




Kentsel Atıksularda Bazı Antibiyotik (Metronidazole, Ornidazole) ve Antifungal (Fluconazole) Farmasötiklerin Varlığı ve Risk Değerlendirmesi

Senar AYDIN¹  Arzu ULVİ^{1*}  Mehmet Emin AYDIN² 

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Konya Türkiye

² Necmettin Erbakan Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, İnşaat Mühendisliği Bölümü, Konya Türkiye

Makale Bilgisi

ÖZET

Geliş Tarihi: 15.01.2024
Kabul Tarihi: 05.04.2024
Yayın Tarihi: 31.08.2024

Anahtar Kelimeler:

Antibiyotik,
Antifungal,
Farmasötik,
Atıksu.

Bu çalışmada Konya kenti kanalizasyon sisteminden ve Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisinden alınan atıksu numunelerinde metronidazole ve ornidazole antibiyotikleri ve fluconazole antifungal farmasötığının varlığı araştırılmıştır. Atıksu arıtma tesisi çıkış atıksuyunda tespit edilen konsantrasyonlar ve PNEC değerleri ile risk oranı (RQ) hesaplanarak ekolojik risk ve antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı risk hesaplanmıştır. Kanalizasyon sisteminden alınan numunelerde metronidazole <dl-2234 ng/L, ornidazole <dl-91.84 ng/L, fluconazole <dl-13.76 ng/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. Metronidazole bileşiği en sık tespit edilen farmasötik bileşiği olmuştur. Atıksu arıtma tesisinde araştırılan farmasötikler giriş atıksusunda <dl-16.63 ng/L, çıkış atıksuyunda 34.58-95.35 ng/L olarak tespit edilmiştir. Farmasötiklerin alıcı ortam için önemsiz risk oluşturduğu, antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı orta risk oluşturduğu tespit edilmiştir. Özellikle 2019 yılında pandemi ile birlikte dünya çapında farmasötik tüketimi artmıştır. Farmasötikler tüketildikten sonra ana formda veya metabolitleri şeklinde vücuttan atılmaktadır. Atıksulardaki başlıca farmasötik kaynakları insanlar tarafından kullanılan farmasötiklerin insan vücudundan atılması ile oluşmaktadır. Ülkemizde 2013 yılından itibaren reçetesiz antibiyotik satışı yasaklanmıştır. Antifungal ilaçlar ise reçeteli veya reçetesiz temin edilebilmektedir. Bilinçsiz farmasötik tüketiminin önüne geçilmeli, mevcut atıksu arıtma tesisleri farmasötikleri de giderecek şekilde arıtım üniteleri ile modifiye edilmelidir.

Presence of Some Antibiotic (Metronidazole, Ornidazole) and Antifungal (Fluconazole) Pharmaceuticals in Urban Wastewater and Risk Assessment

Article Info

ABSTRACT

Received: 15.01.2024
Accepted: 05.04.2024
Published: 31.08.2024

Keywords:

Antibiotic,
Antifungal,
Pharmaceuticals,
Wastewater.

In this study, metronidazole and ornidazole compounds, which are antibiotic pharmaceuticals, and fluconazole compounds, which are antifungal pharmaceuticals, were investigated in wastewater samples taken from the Konya city sewage system and Konya Urban Wastewater Treatment Plant. Ecological risk and risk against the formation of antimicrobial pharmaceutical resistance were calculated with the concentrations in the wastewater treatment plant effluent and PNEC values. In samples taken from the sewage system, metronidazole compound was detected at concentrations <dl-2234 ng/L, ornidazole compound was detected at concentrations <dl-91.84 ng/L, and fluconazole compound was detected at concentrations <dl-13.76 ng/L. The metronidazole was the most frequently detected pharmaceutical compound. Pharmaceuticals in the wastewater treatment plant were detected as <dl-16.63 ng/L in the influent wastewater and 34.58-95.35 ng/L in the effluent wastewater. It has been determined that pharmaceuticals pose insignificant risk to the receiving environment, and they pose a medium risk against the formation of antimicrobial pharmaceutical resistance. Especially in 2019, pharmaceutical consumption increased worldwide with the pandemic. After consumption, pharmaceuticals are excreted from the body in their parent form or as transformation products. The main pharmaceutical sources in wastewater are formed by excretion from the human body. The sale of antibiotics without a prescription has been banned in our country since 2013. Antifungal drugs can be obtained with or without a prescription. Unconscious consumption of pharmaceuticals should be prevented, and especially in points where pharmaceutical consumption is high, such as hospitals and health centers, wastewater should be discharged to the sewer after pre-treatment.

