

DOI: 10.7596/taksad.v1i4

Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi Giriş Sularında Antibiyotik Kalıntılarının Varlığının Araştırılması*

Murat TOPAL**, Gülşad USLU**,
Mehmet ŞAHİN**, E. Işıl ARSLAN TOPAL**

Özet

Bu çalışmada, Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında antibiyotik kalıntılarının varlığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç için, arıtma tesisi giriş suyundan kompozit numune alınmış ve analizler yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında makrolidler (azitromisin, klaritromisin, eritromisin), beta laktamlar (aztreonam, sefalosporinler (sefamandol, sefepim, sefiksim), rifampisin (rifamisin)) ve sülfonamid (tetroksoprim) antibiyotikleri bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik, arıtma, atıksu, ilaç.

Investigation Of The Presence Of Antibiotic Residues Influent Of Elazig Municipal Wastewater Treatment Plant

Abstract

In this study, it was aimed to determine the presence of antibiotic residues in influents of Elazığ Municipal Wastewater Treatment Plant. For this aim, composite sample was taken from the influents of the treatment plant and analyses were done. According to the results of the analyses, macrolides (azithromycin, clarithromycin, erythromycin), beta lactams (aztreonam, cephalosporines (cefamandole, cefepime, cefixime), rifampicine (rifamycin)) and

* Bu makale Karabük Üniversitesi tarafından düzenlenmiş olan “Tüketim Toplumu ve Çevre” konulu Ulusal Sempozyumda sunulan tebliğin geliştirilmiş şeklidir.

**Fırat Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Elazığ

sulfonamide (tetroxoprim) antibiotics were obtained in influents of Elazig Municipal Wastewater Treatment Plant.

Keywords: Antibiotic, treatment, wastewater, pharmaceutical

1. Giriş

Antibiyotikler, insan ve hayvan tıbbında yoğun olarak kullanılır (Kümmerer, 2009). Su ürünleri yetiştiriciliği ve çiftliklerde hayvan büyümesini destekleyici olarak kullanıldığı kadar enfeksiyonları engelleyici ve/veya tedavi edici olarak da kullanılmaktadır (Cabello, 2006; Sarmah ve diğ., 2006; Gao ve diğ., 2012). Antibiyotikler insanlar ve hayvanlar tarafından kullanıldıktan sonra kısmen metabolize edilebilirler ve bu metabolik oranın %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir (Kümmerer ve Henninger, 2003; Gao ve diğ., 2012). Böylece büyük miktarlarda antibiyotikler ve onların metabolitleri, potansiyel olarak çevrenin farklı kısımlarına giriş yaparlar (Allen ve diğ., 2010; Gao ve diğ., 2012).

