



Kentsel atıksuda ve atıksu arıtma tesisinde bazı analjezik ve anti-enflamatuar farmasötiklerinin varlığı, giderimleri ve çevresel risk değerlendirilmesi

Presence, removal and environmental risk assessment of some analgesic and anti-inflammatory pharmaceuticals in urban wastewater and wastewater treatment plant

Arzu Ulvi^{1,*}, Senar Aydın², Mehmet Emin Aydın³

^{1,2} Necmettin Erbakan Üniversitesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, Konya Türkiye

³ Necmettin Erbakan Üniversitesi, İnşaat Mühendisliği Bölümü, Konya Türkiye

Öz

Farmasötiklerin sucul çevrelere ulaşmasındaki önemli kaynaklardan bir tanesi atıksu arıtma tesisi deşarjlarıdır. Bu çalışmada, Konya kenti kanalizasyon sisteminde bazı analjezik ve anti-enflamatuarların varlığı ve konsantrasyonu, Konya Atıksu Arıtma Tesisinin (AAT)'de bu farmasötiklerin giderimi belirlenmiştir. AAT deşarjı ile alıcı ortama deşarj edilen farmasötiklerin oluşturduğu ekotoksikolojik risk balık, *Daphnia magna* ve alg için değerlendirilmiştir. Kanalizasyon sisteminin 22 farklı noktasından ve ATT giriş-çıkışından alınan örneklerin ekstraksiyonu katı faz ekstraksiyonu ile, farmasötiklerin kalitatif ve kantitatif analizleri ise sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ile gerçekleştirilmiştir. Kanalizasyon sisteminde etodolac 3875 ng/L, diclofenac 119 ng/L, flurbiprofen 247912 ng/L, naproxen 1827 ng/L, paracetamol 7204 ng/L, propyphenazone 2.23 ng/L ortalama konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. AAT giriş ve çıkışında ise sırasıyla etodolac 5080 ng/L ve 19688 ng/L, diclofenac 248 ng/L ve 962 ng/L, naproxen 1924 ng/L ve 97.7 ng/L, paracetamol 3286 ng/L ve 109 ng/L, propyphenazone 7.3 ng/L ve 20.9 ng/L ortalama konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. AAT'de naproxen, paracetamol farmasötikleri için %90 üzerinde giderim gözlenmiş, diğer farmasötiklerin tesiste giderilemediği görülmüştür. Çıkış atıksuyunda tespit edilen konsantrasyonlar ile yapılan risk değerlendirmesinde risk oranı (RQ) değerleri 4.3×10^{-5} - 2.6×10^{-2} aralığında tespit edilmiştir ve alıcı ortam için önemsiz risk oluşturduğu belirlenmiştir. Buna rağmen, farmasötiklerin alıcı ortamlarda bulunan tek kirletici olmadığı, konvansiyonel ve diğer mikrokirleticilerle bir arada bulunduğu, hepsinin ayrı ayrı toksik etkileri birleştiğinde ciddi çevresel sorunlar oluşturabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, farmasötikler çevresel ortamlarda ve canlı dokularda birikebilir, besin zincirine taşınabilir.

Anahtar kelimeler: Farmasötik, Analjezik, Anti-enflamatuar, Atıksu, Giderim.

