



ARITMA TESİSLERİMİZ ANTİBİYOTİK DİRENCİ İLE MÜCADELE EDEBİLİR Mİ?

İDİL ARSLAN ALATON

18 KASIM 2017

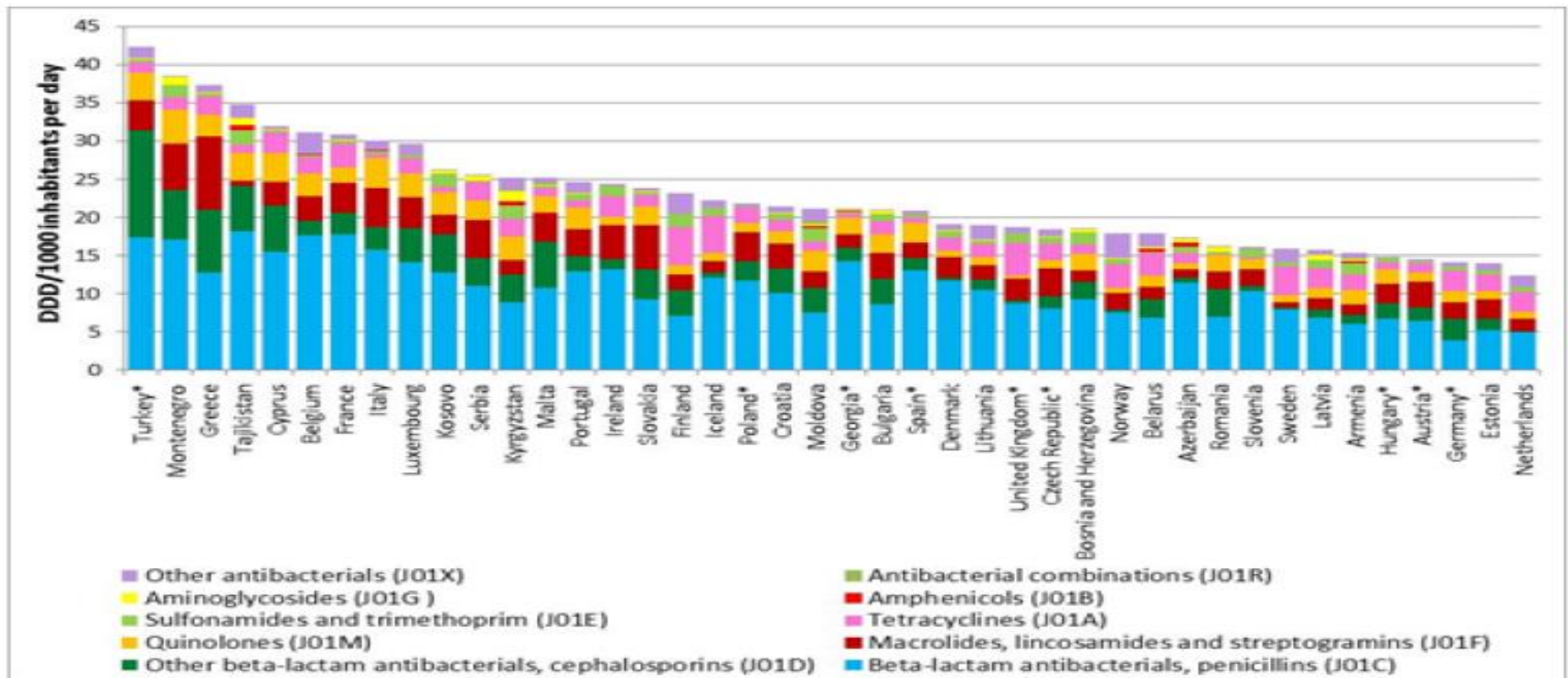
SUNUMUN İÇERİĞİ

- ▶ Antibiyotik direnci nedir? Nasıl meydana gelir?
- ▶ Antibiyotik direnci nasıl yayılır?
- ▶ Antibiyotik direnci: noktasal ve noktasal olmayan kaynaklar
- ▶ Antibiyotik direncinin artılması: Konvansiyonel yöntemler (dezenfeksiyon, ileri arıtma)
- ▶ Antibiyotik direncinin arıtılması: Alternatif yöntemler (ileri oksidasyon prosesleri)

► Yıl 1945, Alexander Fleming'in Nobel Konuşması'ndan bir alıntı:

«....Fazla, bilinçsiz ve gereksiz antibiyotik tüketimi sonucunda insanlar antibiyotik direnci ile karşı karşıya kalabilirler.....»

AVRUPA'DA ANTİBİYOTİK TÜKETİMİ



Total antibiotic use in 2011, expressed in number of DDD per 1000 inhabitants per day in 12 European countries and Kosovo as compared to 29 ESAC-Net countries.

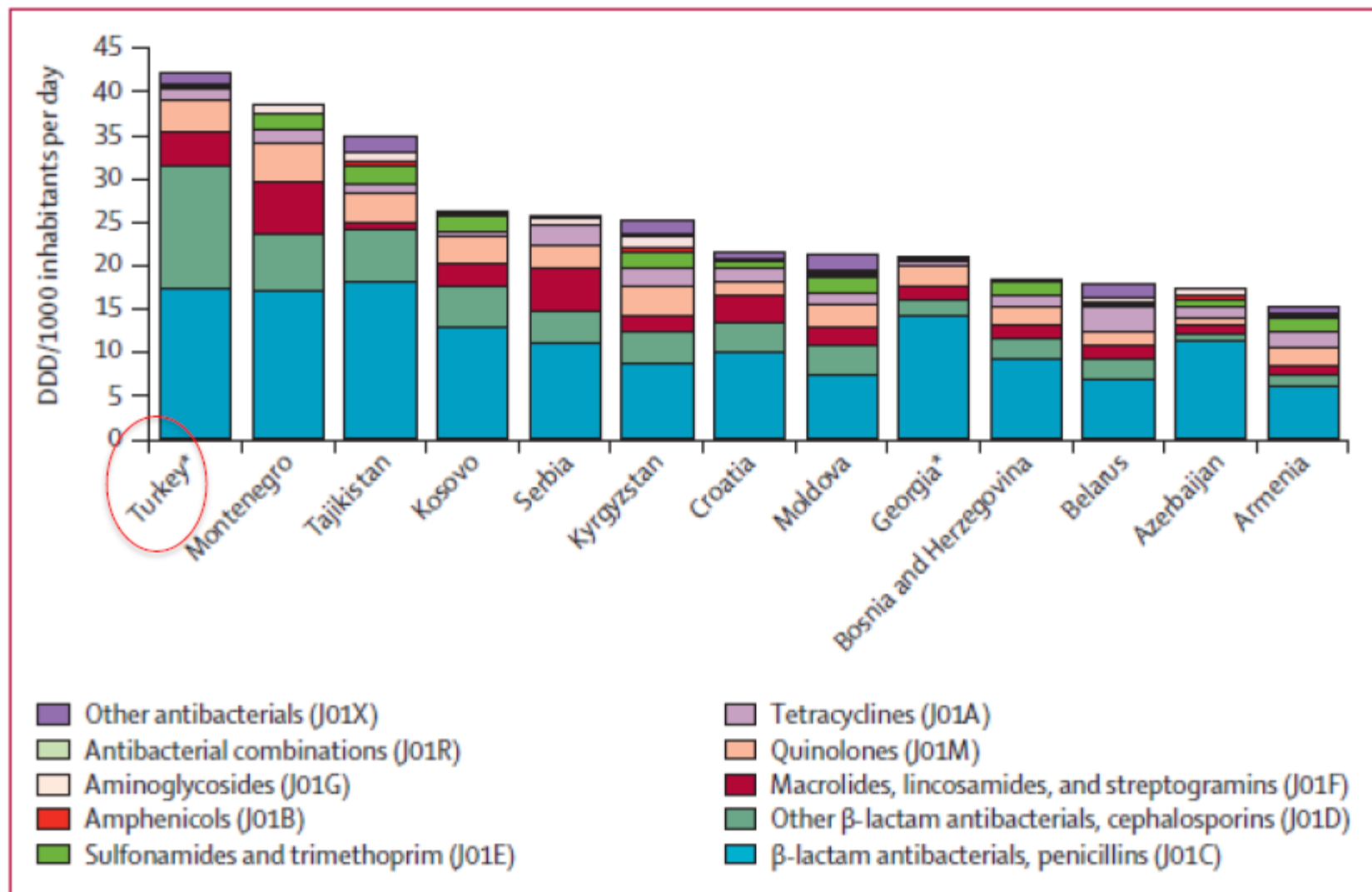
The category (ATC subgroup) 'Other beta-lactam antibacterials, cephalosporins' includes carbapenems and monobactams; 'Other antibacterials' includes glycopeptide antibacterials, polymyxins, fusidic acid, imidazole derivatives, nitrofurantoin derivatives and other antibacterials.

*Countries reporting only outpatient antibiotic use

Romania and Spain provided reimbursement data

"Kosovo (in accordance with UN Security Council resolution 1244 (1999))"

Doğu Avrupa'da total antibiyotik kullanımı



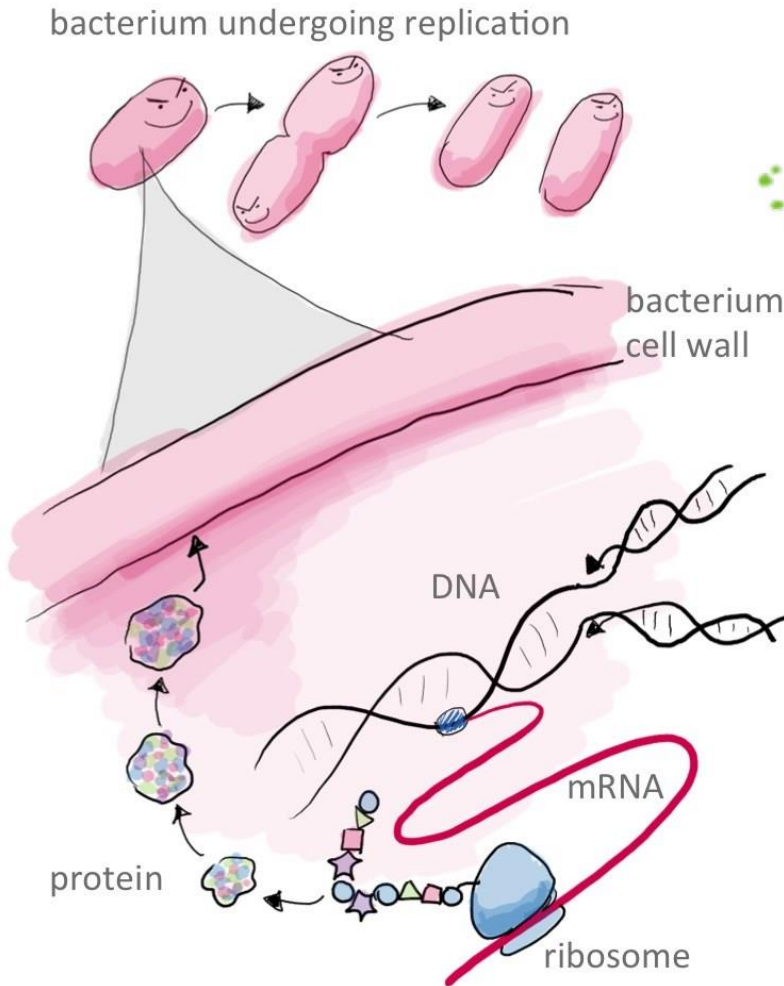
Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. Lancet Infect Dis, 2014

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Genel etki: Bakterilerin çoğalmasını engeller, bakterilerin faaliyetlerini inhibe ederler

- ▶ Hücre duvarı sentezini bloke eder (penisilinler)
- ▶ DNA replikasyonu için gerekli proteini inhibe eder (fluorokinolonlar)
- ▶ Protein sentezini ribozoma bağlanarak inhibe eder (streptomisinler)

ANTİBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI



Mechanisms of **antibiotics**

Block cell wall synthesis:

Penicillin-like antibiotics block a protein critical for building the cell wall

Inhibit DNA replication:

Fluoroquinolones inhibit a protein required for DNA replication

Inhibit protein synthesis:

Streptomycins bind to the ribosome, preventing the synthesis of new proteins

ANTİBİYOTİK DİRENCİ NEDİR?

- ▶ Antibiyotikler; kullanıldıkları hastalık gruplarına karşı etkiliyken, gereksiz yere kullanım sonucunda bu etkinliklerini kaybederler.
- ▶ Antibiyotiklere karşı direnç oluşması halinde hasta ilacı kullanmasına rağmen faydasını göremez ve söz konusu antibiyotik hastalığa neden olan mikroplara karşı etki edemez.

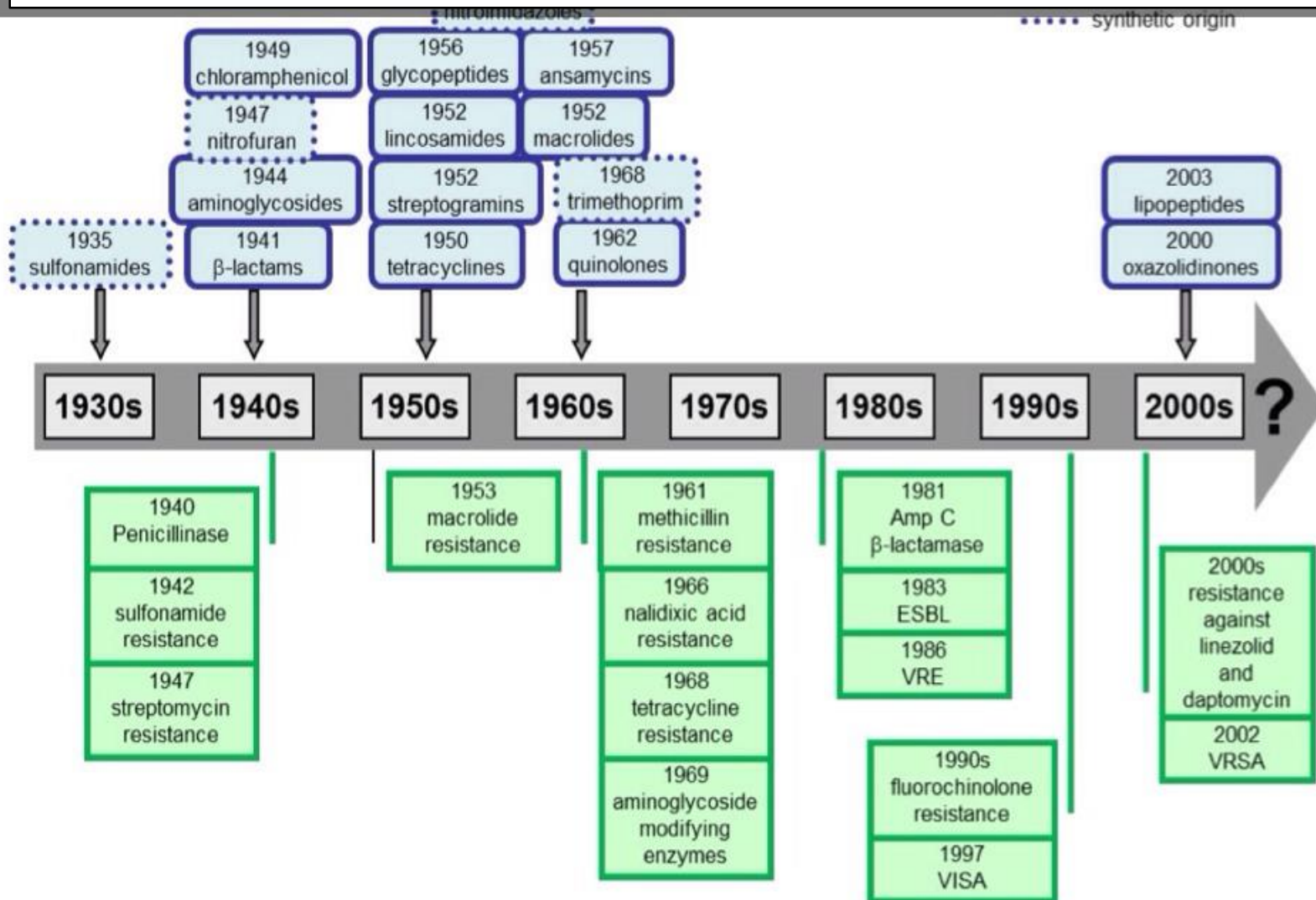
ANTİBİYOTİK DİRENCİ NEDİR?