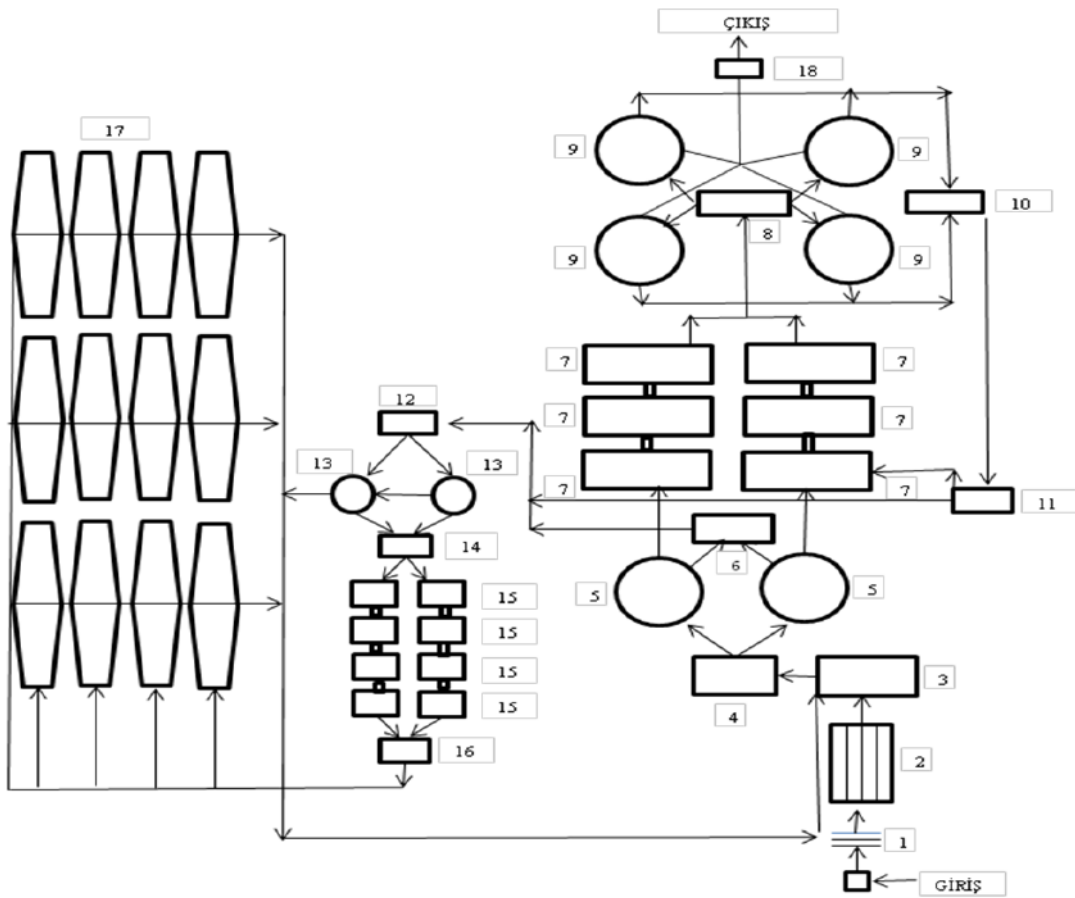
Reçeteyle veya hastanelerde insan ve hayvanlar tarafından tüketilen antibiyotiklerin büyük bir kısmı, evsel kanalizasyona dışkı ve idrar yoluyla hiç değişmeden atılır ve sucul ortam içerisine atıksu arıtma tesisi çıkış sularıyla deşarj edilir. Pek çok çalışma, dünya genelinde sucul ortamlarda antibiyotiklerin varlığını ifade etmiştir (Kolpin ve diğ., 2002; Hamscher ve diğ., 2006; Batt ve diğ., 2006). Kolpin ve diğ. (2002), ABD’de 139 nehir ve akarsuda 22 farklı tür antibiyotik bulmuşlardır. Bu nedenle, yüzeysel ve yeraltı sularında antibiyotik kirliliğinin kaynağı, noktasal ve noktasal olmayan kentsel ve tarımsal atıksuların deşarjı olarak kabul edilir (Halling-Sorensen ve diğ., 1998; Perez ve diğ., 2008). Atıksularda antibiyotiklerin varlığı geçen yıllarda artmıştır (Elmolla ve Chaudhuri, 2012). Atıksu tasfiye sahalarında antibiyotik kalıntılarının bulunması, bilim adamlarının ele aldığı giderek artan bir ilgi konusudur. Bu ilginin çoğu; arıtılmış çıkış sularındaki kalıntı antibiyotiklerin varlığı, alıcı çevrelerdeki mikrobiyal ekolojiye dağılım ve antibiyotiğe dayanıklı patojenlerin çoğalma potansiyeli gibi halk sağlığı konuları üzerinedir (Jury ve diğ., 2011; Le-Minh ve diğ., 2012). Klasik atıksu arıtma tesisleri biyolojik olarak bozunamayan antibiyotik türlerini yeterli bir şekilde gidermek için uygun değildir (Rickman ve Mezyk, 2010). Arıtılmış çıkış sularındaki antibiyotiklerin çok düşük konsantrasyonlarda bulunması, çeşitli sucul türlere toksik etkilere ve doğal bakteri popülasyonları arasında dayanıklılığa yol açabilir (Hernnado ve diğ., 2006; Le-Minh ve diğ., 2012). Antibiyotiğe dayanıklılık, atıksularda, yeraltısularında, içme sularında, çamurda, toprakta ve sedimentte sıklıkla tespit edilmiştir (Chee-Sanford ve diğ., 2001; Pei ve diğ., 2006; Brooks ve diğ., 2007; Xi ve diğ., 2009; Storteboom ve diğ., 2010; Munir ve diğ., 2011; Gao ve diğ., 2012).

Bu çalışmada, Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında antibiyotik kalıntılarının varlığı araştırılmıştır.

2. MATERYAL ve METOD

2.1. Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi

Mollakendi-Yünlüce, Elazığ-Bingöl yolu 17.km’de bulunan Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi evsel atıksuların arıtılması için 1994 yılında işletmeye alınmış ve 2007 yılında revizyona uğramıştır. Tesis klasik aktif çamur sistemi prensibine göre projelendirilmiş olup 3 temel mekanizma ile (ön arıtma, biyolojik arıtma ve çamur bertarafı) işletilmektedir. Arıtılan atıksu Kehli deresine deşarj edilmekte ve Kehli deresi vasıtasıyla Keban Baraj Gölü’ne dökülmektedir. Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi’nin akım şeması Şekil 1’de verilmiştir (Topal ve Arslan Topal, 2011).



Şekil 1. Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi akım şeması (1) İnce ızgara, (2) Kum tutucu, (3) Santrifüj pompa, (4) Dağıtım yapısı, (5) Ön çökeltme havuzları, (6) Teleskopik vana, (7) Havalandırma havuzları, (8) Dağıtım yapısı, (9) Son çökeltme havuzları, (10), Teleskopik vana, (11) Santrifüj pompa, (12) Dağıtım yapısı, (13) Çamur yoğunlaştırma havuzları, (14) Yoğun çamur pompa odası, (15) Çamur çürütme havuzları, (16) Çürümüş çamur pompa odası, (17) Çamur kurutma yatakları, (18) UV dezenfeksiyon, (Belt Press ünitesi bulunmakta olup kullanılmamaktadır)

