI test verileri doğrultusunda ham, ozonlanmış ve perozonlanmış örneklerin iyi çalışan bir biyolojik arıtma tesisi çıkışında ortaya koyacakları ulaşılabilecek en düşük KOI düzeylerini de değerlendirmek gereklidir. Bu değerlendirme sonrasında Su Kirliliği Kontrol Yönetmeliği’nde (2004) yer alan standartları (çıkış KOI = 150 mg/L) sağlamakta ozon prosesi başarısız olurken (182 mg/L), perozonlama prosesi 113 mg/L mertebesinde bir çıkış KOI ’sine ulaşarak standartları sağlamıştır.

Ham Seftriakson Sodyum atıksuyunun aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkisinin belirlenmesi ve uygulanan ön arıtma proseslerinin inhibisyon etkisinde sağladıkları değişimin belirlenmesi amacıyla yapılan deneyler sonucu;

- 400 mg/L KOİ konsantrasyonuna sahip ham atıksuyun EC₂₀ ve EC₅₀ değerleri KOİ bazında sırasıyla 120 mg/L ve 240 mg/L olarak bulunmuştur.
- 20 dakika ozonlama sonucu elde edilen, 210 mg/L KOİ konsantrasyonuna sahip atıksuyun EC₂₀ değeri KOİ bazında 90 mg/L olarak bulunmuş ve bu atıksuda mikroorganizmaların %50'sini inhibe edildiği EC₅₀ değerine ulaşamadığı görülmüştür.
- 20 dakika perozonlama sonucu elde edilen, 190 mg/L KOİ konsantrasyonuna sahip atıksuyun EC₂₀ ve EC₅₀ değerleri KOİ bazında sırasıyla 125 mg/L ve 160 mg/L olarak bulunmuştur.

Her iki prosesin aktif çamur mikroorganizmaları üzerindeki inhibisyon etkileri karşılaştırıldığında ozonlama prosesi sonucu elde edilen EC₂₀ değeri perozonlama prosesinden elde edilen değere göre daha düşük kalmasına rağmen ozonlama prosesi sonucu EC₅₀ değeri elde edilememiş ve bu prosesin bir perozonlama prosesine göre bir miktar avantaj sağladığı görülmüştür.

Toksik etkinin belirlenmesi amacıyla *Phaeodactylum tricornutum* deniz algı üzerinde yapılan deneyler sonucunda ise;

- Ham Seftriakson Sodyum atıksuyunun 4. gün yapılan sayımlar sonucu stimülatif etkiye sahip olduğu görülmüştür. 7. gün yapılan sayımlar sonucunda ise ham atıksuyun toksik etkisi saptanmış ve EC₂₀ değerine %9,0–10,0 oranında seyreltmeler sonucunda ulaşılmış, EC₅₀ değeri ise saptanamamıştır.
- 20 dakika süreyle ozonlama prosesi ile arıtılan atıksuyun 4. gün sayımları sonucu EC₂₀ ve EC₅₀ değerlerine sırasıyla %1,0–2,0 ve %2,0–3,0 oranında seyreltmelerle ulaşılırken, 7. gün sayımları sonucunda EC₂₀ ve EC₅₀ değerleri sırasıyla %2,0–3,0 ve %4,0–5,0 seyreltmeleri ile elde edilmiştir.
- 20 dakika süreyle perozonlama prosesi ile arıtılan atıksuyun ise 4. gün sayımları sonucu EC₂₀ ve EC₅₀ değerlerine sırasıyla %2,0–3,0 ve %4,0–5,0 oranında seyreltmelerle ulaşılırken, 7. gün sayımları sonucunda EC₂₀ ve EC₅₀ değerleri sırasıyla %3,0–4,0 ve %19,0–20,0 seyreltmeleri ile elde edilmiştir.

Toksisite deneylerinin verileri karşılaştırıldığında ham atıksuyun toksisitesinde uygulanan ozonlama ve perozonlama prosesleri sonucunda bir artış gözlemlenmiştir.