Abstract

One of the important sources for pharmaceuticals to reach aquatic environments is wastewater treatment plant discharges. In this study, the presence and concentration of some analgesic and anti-inflammatory in the sewage system and the removal of these pharmaceuticals in Konya Wastewater Treatment Plant (WWTP) were determined. Ecological risk posed by pharmaceuticals discharged to the receiving environment with WWTP discharge has been evaluated for fish, *Daphnia magna* and algae. Extraction of samples taken from 22 different points of the sewage system and WWTP influent and effluent was carried out with a solid phase extraction system. Qualitative and quantitative analyzes of pharmaceuticals were performed by liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS). Mean concentrations of etodolac 3875 ng/L, diclofenac 119 ng/L, flurbiprofen 247912 ng/L, naproxen 1827 ng/L, paracetamol 7204 ng/L, propyphenazone 2.23 ng/L were detected in the sewage system. Mean concentrations were detected for etodolac 5080 ng/L, 19688 ng/L, for diclofenac 248 ng/L, 962 ng/L, for naproxen 1924 ng/L, 97 ng/L, for paracetamol 3286 ng/L, 109 ng/L, for propyphenazone 7.30 ng/L, 20.9 ng/L at the influent and effluent of the WWTP, respectively. Over 90% removal was observed for naproxen and paracetamol in the WWTP, and it was observed that other pharmaceuticals could not be removed in the plant. In the risk assessment made with the concentrations detected in the effluent, the RQ values were determined in the range of 4.3×10^{-5} - 2.6×10^{-2} and it poses an insignificant risk for the receiving environment. However, it should be kept in mind that pharmaceuticals are not the only pollutants found in receiving environments, they coexist with conventional and other micropollutants, and when their toxic effects are combined, they can create serious environmental problems. In addition, pharmaceuticals can accumulate in environment and living tissues, enter the food chain.

Keywords: Pharmaceutical, Analgesic, Anti-inflammatory, Wastewater, Removal.

* Sorumlu yazar / Corresponding author, e-posta / e-mail: atekinay@erbakan.edu.tr (A. Ulvi)

Geliş / Received: 03.04.2023 Kabul / Accepted: 19.07.2023 Yayınlanma / Published: 15.10.2023

doi: 10.28948/ngumuh.1276286

1 Giriş

Farmasötikler, insan sağlığını geliştirmek, hastalıkları tedavi etmek, hayvancılıkta verimliliği artırmak için tıp ve veterinerlik alanlarında kullanılan farklı biçim, amaç ve etkinliklere sahip geniş bir bileşik grubunu içerir. Analjezikler, anti-enflamatuarlar, antibiyotikler, kolesterol düzenleyiciler, beta-blokerler gibi farmasötik bileşikler dünya çapında rutin yaşamın bir parçası haline gelmiştir ve tüketim oranları gittikçe artmaktadır [1, 2, 3]. Analjezik ve anti-enflamatuar grubu farmasötikler en sık tüketilen bileşikler olup ateş, ağrı, iltihaplanma tedavisinde ve kombinasyon ilaçlarda kullanılan farmasötiklerdir [4, 5]. Farmasötikler yüzeysel suyu, yeraltı suyu, atıksu arıtma tesisi giriş ve çıkış suyu, arıtma çamuru gibi neredeyse bütün çevresel matrislerde tespit edilmişlerdir. Farmasötikler insan ve hayvanlar tarafından kullanıldıktan sonra ana bileşik veya metabolitleri şeklinde vücuttan idrar ve dışkı yoluyla atılırlar. Vücuttan atılan farmasötikler çoğunlukla kanalizasyon sistemi ile atıksu arıtma tesislerine (AAT) ulaşmaktadırlar. Evsel atıksular, hastane atıksuları, endüstriyel atıksular, katı atık deponi sahaları çevresel ortamlarda tespit edilen farmasötiklerin temel kaynaklarıdır [6]. Su ortamında farmasötiklerin varlığı mevsim, tüketim alışkanlıkları, seyreltme etkisi, sıcaklık gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Analjezik ve anti-enflamatuarlar yaz ve sonbahar döneminde atıksuda daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir [7]. Moreno-Gonzalez ve diğ., [8] anti-enflamatuarları sonbahar döneminde yüksek konsantrasyonlarda tespit etmişlerdir. Aydın ve diğ. [9] analjezik ve anti-enflamatuar grubu farmasötikleri genel hastane atıksularında yaz mevsiminde, çocuk hastanesi atıksularında kış mevsiminde yüksek konsantrasyonlarda tespit etmişlerdir. Yağışlı mevsimlerde artan seyrelme oranları, farmasötiklerin o dönemlerdeki yüksek tüketimlerine rağmen atıksularda düşük konsantrasyonlarda tespit edilmelerine sebep olabilir. Sıcaklıkta farmasötiklerin sorpsiyon ve bozunmalarını etkileyen faktörlerdendir [7].