2.2. UPLC/MS/MS Analizi

Bu çalışmada materyal olarak kullanılan atıksu numuneleri Nisan 2012 tarihinde Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisine giren atıksulardan temin edilmiştir. Numuneler, 24 saatlik kompozit numune olarak alınmış ve gerekli koruma şartları sağlanarak laboratuvara getirilmiştir. Atıksu numuneleri, mavibant filtre kağıdından süzölmüştür. Süzöntü suyu PTFE 25 mm-0,45µm şırınga filtreden geçirilmiştir. Filtreden geçen kısım 2 ml'lik viallere konulduktan sonra, atıksu numunelerinde antibiyotik kalıntılarını tespit etmek için Shimadzu UPLC/MS/MS 3200 Qtrap cihazı kullanılmış ve analizler gerçekleştirilmiştir. Mobil faz olarak; Mobil Faz A: 5mM Amonyum format içeren su ve Mobil Faz B: 5 mM Amonyum format içeren metanol kullanılmıştır. Akış hızı, 0,3ml/dk ve kolon sıcaklığı 40⁰C olarak ayarlanmıştır. Çalışmamızda, UPLC/MS/MS için 50 x 2,00mm x 4µm boyutlarında kolon kullanılmıştır. Antibiyotik kalıntı analizleri Forensic MRM kataloğunda (Shimadzu Cor.) belirtilen metotlara göre yapılmıştır.

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

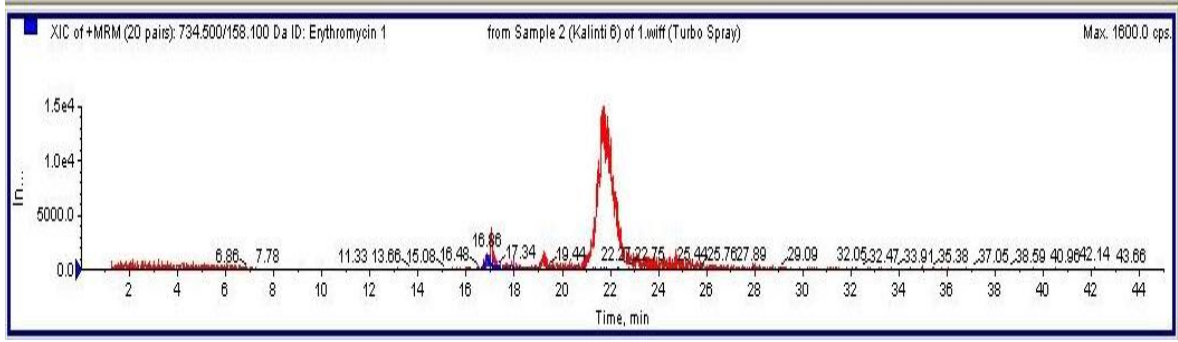
Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında tespit edilen antibiyotik kalıntıları aşağıda verilmiştir.

3.1. Makrolidler

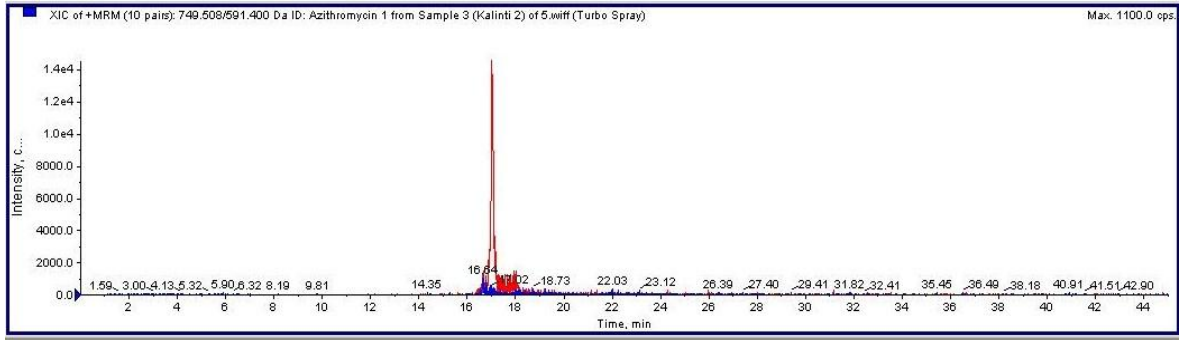
Doğal ürün olan eritromisin ve yarı sentetik olan azitromisin ve klaritromisin gibi makrolid antibiyotikler, günümüzde bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde (Zheng ve diğ., 2009) kişi başı 1 gr/yıl değerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Makrolidler, beta laktam ailesinden sonra insan tıbbında kullanılan en önemli ikinci antibakteriyel ajandır (Feitosa-Felizzola ve diğ., 2009).

Eritromisin ve klaritromisin gibi makrolid antibiyotikler, difteri, kızıl, boğmaca ve şarbon gibi hastalıklı organizmalara neden olan pneumococci, staphylococci and streptococci tarafından uyarılmış pek çok ciddi hastalıklara mücadelede yaygın olarak kullanılır. Değişik makrolid antibiyotiklerin kullanımı ülkeden ülkeye değişmektedir. Örneğin, İngiltere' de eritromisin tüketimi yüksek (1200 mg/kişi.yıl), İsviçre' de düşüktür (24 mg/kişi.yıl). Diğer taraftan klaritromisinin kullanımı Almanya' da düşük (20 mg/kişi.yıl), İsviçre, Avusturya ve Fransa' da 10 kat daha yüksektir (Lange ve diğ., 2006).