Her iki proses sonucu oluşan atıksuların %20 oranındaki seyreltmeleri, *Phaeodactylum tricornutum* deniz algi üzerinde %90 seviyelerinde toksik etkiye sebep olmuştur. Bu artışın sebebi olarak uygulanan kimyasal oksidasyon prosesleri sonucu oluşan ara ürünlerin daha toksik olması düşünölebilir. Ayrıca büyük molekül yapısı nedeniyle hücre duvarından geçemeyen ve toksisiteye sebep olmayan, ancak uygulanan prosesler sonucu veya diğler reaksiyonlar sebebiyle daha küçük molekülöü yapıya dönüştörülen maddelerin hücre duvarından geçerek toksik etkiye neden olması da düşünölebilir.

Bu çalışmada elde edilen tüm verilerin ışığında her iki prosesin değışik kriterler bazında atıksuyun karakterinde iyileşmelere sebep olduğu saptanmıştır, ancak tam bir olumlu sonuca varılamamıştır. Seçilen optimum sürede uygulanan perozonlama prosesi standartlar düşünöldüğünde olumlu sonuç vermesine rağmen, belirtilen standartlarda yer almayan ancak önemli birer kriter olan inhibisyon ve toksisite açısından yeterli iyileşmeyi sağlayamamıştır.

Bu sebeple Seftriakson Sodyum atıksuyunun ön arıtımı, bu çalışmada uygulanan arıtma proseslerinin değışik modifikasyonları veya diğler arıtma metotları uygulanarak incelenmesi önerilmektedir. Bununla beraber standartlarda yer alan parametrelerin arıtma sistemleri ve çevresel etkiler bakımından güncellenmesi yerinde olacaktır.

Ayrıca bu çalışma ile elde edilen bulguların benzerlerinin diğler antibiyotik içeren atıksular içinde ortaya konması önerilmektedir. Özellikle alıcı ortamlarda antibiyotik direnci olarak bilinen olguya yol açan antibiyotik deşarjları çok yönlü çevresel bir tehdit oluşturduğundan antibiyotik içeren atıksuların ayrışabilirlikleri zaman kaybetmeden araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Akalın, H.E.**, 1994. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar, Güneş Kitapevi, 1. Basım, pp : 197-217, 219-225, 235-245.
- Alvares, A.B.C., Diaper, C. and Parsons, S.**, 2001. Partial oxidation by ozone to remove recalcitrance from wastewaters - A Review, *Environ. Technol.*, **22**, 409-427.
- APHA, AWWA and WPCF**, 1998. Standard methods for the examination of water and wastewater, 20th Edition. American Public Health Association, Washington, DC.
- Arslan-Alaton, İ. ve Çağlayan, A.E.**, 2003. Antibiyotik formülasyonu atıksularının kimyasal ozonlama yöntemleri ile arıtılabilirliği, *Üniversite Öğrencileri Çevre Sorunları Konferansı*, Fatih Üniversitesi, İstanbul, 14-16 Nisan.
- Balcıoğlu, A.I. and Ötker, M.**, 2003. Treatment of pharmaceutical wastewater containing antibiotics by O₃ and O₃/H₂O₂ processes, *Chemosphere*, **50** (1), 85-95.
- Bull, R.A. ve Zeff, D.J.**, 1991. Hydrogen peroxide in advanced oxidation processes for treatment of industrial process and contaminated groundwater. In: *Eckenfelder. W.W., Bowers, A.R., Roth, J.A., Eds., Chemical Oxidation-Technology for the nineties.*, Technomic Publishing Company, Lancaster. PA.
- Carballa, M., Omil, F., Lema, J.M., Llompart, M., Garcia-Jares, C., Rodriguez, I., Gomez, M., Ternes, T.**, 2004. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant, *Wat. Res.* **38**, 2918-2926
- Chamarro, E., Marco, A. and Esplugas, S.**, 2001. Use of fenton reagent to improve organic chemical biodegradability, *Wat. Res.*, **35**, (4), 1047-1051.
- Chen, C.Y., Huang, J-B., Wang, Y-J., HuanR, J-C. and Huang, J-W.**, 1996. An evaluation of the microbial toxicity of effluents from petrochemical plants, *IAWQ 2nd Specialized Conference on Pretreatment of Industrial Wastewater*, October 16-18.