- **Dirençli bakteriler, idrar, böbrek ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi ilaçla tedavisi mümkün, daha basit hastalıklarda bile çeşitli komplikasyonlara, hatta ölüme neden olabilirler.**

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN TARİHÇESİ

- ▶ Antibiyotik tedavisi 75 yılı aşan bir süredir başarılı bir şekilde devam etmektedir.
- ▶ 1930-1970 yılları arasında 10 adet antibiyotik türü geliştirildi ve milyonlarca insanın hayatı kurtarıldı (tüberküloz, sıtma, zatürre, ishal, difteri, vb.)
- ▶ 1970-2000 yılları arasında yeni bir antibiyotik grubu üretilmedi
- ▶ **2000: Linezolid**
- ▶ **2005: Daptomisin**
- ▶ İlk antibiyotik direnci 1940'lı yıllarda saptandı
- ▶ 1985-1990: Eritromycin ve Vancomycin direnci saptandı

ANTİBİYOTİK ÜRETİMİ VE DİRENCİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ



Development of bacterial resistance

NEDEN YENİ ANTİBİYOTİKLERİN AR-GE VE ÜRETİMİ DURMA NOKTASINA GELDİ?

- ▶ Antibiyotik geliştirilene ve piyasaya sürülene kadar söz konusu antibiyotiğe direnç oluşmaya başlıyor
- ▶ AR-GE masrafları ve üretim maliyetleri çok yüksek kalıyor (diğer ilaçlara göre)
- ▶ 2015-2050 yılları arasında antibiyotik direnci nedeniyle en az 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin ediliyor
- ▶ **210 trilyon dolarlık bütçe kaybı**
(O'Neill Commission Report, 2015)

ANTİBİYOTİK DİRENCİ ÖNEMLİ BİR SORUN....

► WHO-DSÖ (2014):

Antibiyotik direnci günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir.

Önlemler alınmadığı takdirde dünya nüfusunda 11 – 444 milyon ölüm vakası beklenmektedir.

11 milyon: önlem alındığı takdirde

444 milyon: önlem alınmadığı takdirde; etkisini yitirmiş antibiyotikler kullanılmaya devam edilirse

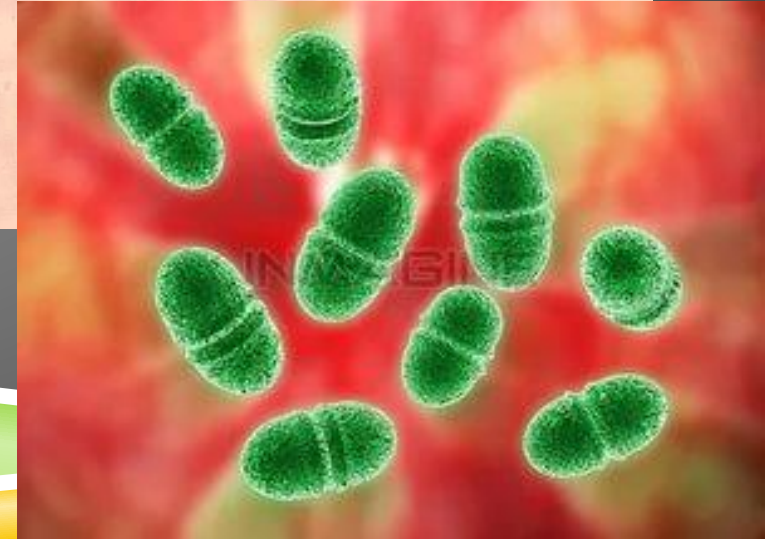
2.1-124.5 trilyon dolarlık bir bütçe kaybına neden olması bekleniyor

ESKİ SALGIN HASTALIKLAR YİNE GÜNDEMDE Mİ?

- ▶ WHO-DSÖ, 2002: Rapor edilen ölüm sebeplerinin oranları değişiyor; gelecekte antibiyotik direnci nedeniyle basit enfeksiyonlar ölümlerle sonuçlanabilir.
- ▶ 2005:
 - ▶ %26'si enfeksiyonlar
 - ▶ %60'i kalp yetmezliği, diyabet, kanser
- ▶ 2015:
 - ▶ %17'si enfeksiyonlar
 - ▶ %70'i kalp yetmezliği, diyabet, kanser
- ▶ **2025:**
 - ▶ **?????**

«SÜPER BAKTERİLER»

- ▶ Shigella (Dizanteri)
- ▶ Malaria (Sıtma)
- ▶ Tüberküloz (Verem)
- ▶ Pnömoni (Zatürre)
- ▶ Salmonella (**Tifo, paratifo ve gıda zehirlenmesi**)



SÜPER BAKTERİ NEDİR?

- ▶ Hastane enfeksiyonlarına neden olan/hastane ortamında direnç hikayesi bulunan
- ▶ Bunlar sistit, otitis media, sinüzit, menenjit, anjin gibi enfeksiyonlara neden olabilir
- ▶ Dışkı florasında bulunur/hava yolu ile bulaşabilir
- ▶ Kişi-ortam-materyal dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu sağlanamadığı takdirde dirençli bakteriler hızla yayılır
- ▶ Özellikle hastane ortamında dayanıklı, dirençli suşlar oluşup çoğalır.

'ESKAPE' Patojenler: Yüzyılın Önemli Tehditleri

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter species*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter species*

Çoklu-ilaç dirençli
bakteriler

- Yanlış antibiyotik kullanımı diğer ilaçlar gibi sadece kullanılan hastanın sağığı ile ilgili bir sorun oluşturmaz, kaçınılmaz bir şekilde hem yatay (aynı anda hastanede yatan diğer hastalar) hem de dikey (bundan sonra hastanede yatacak hastalar) olarak insan sağığını sürekli olarak tehdit eder.

► **Antibiyotik Çağının Kıyamet Senaryosu:**
Bilinen her türlü antibiyotiğe direnç kazanmış mikroorganizmalar karşısında doktorların verecek antibiyotik bulamadığı ve cerrahların hastane enfeksiyonu korkusuyla ameliyat veya invaziv girişimler yapmaktan kaçındıkları bir tablodur.

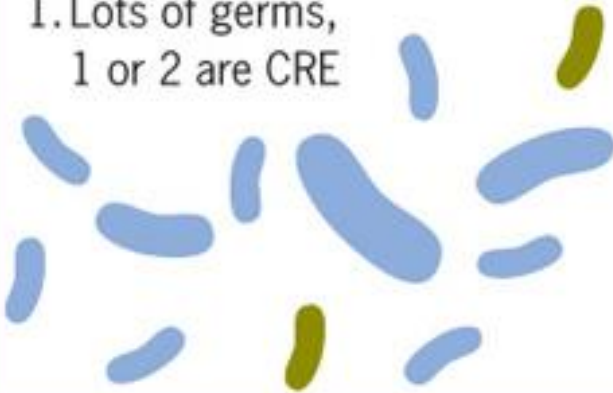
DİRENÇLİ BAKTERİLER KONTROLÜ NASIL ELE GEÇİRİRLER?

- ▶ Normal bakteriler ilaçla yok edilirken, dirençli bakteriler ortamda çoğalırlar ve sonunda ortamda baskın hale gelirler.
- ▶ **Dirençli bakteriler antibiyotik direncine neden olan genlerini dirençsiz bakterilere aktarabilirler.**
- ▶ **Dirençli bakteriler, tedavi sırasında iyi huylu-faydalı-zararsız bakteriler de yok olduğu için çoğalıp vücudun bağışıklık sistemine zarar verirler.**
- ✓ **Gen transferi ve mutasyonu sonucunda meydana gelen dirençli bakteriler çoğalır**
- ✓ **Gen transferi insan ve hayvan bakterileri arasında da olabilir**

ANTİBİYOTİK DİRENCİ NASIL OLUŞUR? DİRENÇLİ BAKTERİLER KONTROLÜ NASIL ELE GEÇİRİR?

How CRE Take Over

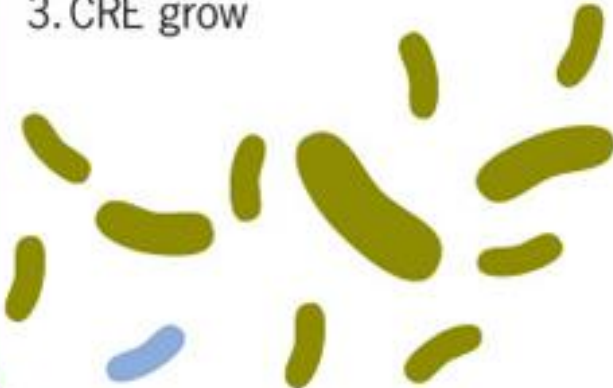
1. Lots of germs,
1 or 2 are CRE



2. Antibiotics kill off
good germs



3. CRE grow



4. CRE share genetic defenses to
make other bacteria resistant



DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bazı bakterilerin ortamdaki değişiklikleri bir stres faktörü olarak algılayıp farklı moleküller sentezleyerek değişik davranışlar gösterdikleri saptanmıştır.

Bu şekilde bir direnç mekanizması oluşturabilirler.

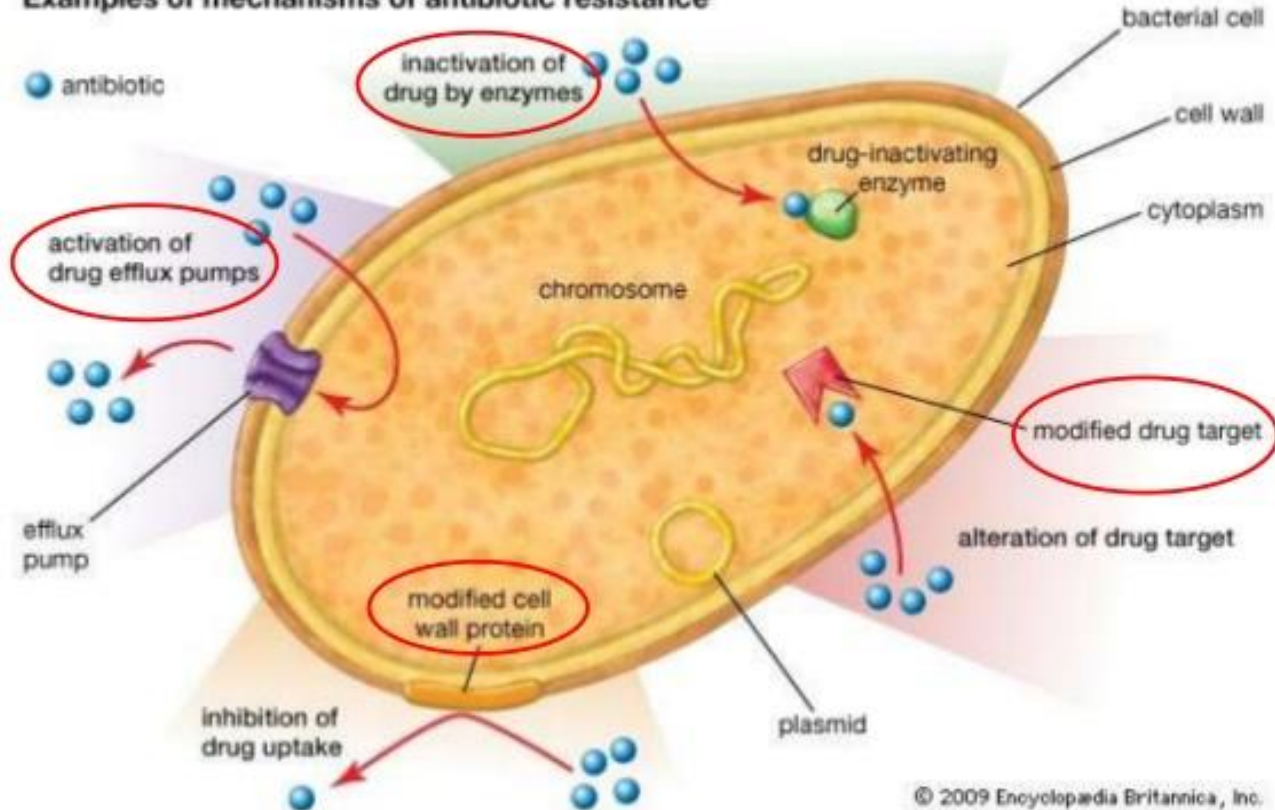
DİRENÇ TÜRLERİ-MEKANİZMALARI

- I. Enzimlerle inaktivasyon
- II. Hedefte değişiklikler (hücre duvarı modifikasyonu ile permeabilitesinin azalması)
- III. Alternatif enzim üretimi
- IV. Hücre emilimin azalması
- V. «Efflux» pompaların meydana gelmesi (antibiyotiğin hücre dışına sevk edilmesi)

ANTİBİYOTİK DİRENCİ: ETKİ MEKANİZMALARİ

MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

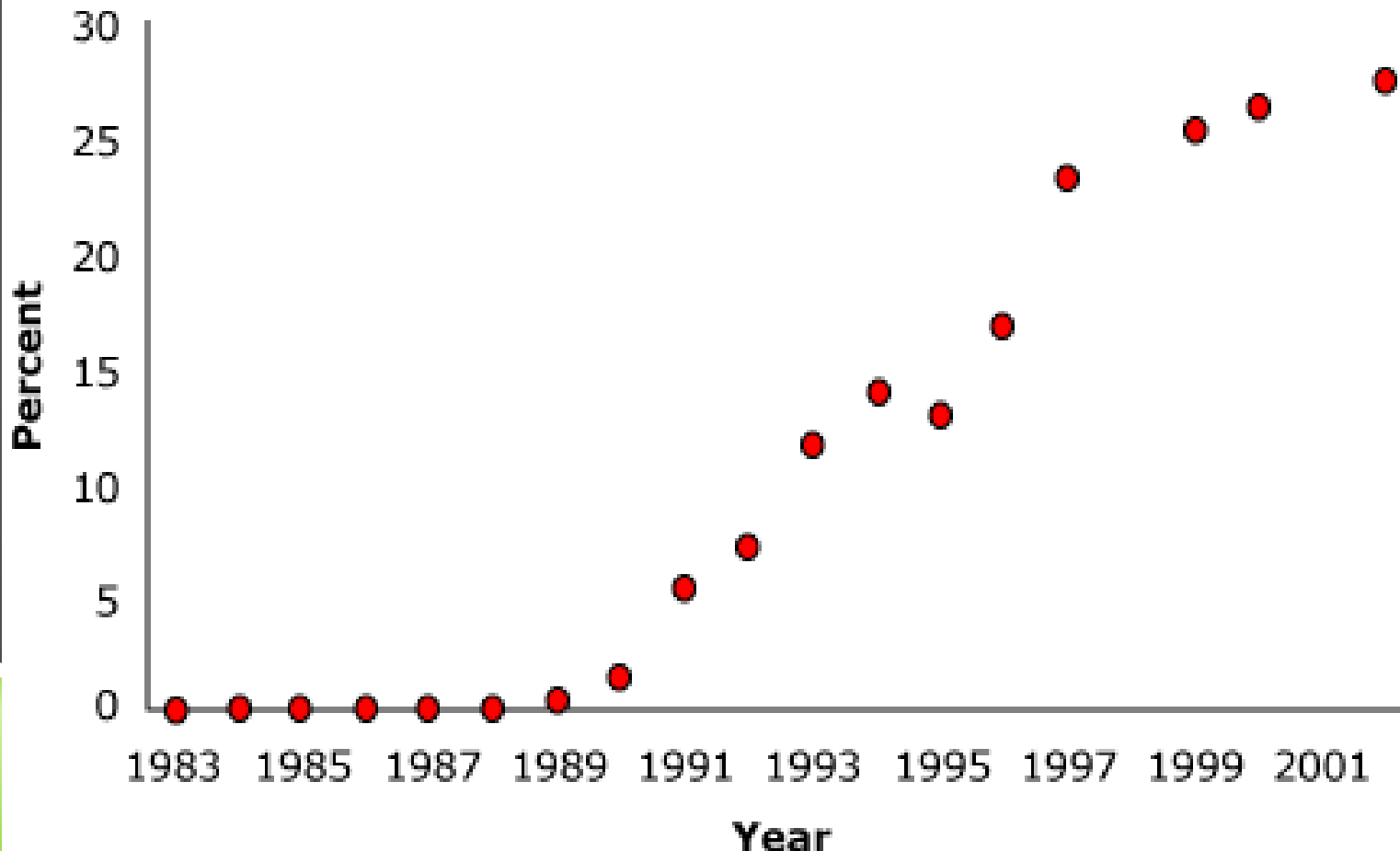
Examples of mechanisms of antibiotic resistance



- ▶ E-koli bakterileri penisilin ve fluorokinolon tipi antibiyotiklere çok dirençli
- ▶ Vankomisin,eritromisin ve gentamisin gibi yıllardır yaygın olarak kullanılan, ticari öneme sahip antibiyotiklerin direnç sorunları, söz konusu ilaçların yerini gelecekte alternatif ajanlara bırakması için çalışmaların ivedilikle başlaması gerekmektedir.