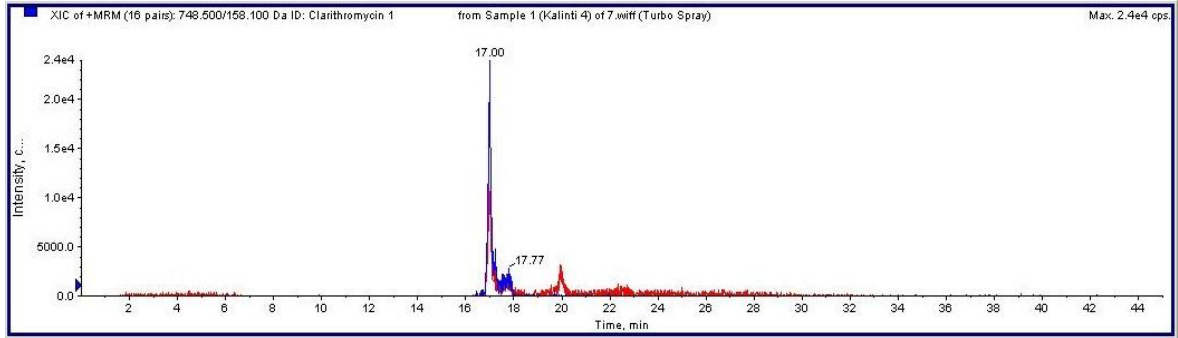
Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında tespit edilen makrolidlerden eritromisin, azitromisin ve klaritromisine ait analiz sonuçları sırasıyla Şekil 2, Şekil 3 ve Şekil 4'de verilmiştir.



Şekil 2. Eritromisin



Şekil 3. Azitromisin



Şekil 4. Klaritromisin

Makrolid antibiyotikler, insanlarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yer alır. Makrolid antibiyotikleri, vücuttan büyük oranda değişmeden atılır ve atıksu arıtma tesislerinde parçalanamazlar. Bu antibiyotikler, atıksularda ve yüzeysel sularda 1-250 ng/L konsantrasyonlarında, sedimentlerde, biyokatılarda, sucul organizmalarda ve hatta içme sularında düşük ng/L konsantrasyonlarında rapor edilmiştir (Hirsch ve diğ., 1999; Calamari ve diğ., 2003; McArdeU ve diğ., 2003; Miao ve diğ., 2004; Jones-Lepp ve diğ., 2004; Managaki ve diğ., 2007; Ye ve diğ., 2007; Kim ve Carlson, 2007; Jones-Lepp ve Stevens, 2007; Ramirez ve diğ., 2007; Gros ve diğ., 2007; Loganathan ve diğ., 2009; Feitosa-Felizzola ve diğ., 2009). Çalışmamızdaki sonuçlarla benzer olarak, Gracia-Lor ve diğ. (2012)

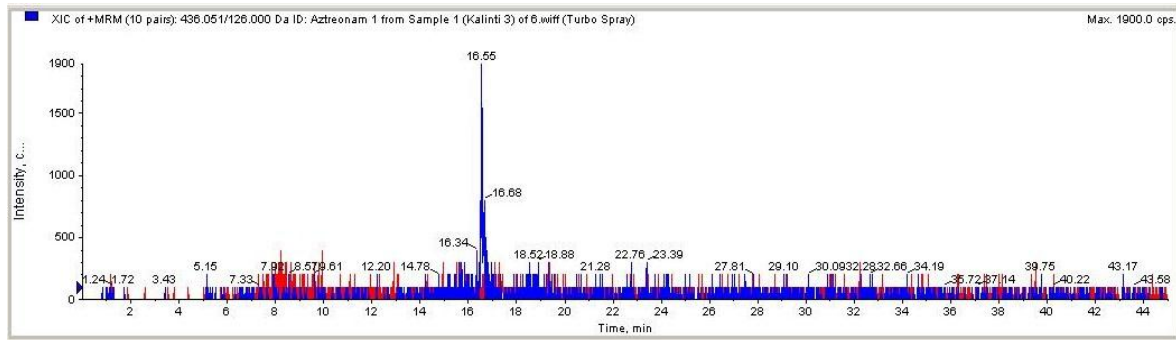
üç farklı klasik atıksu arıtma tesisinden aldıkları numunelerle yaptıkları çalışmada, tüm arıtma tesisleri giriş atıksularında makrolidlere (klaritromisin) rastlamışlardır.

3.2. Beta laktamlar

Beta laktam antibiyotikleri, tıpta, tarımda, veteriner uygulamalarında ve balık yetiştiriciliğinde 80 yıldan daha uzun bir süredir antimikrobiyal ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Christian, 2003; Cha ve diğ., 2006; Rickman ve Mezyk, 2010) ve hala antibiyotik grubunun en önemli üyesidir. Beta laktam antibiyotikleri, yarı sentetik penisilinlerin büyük bir çeşitliliğinden oluşur (amoksisilin, amfisilin, penisilin G, oksasilin, kloksasilin ve sefalosporin vd.). Beta laktamlar, hem gram pozitif hem de gram negatif organizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri için kullanılır. Buradaki antibiyotikler, cilt, kulak, solunum sistemi ve üriner sistemlerinde bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için insan tıbbında kullanılır (Cha ve diğ., 2006).