- Chen, C.Y., Huang, J-B. and Chen, S.D.,** 1997. Assessment of microbial toxicity test and its applicalio for industrial wastewater, *Wat. Sci. and Tech.*, **36**, (12), 375-382.
- Chen, C.Y., Shing, D.C. ve Huang, J.B.,** 1999. Toxicity assesment of industrial wastewater treatment by microbial testing method, *Wat. Sci. and Technol.*, **39**, 10-11, 139-143.
- Çağlayan, A.E.,** 2004. Penisilin formülasyonu atıksularının O₃ ve O₃/H₂O₂ prosesleri ile arıtılabilirliği, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Çokgör, E.U., Sözen, S., Orhon, D.,** 1999. Evsel ve endüstriyel atıksularda KOİ bileşenleri, *Su Kirliliği Kontrolü Dergisi*, **9**, (2), 31-39.
- Daughton G.C., Ternes T.A.,** 1999. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change?, *Environmental Health Perspectives*, **107** (Supplement 6), 907–938.
- Daughton G.C.,** 2001. Pharmaceuticals in the environment. Overarching issues and overview in pharmaceutical PCP in the environment : Scientific and regulatory issues, Daughton G.C. and Jones-Lepp, T., eds, *Symposium Series 791 : American Chemical Society*, Washington D.C., 2-38.
- Dold, P.L., Ekama G.A., Marais, G.V.R.,** 1980. A general model for the activated sludge process, *Prog. Wat. Techno.*, **12**, 47-77.
- Dold, P.L., Marais, G.V.R.,** 1986. Evaluation of the general activated sludge model proposed by the IAWPRC Task Group, *Wat. Sci. Technol.*, **18**, (6), 63-90.
- EPA,** 1991. Guides at pollution prevention: The pharmaceutical industry, EPA/625/7-91/017.
- Eremektar, G., Babuna, F.G. and Ince, O.,** 1999. Fate of Inert COD Fractions in Two-Stage Biological Treatment of a Strong Wastewater, *J. Environ. Sci. Health*, **A34**, (6) 1329-1340.
- Germirli, F., Orhon, D., Artan, N., Ubay, E. and Görgün, E.,** 1993. Effect of Two-Stage Treatment on the Biological Treatability of Strong Industrial Wastes, *Wat. Sci. and Technol.*, **28** (2), 145-154.
- Glaze, W.H.,** 1986. Reaction Products of Ozone : A Review, *Environmental Health Perspectives*, **69**, 151-157.

- Glaze, W.H., Kang, J.W. and Chapin, D.H.,** 1987. The chemistry of water treatment processes involving ozone, hydrogen peroxide and ultraviolet radiation, *Oz. Sci & Eng.*, **9**, 335-352
- Goi, A., Trapido, M., and Tuhkanen, T.,** 2004. A study of toxicity, biodegradability, and some by-products of ozonised nitrophenols, *Advances in Environmental Research*, **8**, (3-4) 303-311.
- Guillard, R.R-L,** 1972. Culture of phytoplankton for feeding marine invertebrates. In: Culture of marine invertebrates animals. *New York: Plenum*, 29-60.
- Gulyas, H., von Bismarck, R., Hemmerling, L.,** 1995. Treatment of industrial wastewater with ozone/hydrogen peroxide, *Wat. Sci. and Technol.*, **7**, 127-134.
- Gürel, M., Kabdaşlı, I., ve Tünay, O.,** 1998. Kimyasal sentez ile üretim yapan bir ilaç endüstrisi atıksularının karakterizasyonu ve arıtılabilirliği, *İ.T.Ü. 6. Endüstriyel Kirlenme Sempozyumu*, 3-5 Haziran, İstanbul, Türkiye
- Gürses, F.,** 2004. Antibiyotik formülasyon atıksularının fenton-benzeri ve foto-fenton-benzeri ileri oksidasyon prosesleri ile arıtılabilirliğinin incelenmesi, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Hagan, J.,** 2001. Pharmaceuticals in the Environment, *Proceeding of 2nd International Conference on Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Chemicals in Water*, Hyatt on Nicollet Mall, Minneapolis, Minnesota. 60-67.
- Halling-Sorensen, B.J., Nielsen, S.N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Luthoft, H.C.H. and Jorgensen, S.E.,** 1998. Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment-A review, *Chemosphere*, **36** (2), 357-393.
- Harrass, M.C., Kinding, A.C. and Taub, F.B.,** 1985. Responses of blue-green and green algae to streptomycin in unialgal and paired culture, *Aqua. Toxicology*, **6**, 1-11.
- Henze, M., Grady, C.P.L.Jr., Gujer, W., Marais, G.V.R., Matsuo, T.,** 1987. Activated sludge model No.1. IAWPRC Wat. Sci. and Technol. Report No. 1, IAWPRC, London.