To cite this article:

Aydın, S., Ulvi, A. & Aydın, M.E. (2024). Kentsel Atıksularda Bazı Antibiyotik (Metronidazole, Ornidazole) ve Antifungal (Fluconazole) Farmasötiklerin Varlığı ve Risk Değerlendirmesi, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 6(2), 225-236. . <https://doi.org/10.47112/neufmbd.2024.45>

*Sorumlu Yazar: Arzu Ulvi, atekinay@erbakan.edu.tr



This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ (INTRODUCTION)

Kişisel bakım ürünleri, farmasötikler, pestisitler, endokrin bozucu kimyasallar, plastikleştiriciler, gıda katkı maddeleri, pestisitler, dezenfeksiyon yan ürünleri gibi endişe verici kirleticiler karasal ve sucul ekosistemlerde tespit edilmektedirler [1]. İnsanlar ve hayvanlar hastalıkları kontrol etmek, yaşam kalitesini iyileştirmek için farmasötikleri sıklıkla tüketirler ve farmasötikler sağlıklı bir hayat için kritik öneme sahiptir [2]. Farmasötikler antidepresanlar, antiviral ilaçlar, hormonlar, antidiyabetik ilaçlar, anestezipler, yasa dışı ilaçlar, antibiyotikler ve bunların metabolitleri gibi farklı gruplardan oluşmaktadırlar. Korona virüs pandemisi 17 Kasım 2019 tarihinde Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Ülkemizde de etkisini gösteren pandemide en yüksek ölüm vakaları Nisan 2021 yılında meydana gelmiştir [3]. Pandemi ile birlikte dünya genelinde farmasötik tüketimi artmıştır. Su ortamlarında tespit edilmeleri ve sulardaki organizmalar üzerine olumsuz etki oluşturmaları nedeni ile son yıllarda farmasötiklere olan ilgi artmıştır. Su ortamlarında düşük konsantrasyonlarda olmalarına rağmen farmasötiklerin hedef olmayan organizmalara ve insan sağlığına yönelik olumsuz riskleri doğrulanmıştır [4]. Farmasötikler çeşitli yollarla sucul çevrelere ulaşmaktadırlar. Hastane ve atıksu arıtma tesislerinden gelen atıksular, kentsel yüzeysel akış ve tarımsal yüzeysel akış sularındaki farmasötiklerin kaynaklarıdır [4]. Arıtılmış veya arıtılmamış atıksu deşarjları farmasötiklerin çevresel ortamlara ulaşmasının başlıca yoludur [5]. Yapılan çok sayıda çalışma da farmasötikler atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda tespit edilmiştir [6, 7, 8].

Antibiyotikler tıpta, veterinerlikte ve su ürünleri yetiştiriciliğinde enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaç grubudur. Farmasötiklerin yaklaşık %15'ini antibiyotikler oluşturmaktadır. Antibiyotikler, çevrede antibiyotik direncini tetiklediği için özel ilgi gören bir farmasötik gruptur. Dünya çapında yıllık 100 ile 200 ton arasında antibiyotik tüketimi olduğu tahmin edilmektedir. Atıksularda, yüzey sularında, içme sularında, topraklarda, su ürünleri üretim alanlarında yüksek konsantrasyonlarda antibiyotik tespit edilmiştir [9, 10]. Antibiyotik gruplarından nitroimidazoller bakteri ve protozoaların neden olduğu bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Suda yüksek çözünürlüğe ve yüksek toksisiteye sahiptirler, düşük biyobozunurluk gösterirler. Atıksu arıtma tesislerinde mg/L'ye varan konsantrasyonlarda tespit edilmişlerdir. Metronidazole, ornidazole farmasötikleri nitroimidazole grubu antibiyotiklerdendir [10, 11]. Metronidazole, parazitler, mikroaerofilik bakteriler ve anaerobik bakterilerle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır ve kümes hayvanları ve balık yemlerine de eklenmektedir [12]. Metronidazole yüksek fizikokimyasal stabiliteye ve yavaş biyokimyasal reaktiviteye sahiptir ve ekosistem sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [13]. Ornidazole cerrahi işlemler sonrası hastane enfeksiyonlara karşı kullanılan ayrıca kümes hayvanı endüstrisinde de enfeksiyonlara karşı kullanılan bir antibiyotiktir [14]. Dünya çapında 2022 yılında 10000 tonun üzerinde nitroimidazole üretildiği tahmin edilmektedir [15]. Azol antifungal farmasötikler insan ve hayvanlarda mantar enfeksiyonu tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir farmasötik grubudur [1]. Tarımda fungusit pestisit olarak da kullanımları mevcuttur [16]. Çevresel ortamlarda kalıcılıkları yüksektir, hayvanlarda endokrin bozulması, bitkilerde büyüme geriliği gibi toksik etkiler gösterirler. Azol antifungallerin artan kullanımları farmasötiklere dirençli mantar türlerinin gelişmesine yol açmaktadır [1]. Antifungal farmasötiklerin çoğunlukla reçetesiz satılması dünya çapında kullanımının artmasına sebep olmuştur [16].