VANCOMİSİN DİRENCİNİN YILLAR BAZINDA (1983-2001) GELİŞİMİ (ABD)

Resistance to the antibiotic Vancomycin rose dramatically over the 1990s in US hospital intensive care units.





ULUSAL ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SÜRVEYANS SİSTEMİ

Amaç

Ülkenin kıyaslanabilir ve güvenilir antimikrobiyal direnç verilerinin toplanması

Laboratuvara
Dayalı
Kanıta Dayalı

Ulusal Veri

DSÖ ile Entegre
(Uluslararası
kıyaslanabilirlik)

Türkiye'de Antibiyotik Direncinin Durumu

Dr. Hüsniye ŞİMŞEK
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı
Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Birimi

*Antimikrobiyal Yönetim Simpozyumu
06-08 Ekim 2016, İstanbul*

<http://uamdss.thsk.gov.tr/>

<http://thsk.saglik.gov.tr/>



Uluslararası AMD Sürveyans Ağları



EARS-Net

Avrupa AMD Sürveyans Ağı

(ECDC tarafından koordine ediliyor
Sadece AB üye ülkeleri kapsıyor)



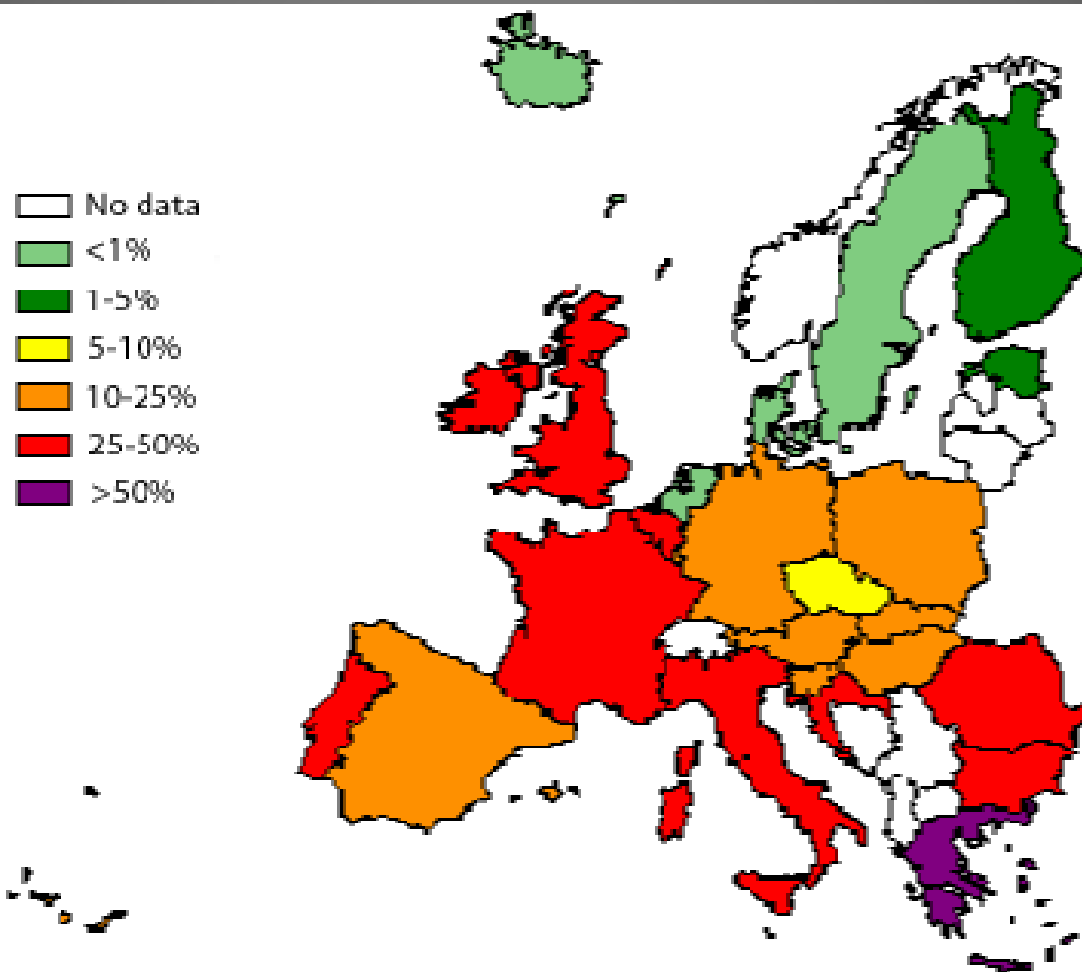
CAESAR-Net

Orta Asya ve Doğu Avrupa
AMD Sürveyans Ağı

(DSÖ Avrupa Ofisi tarafından
koordine ediliyor, AB üyesi
olmayan diğer ülkelerdeki direnç
verilerinin izlenmesi amaçlanıyor)

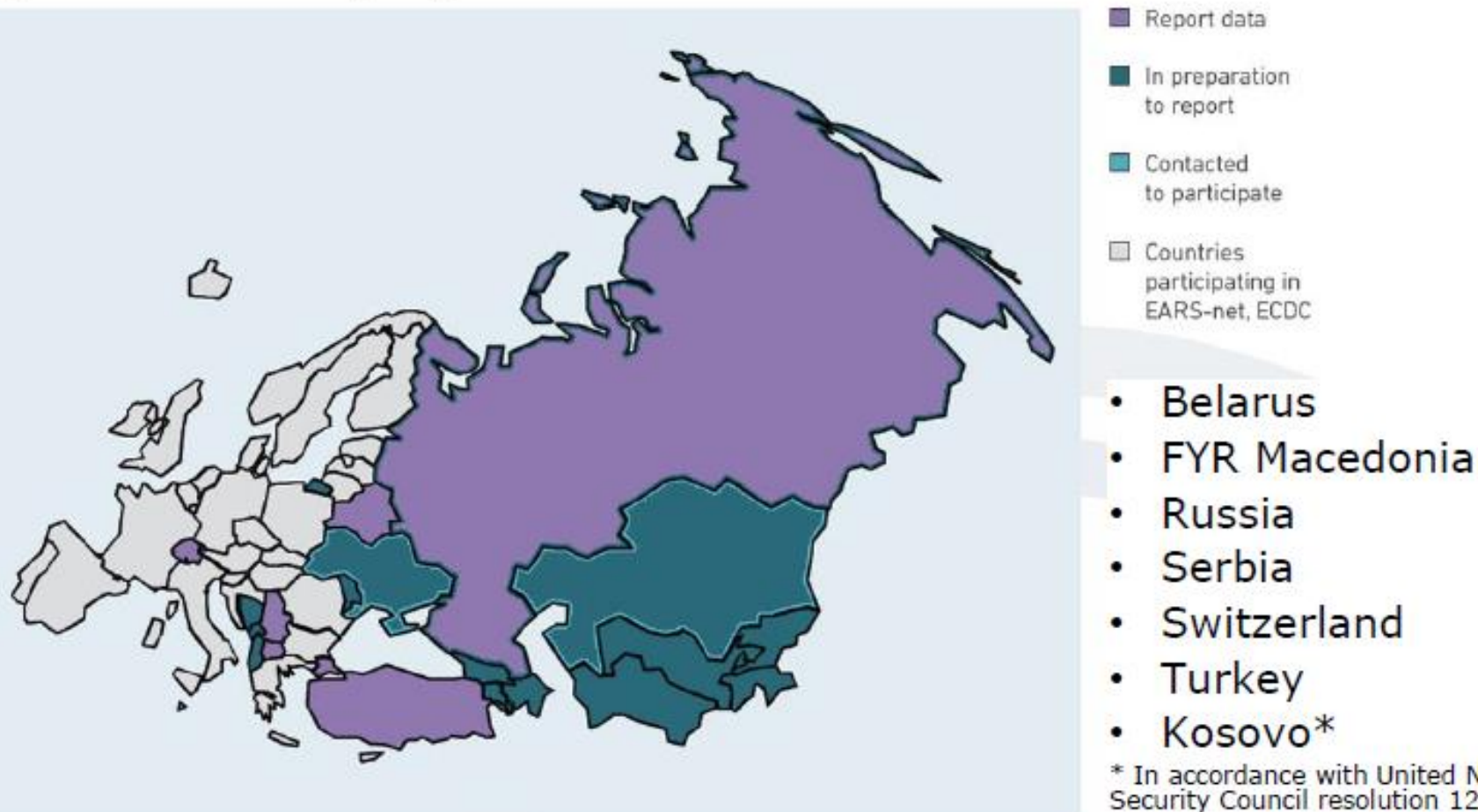


3. JENERASYON SEFALOSPORİN DİRENCİ (*KLEBSIELLA* PNÖMONİSİNE DİRENCİ OLAN BAKTERİLER, %'Sİ OLARAK)



CAESAR – 2014 data

Fig. 1. Status of countries reporting AMR data to the CAESAR database



ULUSAL ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ SÜRVEYANS SİSTEMİ



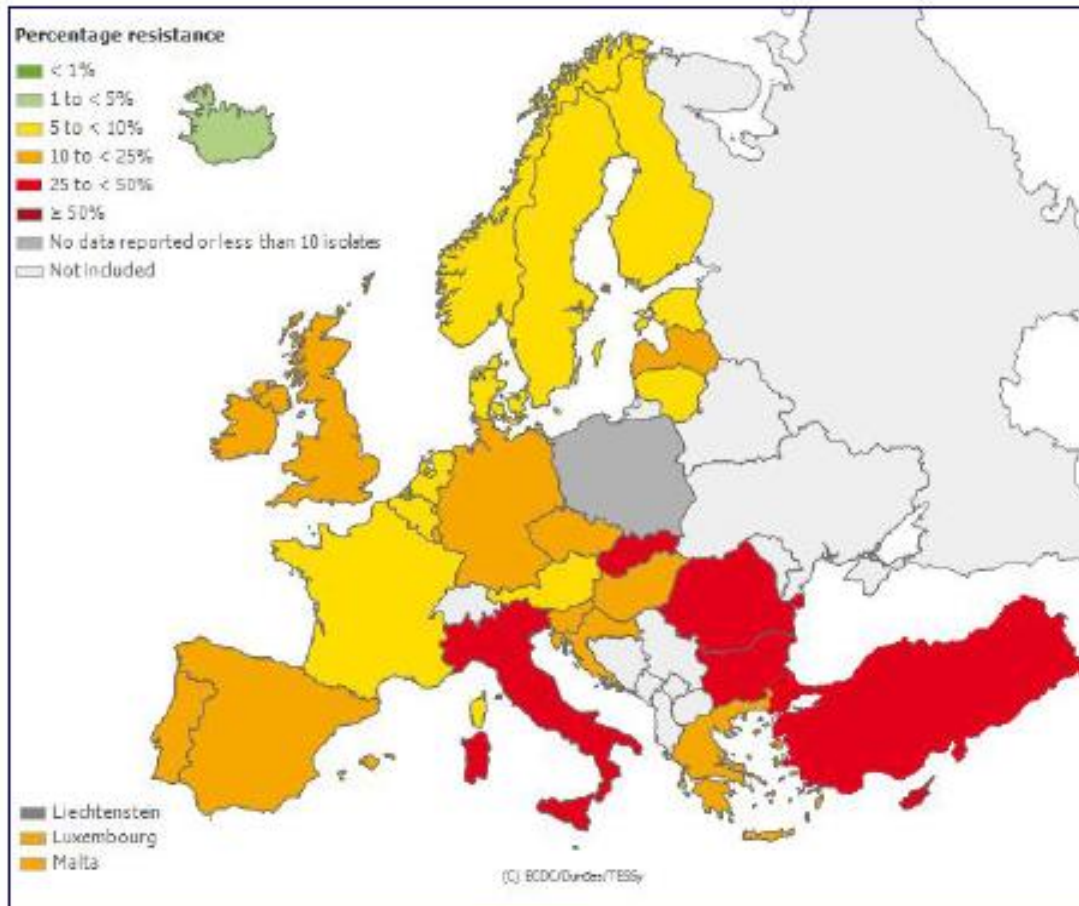
T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Katılımcı Laboratuvarlar

Yıl	İl sayısı	Katılımcı Laboratuvarlar	Kamu Hastanesi	Üniversite Hastanesi	Özel Hastane
2011-2014	45	77	42	35	0
2015	14	28	15	10	3
Toplam	59	105	57	45	3



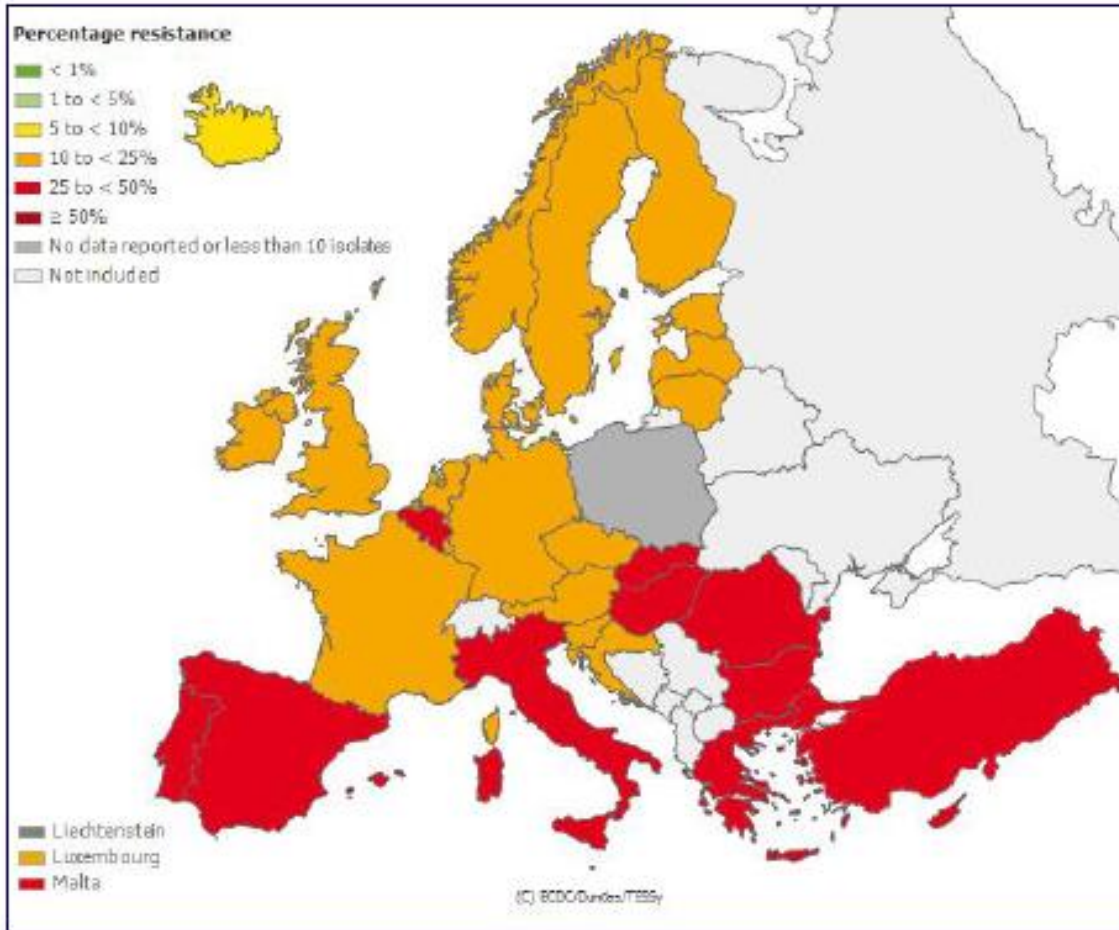
İnvaziv *E.coli* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye (2014)