Yapılan bazı çalışmalarda analjezik ve anti-enflamatuar bileşiklerinden parasetamol yüzeysel sulara 18-42000 ng/L [10, 11, 12], ham atıksuda 1350-700000 ng/L [11, 7, 13], propyphenazone yüzeysel sulara 12.5-568 ng/L [14, 15], ham atıksuda 6.4-500 ng/L [16, 17], yeraltı suyunda 92 ng/L [18], diclofenac yüzeysel sulara 41.3-11.52 ng/L [19, 15], ham atıksuda 31-1093 ng/L [11, 16], etodolac yüzeysel suda 0.3 ng/L [20] konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. Genel olarak, konvansiyonel AAT'ler karbon, fosfor, azot ve patojenler gibi kirleticileri gidermek için dizayn edilmişlerdir [21]. Farmasötiklerin yüksek polarite, uçuculuk, yüksek lipofiliklik, kalıcılık ve adsorpsiyon gibi fiziko-kimyasal özellikleri, AAT'lerdeki giderim oranlarını etkileyebilir [22, 23]. Konvansiyonel AAT'ler farmasötik bileşiklerin giderimleri için yeterli olmayabilir. AAT'lerde farmasötiklerin giderimi akuatik çevre üzerindeki negatif etkilerinin önlenmesi için çok önemlidir [2].

Farmasötiklerin su ortamında ng/L-µg/L konsantrasyon seviyelerinde bile toksik etki gösterebileceği belirtilmiştir [24, 25]. Farmasötikler spesifik bir organizmada biyolojik bir tepki üretmesi amacıyla tasarlanırlar. Bu nedenle çevresel

konsantrasyonlara maruz kalma, spesifik olmayan organizmalarda beklenmedik biyolojik tepkilere yol açabilir, düşük konsantrasyonlarda bulduklarında akut etkiden ziyade kronik etki göstermeleri beklenir [26]. Farmasötiklerin çevrede bulunması flora, fauna ve insanlar üzerindeki biyolojik potansiyelleri ile ilgili olarak çeşitli sorunlara yol açabilir. Farmasötik kalıntılarının su ortamındaki uzun vadeli etkisi ve davranışı hakkında çok az şey bilinmektedir. Ayrıca farmasötik bileşiklerinin bir arada bulunmalarının toksik sinerjik etki gösterip göstermediği de önemli bir konudur [14]. Farmasötiklerin toksik etkilerini belirleyebilmek için bazı çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, gökkuşağı alabalığında 5 µg/L konsantrasyonunda diclofenac maruziyeti, solungaç değişikliklerine ve böbrek lezyonlarına neden olmuştur [27]. Antibiyotikler için, yaygın olarak bildirilen toksik etkiler ise siyanobakteriler ve yeşil alglerde büyüme inhibisyonu [28] ve antibiyotik direncinin gelişimi olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada Konya kanalizasyon sisteminin farklı noktalarından ve kentsel AAT'nin giriş ve çıkışından atıksu örnekleri alınmıştır. Numunelerde parasetamol, propyphenazone, etodolac, diclofenac, flurbiprofen, naproxen bileşikler araştırılmıştır. Bileşiklerin atıksuda varlığı ve AAT'de giderimleri incelenmiştir. Çıkış atıksuyunda tespit edilen farmasötik bileşiklerinin alıcı ortam için ekotoksikolojik riski balık, *Daphnia magna* ve alg test organizmaları için değerlendirilmiştir.