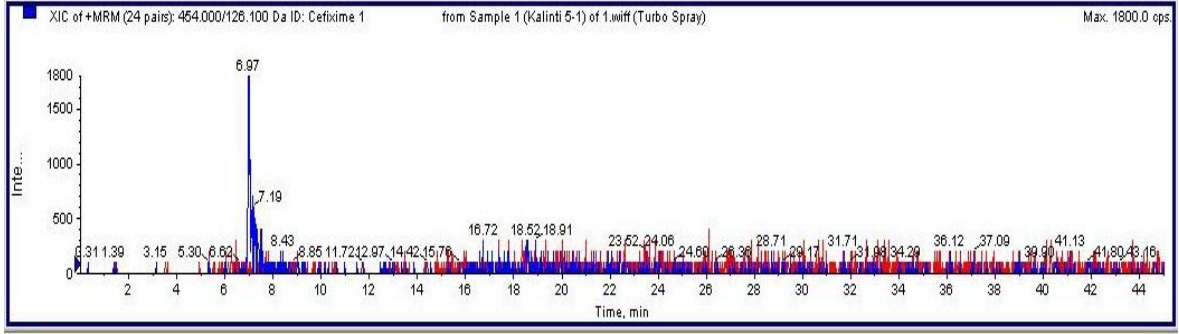
Sefalosporin, *Cephalosporium acremonium* fungusu tarafından üretilir ve bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden beta laktam antibiyotiklerinin bir sınıfıdır (Jiang ve diğ., 2010). Yarı sentetik sefalosporinler, beta laktam antibiyotiklerinde yarı sentetik penisilinlerden daha önemlidir (Zhang, 1991). Sefalosporinler, yaygın bir şekilde veteriner ve insan tıbbında kullanılır. Fakat, bunların çevresel etkileri ve kaderi hala açıklanamamıştır. 2007 yılında Türkiye’de sefalosporinlerin yayılım oranı 85.9 ton olmuş ve toplam tüketimin yaklaşık %14,7’sini oluşturmuştur (Türkdoğan ve Yetilmezsoy, 2009).

Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında tespit edilen beta laktamlardan aztreonama ait analiz sonucu Şekil 5’de verilmiştir.

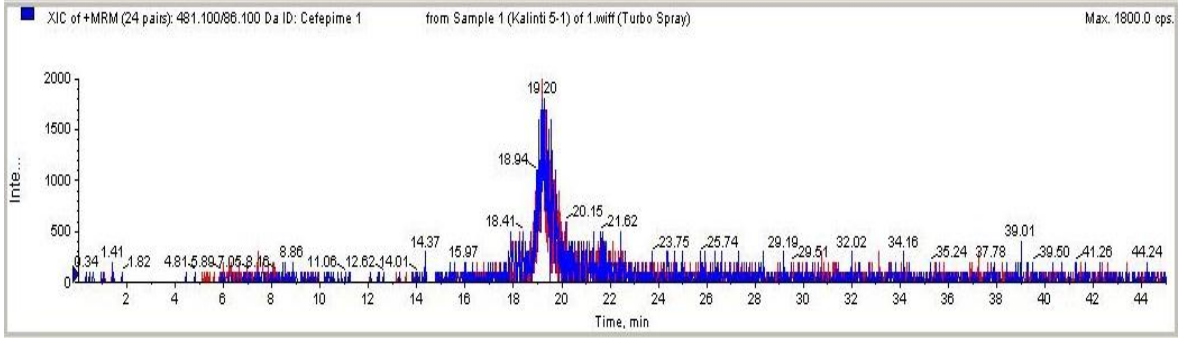


Şekil 5. Aztreonam

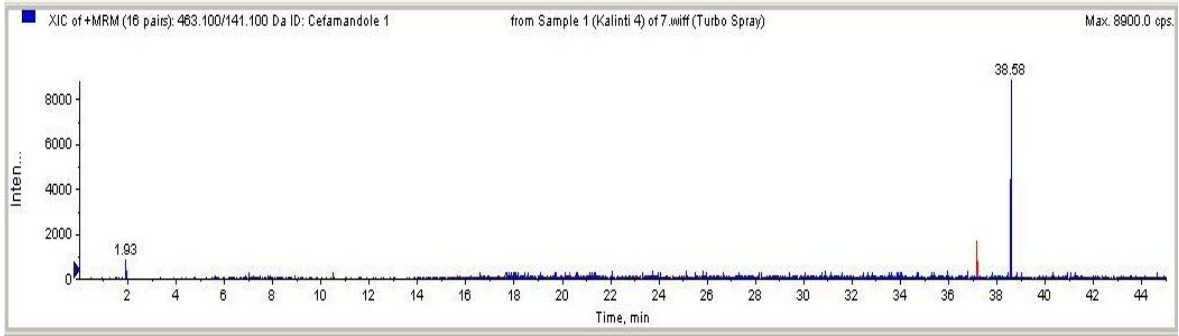
Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında tespit edilen sefalosporinlerden sefiksim, sefepim ve sefamandole ait analiz sonuçları sırasıyla Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8’de verilmiştir.