Bu çalışmada nitroimidazol grubu antibiyotiklerden olan metronidazole, ornidazole farmasötikleri, azol antifungal olan fluconazole farmasötüğü Konya kenti kanalizasyon sisteminden alınan atıksu numunelerinde ve Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi giriş ve çıkışından alınan atıksu numunelerinde araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar literatür ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Alg, *Daphnia magna* ve balık için risk oranı (risk quotient, RQ) değerleri hesaplanarak ekolojik risk değerlendirmesi yapılmıştır. Ayrıca araştırılan bileşikler antimikrobiyal farmasötik sınıfına girdiği için antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı risk değerlendirilmesi yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD (MATERIALS AND METHODS)

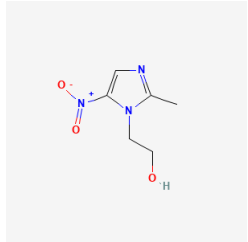
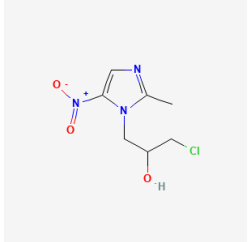
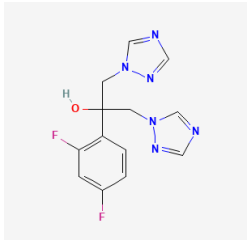
Materyal

Çalışmada incelenen farmasötik bileşiklerine ait standartlar Fluka'dan temin edilmiştir. Analizlerde kullanılan metanol, asetonitril, hidroklorik asit (%37), formik asit (%98), Na₂EDTA analitik saflıkta Merck'ten temin edilmiştir. 1.2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtre Whatman'dan, 0.45 µm nylon membran filtre Sartorius'dan, Oasis HLB (Hydrophilic Lypophilic) kartuşu (60 mg, 3 mL) Waters Corporation'dan temin edilmiştir.

Çalışmada incelenen atıksu numuneleri Konya kenti kanalizasyon sisteminden şehri temsil edecek şekilde 23 farklı noktadan ve Konya kentsel atıksu arıtma tesisinin giriş ve çıkışından 8 defa alınmıştır. Kanalizasyon sisteminden alınan numuneler 2 saatlik kompozit numune olarak, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışından alınan numuneler 24 saatlik kompozit numune olarak alınmıştır.

Atıksu numunelerde araştırılan antibiyotik bileşikleri (metronidazole, ornidazole) ve antifungal bileşiğinin (fluconazole) fizikokimyasal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1
Farmasötiklerin Fizikokimyasal Özellikleri [17,18]

Farmasötikler	Molekül ağırlığı (g/mol)	Çözünürlük (Su, 25 °C, mg/L)	log Kow	Kimyasal yapı
Metronidazole	171.15	11000	-0.02	
Ornidazole	219.62	4329	0.67	
Fluconazole	306.27	335.5	0.255	

Farmasötiklerin Tespiti

Analizler için 200 mL atıksu numunesi kullanılmıştır. Numuneler önce 1.2 µm gözenek çapına

sahip cam fiber filtreden sonra 0.45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtreden süzülmüştür. Atıksuda bulunan katyonlara farmasötik bileşiklerin bağlanması azalttığı için numunelere ağırlıkça %0.1 olacak şekilde Na₂EDTA eklenmiştir. Farmasötiklerin ekstraksiyonu katı faz ekstraksiyon yöntemi ile Oasis HLB kartuş kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 5 mL metanol ve 5 mL deiyonize su ile şartlandırılan kartuştan 1 mL/dk akış hızında numuneler geçirilmiştir. 5 mL deiyonize su ile yıkanan kartuş 5 dakika boyunca hava geçirilerek kurutulmuştur. Farmasötik bileşiklerin elüsyonu 1 mL/dk akış hızında 4x2.5 mL metanol ile gerçekleştirilmiştir. Evaporatör ve azot gazı ile elüsyonlar 1 mL'ye azaltılarak viallere alınmıştır. Sabit faz analitik kolon olarak Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0x100 mm, 2.7µm) kolon kullanılan Agilent marka sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektör (liquid chromatography/tandem-mass spectrometry, LC/MS/MS) sistemi ile farmasötik bileşiklerin kantitatif analizleri gerçekleştirilmiştir. LC-MS/MS sistemi ile elde edilen LOD (dedeksiyon limiti) değerleri metronidazole için 0.067 ng/L, ornidazole için 0.028 ng/L, fluconazole için 0.028 ng/L, LOQ (kantifikasyon limiti) değerleri metronidazole için 0.225 ng/L, ornidazole için 0.094 ng/L, fluconazole için 0.095 ng/L, R² değerleri ise 0.993-0.999 aralığında elde edilmiştir.