- Hirsch, R., Ternes, T., Lindart, A., Heberer, K. and Wilken, R-D.,** 1999. Occurrence of antibiotics in the aquaitc environment, *The Science of Total Environment*, **225**, 109-118.
- Hoigne, J. and Bader, H.,** 1976. The role of hydroxyl radical reactions in ozonation process in aqueous solutions, *Wat. Res.*, **30**, 377-386.
- Ingerslev, F. and Halling-Sorensen B.J.,** 2000. Biodegradability properties of sulfonamides in activated sludge, *Envir. Toxicol. Chem.*, **19**, 2467-2473
- Jorgensen, S.E. and Halling-Sorensen, B.J.,** 2000. Drugs in the environment, *Chemosphere*, **40** (7),691-699
- Kabdaşlı, I., Gürel, M. ve Tünay, O.,** 1999. Pollution prevention and waste treatment in chemical synthesis processes for pharmaceutical industry, *Wat. Sci. an Technol.*, **39**, (10-11), 265-271.
- Kayaalp S.O.,** 1998. Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe, 8. Basım, 175-200.
- Kümmerer, K. and Helmers, E.,** 1997. Hospital effluents as a source for platinum in the environment, *Sci. Total Environ.*, **193**, 179-184.
- Kümmerer, K., Steger-Hartmann, T., and Meyer, M.,** 1997. Biodegradability of the anti-tumor agent ifosfamide and its ovvurrence in hospital effluents and communal sewage, *Wat. Res.*, **31**, 2705-2710.
- 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**, 701-710.
- Langlais, B., Cucurou, B., Aurelle, Y., Cadeville, B. and Roques, H.,** 1989. Improvement of a biological treatment by prior ozonation. *Oz. Sci. Eng.*, **11**, 155-167.
- Lansky, P. and Halling-Sorensen, B.,** 1997. The toxic effect of the antibiotic mentronidazol on aquatic organisms, *Chemosphere*, **35**, 2553-2561.
- Meyer K.H., Opal S.M. and Mederiros A.A.,** 1998. Mechanism of antibiotic resistance, *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease*, Aug. 27, Supp.1 : 5-11.
- Migliore, L., Civitareale, C., Brambilla, G. and Delupis, G.D.,** 1997. Toxicity of several important agricultural antibiotics to Artemia, *Wat. Res.*, **31**, (7). 1801-1806.