Şekil 6. Sefiksım

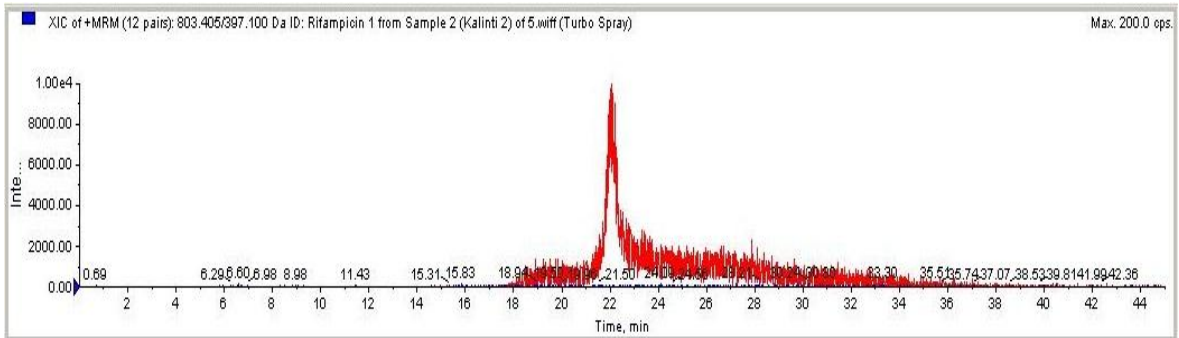


Şekil 7. Sefepim



Şekil 8. Sefamandol

Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında tespit edilen rifamisinlerden rifampisine ait analiz sonucu Şekil 9'da verilmiştir.



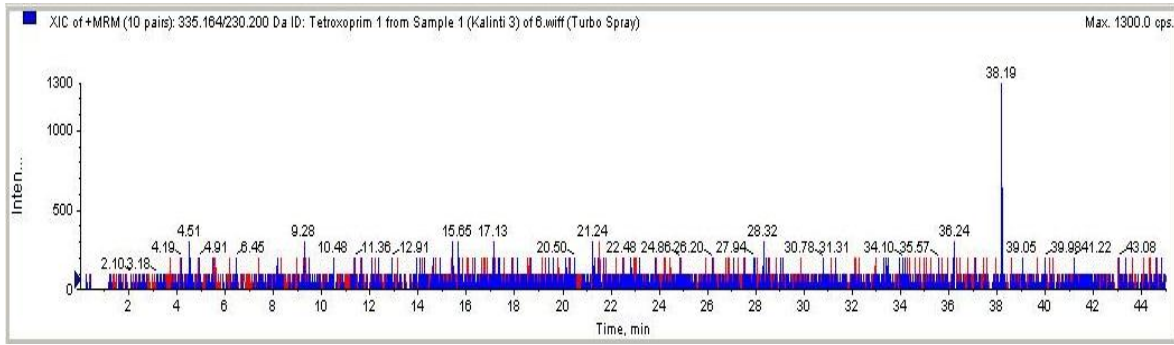
Şekil 9. Rifampisin

Sularda tespit edilen birçok kimyasal kirleticiler, antibiyotikler, özellikle beta laktam antibiyotikleri en yaygın olanlardan bazılarıdır (Rickman ve Mezyk, 2010).

3.3. Sülfonamidler

Sülfonamid grubu ilaçlar, insanlardaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi için sistematik olarak kullanılan ilk etkili kemoterapötik maddelerdir. Sülfür içeren bu tür bileşikler, antibakteriyel, antifungal, antikanserojen olarak bilinirler ve geniş bir kullanım alanına sahiptirler (Coşkun ve diğ., 2012). İnsan ve hayvanlarda idrar yolu enfeksiyonu, kulak enfeksiyonları, bronşit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılırlar (Le-Minh ve diğ., 2012).

Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında tespit edilen sülfonamidlerden tetroksoprime ait analiz sonucu Şekil 10’da verilmiştir.



Şekil 10. Tetroksoprim

Sülfonamidler, atıksu arıtma tesislerinin hem çamurunda hem de atıksuyunda farklı konsantrasyonlarda tespit edilmektedirler (Martinez, 2009; Ding ve diğ., 2011; Gao ve diğ., 2012). Ayrıca sülfonamide dayanıklı genler ve dayanıklı bakteriler de bu numunelerde tespit edilmektedir (Martinez, 2009; Gao ve diğ., 2012). Gao ve diğ. (2012)’ nin yaptığı çalışmada sülfonamid antibiyotiklerinin toplam konsantrasyonu kentsel atıksu arıtma tesisi atıksuyunda 1535,9 ng/L olarak bulunmuştur. Gracia-Lor ve diğ. (2012) İspanya’ da yaptıkları çalışmada, atıksu arıtma tesisleri giriş atıksularında sülfonamidlere rastlamışlardır.

4. SONUÇ

Sonuç olarak, Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında antibiyotik kalıntılarının varlığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında makrolidlere, beta laktamlara ve sülfonamidlere rastlanmıştır.

Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisi giriş sularında antibiyotik kalıntılarında azitromisin, aztreonam, sefamandol, sefepim, sefiksim, klaritromisin, eritromisin, rifampisin ve tetroksoprim rastlanmıştır. Azitromisin, klaritromisin ve eritromisin antibiyotikleri makrolid sınıfında yer alan antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler bakteriyostatik etki yapmaktadır. Yani, bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini engellemektedir. Aztreonam, sefamandol, sefepim, sefiksim ve rifampisin antibiyotikleri beta laktam grubunda bulunan antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler bakterisit özellik göstermektedir. Yani, bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler. Sülfonamid grubunda yer alan antibiyotik ise tetroksoprim'dir. Bu antibiyotik ise bakteriyal antimetabolitdir. Buradaki antibiyotikler, klasik atıksu arıtma tesisleri ile tamamen giderilemezler. Giderilemeyen antibiyotikler arıtma tesisinin giderim verimini olumsuz yönde etkiler. Arıtma tesisinden çıkan sular alıcı ortama bırakılırlar. Alıcı ortamda antibiyotik kalıntılarının yüksek miktarda bulunması, sucul ekosistemde yaşayan mikroorganizmalara toksik etki yapar. Düşük miktarlarda bulunmasında ise mikroorganizmaların direnç kazanmasına neden olur. Bu nedenle, antibiyotik kalıntılarının giderilmesi gerekmektedir. Bu amaç için, arıtma tesislerine alternatif arıtma teknikleri uygulanmalı, alıcı ortamlarda antibiyotik kalıntılarının hangi düzeyde olduğu tespit edilmelidir.

Kaynakça

- Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J. (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol.*, 8:251–9.
- Batt, A.L., Snow, D.D., Aga, D.S. (2006). Occurrence of sulfonamide antimicrobials in private water wells in Washington County, Idaho, USA, *Chemosphere* 64, 1963–1971.
- Brooks, J.P., Maxwell, S.L., Rensing, C., Gerba, C.P., Pepper, I.L. (2007). Occurrence of antibiotic-resistant bacteria and endotoxin associated with the land application of biosolids. *Can J. Microbiol.*, 53, 616–22.
- Cabello FC. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *EnvironMicrobiol.*, 8, 1137–44.
- Calamari, D., Zuccato, E., Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R. (2003). Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. *Environmental Science and Technology* 37, 1241–1248.
- Cha, J.M., Yang, S., Carlson, K.H. (2006). Trace determination of β -lactam antibiotics in surface water and urban wastewater using liquid chromatography combined with electrospray tandem mass spectrometry *Journal of Chromatography A*, 1115, 46–57

- Chee-Sanford, J.C., Aminov, R.I., Krapac, I.J., Garrigues-Jeanjean, N., Mackie, R.I. (2001). Occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and groundwater underlying two swine production facilities. *Appl Environ Microbiol.*, 67, 1494–502.
- Christian, T., Schneider, R.J. Farber, H.A., Skutlarek, D., Meyer, M.T., Goldbach, H.E. (2003). *Acta Hydrochim. Hydrobiol.* 31, 36.
- Coşkun, E., Biçer, E., Oktay, O. (2012). Sülfatiazolün Ni(II) İyonuyla Etkileşiminin Voltametrik İncelenmesi, III. Fiziksel Kimya Günleri Kongre Bildiriler Kitabı, 12-15 Temmuz 2012, Burhaniye/Balıkesir.
- Ding, Y., Zhang, W., Gu, C., Xagorarakı, I., Li, H. (2011). Determination of pharmaceuticals in biosolids using accelerated solvent extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr A*, 1218, 10–16.
- Elmolla, E.S. and Chaudhuri, M. (2012). The feasibility of using combined Fenton-SBR for antibiotic wastewater treatment. *Desalination*, 285, 14–21.
- Feitosa-Felizzola, J., Hanna, K., Chiron, S., (2009). Adsorption and transformation of selected human-used macrolide antibacterial agents with iron(III) and manganese(IV) oxides. *Environmental Pollution*, 157, 1317–1322.
- Gao, P., Munir, M., Xagorarakı, I. (2012). Correlation of tetracycline and sulfonamide antibiotics with corresponding resistance genes and resistant bacteria in a conventional municipal wastewater treatment plant, *Science of The Total Environment*, 421–422, 173-183.
- Gracia-Lor, E., Sancho, J.V., Serrano, R., Hernández, F. (2012). Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia, *Chemosphere*, 87, 5, 453-462.
- Gros, M., Petrovic, M., Barcelo, D. (2007). Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry* 26, 1553–1562.
- Halling-Sorensen, B., Nielson, S.N., Lanzky, P.E., Ingerslev, L.F., Holten Lutzhoft, H.C., Jorgensen, S.E. (1998). *Chemosphere* 36, 357.
- Hamscher, G., Priess, B., Nau, H. (2006). A survey of the occurrence of various sulfonamides and tetracyclines in water and sediment samples originating from aquaculture systems in Northern Germany in summer 2005, *Arch. Lebensmittelhyg.* 57, 97–101.
- Hernando, M.D., Mezcuca, M., Fernandez-Alba, A.R., Barcelo, D. (2006). *Talanta* 69 (2006) 334–342.

Hirsch, R., Ternes, T., Hanerer, K., Kratz, K. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.* 225, 109–118.

Jiang, M., Wang, L., Ji, R. (2010). Biotic and abiotic degradation of four cephalosporin antibiotics in a lake surface water and sediment *Chemosphere* 80, 1399–1405.

Jones-Lepp, T., Alvarez, D., Petty, J., Huggins, J. (2004). Polar organic chemical integrative sampling (POCIS) and LC–ES/ITMS for assessing selected prescription and illicit drugs in treated sewage effluents. *Arch. Environ. Cont. Toxicol.* 47, 427–439.