Risk Değerlendirmesi

Atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları için alg, *Daphnia magna* ve balık akuatik organizmaları için ekolojik risk değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Ekolojik risk değerlendirmesi Aydın ve diğ., [6]'a göre yapılmıştır. Ekolojik risk değerlendirmesinde risk oranı (Risk quotient; RQ) yöntemi kullanılmıştır. Metronidazole ve Fluconazole antibiyotikleri için PNEC değerleri Tablo 2'de verilmiştir. RQ hesaplarında kronik veri mevcut olmadığında, PNEC değerleri EC₅₀ (Effective concentration for 50% of test organism) ve AF (Assessment factor, 1000) ile hesaplanmaktadır [19]. Ornidazole farmasötiği için PNEC değeri mevcut olmadığından, EC₅₀ değerleri ile PNEC değeri hesaplanarak risk değerlendirilmesi yapılmıştır. PNEC değerleri Eşitlik (1) kullanılarak hesaplanmıştır. Ornidazole farmasötiği için EC₅₀ değerleri Alg için 2.04 mg/L, *Daphnia magna* için 38.4 mg/L, balık için 79.1 mg/L olarak alınmıştır [20]. RQ değerleri Eşitlik (2) kullanılarak hesaplanmıştır.

$$PNEC = EC_{50}/AF \quad \text{Eşitlik (1)}$$

$$RQ = MEC/PNEC \quad \text{Eşitlik (2)}$$

Burada;

PNEC: Tahmin edilen etkisiz konsantrasyon (Predicted no-effect concentration)

EC₅₀: Test organizmasının %50'sini etkileyen konsantrasyon (Effective concentration for 50% of test organism)

AF: Değerlendirme faktörü (Assessment factor, 1000)

MEC: Ölçülen çevresel konsantrasyon (Measured environmental concentration)

Çevresel ortamların antimikrobialer tarafından kirlenmesinin endişe verici yanlarından biri mikroorganizmaların antimikrobiyal farmasötiklere karşı direnç geliştirmeleridir [1]. Bu çalışmada ayrıca metronidazole ve fluconazole antibiyotiklerinin farmasötik direnci oluşumuna karşı risk değerlendirmesi de gerçekleştirilmiştir. Mikroorganizmaların antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı risk değerlendirmesi de RQ kullanılarak hesaplanmıştır. Ancak bu sefer kullanılan PNEC değerleri, farmasötik direnci gelişmesine yol açmayacağı tahmin edilen etkisiz konsantrasyonu ifade etmektedir.

Alıcı ortam için ekolojik risk hesaplanan RQ değerlerine göre; RQ<0.1 önemsiz risk, 0.1<RQ<1 düşük risk, 1<RQ<10 orta risk, RQ>10 yüksek risk (olumsuz etki) olarak değerlendirildi [6]. Antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı risk RQ≥1 yüksek risk, 0.1≤RQ<1 orta risk,

$0.01 \leq RQ < 0.1$ düşük risk olarak değerlendirildi [21].

Tablo 2
Risk Değerlendirmesinde Kullanılan PNEC Değerleri (ng/L)

Farmasötikler	Tür	PNEC	PNEC	Kaynaklar
		(ekolojik risk)	(direnc riski)	
Metronidazole	Alg	39100	125	[5, 22]
	<i>Daphnia magna</i>	>1000000		
	Balık	898000		
Fluconazole	Alg	306000	250	[22, 23, 24, 25]
	<i>Daphnia magna</i>	1560000		
	Balık	30600		
Ornidazole	Alg	4360	-	[19, 20]
	<i>Daphnia magna</i>	90900		
	Balık	245000		

BULGULAR

Atıksularda Tespit Edilen Farmasötik Konsantrasyonları

Konya kenti kanalizasyon sisteminden alınan atıksularda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 3 incelendiğinde metronidazole <dl-2234 ng/L aralığında, ornidazole bileşiği <dl-91.84 ng/L aralığında, fluconazole bileşiği <dl-13.76 ng/L aralığında tespit edilmiştir. Numune noktalarında toplam farmasötik konsantrasyonları ise 5.76-2234 ng/L aralığında tespit edilmiştir. Metronidazole numunelerin %86.9'unda, ornidazole numunelerin %56.5'inde, fluconazole numunelerin %47.8'inde tespit edilmiştir. En yüksek konsantrasyon ve sıklıkta tespit edilen farmasötik bileşiği metronidazole olmuştur.

Hastane kanalizasyon sistemi, evsel kanalizasyon sistemi, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışından alınan numunelerde farmasötikler araştırılmıştır. Metronidazole bileşiği hastane kanalizasyon sistemi, evsel kanalizasyon sistemi, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışında sırası ile 480-16000 ng/L, <200-1100 ng/L, <200-390 ng/L, 64-220 ng/L konsantrasyonlarda tespit edilmiştir [26]. Casado ve diğ., [27] çevresel ortamlarda bazı farmasötik bileşiklerini araştırmışlardır. Fluconazole bileşiğini ham atıksuda 20-93 ng/L aralığında, arıtılmış atıksuda 16-95 ng/L aralığında tespit etmişlerdir. Arıtılmış atıksu ve nehir suyu örneklerinde tespit edilen en baskın bileşiğin fluconazole olduğu belirtilmiştir.