2 Materyal ve metod

2.1 Araştırılan bileşikler ve kullanılan kimyasallar

Çalışmada incelenen analjezik ve anti-enflamatuar farmasötiklerinin tümü Fluka'dan temin edilmiştir. Çalışmada incelenen farmasötik bileşikler ve fizikokimyasal özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Ekstraksiyon ve kromatografik analiz aşamasında kullanılan metanol, asetonitril, %37'lik hidroklorik asit, %98'lik formik asit, Na₂EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt solution) Merck'den temin edilmiştir. Numune hazırlama aşamalarında kullanılan glass fiber filtre (1.2 µm) Whatman'dan, nylon membran filtre (0.45 µm) Sartorius'dan, Oasis HLB (Hydrophilic Lypophilic) kartuşu (60 mg, 3 mL) Waters Corporation'dan temin edilmiştir.

2.2 Atıksu örnekleri

Konya ili kanalizasyon sistemi atıksuları ve yağmur sularını birlikte taşıyan birleşik kanal sistemine sahiptir. Konya AAT giriş yapısı, pompa istasyonu, kaba ve ince ızgara, havalandırılmalı kum ve yağ tutucular, ön çökeltme tankları, havalandırma tankları, son çökeltme tankları, çamur ön yoğunlaştırıcılar, anaerobik çürütücüler, çamur son yoğunlaştırıcılar, stabilize çamurun mekanik susuzlaştırılması, ultraviyole ile dezenfeksiyon sistemi ünitelerinden oluşmaktadır. Atıksu örnekleri şehrin tamamını temsil edecek şekilde belirlenen Konya ili kanalizasyon sisteminin 22 farklı noktasında alınmıştır.

Tablo 1. Analjezik ve anti-enflamatuarların fizikokimyasal özellikleri [29, 30]

Farmasötikler	Molekül formülü	Molekül kütle(g/mol)	pKa	Çözünürlük (mg/L; 25 °C)	Log Kow
Etodolac	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	287.35	4.65	16	2.5
Diclofenac	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	296.1	3.99	2.37	4.51
Flurbiprofen	C ₁₅ H ₁₃ FO ₂	244.26	4.03	8	4.16
Naproxen	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230.26	4.18	15.9	3.18
Paracetamol	C ₈ H ₉ NO ₂	151.16	9.38	14000	0.46
Propyphenazone	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	230.31	0.47	9260	2.35

Ayrıca Konya AAT giriş ve çıkışından numune alınmıştır. AAT'den alınan numuneler 24 saatlik kompozit numune, kanalizasyon sisteminden alınan numuneler 2 saatlik kompozit numune şeklinde alınmıştır.

2.3 Ekstraksiyon çalışmaları

Atıksu örneklerinin ekstraksiyon çalışmaları Aydın ve diğ., [9] referans alınarak gerçekleştirilmiştir. Numunelerin ekstraksiyonu katı faz ekstraksiyon sistemi ile gerçekleştirilmiştir. 200 mL atıksu numunesi 1.2 µm gözenek çapına sahip cam fiber filtreden ve arkasından 0.45 µm gözenek çapına sahip nylon membran filtreden süzümüştür. Atıksuların içerisine nihai konsantrasyonu %0.1 (g solute/g solution, m/v) olacak şekilde 0.1 M Na₂EDTA çözeltisi eklenmiştir. J.T. Baker marka katı faz ekstraksiyon Oasis HLB kartuş kullanılmıştır. Kartuş öncelikle 5 mL metanol, 5 mL deiyonize su ile şartlandırılmış daha sonra numuneler yaklaşık 1 mL/dk akış hızında kartuşa yüklenmiştir. Kartuş 5 mL saf su ile yaklaşık 2 mL/dk akış hızında yıkanmış ve kartuş içerisindeki fazla suyun uzaklaştırılması için 5 dakika süresince kartuştan hava geçirilmiştir. Kartuş içerisindeki bileşiklerin elüsyonu 4x2.5 mL metanol ile yaklaşık 1 mL/dk akış hızında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen elüsyon son hacmi 200 µL'ye evaporatör ve azot gazı kullanılarak konsantre edilmiştir.