Jones-Lepp, T., Stevens, R. (2007). Pharmaceuticals in biosolids – the interface between analytical chemistry and regulation. *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1173–1183.

Jury, K.L., Khan, S.J., Vancov, T., Stuetz, R.M., Ashbolt, N.J. (2011). *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* 41, 1–28.

Kim, S.C., Carlson, K. (2007). Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environmental Science and Technology* 41, 50–57.

Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999–2000: a national reconnaissance, *Environ. Sci. Technol.* 36, 1202–1211.

Kümmerer, K., 2009. Antibiotics in the aquatic environment - A review Part I, *Chemosphere* 75, 417–434.

Kümmerer K, Henninger A. (2003). Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. *Clin Microbiol Infect.*, 9, 1203–14.

Lange, F., Cornelissen, S., Kubac, D., Sein, M.M., Sonntag, J.V., Hannich, C.B., Golloch, A., Heipieper, H.J., Möder, M., Sonntag, C.V. Degradation of macrolide antibiotics by ozone: A mechanistic case study with clarithromycin *Chemosphere* 65, 17–23.

Le-Minh, N., Stuetz, R.M., Khan, S.J. (2012). Determination of six sulfonamide antibiotics, two metabolites and trimethoprim in wastewater by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry, *Talanta*, 89, 407-416.

Loganathan, B., Philips, M., Mowery, H., Jones-Lepp, T.M. (2009). Contamination profiles and mass loadings of macrolide antibiotics and illicit drugs from a small urban wastewater treatment plant *Chemosphere* 75, 70–77.

Managaki, S., Murata, A., Takada, H., Tuyen, B., Chiem, N. (2007). Distribution of macrolides, sulfonamides and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of

veterinary antibiotics in the Mekong delta. *Environmental Science and Technology* 41, 8004–8010.

Martinez, J.L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants, *Environmental Pollution*, 157, 2893–2902.

McArdell, C., Molnar, R., Suter, M., Giger, W. (2003). Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt valley watershed, Switzerland. *Environmental Science and Technology* 37, 5479–5486.

Miao, X.-S., Bischay, P., Chen, M., Metcalfe, C. (2004). Occurrence of antibacterials in the final effluents of wastewater treatment plants in Canada. *Environmental Science and Technology* 38, 3533–3541.

Munir, M., Wong, K., Xagorarakis, I. (2011). Release of antibiotic resistant bacteria and genes in the effluent and biosolids of five wastewater utilities in Michigan. *Water Res.* 45, 681–93.

Pei R, Kim SC, Carlson KH, Pruden A. (2006). Effect of river landscape on the sediment concentrations of antibiotics and corresponding antibiotic resistance genes (ARG). *Water Res.* 40, 2427–35.

Perez., M.I.B., Campana, A.M.G., Blanco, C.C., Iruela, M.D.O. (2008). Trace determination of Beta-lactam antibiotics in environmental aqueous samples using off-line and on-line preconcentration in capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1185, 273–280.

Ramirez, A., Mottaleb, M., Brooks, B., Chambliss, C. (2007). Analysis of pharmaceuticals in fish using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 79, 3155–3163.

Rickman, K.A., and Mezyk, S.P. (2010). Kinetics and mechanisms of sulfate radical oxidation of b-lactam antibiotics in water. *Chemosphere*, 81, 359–365.

Sarmah, A.K., Meyer, M.T., Boxall, A.B.A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics in the environment. *Chemosphere*, 65, 725–59.

Storteboom, H., Arabi, M., Davis, J.G., Crimi, B., Pruden, A. (2010). Tracking antibiotic resistance genes in the south Platte river basin using molecular signatures of urban, agricultural, and pristine sources. *Environ Sci Technol.*, 44, 7397–404.

Topal, M., Arslan Topal, E.I. (2011). 2010-2011 Kış sezonunda Elazığ Belediyesi Atıksu Arıtma Tesisinin Bazı Parametrelerle Değerlendirilmesi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi, Fen Bilimleri Dergisi, Cilt 32, No:2, 1-12.

Turkdogan, F.I., Yetilmezsoy, K. (2009). Appraisal of potential environment risks associated with human antibiotics consumption in Turkey. *J. Hazard. Mater.* 166, 297–308.

Xi, C., Zhang, Y., Marrs, C.F., Ye, W., Simon, C., Foxman, B. (2009). Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution system. *Appl Environ Microbiol.*, 75, 5714–8.

Ye, Z., Weinberg, H., Meyer, M. (2007). Trace analysis of trimethoprim and sulfonamide, macrolide, quinolone and tetracycline antibiotics in chlorinated drinking water using liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 79, 1135–1144.

Zhang, Q., Xu, W., Shi, L. (1991). 2-Nitro-5-(6-bromohexanoylamino) benzoic Acid Test Paper Method for Detecting Microorganisms Capable of Producing Cephalosporin Acylases *Analytical Bio.*, 96, 201-206.

Zheng, J., Sagar, V., Smonlinsky, A., Bourke, C., LeBlanc, N.L., Cropp, T.A. (2009). Structure and Function of the Macrolide Biosensor Protein, MphR(A), with and without Erythromycin *J. Mol. Biol.* 387, 1250–1260.