3.kuşak sefalosporin
R: %36



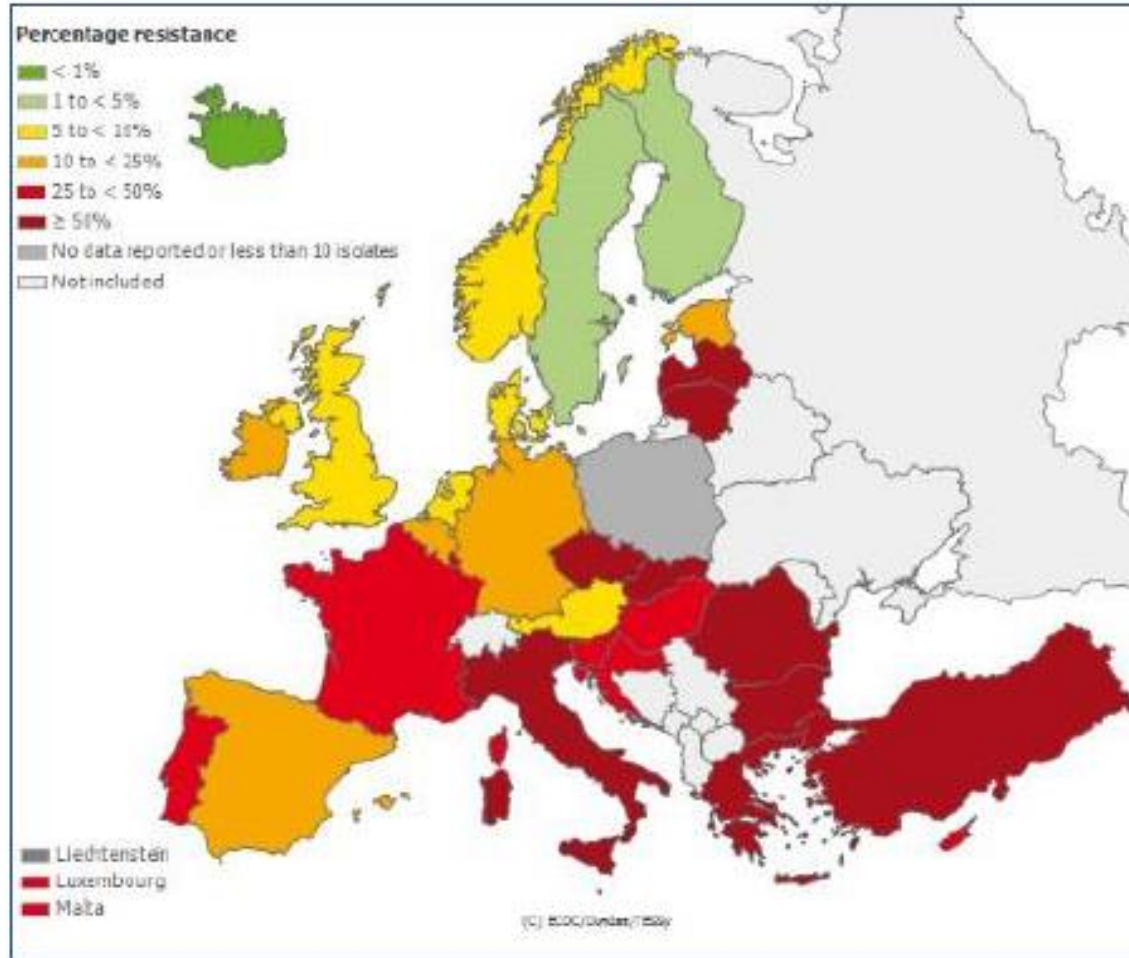
İnvaziv *E.coli* izolatlarında florokinolon direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye (2014)



Florokinolon R: %47



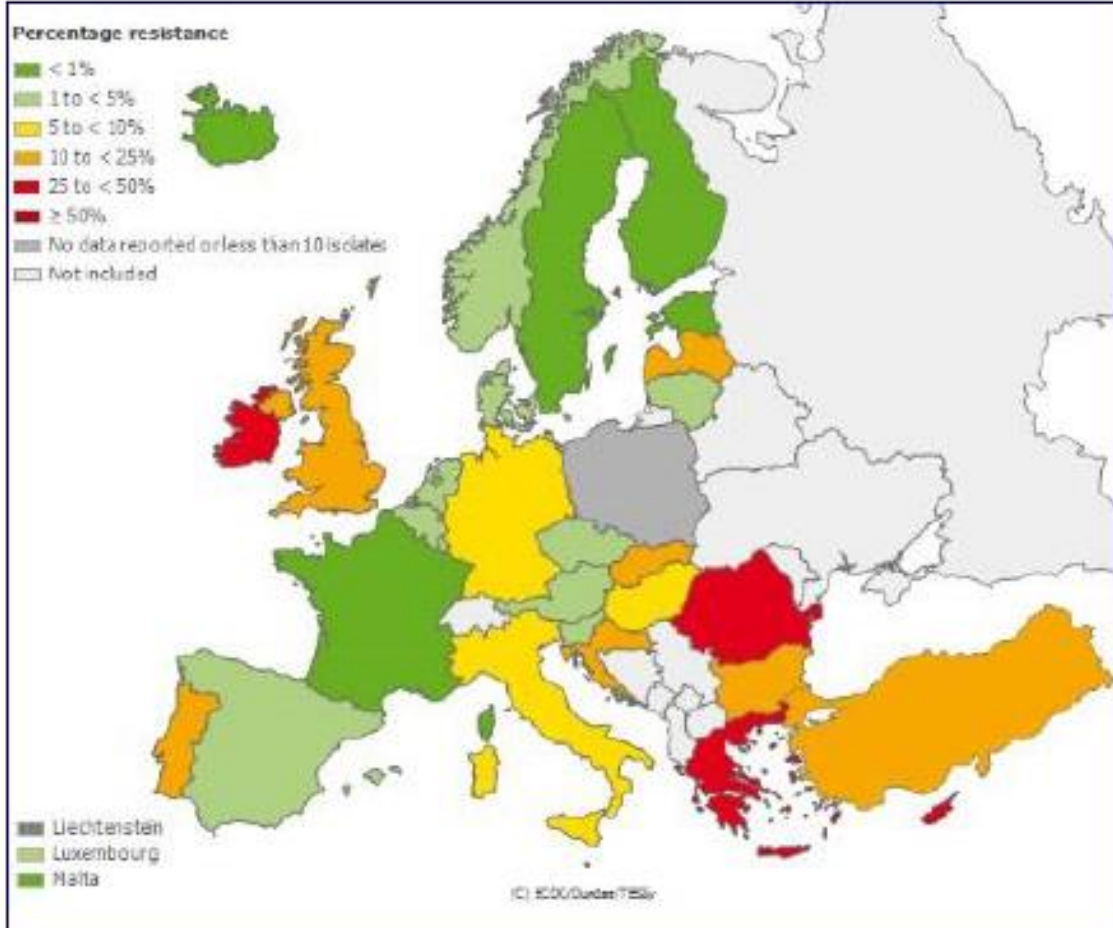
İnvaziv *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye (2014)



3.kuşak sefalosporin
R: %52



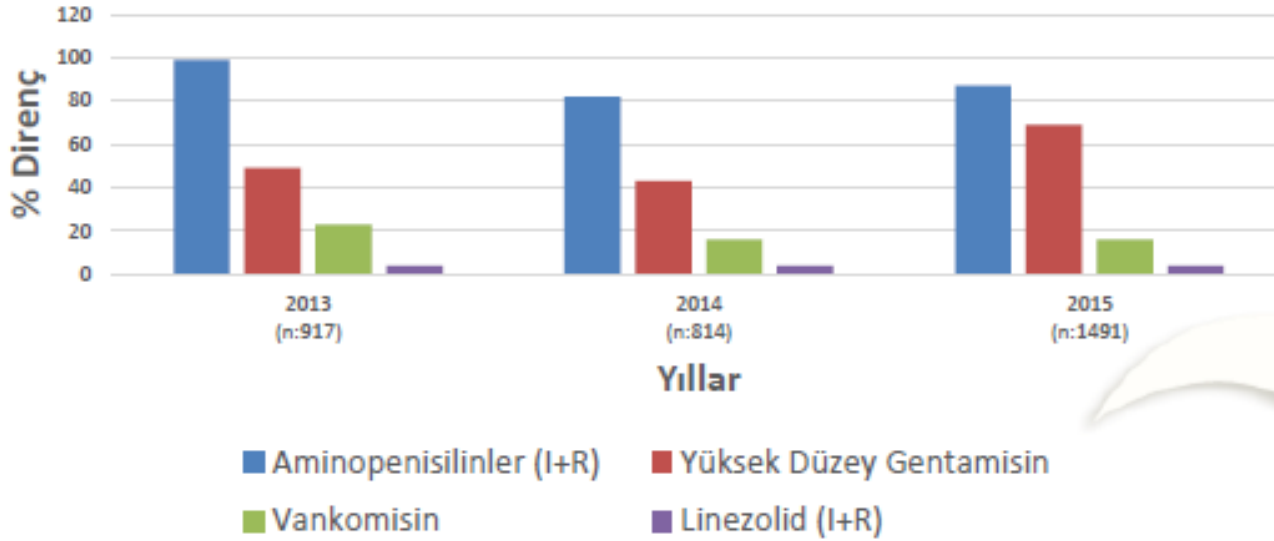
İnvaziv *Enterococcus faecium* izolatlarında Vankomisin direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye, 2014



VRE: %16



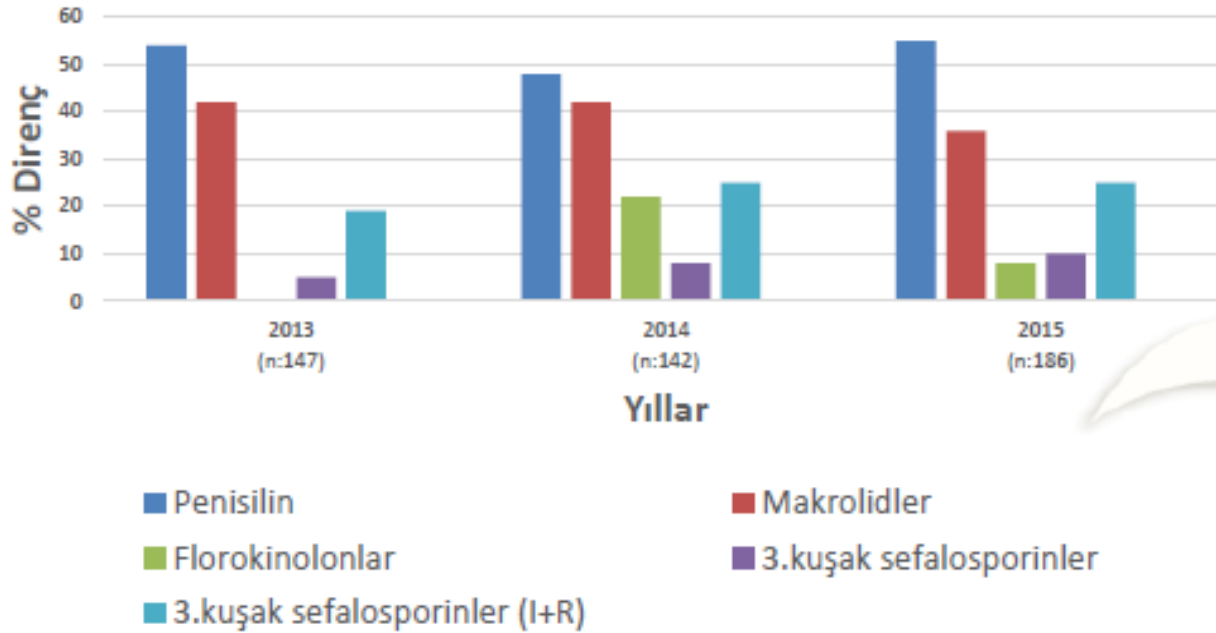
İnvaziv *E.faecium* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



YIL	Aminopenisilinler (I+R)	Yüksek Düzey Gentamisin	Vankomisin	Linezolid (I+R)
2013 (n:917)	99	49	23	4
2014 (n:814)	82	43	16	4
2015 (n:1491)	87	69	16	4



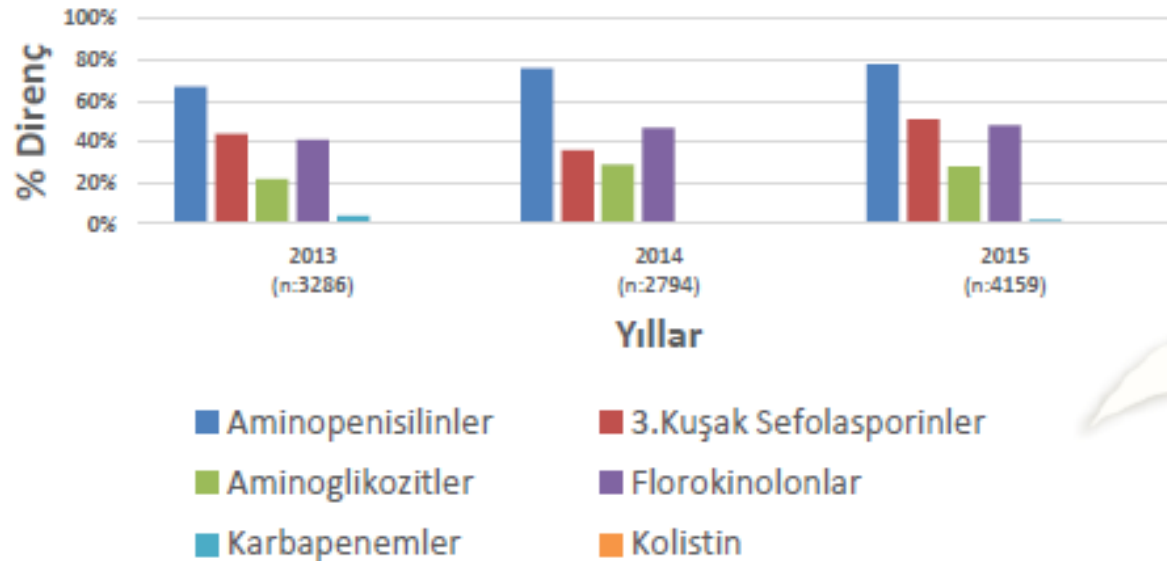
İnvaziv *S.pneumoniae* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



YIL	Penisilin	Makrolidler	Florokinolonlar	3.kuşak sefalosporinler	3.kuşak sefalosporinler (I+R)
2013 (n:147)	54	42	0	5	19
2014 (n:142)	48	42	22	8	25
2015 (n:186)	55	36	8	10	25



İnvaziv *E.coli* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri

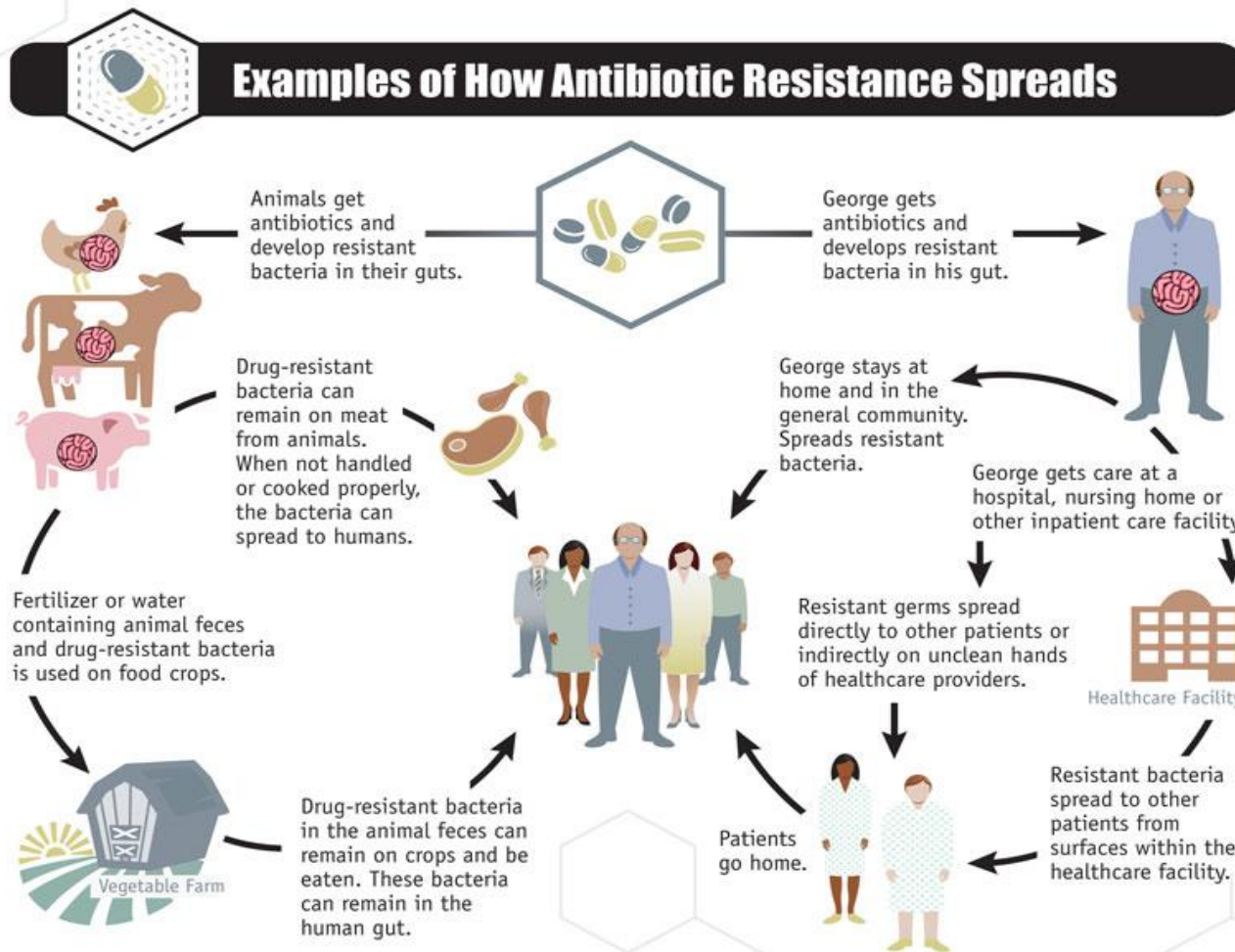


	Aminopenisilinler	3.Kuşak Sefolasporinler	Aminoglikozitler	Florokinolonlar	Karbapenemler	Kolistin
2013 (n:3286)	67%	44%	22%	41%	4%	
2014 (n:2794)	76%	36%	29%	47%	1%	
2015 (n:4159)	78%	51%	28%	48%	2%	1%

ANTİBİYOTİK DİRENCİ NASIL YAYILIR?