2.4 LC-MS/MS analizleri

Analjezik ve anti-enflamatuarların kantitatif analizleri Agilent marka sıvı kromatografi kütle spektrometre dedektör (liquid chromatography/tandem-mass spectrometry, LC/MS/MS) sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Agilent Poroshell 120 EC-C18 (3.0x100 mm, 2.7 µm) kolon kullanılmıştır. %0.1 formik asit ve 2 mM amonyum format içeren su ve metanol mobil faz olarak kullanılmıştır. Analjezik ve anti-enflamatuarlar için LC-MS/MS sistemi ile elde edilen LOD (dedeksiyon limiti) değerleri 0.0099-0.3943 ng/L, LOQ (kantifikasyon limiti) değerleri 0.0331-1.3146 ng/L, R² değerleri ise çalışılan bileşikler için 0.9818-0.9963 aralığında elde edilmiştir.

2.5 Çevresel risk değerlendirmesi

İnsanlar, hayvanlar, bitkiler ve bakterilerin farmasötiklere eser miktarda uzun süreli maruz kalması, kronik hastalıklara ve endokrin bozucu etkilere neden olabilir [31]. Konya AAT çıkış atıksuları ana tahliye kanalı vasıtasıyla Tuz Gölü'ne deşarj edilmektedir [9]. Çıkış

atıksuyunda tespit edilen konsantrasyonlar için risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Ekotoksikolojik riski belirlemek için RQ (Risk Quotients) değerleri hesaplanmıştır. RQ değerleri; ölçülen konsantrasyonların (MEC, measured environmental concentration), hiçbir etki göstermediği tahmin edilen çevresel konsantrasyonlara (PNEC, predicted non-effect environmental concentration) bölünmesiyle hesaplanmaktadır [9]. RQ değerlerinin hesaplanmasında kullanılan formül Denklem (1)'de verilmiştir.

$$RQ = MEC/PNEC \quad (1)$$

Çalışmada incelenen bileşiklerin MEC ve PNEC değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Araştırılan farmasötiklerin MEC ve PNEC değerleri

Farmasötik	MEC (ng/L)	PNEC (µg/L)*		
		Balık	<i>Daphnia magna</i>	Alg
Etodolac	19688.3	-	-	-
Diclofenac	962.8	532	5057	2911
Naproxen	97.7	34	15	22
Paracetamol	109.7	40	41	2549
Propyphenazone	20.9	0.80	3.5	1
Toplam RQ				

*: PNEC değerleri Sanderson ve diğ. [32] alınmıştır.

-: veri bulunamadı.

3 Bulgular ve tartışma

3.1 Kanalizasyon sisteminde analjezikler ve anti-enflamatuarların varlığı

Tablo 3'te kanalizasyon sisteminden alınan numunelerde tespit edilen analjezik ve anti-enflamatuar bileşiklerinin konsantrasyonları verilmiştir. Flurbiprofen bileşiği 9 numunede analiz edilmiş ve en yüksek konsantrasyonlarda (484266 ng/L) tespit edilen farmasötik olmuştur. Paracetamol bütün numunelerde tespit edilmiştir ve flurbiprofenden sonra en yüksek konsantrasyonlarda tespit edilen farmasötik olmuştur. Etodolac bir numune hariç diğer numunelerde tespit edilmiştir. Diclofenac ve naproxen farmasötikleri bütün numunelerde tespit edilmiştir. Propyphenazone sadece 8 numunede tespit edilmiştir. Propyphenazone en düşük konsantrasyonlarda tespit edilmiştir. Numunelerin hepsinde araştırılan farmasötik