Tablo 3*Konya Kenti Kanalizasyon Sisteminden Alınan Atıksularda Tespit Edilen Konsantrasyonlar (ng/L)*

No	Numune	Farmasötik bileşikler			Toplam konsantrasyon
		Metronidazole	Ornidazole	Fluconazole	
1		167.7	4.07	<dl	171.7
2		47.28	<dl	3.320	50.60
3		149.1	<dl	12.14	161.2
4		59.49	<dl	<dl	59.48
5		124.8	<dl	<dl	124.8
6		24.93	91.84	<dl	116.8
7		<dl	80.79	<dl	80.79
8		12.42	<dl	<dl	12,42
9		48.64	<dl	<dl	48.64
10		2234	<dl	<dl	2234
11		<dl	10.61	<dl	10.61
12		79.85	12.56	<dl	92.41
13		43.46	5.850	0.380	49.69
14		643.2	19.58	13.76	676.5
15		179.6	16.91	7.840	204.4
16		158.9	25.79	0.950	185.6
17		81.31	12.20	<dl	93.51
18		318.6	46.54	<dl	365.2
19		10.79	<dl	9.150	19.94
20		23.71	<dl	0.350	24.06
21		<dl	<dl	5.760	5.762
22		703.3	18.10	1.290	722.6
23		17.48	18.52	9.170	45.17

<dl: dedeksiyon limitinin altında

Tablo 4’te bu çalışmada ve literatür çalışmalarında atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları verilmiştir. Çalışmada giriş atıksuyunda farmasötikler <dl-16.63 ng/L aralığında, çıkış suyunda ise 34.84-95.35 ng/L aralığında tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürde tespit edilen konsantrasyonlar ile benzerlik göstermemektedir. Çevresel ortamlarda tespit edilen farmasötik konsantrasyonları ilaç tüketim alışkanlıklarına, sağlık sistemine, nüfus ve nüfus yaşına, mevsime göre değişiklik gösterebilmektedir.

Konya Kentsel Atıksu Arıtma Tesisi 1,600,000 kişilik nüfus için tasarlanmıştır. Tesis ızgaralar, kum tutucu ve ön çökeltim havuzu, azot ve fosfor giderimini de içeren aktif çamur prosesi, son çökeltim havuzu ve ultraviyole dezenfeksiyon ünitelerini içermektedir. Giriş atıksuyuna kıyasla çıkış atıksuyunda daha yüksek konsantrasyonlarda farmasötiklerin tespit edilmesi, aktif çamurdan veya askıda katı maddeden farmasötik desorpsiyonu, giriş suyunda bulunan metabolitlerin orijinal bileşiğe dönüşmesi, mevsimsel değişimler, örnekleme ve analitik belirsizlikler sebebi ile olabilmektedir [28]. Bu çalışmada araştırılan bileşikler atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda giriş suyuna göre daha yüksek konsantrasyonda tespit edilmiştir. Atıksu arıtma tesislerinde farmasötiklerin araştırıldığı literatür incelendiğinde benzer sonuçların rapor edilmiştir [28, 30, 31]. Çin’de atıksu arıtma tesislerinde antifungal farmasötikler araştırılmıştır. Fluconazole dışındaki antifungal farmasötiklerin önemli ölçüde giderildiği, ancak fluconazole bileşiğinin büyük oranda çıkış atıksuyunda kaldığı rapor edilmiştir [29].

Tablo 4

Konvansiyonel Atıksu Artıma Tesislerinde Tespit Edilen Konsantrasyonlar (ng/L)

Farmasötik bileşik	AAT giriş	AAT çıkış	Kaynak
Metronidazole	324.0	371.9	[28]
	nd-26.0	21.0	[5]
	16.63 (<dl-38.03)	71.68 (17.51-157.85)	Bu çalışma
Ornidazole	8.0	5.6	[28]
	nd	nd	[5]
	<dl	34.58 (24.76-61.94)	Bu çalışma
Fluconazole	646.2 (yaz)	671.0 (yaz)	[1]
	969.0 (kış)	952.4 (kış)	
	119.2 (ilkbahar)	3341.8 (ilkbahar)	
	9959.0 (yaz)	309.9 (yaz)	[1]
	734.2 (kış)	926.6 (kış)	
	180.9 (ilkbahar)	408.9 (ilkbahar)	
	522.2 (yaz)	773.1 (yaz)	[1]
	3077 (kış)	1098 (kış)	
	425.9 (ilkbahar)	772.4 (ilkbahar)	
	22-170	50-139	[29]
4.21 (0.62-11.28)	95.35 (33.05-220.8)	Bu çalışma	

Risk Değerlendirmesi

Tablo 5'te çıkış atıksuyu için hesaplanan RQ değerleri verilmiştir. Metronidazole ve fluconazole bileşikleri için alıcı ortamda bulunan üç trofik seviyeyi temsil etmek üzere alg, *Daphnia magna*, balık için ekolojik risk hesaplanmıştır. Metronidazole ve fluconazole bileşikleri için antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı risk hesaplanmıştır.