- Miller, W.E., Greene, J.C. and Shiroyama, T.,** 1978. The *Selenastrum capricornutum* Printz algal assay bottle test. U.S. Environmental Protection Agency Publication EPA-600/9-78-018, Corvallis, OR.
- Orhon, D., Artan, N., Cimsit, Y.,** 1989. The concept of soluble residual product formation in the modelling of activated sludge, *Wat. Sci. Technol.*, **21**, (4-5), 339-350.
- Prado, J. and Esplugas, S.,** 1998. Comparison of different advanced oxidation processes involving ozone to eliminate atrazine, *Oz. Sci. and Eng.*, **21**, 39-52.
- Rabosky, J.,** 1993. Water and wastewater survey for the Brazilian Merck, Sharp and Dohme chemical and pharmaceutical plant, *Purdue University*, 259-269.
- Rice, R.G.,** 1997. Application of ozone for industrial wastewater treatment : A review, *Oz. Sci. and Eng.*, **18**, 477-515.
- Richardson, M.L. and Brown, J.M.,** 1985. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 1-12.
- Samuk, B.,** 2002. İlaç endüstrisi formülasyon ve antibiyotik atıksularının biyolojik arıtılabilirliğinin artırılması, *Yüksek Lisans Tezi*, İ.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Saravanane, R., Murthy, D.V.S. and Krishnaiah, K.,** 2001. Bioaugmentation and treatment of cephalixin drug-based pharmaceutical effluent in an upflow anaerobic fluidized bed system, *Bioresource Technology*, **76**, 279-281.
- Scott, J.P. and Ollis, D.** 1995. Integration of Chemical and Biological Oxidation Processes for Water Treatment: Review and Recommendations, *Environ. Prog.*, **14**, 88-103.
- Schlott, D.A., Charbonneau, S.G., Greiner, J.A., Green, R.E., Quane, D.E. and Robertson, W.M.,** 1988. Design, construction and start-up of an anaerobic treatment system for pharmaceutical wastewater, *Proceeding of the 43rd Purdue University*, Lafayette, Ind., pp. 651-659.
- Staelin, J. and Hoigne, J.,** 1982. Decomposition of ozone in water: Rate inhibition by hydroxide ions and hydrogen peroxide, *Environ. Sci. Technol.*, **16**, 676-681.

- Stumpf, M., Ternes, T.A., Haberer, K., Seel, P., Baumann, W., 1996.** Determination of pharmaceuticals in sewage plants and river water. *Vom Wasser*, **86**, 291-303.
- Çevre ve Orman Bakanlığı, 2004.** Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği. *Resmi Gazete*, 25687.
- Ternes, T.A., Meisenheimer, M., Mcdowel, D., Sacher, F., Braunch, H.J., Haist-Gulde, B., Preuss, G., Wilme, U. and Zulei-Seibert, N., 2002.** Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment, *Environ. Sci. Technol.*, **36**, 3855-3863.
- TS 10868 EN ISO 6060, 1986.** Water quality - determination of the chemical oxygen demand, Turkish Standard, Ankara.
- TS 10868 EN ISO 8192, 1999.** Water quality - oxygen demand inhibition assay by activated sludge, Turkish Standard, Ankara.
- Walsh, G.E., Duke, K.M. ve Foster, R.B., 1982.** Algae and crustacean as indicators of bioactivity of industrial wastes, *Wat. Res.*, **16**, 879-883.
- Watts, C.D., Craythorne, M., Fielding, M. and Steel, C.P., 1983.** Identification of non-volatile organics in water using field desorption mass spectrometry and high performance liquid chromatography, *Presented at the 3rd European Symposium on Organic Micropollutants in Water* (ed.) G. Angeletti and A. Bjorseth. DD. Reidel Publishing Co-Dordrech. pp. 120-131.
- Zwiener, C. And Frimmel, F.H. 2000.** Oxidative treatment of pharmaceuticals in water, *Wat. Res.*, **34**, 1881-1
- <http://www.imshealth.com/ims/portal/pages/homeFlash/europe/0,2768,6025,00.html>
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotic>
- <http://kbb.uludag.edu.tr/antibiyotik04.htm>
- <http://kbb.uludag.edu.tr/antibiyotik05.htm>
- <http://www.rocheusa.com/products/rocephin>
- <http://www.life.umd.edu>

ÖZGEÇMİŞ

Tolga Tezgel 22.07.1980 tarihinde İstanbul'da doğdu. Orta öğrenimini Boğaziçi Behçet Kemal Çağlar Lisesi'nde tamamladı. 1998 yılında girdiği Yıldız Teknik Üniversitesi İnşaat Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü'nden 2003 yılında mezun oldu. Aynı yıl İstanbul Teknik Üniversitesi'nde Çevre Bilimleri ve Mühendisliği Yüksek Lisans Programı'na başladı. Halen İstanbul Teknik Üniversitesi'nde Çevre Bilimleri ve Mühendisliği Yüksek Lisans eğitimine devam etmektedir.