- ▶ İnsanlar ve hayvanlar antibiyotik kullanımı sonucunda sindirim sistemlerinde (bağırsaklarında) antibiyotik direnci geliştirirler.
- ▶ Dirençli bakteriler içeren et ürünleri eğer gerekli hijyen önlemleri alınmazsa insanlara geçebilir.
- ▶ Antibiyotik direnci hastane ve polikliniklerde gerekli hijyen tedbirleri alınmadığı takdirde diğer hastalara ve sağlık personeline kolaylıkla bulaşabilir.
- ▶ **Daha sonra hastalar taburcu olur ve evlerinde, işyerlerinde antibiyotik dirençlerini bulaştırmaya devam ederler.**

ANTİBİYOTİK DİRENÇİ ÇEVREYE NASIL YAYILIR?



Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

ANTİBİYOTİK DİRENCİ NASIL YAYILIR?

- ▶ Dirençli bakteriler içeren hayvan dışkılarının gübre olarak kullanıldığı topraklarda antibiyotik direnci yetiştirilen bitkilere de bulaşır.
- ▶ **Antibiyotik direnci, bu bitkiler, insanlar ve hayvanlar tarafından yendiğinde kanalizasyona, bitkilerin yetiştikleri ortamda ise yeraltı ve yüzeysel su kaynaklarına ulaşırlar.**
- ▶ **Böylece antibiyotik direnci kontrolsüz bir şekilde tüm yaşam alanlarına yayılır.**

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN YAYILMASI

- ▶ Besi hayvan çiftlikleri başlıca noktasal kaynaklardan sayılıyor.
- ▶ Dirençli ve taşıyıcı besi hayvanlarının sayılarında artış saptanmıştır.
- ▶ Besi hayvanlarında tedavi amaçlı veya hastalıkları önlemek, süt/et verimliliğini arttırmak için antibiyotik kullanılıyor.
- ▶ Uygun dozda olmayan/gereksiz antibiyotik tüketimi besi hayvanlarında antibiyotik direncine neden olabiliyor.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN YAYILMASI

- ▶ Doğru besin seçimi, hayvan direncinin daha farklı yöntemlerle arttırılması, hayvanların kalabalık/toplu halde tutulmamaları bulaşma riskini azaltabilir.
- ▶ Antibiyotik direncinin söz konusu antibiyotiğe hiç maruz kalmamış, antibiyotiği kullanmamış insan ve hayvanlara bulaşma riski var.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN YAYILMASI

- ▶ Çevreye dakikada 10^{10} - 10^{14} adet tetrasiklin veya beta laktam direncine neden olan genin kopyalandığı tahmin ediliyor
- ▶ Direncin yayılmasına, direnç vakaların artmasına neden olan en önemli çevresel kaynak **kentsel atıksu arıtma tesisleridir**
- ▶ Hastane atıksuları evsel (kentsel) atıksularımızın %2'sini teşkil etmektedir (bir hastaneden $\approx 1000 \text{ m}^3/\text{gün}$ atıksu desarjı varsayımı ile)

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN YAYILMASI

- ▶ Arıtma tesislerimizden su kaynaklarımıza, toprağa, tarımsal alanlara ve sonunda içme sularımıza hızla yayılmaktadır
- ▶ Bu nedenle atıksu arıtımı çok önemlidir
- ▶ Atıksu arıtma tesislerimize direncin kontrol edilmesinde önemli bir görev düşmektedir
- ▶ Arıtma tesislerinin antibiyotik direnci ile başa çıkabilecek şekilde tasarlanması ve işletilmesi gerekmektedir

DİRENCİN FAZLA OLDUĞU NOKTASAL KAYNAKLAR

- ▶ Hastaneler, sağlık merkezleri
- ▶ Kentsel atıksu arıtma tesisleri
- ▶ Besi/çiftlik hayvanlarının yetiştirildiği araziler
- ▶ Akuakültür merkezleri ve sulak alanlar
- ▶ Antibiyotiklerin (bilinçsiz, gereksiz) fazla tüketildiği yerler????

KAYNAĞINDA DENETİM VE KONTROL: KRİTİK ÖLÇÜM VE KONTROL NOKTALARI

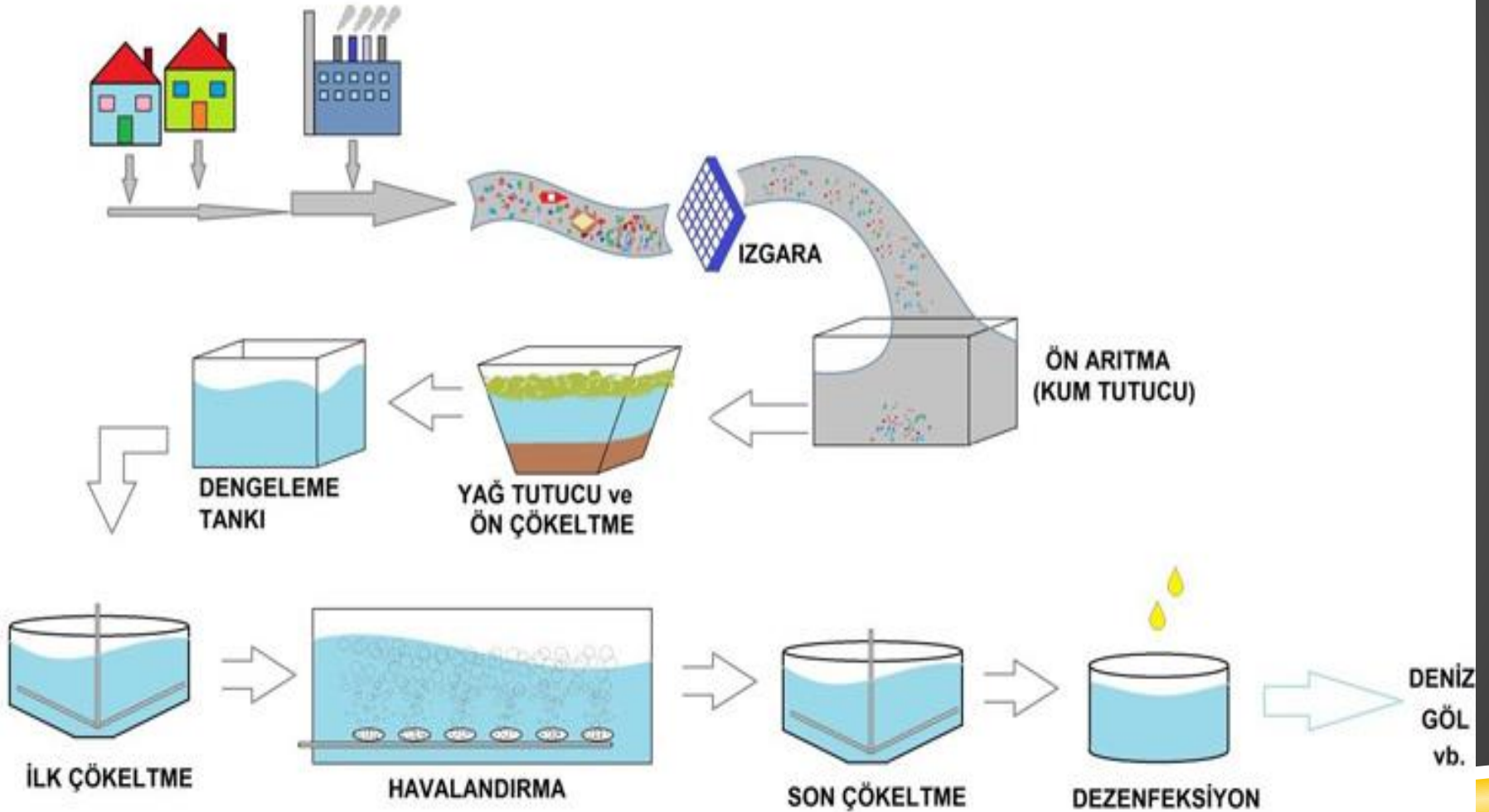
- ▶ Balık/hayvan çiftliklerin yaygın olduğu bölgeler
- ▶ Gübre olarak hayvan dışkısının kullanıldığı tarımsal araziler
- ▶ Hastane ve poliklinikleri (sağlık merkezleri); bunların atıksuları
- ▶ Kentsel atıksu arıtma tesisleri

DİRENCİN FAZLA OLDUĞU NOKTASAL KAYNAKLAR

- ▶ Hastaneler, sağlık merkezleri
- ▶ Kentsel atıksu arıtma tesisleri
- ▶ Besi/çiftlik hayvanlarının yetiştirildiği araziler
- ▶ Akuakültür merkezleri ve sulak alanlar
- ▶ Antibiyotiklerin (bilinçsiz, gereksiz) fazla tüketildiği yerler????

- ▶ **Noktasal kaynaklarda gerekli önlemler alınamadığı için «Süper Bakteriler» zaten uzun zaman önce meydana geldiler...**
- ▶ **Antibiyotik direncinin bir kirletici parametre kategorisinde ele alınması gerekmektedir....**

KENTSEL ATIKSU ARITMA TESİSLERİNİN ŞEMATİK GÖSTERİMİ





Primary
Settling
Basins

Grit &
Screen

Primary Effluent
Pump Station

Ultraviolet
Disinfection

Nutrient
Recovery
Facility

Secondary
Clarifiers

Fermenters

Anaerobic
Digesters

WASSTRIP

Administration &
Maintenance

Thickener

Utility Building

Bioreactors

KENTSEL ATIKSU ARITMA TESİSLERİNİN ŞEMATİK GÖSTERİMİ

Izgara (Elekler) → Kum ve Yağ Tutucuları →
Dengeleme Havuzu
→ Ön Çökeltme → (İleri) Biyolojik Arıtma →
Son Çökeltme → Dezenfeksiyon



İLERİ ARITMA SİSTEMLERİ

- ▶ Adsorpiyon (Yüzeyde Tutunma)
 - ▶ Granüler aktif karbon (GAK)
 - ▶ Grafen oksit (GO)
 - ▶ Demir oksitler
- ▶ Filtrasyon
 - ▶ Kum filtreleri
 - ▶ Membran filtreleri

DEZENFEKSİYON YÖNTEMLERİ

► Dezenfeksiyon

- Aktif klor bileşenleri
- Klor dioksit
- Ozonlama
- UV sterilizasyonu (UV ışıma)
- İleri Oksidasyon Prosesleri

ATIKSU ARITMA SONRASI DEZENFEKSİYON

- ▶ Klorlama: 10^6 CFU / 100 mL $\rightarrow$ 10^4 CFU / 100 mL
- ▶ Ham atıksuda %20 si dirençli $\rightarrow$ arıtma sonrası yine %20 si dirençli
- ▶ Dirençte değişiklik/azalma yok!
- ▶ Bekletme süreleri sonunda atıksuda tekrar çoğalma gözlenebiliyor; bazı durumlarda dirençli bakteri ve genler neredeyse orjinal sayılarına geri dönüyorlar (bekletme öncesi duruma)

İLERİ ARITMA SİSTEMLERİ

- ▶ Normal uygulama koşullarında ileri arıtma sistemleri dirençli bakteriler ve genler üzerinde etkin değil
- ▶ Membran biyoreaktör + UV-C ışıma → dirençli bakteriler üzerinde etkili, fakat arıtma sonrasında dirençli genler hala mevcut
- ▶ H_2O_2 + güneş ışığı → ancak 120 dk. sonra dirençli E-koli bakterileri 10^5 CFU/mL mertebesinde 10^1 CFU/mL mertebesine düşüyor
- ▶ **H_2O_2 + güneş ışığı → bazı dirençli genler üzerinde de etki görülmüştür**

DEZENFEKSİYON YÖNTEMLERİ

- ▶ Ozonlama prosesi → Hedef: hücre zarı
- ▶ UV ışıma ile dezenfeksiyon → Hedef: hücre DNA'sı
- ▶ Her iki dezenfeksiyon yöntemi de yüksek dozlarda (uzun arıtma sürelerinde) dirençli bakteri ve genler üzerinde etkili
- ▶ **Süre (Doz) ↑ → İnaktivasyon ↑, Direnç ↓;fakat işletim maliyeti de artıyor....**

DEZENFEKSİYON UYGULAMALARI

Dirençli bakteri/genler üzerinde etki yaratabilmek için:

- ▶ 1-5 mg/L yerine 150-160 mg/L Cl_2
- ▶ 50-100 mg/L yerine 300-500 mg/L H_2O_2
- ▶ 15-30 dk yerine 60-120 dk temas süresi
- ▶ UV-C ışıma ile dezenfeksiyon için 5-10 mJ/cm² yerine 200-400 mJ/cm²