Tablo 5

Çıkış Atıksuyu için Hesaplanan RQ Değerleri (Yeşil: Önemsiz risk; Sarı: Orta risk)

Farmasötik	Tür	RQ (ekolojik risk)	RQ (direnc riski)
Metronidazole	Alg	0.0018	0.57
	<i>Daphnia magna</i>	0.00007	
	Balık	0.00008	
Fluconazole	Alg	0.00031	0.38
	<i>Daphnia magna</i>	0.00006	
	Balık	0.00311	
Ornidazole	Alg	0.00793	
	<i>Daphnia magna</i>	0.00038	
	Balık	0.00014	

Tablo 5 incelendiğinde metronidazole, fluconazole ve ornidazole bileşiklerinin için alıcı ortamda

önemsiz risk oluşturduğu görülmektedir. Antimikrobiyal farmasötik direnci oluşumuna karşı metronidazole ve fluconazole antibiyotiklerinin orta risk oluşturduğu görülmektedir. Farmasötikler çevresel ortamlarda ng/L-µg/L konsantrasyonlarında bulunmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda tespit edilen farmasötikler önemsiz risk göstermektedir. Ancak farmasötikler canlıları etkileyebilen aktif bileşiklerdir ve kronik etkilere sebep olabilirler.

Assress ve diğ. [1] azol antifungal ilaçların su ve atıksulardaki varlığını araştırmış ve risk değerlendirmesi yapmışlardır. Atıksu arıtma tesisleri ve içme suyu arıtma tesisinden alınan giriş ve çıkış suyu numunelerinde 8 adet azol antifungal farmasötiği araştırmışlardır. Fluconazole araştırılan numunelerin %96'sında tespit edilmiştir ve en yüksek konsantrasyonda tespit edilen azol antifungal farmasötik olmuştur. Fluconazole 3 akuatik organizma (alg, *daphnia magna*, balık) için bir numune de orta risk gösterirken diğer numunelerde düşük risk göstermiştir. Fluconazole bileşiği için antimikrobiyal direnç oluşturma riski yüksek ve orta derecede tespit edilmiştir. Biel-Maeso ve diğ. [5] atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyunda tespit ettikleri metronidazole konsantrasyonları ile risk hesaplamışlar ve düşük risk tespit etmişlerdir. Wu ve diğ. [32] atıksu arıtma tesisi çıkış suyunda fluconazole bileşiği için önemsiz, hastane atıksuyunda fluconazole bileşiği için orta risk tespit etmişlerdir.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR (DISCUSSION AND CONCLUSIONS)

Bu çalışma da sıklıkla kullanılan antibiyotikler ve antifungal farmasötik bileşiği kanalizasyon sisteminden ve atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkışından alınan atıksu numunelerinde araştırılmıştır. Metronidazole, ornidazole ve fluconazole farmasötiklerinin numuneler de tespit edilme sıklığı sırası ile %86.9, 56.5, %47.8 olarak belirlenmiştir. Toplam farmasötik konsantrasyonları ise 5.76-2234 ng/L aralığında tespit edilmiştir. Farmasötik bileşikler atıksu arıtma tesisinde negatif giderim göstermişlerdir. Tesiste arıtılmadan çıkış atıksuyu ile alıcı ortama farmasötiklerin deşarj edildiği tespit edilmiştir. Ekolojik risk ve antimikrobiyal direnç riski belirlenmiştir. Farmasötiklerin alıcı ortam için önemsiz risk oluşturduğu ve orta derecede direnç riski oluşturduğu belirlenmiştir. Farmasötikler hedef olmayan canlıları etkileyebilir, zamanla çevresel ortamlarda birikim gösterebilirler. Önemsiz risk tespit edilmesine rağmen farmasötik bileşiklerin diğer kirletici guruplar ile birlikte bulunduğu, bütün kirleticilerin sinerjik etki gösterebileceği unutulmamalıdır. Bilinçsiz ilaç tüketiminin önlenmesi için uygulamalar yapılmalıdır. Farmasötik çevresel ortamlardaki en önemli kaynağı olan atıksu deşarjları kontrol edilmeli, farmasötik bileşiklerin arıtılması için tesisler modifiye edilmelidir.

Yazar Katkıları (Authors Credit)

Araştırma Tasarımı (CRediT 1) Arzu Ulvi (%34) – Senar Aydın (%33) – Mehmet Emin Aydın (%33)

Veri Toplama (CRediT 2) Arzu Ulvi (%34) – Senar Aydın (%33) – Mehmet Emin Aydın (%33)

Araştırma - Veri Analizi - Doğrulama (CRediT 3-4-6-11) Arzu Ulvi (%34) – Senar Aydın (%33) – Mehmet Emin Aydın (%33)

Makalenin Yazımı (CRediT 12-13) Arzu Ulvi (%34) – Senar Aydın (%33) – Mehmet Emin Aydın (%33)

Metnin Tashihi ve Geliştirilmesi (CRediT 14) Arzu Ulvi (%34) – Senar Aydın (%33) – Mehmet Emin Aydın (%33)

Finansman (Funding)

Bu çalışma için herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması (Conflict of interest)

Yazarların bu çalışma için beyan ettikleri herhangi bir çıkar çatışması yoktur. (The authors have no conflicts of interest to disclose for this study.).