bileşiklerinin en az 4 tanesi tespit edilmiştir. Konya kanalizasyon sisteminde ortalama konsantrasyonlar etodolac için 3875 ng/L, diclofenac için 119 ng/L, flurbiprofen için 247912 ng/L, naproxen için 1827 ng/L, paracetamol için 7204 ng/L, propyphenazone için 2.23 ng/L tespit edilmiştir. Konya da bulunan sağlık kuruluşları, hastaneler, veteriner klinikleri atıksularını herhangi bir arıtıma tabi tutmadan kanalizasyon sistemine deşarj etmektedirler. Sonbahar, kış mevsimlerinde enfeksiyon hastalıklarının artması, son yıllarda ortaya çıkan covid-19 salgını analjezik ve anti-enflamatuarların tüketimini arttırmıştır. Yüksek konsantrasyonlarda tespit edilen flurbiprofen güçlü bir anti-enflamatuar ilaçtır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Aydın ve diğ., [9] Konya'da hastane atıksularında ve AAT giriş ve çıkışından aldıkları numunelerde bazı analjezik ve anti-enflamatuarları araştırmışlardır. Diclofenac, naproxen, paracetamol bileşiklerinin sırasıyla hastane atıksularında 1.42-2221 ng/L, 83.9-43360 ng/L, 396-206927 ng/L; AAT girişinde 27.1-473 ng/L, 42.7-302 ng/L; AAT çıkışında 3.04-411 ng/L, 42.7-302 ng/L, 21.4-436 ng/L olarak tespit etmişlerdir. Aydın ve diğ., [9] kanalizasyon sisteminde

alınan numuneleri hastane çıkışlarından alındıkları için bu çalışmadan daha yüksek sonuçlar elde etmişlerdir. AAT giriş ve çıkışından alınan numuneler de tespit edilen konsantrasyonlar ise bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Zorita ve diğ., [33] evsel atıksuda, hastane atıksuyunda ve AAT'nin farklı ünitelerinden alınan atıksularda naproxen ve diclofenac bileşiklerini araştırmışlardır. Naproxen evsel atıksu, hastane atıksuyu ve AAT'de sırası ile 20200 ng/L, 9300 ng/L, 290-4900 ng/L konsantrasyonlarında, diclofenac evsel atıksu, hastane atıksuyu ve AAT'de sırası ile 700 ng/L, 380 ng/L, 100-490 ng/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. Zorita ve diğ., [33] kanalizasyon sisteminden alınan evsel ve hastane atıksularında tespit ettikleri konsantrasyonlar bu çalışmada tespit edilen konsantrasyonlardan yüksektir. Tesiste tespit edilen konsantrasyonlar ise benzerlik göstermektedir. Migowska ve diğ., [34] AAT giriş ve çıkışından alınan atıksu numunelerinde paracetamol <MDL (metot dedeksiyon limiti), flurbiprofen <MDL, naproxen sırası ile 240 ng/L, 70 ng/L, diclofenac sırası ile 460 ng/L, 120 ng/L olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3. Konya kenti kanalizasyon sisteminde tespit edilen konsantrasyonlar (ng/L)

Numune no	Etodolac	Diclofenac	Flurbiprofen	Naproxen	Paracetamol	Propyphenazone
1	10527	240	351695	3991	9213	<dl
2	1127	132	26272	1718	3528	<dl
3	2604	142	226047	866	9621	<dl
4	4139	79.7	302610	2645	5634	<dl
5	2449	127	428353	1375	6716	<dl
6	19317	61.6	211919	1451	4777	<dl
7	<dl	2.91	106222	582	9354	<dl
8	202	60.5	93825	479	1825	<dl
9	980	55.6	484267	1332	3716	<dl
10	32.6	42.6	ae	212	1425	<dl
11	75.5	13.8	ae	463	5738	<dl
12	1375	88.8	ae	1318	3071	<dl
13	9669	293	ae	4130	5841	3.69
14	5809	132	ae	1786	8943	3.71
15	10392	262	ae	4404	14458	4.43
16	273	80.9	ae	2036	7022	<dl
17	9393	188	ae	1303	13077	1.64
18	85.7	47.3	ae	229	17504	2.18
19	236	57.4	ae	914	2538	2.14
20	247	76.7	ae	3575	7921	<dl
21	4032	136.7	ae	690	6646	3.39
22	2297	301.8	ae	4714	9936	27.9
Ortalama	3875	119	247912	1827	7204	2.23