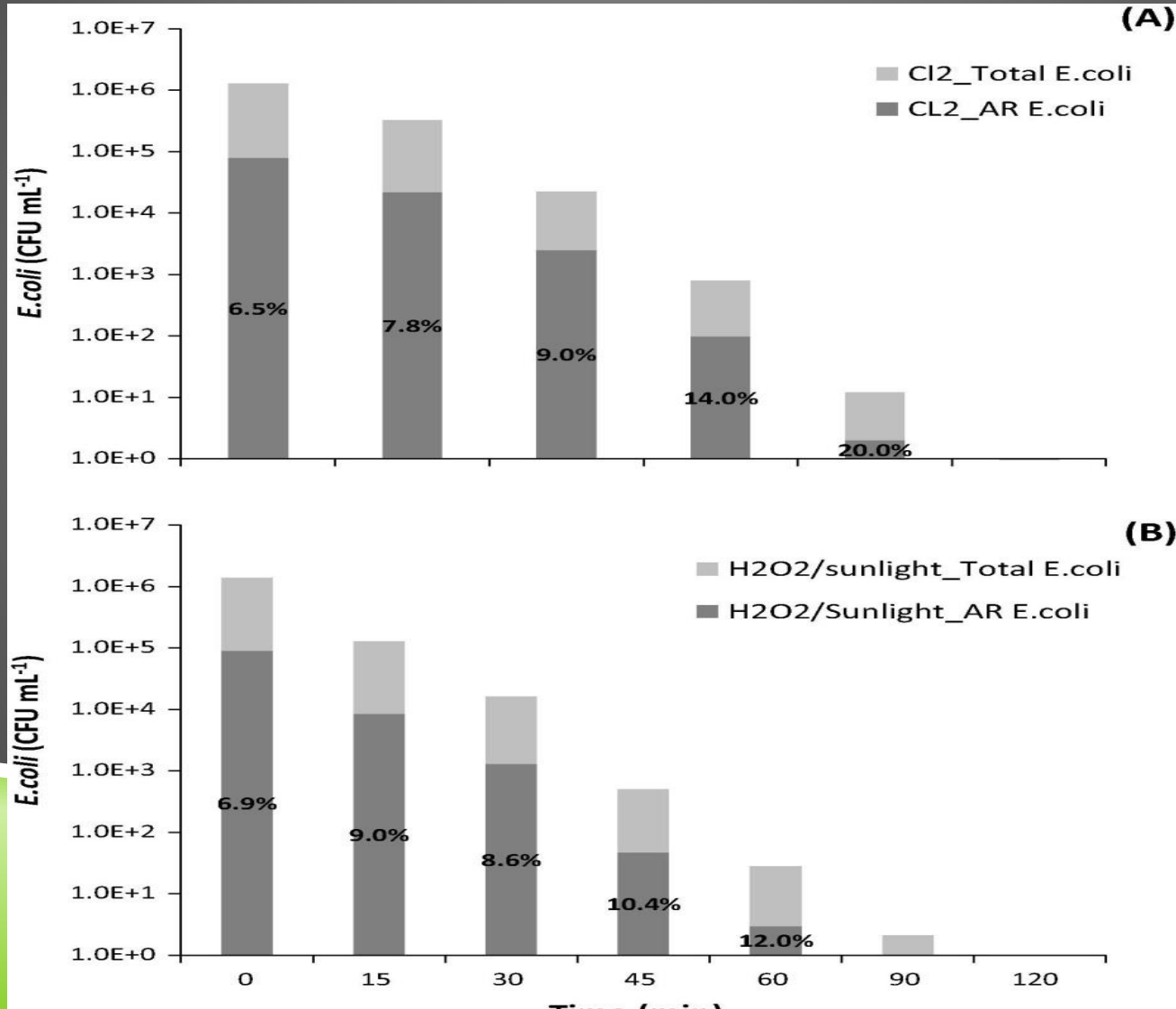
KONVANSİYONEL İLERİ ARITMA SİSTEMLERİNİN & DEZENFEKSİYONUN ETKİSİ

- **Atıksu (konvansiyonel, ileri) arıtma tesislerimizin işletim koşulları (dezenfektan konsantrasyonları, ortamın pH'sı, arıtma süreleri, vb.) dirençli bakteri ve genlerin kontrolünde yetersiz kalabilir.**
- **Atıksularımızın organik madde içeriği yüksek (6-10 mg C/L, büyük bir oranı doğal organik madde) olduğu için daha zorlayıcı arıtma koşulları gerekli (daha yüksek dozlar, yüksek pH, uzun arıtma süreleri, ilave kimyasal kullanımı), dozlar/süreler yüksek tutulmalı**
- **Bu koşulların sağlanması ise arıtma tesislerini işletim maliyetleri açısından zorlayabilir.**

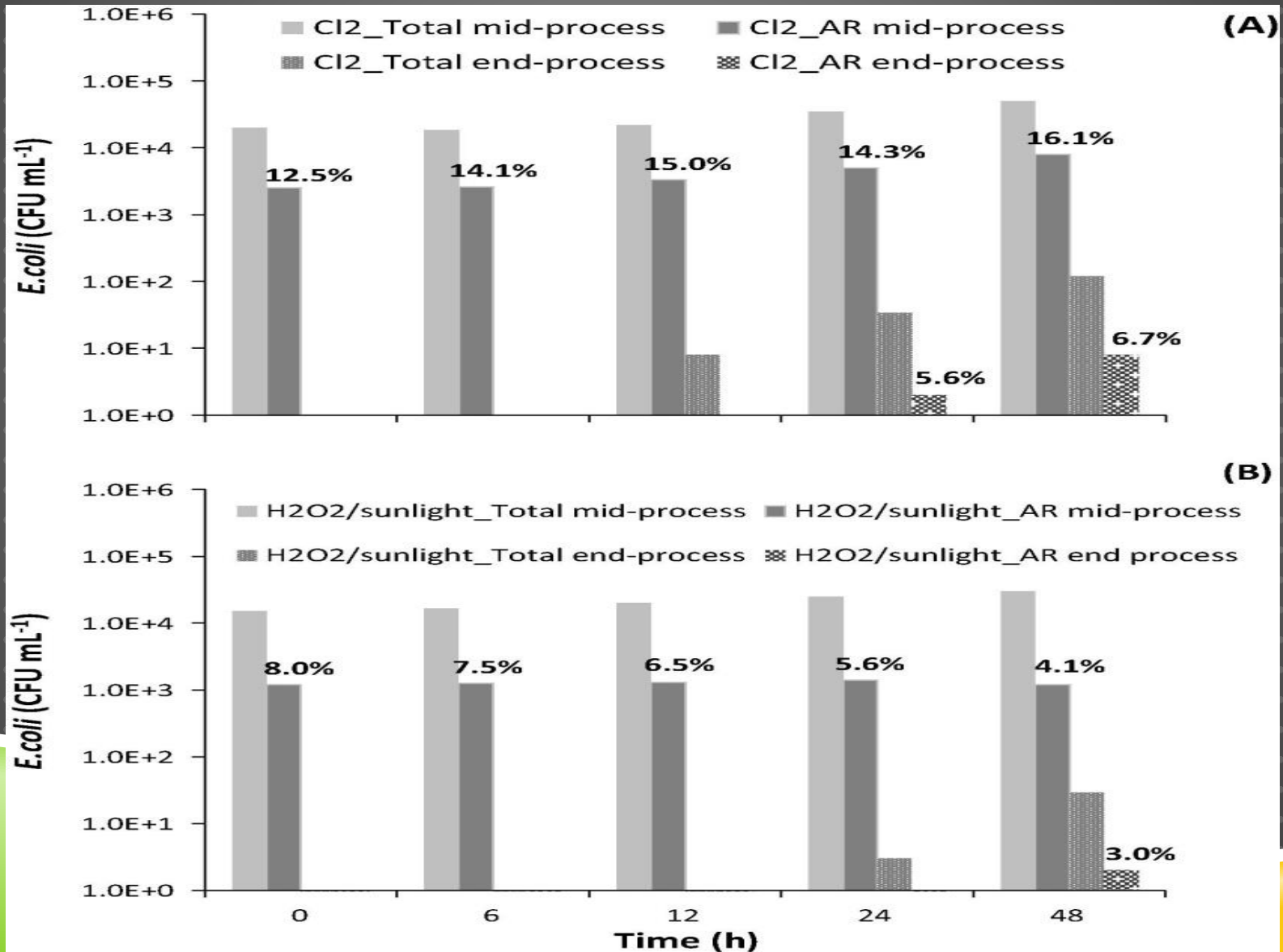
KONVANSİYONEL İLERİ ARITMA SİSTEMLERİNİN & DEZENFEKSİYONUN ETKİSİ

- Ozonlama prosesi, klorlama ve UV-ışımaya göre daha düşük kalabilmekte (dezenfektan yüksek oranda organik madde ile tepkimeye girdiği için fazla harcanmakta)
- Doğal organik madde ile tepkimeye giren ozon, aktif klor bileşenleri ve UV ışımaya göre antibiyotik direnci olan bakterilerin yok edilmesinde daha az etkili olabilir.

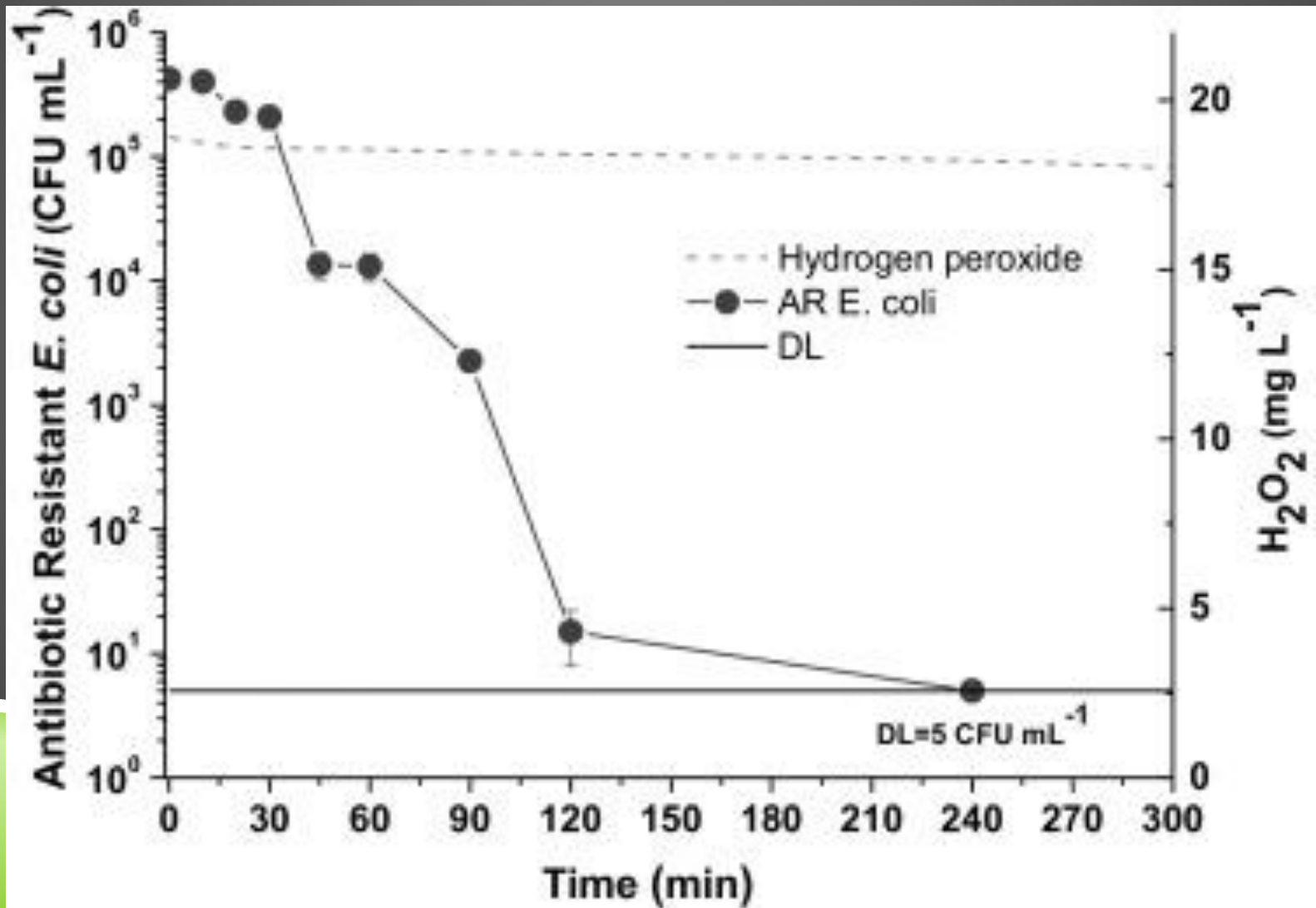
KLORLAMA VE H₂O₂ / GÜN IŞIĞININ TOPLAM VE DİRENÇLİ E-KOLİ BAKTERİLERİNE ETKİSİ



KLORLAMA VE H₂O₂ / GÜN IŞIĞI İLE ARITMA SONRASI BEKLETME SÜRESİNİN ETKİSİ



H_2O_2 / GÜN IŞIĞI PROSESİNİN DİRENÇLİ E-KOLİ BAKTERİLERİNE ETKİSİ



ARITILMIŞ KENTSEL ATIKSUDA 30 DK. LIK OZONLAMA (A,C) VE UV-C IŞIMA (B,D) İLE FARKLI MİKROBİYAL TÜRLERİN VE GENLERİN İNAKTİVASYONU

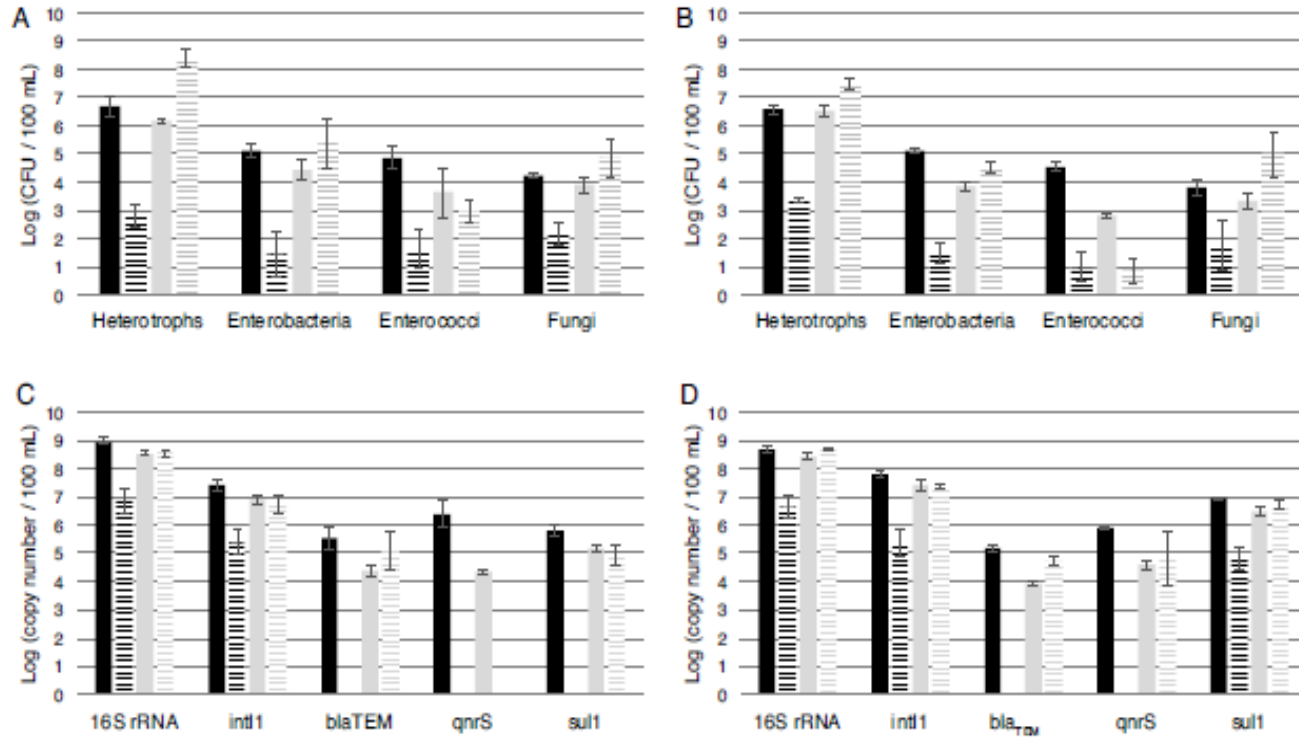


Fig. 2. Microbial inactivation by ozonation (A, C) or UV_{254nm} (B, D), assessed in conventionally treated urban wastewater (UWTP wastewater) based on the quantification of selected microbial groups using culture-dependent methods (A, B) and qPCR of selected genes (C, D), in non-treated control samples (filled bars) and after 30 min of treatment with ozone or UV_{254nm} (striped bars), before and immediately after the treatment (black) and after three days of storage at room temperature (grey). The quantities of total DNA per 100 mL of sample in ozonation experiments were: 3311.7 ng in freshly collected UWTP wastewater; 36.2 ng in treated UWTP wastewater after 30 min of treatment; 1658.3 ng in untreated UWTP wastewater after three days storage; 390.0 ng in UWTP wastewater treated for 30 min after three days storage. The quantities of total DNA per 100 mL of sample obtained in UV_{254nm} experiments were: 2210.7 ng in freshly collected UWTP wastewater; 55.0 ng in treated UWTP wastewater after 30 min of treatment; 1093.3 ng in untreated UWTP wastewater after three days storage; 679.4 ng in UWTP wastewater treated for 30 min after three days storage.