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları (SDG)

Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları: 6 Temiz Su ve Sanitasyon

KAYNAKÇA (REFERENCES)

- [1] H.A. Assress, H. Nyoni, B. B. Mamba, T.A.M. Msagati, Occurrence and risk assessment of azole antifungal drugs in water and Wastewater, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 187 (2020), 109868. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109868.
- [2] S.K. Ram, H., Panidepu, V. Cheernam, R.D. Tyagi, Pharmaceutical metabolites and their by-products in hospital wastewater, *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*. (2020), 43–78. doi:10.1016/b978-0-12-819722-6.00002-x.
- [3] F. Bahadır, F.S. Balık, H.S. Yalçınkaya, The impact of covid-19 on the financial structure of the construction industry in Turkey, *Necmettin Erbakan University Journal of Science and Engineering*. 5(2) (2023), 173-188. <https://doi.org/10.47112/neufmbd.2023.17>.
- [4] M. Chen, Y. Hong, X. Jin, C. Guo, X. Zhao, N. Liu, H. Lu, Y. Liu, J. Xu, Ranking the risks of eighty pharmaceuticals in surface water of a megacity: A multilevel optimization strategy, *Science of The Total Environment*. 878 (2023), 163184. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163184.
- [5] M. Biel-Maeso, R. M. Baena-Nogueras, C. Corada-Fernández, P. A. Lara-Martín, Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain), *Science of The Total Environment*. 612 (2018), 649-659. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.279.
- [6] S. Aydin, M. E. Aydin, A. Ulvi, H. Kilic, Antibiotics in hospital effluents: occurrence, contribution to urban wastewater, removal in a wastewater treatment plant, and environmental risk assessment, *Environmental Science and Pollution Research*. (2019), 26:544–558. doi.org/10.1007/s11356-018-3563-0.
- [7] J.L. Santos, I. Aparicio, M. Callejon, E. Alonso, Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain), *Journal of Hazardous Materials*. 164 (2009), 1509-1516. doi: 10.1016/j.jhazmat.2008.09.073.
- [8] S. Castiglioni, R. Bagnati, R. Fanelli, F. Pomati, D. Calamari, E. Zuccato, Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy, *Environmental Science & Technology*. 40 (2006), 357-363. doi: 10.1021/es050991m.
- [9] R. Davarnejad, Z. Rostami Hassanvand, S. Mansoori, J. F. Kennedy, Metronidazole elimination from wastewater through photo-Fenton process using green-synthesized alginate-based hydrogel coated bimetallic iron-copper nanocomposite beads as a reusable heterogeneous catalyst, *Bioresource Technology Reports*. 18 (2022), 101068. doi: 10.1016/j.biteb.2022.101068.
- [10] E. Asgari, A. Sheikhmohammadi, J. Yeganeh, Application of the Fe₃O₄-chitosan nano-adsorbent for the adsorption of metronidazole from wastewater: Optimization, kinetic, thermodynamic and equilibrium studies, *International Journal of Biological Macromolecules*. 164 (2020), 694–706. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.188.
- [11] M. Sánchez-Polo, J. Rivera-Utrilla, G. Prados-Joya, R. Ocampo-Pérez, Metronidazole photodegradation in aqueous solution by using photosensitizers and hydrogen peroxide, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. 87 (8) (2012), 1202–1208. doi: 10.1002/jctb.3750.
- [12] Y. Pan, X. Li, K. Fu, H. Deng, J. Shi, Degradation of metronidazole by UV/ chlorine treatment: efficiency, mechanism, pathways and DBPs formation, *Chemosphere*. 224, (2019), 228–236. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.02.081.
- [13] R. Zhou, F. Liu, X. Du, C. Zhang, C. Yang, N.-A. Offiong, Y. Bi, W. Zeng, H. Ren, Removal of metronidazole from wastewater by electrocoagulation with chloride ions electrolyte: The role of reactive chlorine species and process optimization, *Separation and Purification Technology*. 290, (2022), 100799. doi: 10.1016/j.seppur.2022.120799.
- [14] F. Tamtam, F. Mercier, B. Le Bot, J. Eurin, Q. Tuc Dinh, M. Clément, M. Chevreuil, Occurrence and fate of antibiotics in the Seine River in various hydrological conditions, *Science of The Total*