<dl: dedeksiyon limitinin altında ae: analiz edilmedi

3.2 Kentsel atıksu arıtma tesisinde analjezikler ve anti-enflamatuarların tespiti ve giderimleri

Birçok ülkede farmasötiklerin alıcı ortama deşarjı için yasal bir düzenleme bulunmamaktadır. Konvansiyonel arıtma tesisleri farmasötiklerin başlangıçtaki konsantrasyonlarına da bağı olarak genelde farmasötikler için yetersiz arıtım sağlar [35]. Biyolojik arıtma ucuzdur ve organik madde giderimi için yüksek etkinlik gösterir, ancak farmasötikler gibi dirençli kirleticilerde yüksek giderim oranları sağlanamayabilir [36]. Tablo 4'te araştırılan farmasötik bileşiklerinin Konya kentsel AAT giriş ve çıkış atıksuyundaki konsantrasyonları ve giderim oranları verilmiştir. Etodolac, diclofenac ve propyphenazone farmasötikleri çıkış atıksuyunda giriş atıksuyundan daha yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir ve giderim gözlenmemiştir. Farmasötiklerin AAT'lerdeki akıbetini araştıran farklı çalışmalarda benzer durum gözlenmiştir. Cezayir'de mekanik ve biyolojik arıtma uygulanan tesiste diclofenac girişte 990 ng/L, çıkışta 2710 ng/L konsantrasyonunda tespit edilmiştir [37]. AAT'lerde atıksuda bulunan konjuge farmasötik bileşiklerini biyolojik süreçler nedeniyle ana forma dönüşebilir. Ayrıca aktif çamur ve katı maddelere adsorplanan farmasötikler de salınabilir [38]. Tablo 4 incelendiğinde bu çalışmada naproxen ve paracetamol bileşiklerinin sırası ile %94 ve %96 oranlarında giderildiği görülmektedir.

Tablo 4. Analjezik ve anti-enflamatuarların Konya AAT'de tespit edilen konsantrasyonları ve giderimleri

Farmasötik	Giriş (ng/L)	Çıkış (ng/L)	Giderim (%)
Etodolac	5080	19688	Giderilemedi
Diclofenac	248	962	Giderilemedi
Naproxen	1924	97.7	94.9
Paracetamol	3286	109	96.6
Propyphenazone	7.30	20.9	Giderilemedi

Hedef farmasötiklerin konsantrasyonlarının farklı çalışmalarda benzer konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür. Kołecka ve diğ., [39] Polonya'da konvansiyonel AAT'de analjezik ve anti-enflamatuarların varlığını incelemişlerdir. AAT giriş atıksuyunda ibuprofen 26366 ng/L, paracetamol 9822 ng/L, flurbiprofen <dl, naproxen 11307 ng/L, diclofenac 3139 ng/L konsantrasyonlarında, çıkış atıksuyunda ibuprofen, paracetamol, flurbiprofen <dl, naproxen 9 ng/L, diclofenac 4139 ng/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir. İspanya'da 1 yıllık farmasötik izleme sonrasında naproxen 2020–8500 ng/L ve 540–5090 ng/L, ibuprofen 3730–3530 ng/L ve <dl-2650 ng/L sırası ile ham atıksu da ve arıtılmış atıksu da tespit edilmiştir [40]. İrlanda'da AAT'de flurbiprofen, diclofenac, ibuprofen araştırılmış, flurbiprofen giriş ve çıkış atıksuyunda, diclofenac giriş atıksuyunda tespit edilmemiştir. Diclofenac çıkış atıksuyunda 742-2478 ng/L konsantrasyonlarında tespit edilmiştir [41].

3.3 Çevresel risk değerlendirmesi sonuçları

Tablo 5'te üç farklı trofik seviyesini temsil eden balık, *Daphnia magna* ve alg için hesaplanan RQ değerleri verilmiştir.