Gri kolonlar = 3 günlük bekletme süresi sonundaki durum

ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE ARITMA TESİSLERİMİZ: ARITMA SONRASI DEZENFEKSİYON

- ▶ **Entertococci direnci ciddi bir sorun (genetik stratejileri sayesinde neredeyse tüm bilinen antibiyotiklere karşı dirençli suşlar gelişmiştir)**
- ▶ **Ozonlama ve UV dezenfeksiyonu Enterococci direnci üzerinde etkili, dirençli genleri üzerinde kısmen etkili**
- ▶ **İleri arıtma / dezenfeksiyon dışında bekletme süreleri (saatler-günler mertebesinde) de önemli kriterlerdir**

İLERİ OKSİDASYON PROSESLERİ

- ▶ Serbest radikallerin üretimine dayanan oksidasyon prosesleridir
- ▶ Konvansiyonel yöntemlerle giderilemeyen toksik ve/veya kalıcı organik ve inorganik kirleticilerin gideriminde kullanılan kimyasal ve fotokimyasal ileri arıtma prosesleridir.
- ▶ Ozon, UV ışıma, farklı oksidanlar ve bunların kombinasyonları, yarı iletkenlerin kullanıldığı heterojen fotokataliz, demir esaslı prosesler (Fenton reaktanı, Foto-Fenton ve Fenton benzeri prosesler, vb.)
- ▶ **Ampisilin, siprofloksasin ve tetrasikline dirençli E-kolilere ve genlerine karşı en etkili prosesler İOPdir**

FENTON PROSESİNİN DİRENÇLİ GENLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ (FE:H₂O₂ MOLAR ORAN VE PH'NİN ETKİSİ)

Y. Zhang et al / Science of the Total Environment 550 (2016) 184–191

187

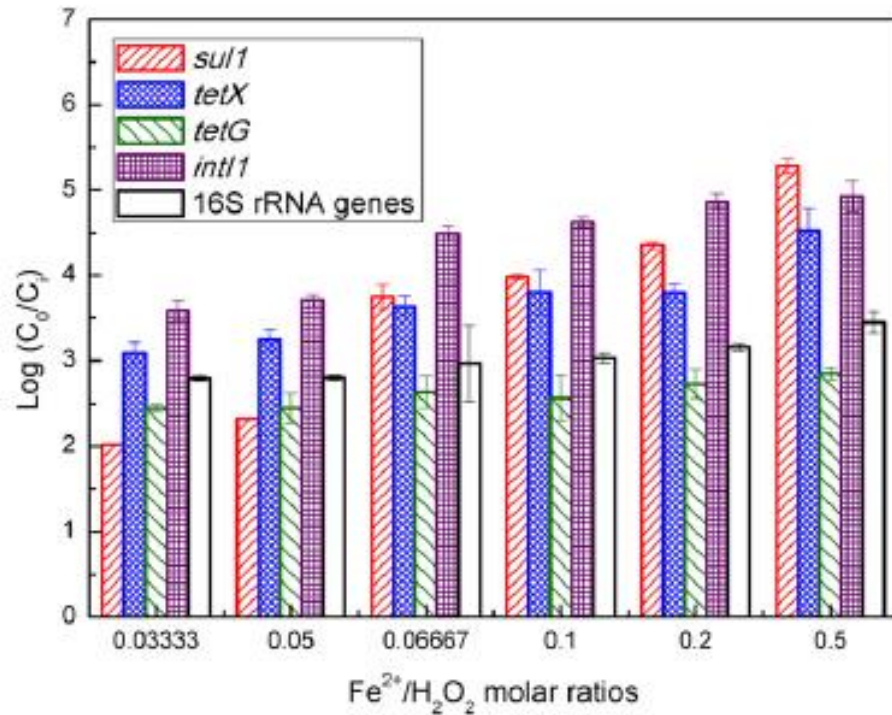


Fig. 1. Influence of Fe²⁺/H₂O₂ molar ratios on reduction of target genes (H₂O₂ concentration of 0.02 mol L⁻¹; initial solution pH = 3.0; reaction time = 2 h).

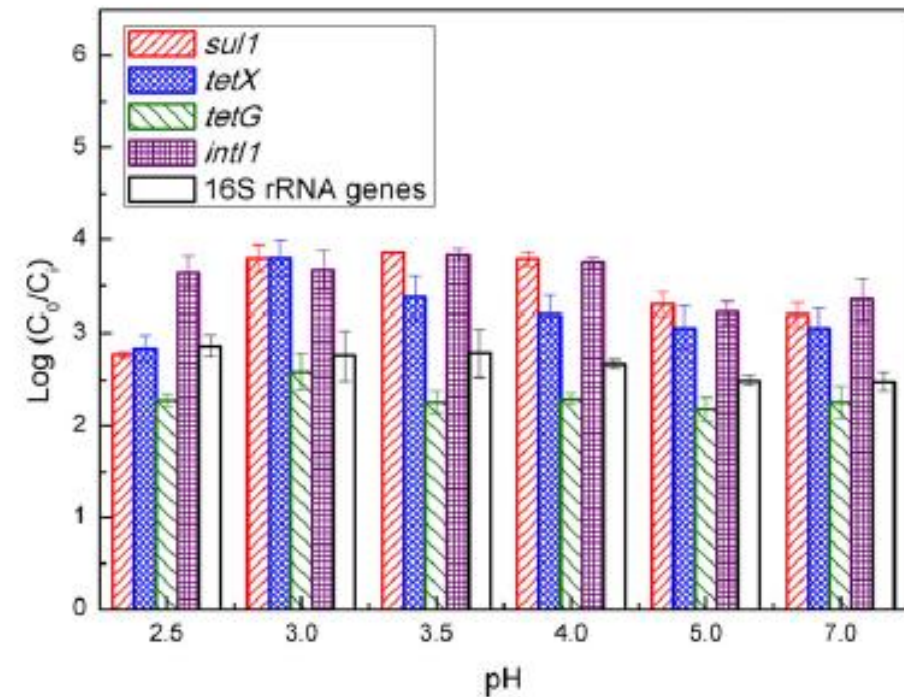


Fig. 3. Effect of pH on reduction of target genes (Fe²⁺/H₂O₂ molar ratio = 0.1, H₂O₂ concentration = 0.01 mol L⁻¹, reaction time = 2 h).

560 mg/L Fe(II) + 680 mg/L H₂O₂ (0.5:1 molar oran)

56 mg/L Fe(II) + 340 mg/L H₂O₂ (0.1:1 molar oran)

pH = 3-4

FENTON PROSESİNİN DİRENÇLİ (HEDEF) GENLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ (H₂O₂ KONSANTRASYONU VE ARITMA SÜRESİNİN ETKİSİ)

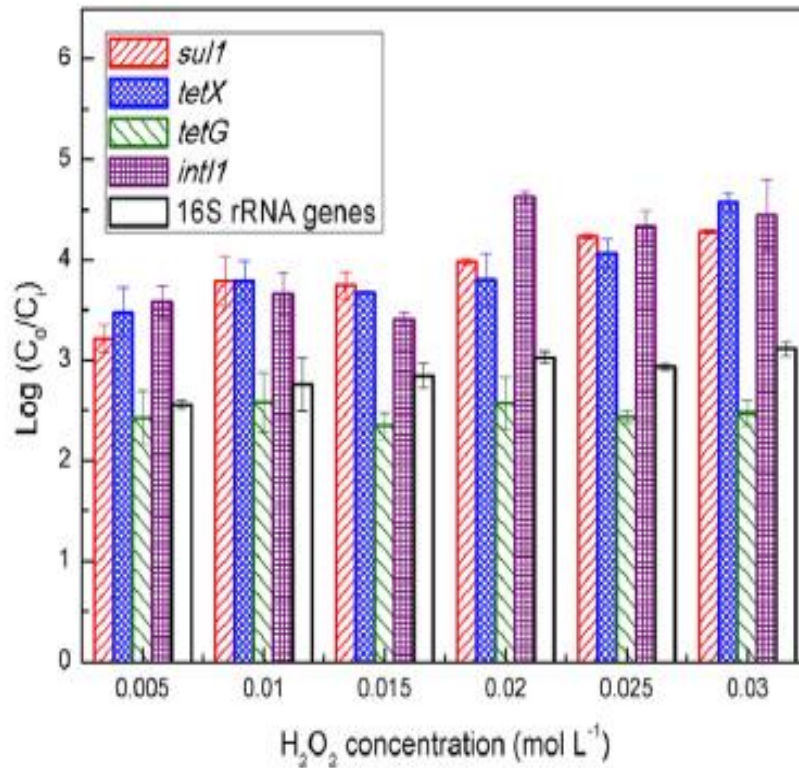


Fig. 2. Effect of H₂O₂ concentration on reduction of target genes (Fe²⁺/H₂O₂ molar ratio = 0.1, initial solution pH = 3.0, reaction time = 2 h).

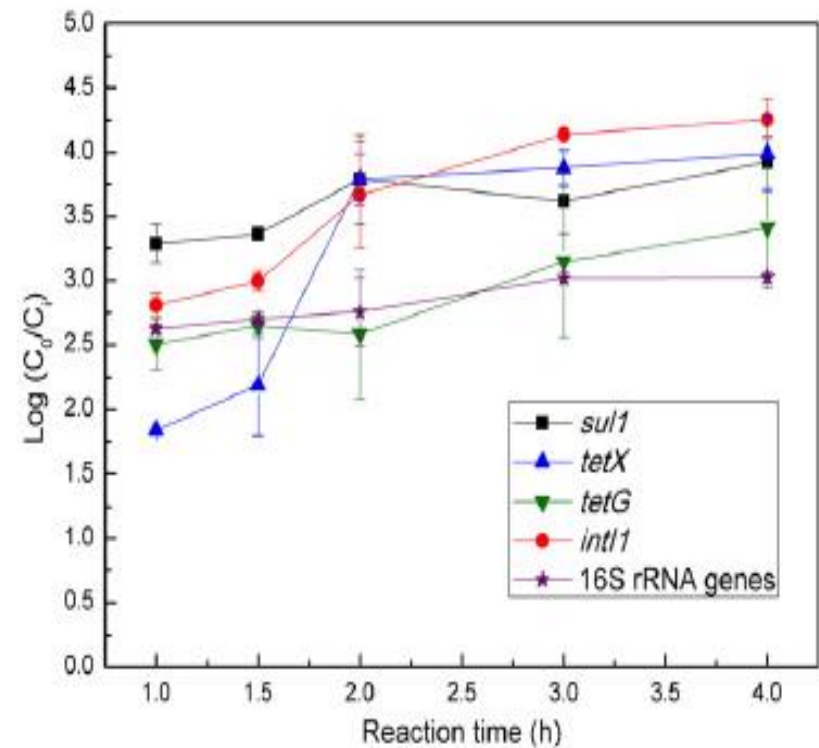


Fig. 4. Effect of reaction time on reduction of target genes (Fe²⁺/H₂O₂ molar ratio = 0.1, H₂O₂ concentration = 0.01 mol L⁻¹, initial solution pH = 3.0).

680 mg/L H₂O₂+560 mg/L Fe(II) (0.02 M H₂O₂)

340 mg/L H₂O₂+56 mg/L Fe(II) (0.01 M H₂O₂)

H_2O_2 /UV-C PROSESİNİN DİRENÇLİ/HEDEF GENLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ (H_2O_2 KONSANTRASYONU)

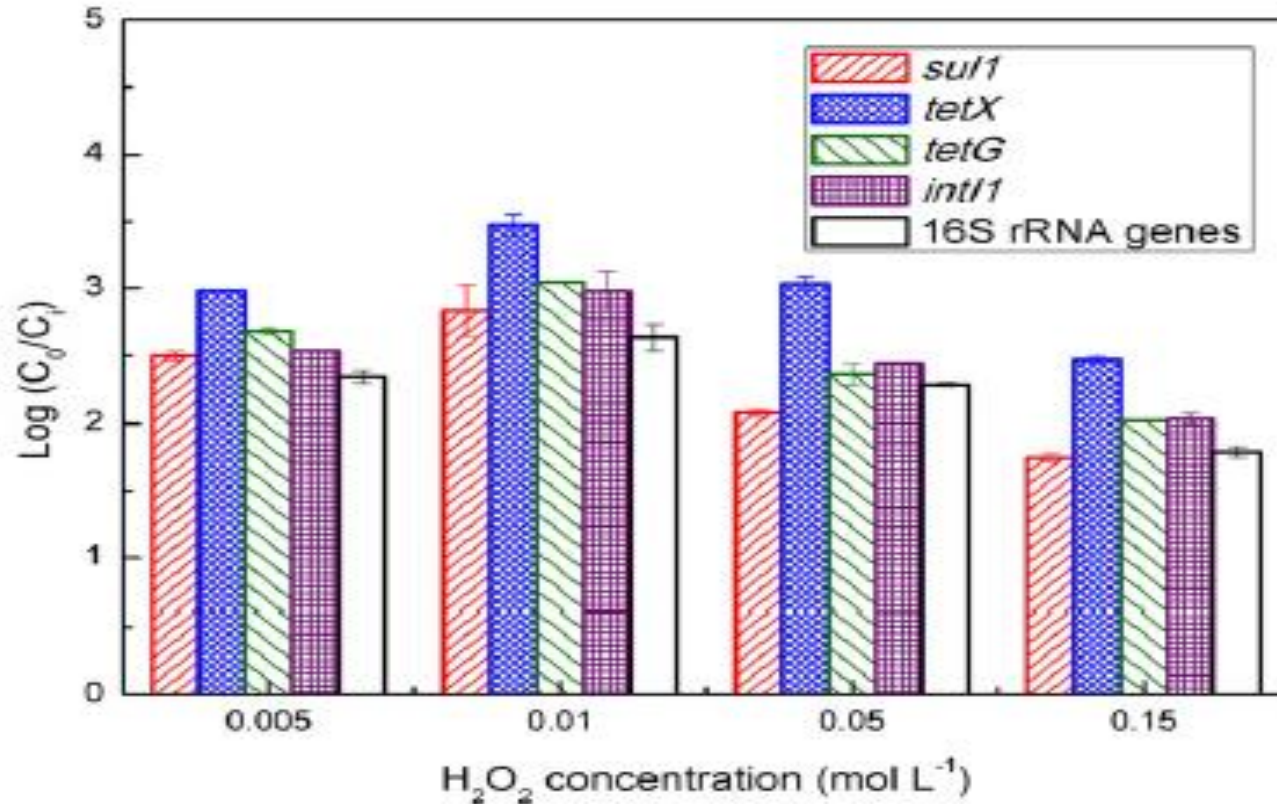


Fig. 6. Effect of H_2O_2 concentration on reduction of target genes (UV irradiation time = 30 min, initial solution pH = 3.5).

340 mg/L (0.01 M) H_2O_2 En Yüksek Giderimi Sağlıyor

H₂O₂/UV-C PROSESİNİN DİRENÇLİ GENLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ (IŞIMA SÜRESİ VE PH)

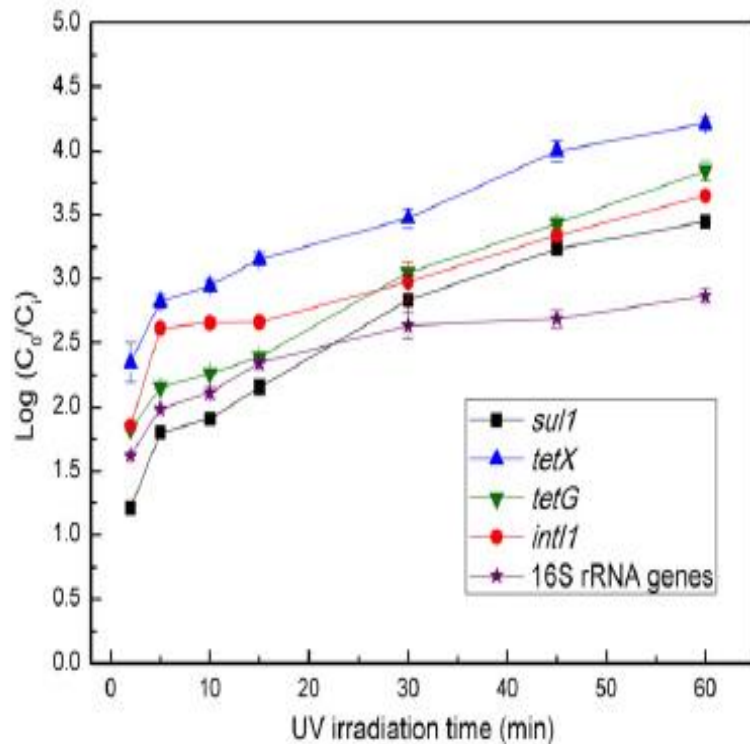


Fig. 5. Effect of UV irradiation time on reduction of target genes (H_2O_2 concentration = 0.01 mol L^{-1} , initial solution pH = 3.5).