- Environment*. 393 (2008), 84-95. doi: 10.1016/j.scitotenv.2007.12.009.
- [15] J. Zeng, S. Xu, K. Lin, S. Yao, B. Yang, Z. Peng, T. Hao, X. Yu, T. Zhu, F. Jiang, J. Sun, Long-term stable and efficient degradation of ornidazole with minimized by-product formation by a biological sulfidogenic process based on elemental sulfur, *Water Research*. 249 (2024), 120940. doi: 10.1016/j.watres.2023.120940.
- [16] M. Wroński, J. Trawiński, R. Skibiński, Antifungal drugs in the aquatic environment: A review on sources, occurrence, toxicity, health effects, removal strategies and future challenges, *Journal of Hazardous Materials*. 465 (2024), 133167. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.133167.
- [17] ChemSpider, Search and Share Chemistry, (2023). <https://www.chemspider.com/>. (erişim 10 Aralık 2023).
- [18] PubChem, National Library of Medicine, (2023). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. (erişim 10 Aralık 2023).
- [19] J. Vestel, D. J. Caldwell, L. Constantine, V. J. D'Aco, T. Davidson, D. G. Dolan, S. P. Millard, R. Murray-Smith, N. J. Parke, J. J. Ryan, J. O. Straub, P. Wilson, Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 35(5) (2016), 1201-12. doi/10.1002/etc.3260.
- [20] J. Yao, Y. Tang, Y. Zhang, M. Ruan, W. Wu, J. Sun, New theoretical investigation of mechanism, kinetics, and toxicity in the degradation of dimetridazole and ornidazole by hydroxyl radicals in aqueous phase, *Journal of Hazardous Materials*. 422 (2022), 126930. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126930.
- [21] N. Hanna, P. Sun, Q. Sun, X. Li, X. Yang, X. Ji, H. Zou, J. Ottoson, L. E Nilsson, B. Berglund, O. James Dyar, A.J Tamhankar, C. Stålsby Lundborg, Presence of antibiotic residues in various environmental compartments of Shandong province in eastern China: its potential for resistance development and ecological and human risk, *Environment International*. 114 (2018), 131–142. doi: 10.1016/j.envint.2018.02.003.
- [22] J. Bengtsson-Palme, D.G. J. Larsson, Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation, *Environment International*. 86 (2016), 140-149. doi: 10.1016/j.envint.2015.10.015.
- [23] Z.F. Chen, G.-G. Ying, Y.X. Jiang, B. Yang, H.-J. Lai, Y.-S. Liu, C.-G. Pan, F.-Q. Peng, Photodegradation of the azole fungicide fluconazole in aqueous solution under UV-254: Kinetics, mechanistic investigations and toxicity evaluation, *Water research*, 2014. 52 (2014) 83-91. doi: 10.1016/j.watres.2013.12.039.
- [24] A. Coors, P. Vollmar, F. Sacher, A. Thoma, Joint effects of pharmaceuticals and chemicals regulated under REACH in wastewater treatment plant effluents—Evaluating concepts for a risk assessment by means of experimental scenarios, *Environmental Research of the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety*. (2016), 126.
- [25] A.L. Gustafson, D.B. Stedman, J. Ball, J.M. Hillegass, A. Flood, C.X. Zhang, J. Panzica Kelly, J. Cao, A. Coburn, B.P. Enright, M.B. Tornesi, M. Hetheridge, K.A. Augustine-Rauch Inter-laboratory assessment of a harmonized zebrafish developmental toxicology assay—Progress report on phase I. *Reproductive Toxicology*. 33(2) (2012), 155-164. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.12.004.
- [26] L. Äystö, N. Vieno, P. Fjäder, J. Mehtonen, T. Nysté, Hospitals and households as primary emission sources for risk-posing pharmaceuticals in municipal wastewater, *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 262 (2023), 115149. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115149.
- [27] J. Casado, I. Rodríguez, M. Ramil, R. Cela, Selective determination of antimycotic drugs in environmental water samples by mixed-mode solid-phase extraction and liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*1339. (2014), 42–49. doi: 10.1016/j.chroma.2014.02.087.

- [28] J.José Rueda-Márquez, J. Moreno-Andrés, A. Rey, C. Corada-Fernández, A. Mikola, M. A. Manzano, I. Levchuk, Post-treatment of real municipal wastewater effluents by means of granular activated carbon (GAC) based catalytic processes: A focus on abatement of pharmaceutically active compounds, *Water Research*. 192 (2021), 116833. doi: 10.1016/j.watres.2021.116833.
- [29] X. Peng, Q. Huang, K. Zhang, Y. Yu, Z. Wang, C. Wang, Distribution, behavior and fate of azole antifungals during mechanical, biological, and chemical treatments in sewage treatment plants in China, *Science of The Total Environment*. 426 (2012), 311-317. doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.03.067.
- [30] Q. Sun, M. Lv, A. Hu, X. Yang, C.-P. Yu, Seasonal variation in the occurrence and removal of pharmaceuticals and personal care products in a wastewater treatment plant in Xiamen, China, *Journal of Hazardous Materials*. 277 (2014), 69-75, doi.org/10.1016/j.jhazmat.2013.11.056.
- [31] E. Villar-Navarro, R. M. Baena-Nogueras, M. Paniw, J.A. Perales, P.A. Lara-Martín, Removal of pharmaceuticals in urban wastewater: High rate algae pond (HRAP) based technologies as an alternative to activated sludge based processes, *Water Research*. 139 (2018), 19-29. doi.org/10.1016/j.watres.2018.03.072.
- [32] H. Wu, L. Bin, P. Guo, Y. Zhao, C. Chen, Z. Chen, B. Tang, Ecological risk assessment of the typical anti-epidemic drugs in the Pearl River Delta by tracing their source and residual characteristics, *Journal of Hazardous Materials*. 463 (2024), 132914. doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132914.