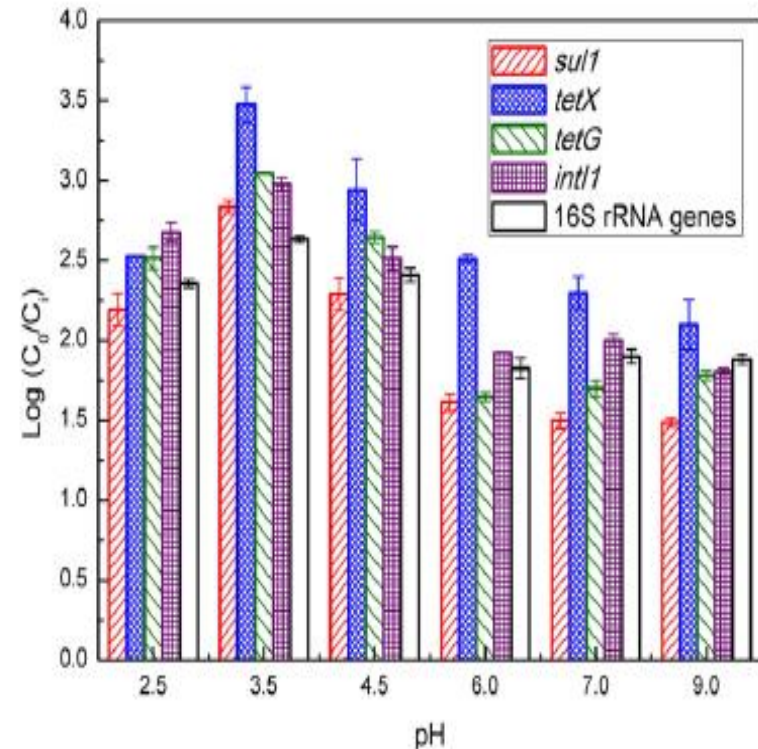


Fig. 7. Effect of pH on reduction of target genes (UV irradiation time = 30 min, H_2O_2 concentration = 0.01 mol L^{-1}).

FOTOKİMYASAL ARITMANIN ETKİSİ

- ▶ Güneş ışığındaki UV-A ve UV-B, özellikle güneşte bulunmayan UV-C ışığı bakterilerin DNA yapısına hasar veriyor (UV-A dolaylı; UV-B ve UV-C ise doğrudan etkili....)
- ▶ Dolaylı: UV-A ışınla ile ancak bir oksidanın / fotokatalizörün varlığında yüksek inaktivasyon elde edilebilir (Fe katalizör + H_2O_2 ilavesi ile) → İLERİ OKSİDASYON PROSESLERİ
- ▶ Ayrıca UV-A ışınla, yarı iletkenlerden örneğin titanyum dioksit (TiO_2), demir oksitler, demir oksihidroksitler ile birlikte kullanıldığında yüksek inaktivasyon elde edilebilir → İLERİ OKSİDASYON PROSESLERİ

FENTON, FOTO-FENTON PROSESLERİ VE HETEROJEN FOTOKATALİZ

- ▶ Fenton Prosesi: Fe (katalizör) + H₂O₂ (oksidan)
- ▶ Fenton prosesini tetikleyen → UV ışıma ve güneş ışığı
- ▶ Doğal organik maddeler → Demir iyonları ile kompleks oluşturarak çözünmüş formda kalmalarını sağlayan olumlu etkileri var
- ▶ En yüksek performans gösteren fotokimyasal/fotokatalitik ileri arıtma sistemleri:
 - ▶ **Foto-Fenton/UV-A veya güneş ışığı → hücre içi hasarlar (çekirdek, ribozomlar, vb.)**
 - ▶ **TiO₂/UV-A veya güneş ışığı → Hücre çeperinin dağılması**

FOTO-FENTON PROSESİNİN ETKİLERİ

- ▶ Virüsler üzerinde etkileri: Fe(III) iyonları, Fe(II) iyonlarına göre daha fazla görünür (güneş) ve UV-A ışığı absorpladığı için Foto-Fenton-benzeri prosesler daha iyi sonuç veriyor
- ▶ Fotoliz/Fotokataliz yoluyla daha fazla serbest radikalın oluşması ($O_2^{\bullet-}$, $HO_2^{\bullet}$, $HO^{\bullet}$)
- ▶ Fe-organik asit komplekslerinin olumlu etkisi: Düşük (1-2 mg/L) çözünmüş demir ile /daha yüksek pH'larda aynı etkiyi yakalamak mümkün
- ▶ **Virüs ve bakteriler üzerinde daha kısa sürelerde etki görülüyor**
- ▶ **Mantarların inaktivasyonu daha zor...**

Previous work on viruses



Applied Catalysis B: Environmental

Volumes 174–175, September 2015, Pages 395–402



Principal parameters affecting virus inactivation by the solar photo-Fenton process at neutral pH and μM concentrations of H_2O_2 and $\text{Fe}^{2+/3+}$

E. Ortega-Gómez^{a, *}, M.M. Ballesteros Martín^{b, c}, A. Carratalá^a, P. Fernández Ibañez^{b, c}, J.A. Sánchez Pérez^{b, d}, C. Pulgarín^e

^a Department of Chemical Engineering, University of Almería, 04120 Almería, Spain

^b CIESOL, Joint Centre of the University of Almería-CIEMAT, 04120 Almería, Spain

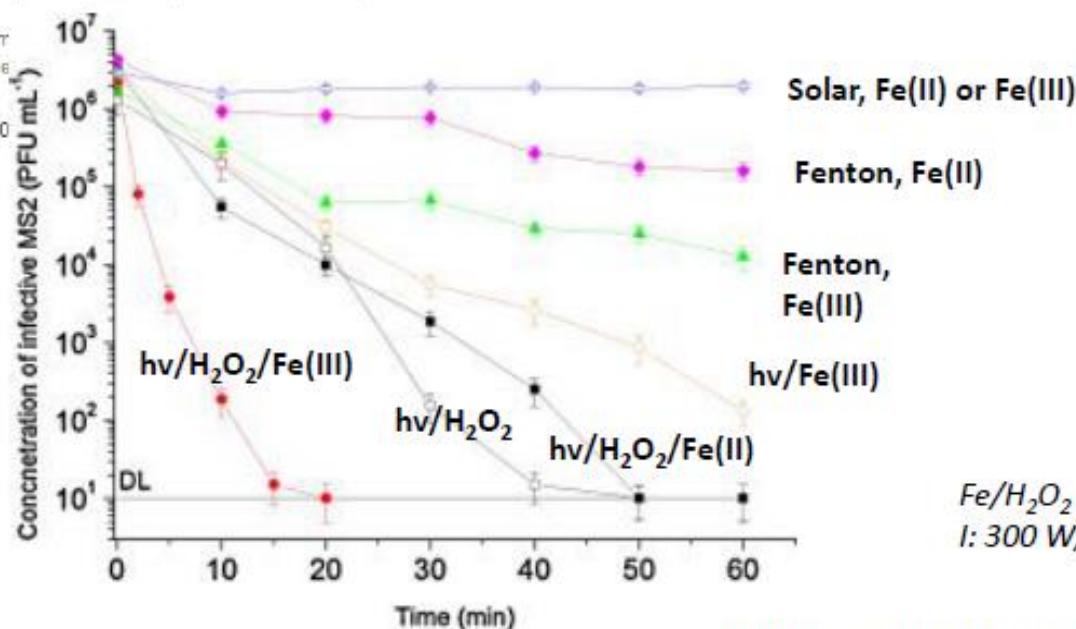
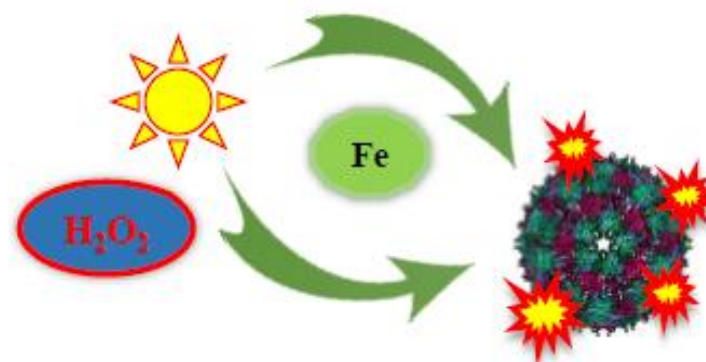
^c Laboratory of Environmental Chemistry, School of Architecture, Civil and Environmental Engineering (ENAC), École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), CH-1015 Lausanne, Switzerland

^d Department of Molecular Biology and Biochemical Engineering, University of Pablo de Olavide, 41013 Sevilla, Spain

^e Plataforma Solar de Almería, CIEMAT, 04200 Tabern

^f École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Institute Station 6, CH-1015 Lausanne, Switzerland

Received 13 November 2014, Revised 11 February 20 March 2015



$\text{Fe}/\text{H}_2\text{O}_2$ ratio: 1/1
I: 300 W/m²

FOTO-FENTON PROSESİNİN ETKİLERİ

► Mayalar için azalan arıtma performans sırası :

Fe-sitrat/H₂O₂/UV-A > Fe-sülfat/H₂O₂/UV-A > Fe-oksihidroksit/H₂O₂/UV-A

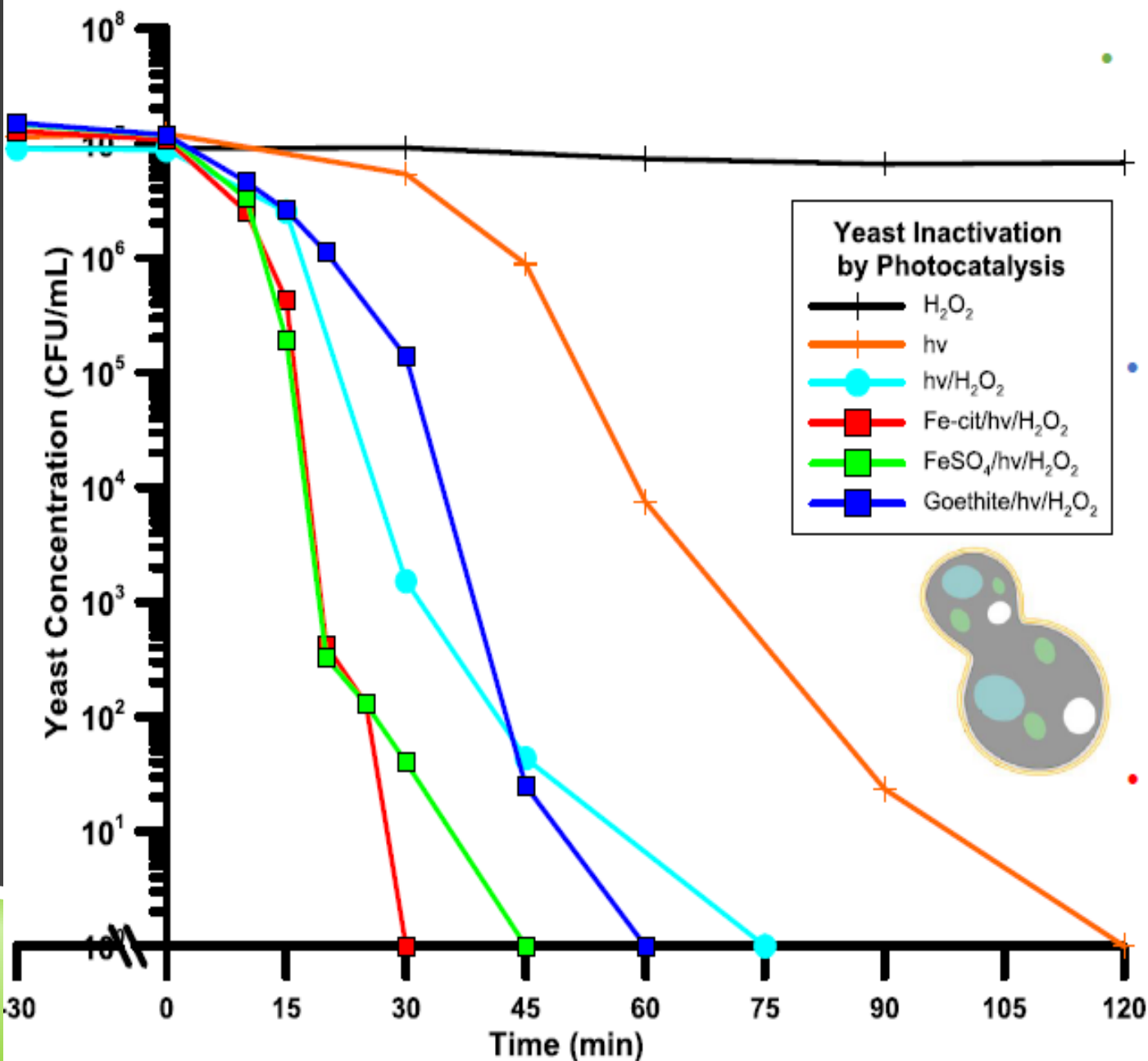
Çözünmüş demir (II veya III) konsantrasyonu önemli

► UV ışıma türü (enerjisi) önemli

► Kompleksleyici maddelerle (sitrat, oksalat, hümik asitler) daha yüksek pH değerlerinde ve düşük Fe konsantrasyonlarında, güneş ışığı ile çalışma imkanı sağlarlar

► **Beklenen hasarlar:**

DNA + hücre zarı + sitoplazma proteini hasarları görülüyor



- $h\nu/H_2O_2/FeSO_4$: mainly homogeneous external process

- $h\nu/H_2O_2/Fe$ -Oxides: goethite-natural semiconductor or heterogeneous mode of action

- $h\nu/H_2O_2/Fe$ -Citrate: mild complex achieving homogeneous process in higher pH



FOTO-FENTON PROSESİ İLE ARITMA

- ▶ Daha yüksek (az asidik) pH değerlerinde ($\text{pH} = 5.5-6.0$)
- ▶ Kısa sürelerde ($t=30$ dk sonra)

bakteri ve virüslerde %99 değerinin üzerinde inaktivasyon

- ▶ DNA hasarları ve hücrede protein sentezi inhibisyonu
- ▶ $t=60-120$ dk (hücre duvarlarında hasarlara neden oluyor)
- ▶ **Mekanizma:**

Hücre içindeki demir de bakterinin inaktivasyonunda etkili (hücre içi Fenton/Fenton-benzeri tepkimeler)

Fenton ve Fenton-benzeri tepkimeler hücre içinde ve dışında meydana geliyor

FOTO-FENTON PROSESİ İLE ARITMA

- ▶ Numunenin organik madde konsantrasyonu
- ▶ Işığa maruz kalma (örneğin: güneş ışığı) süresi
- ▶ Demir gibi geçiş metal iyonlarının varlığı
- ▶ Kompleksleyici maddelerin (örneğin: oksalat, sitrat iyonlarının) varlığı
- ▶ Optimum koşullarda inaktivasyon süreleri:
 - **Virüsler için 2 dk**
 - **E-koli K-12 için 90 dk**
 - **Mayalar için 180 dk**

DEĞERLENDİRME

- **Dirençli bakteriler, antimikrobiyal tedavide önemli ölçüde mali yüke, başarısızlıklara ve hatta pek çok vakada ölüme neden olmaktadır**
- **Rasyonel ve bilinçli antibiyotik kullanımı teşvik edilmelidir (hastanın klinik ihtiyacını karşılayacak olan en uygun antibiyotiğin uygun dozda, uygun sürede ve uygun yoldan kullanılması)**

DEĞERLENDİRME

- ▶ Antibiyotik direnci, tüm dünyada / ülkemizde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır
- ▶ En önemli kaynağı kentsel atıksu arıtma tesisleridir
- ▶ Antibiyotik direncinin bir çevre kirliliği parametresi olarak ele alınması gereklidir
- ▶ Etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi için kentsel atıksu arıtma tesislerinin en uygun şekilde işletilmesi önemlidir

DEĞERLENDİRME

- ▶ **Konvansiyonel (İleri) Arıtma & Dezenfeksiyon Sistemleri Antibiyotik Direncinin Giderimi Konusunda Yetersiz Kalabilir**
- ▶ **Etkin bir mücadele için Hidrojen Peroksit, Ozonlama, UV Işıma ve bunların Kombinasyonlarının Yüksek Dozlarda Uygulanması Gerekmemektedir (Beraberinde Mali Yük Getirir)**

DEĞERLENDİRME

- KİMYASAL VE FOTOKİMYASAL İLERİ OKSİDASYON PROSESLERİ (ÖZELLİKLE FOTO-FENTON VE FOTO-FENTON-BENZERİ PROSESLER) ANTİBİYOTİK DİRENCİ ÜZERİNDE DAHA ETKİLİ BULUNMUŞTUR
- İLERİ ARITMA/OKSİDASYON PROSESLERİ İLE ARITILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI DEVAM ETMELİ, MEVCUT ARITMA SİSTEMLERİNE ENTEGRASYONLARI DENENMELİ VE BAŞARLI BULUNDUKLARI TAKDİRDE ARITMA TESİSLERİNDE UYGULAMAYA ALINMALIDIR

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER.....