Tablo 5. Araştırılan farmasötiklerin hesaplanan RQ değerleri

	Balık	<i>Daphnia magna</i>	Alg
Diclofenac	$1.8 \cdot 10^{-3}$	$1.9 \cdot 10^{-4}$	$3.2 \cdot 10^{-4}$
Naproxen	$2.9 \cdot 10^{-3}$	$6.5 \cdot 10^{-3}$	$4.4 \cdot 10^{-3}$
Paracetamol	$2.7 \cdot 10^{-3}$	$2.7 \cdot 10^{-3}$	$4.3 \cdot 10^{-5}$
Propyphenazone	$2.6 \cdot 10^{-2}$	$5.9 \cdot 10^{-3}$	$2.1 \cdot 10^{-2}$
Toplam RQ	$3.3 \cdot 10^{-2}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$	$2.6 \cdot 10^{-2}$

Alıcı ortamda risk değerlendirilmesinde RQ değerlerinin <0.1 olması önemsiz risk, $0.1 < RQ < 1$ olması düşük risk, $1 < RQ < 10$ olması orta risk ve $RQ > 10$ olması yüksek risk oluşturacağı anlamına gelmektedir [9]. Tablo 5 incelendiğinde RQ değerleri 0.1'den küçüktür ve önemsiz risk olarak sınıflandırılır. Farmasötiklerin sinerjik etkilerini değerlendirebilmek için toplam RQ değerleri de Tablo 5'de verilmiştir. Toplam RQ değerlerinin de 0.1'den küçük olduğu görülmektedir. Toplam RQ değerlerinde de önemsiz risk tespit edilmesine rağmen RQ değerlerinde artış gözlenmiştir. Bu çalışma kapsamında sadece 4 tane farmasötik için risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Çevresel şartlarda alıcı ortamlar çok sayıda kirleticiye maruz kalabilmektedirler. Bütün kirleticilerin olumsuz etkilerinin birlikte düşünülmesi gerekmektedir. Nieto-Juarez ve diğ., [42] farklı AAT'lerinin çıkış atıksularında farmasötikler için risk değerlendirmesi yapmışlardır. Paracetamol açısından orta ve yüksek risk, diclofenac açısından düşük ve orta risk tespit etmişlerdir. Passananti ve diğ., [5] etodolac farmasötüğünün iki farklı trofik seviye üzerine (bitkiler ve omurgasızlar) ekotoksikolojik etkisini incelemişlerdir. Etodolac farmasötüğünün mg/L seviyesindeki konsantrasyonları için uzun vadeli etkileri (mutajenik ve genotoksik) olduğu bulunmuştur.

4 Sonuçlar

Analjezik ve anti-enflamatuar bileşiklerini en sık tüketilen farmasötik bileşik gruplarından bir tanesidir. Ülkemizde antibiyotikler ve psikiyatri ilaçları gibi bazı farmasötiklerin tüketimi ve satışı reçetesiz yapılamamaktadır. Ancak analjezik ve anti-enflamatuar farmasötikleri reçetesiz olarak eczanelerden satın alınabilmektedirler. Bilinçsiz tüketimleri oldukça yaygın olan analjezik ve anti-enflamatuar grubu farmasötikler ayrıca en sık reçete edilen ilaçlardır. Sonbahar ve kış mevsiminde, son üç yıldır covid-19 salgını ile bu ilaçların tüketimleri gittikçe artmıştır. Konya kenti kanalizasyon sisteminde analjezik ve anti-enflamatuar farmasötikleri atıksularda maksimum 484266 ng/L (Flurbiprofen) konsantrasyonunda tespit edilmiştir. Bu çalışmada da kanıtlandığı gibi, konvansiyonel arıtma sistemleri farmasötik bileşiklerini hepsini verimli bir şekilde arıtmıyor ve dolayısıyla alıcı ortama deşarj edilmesini

engelleyemiyor. Bu nedenle, mevcut AAT'ler ileri oksidasyon prosesleri, aktif karbon vb. ileri arıtım yöntemleri ile geliştirilmelidir. Yapılan risk değerlendirmesi sonucunda araştırılan bileşikler için önemsiz çevresel risk tespit edilmiştir. Bu çalışmada araştırılan her farmasötik tek başına oluşturduğu risk değerlendirilmiştir ancak alıcı ortam birçok kirleticiye eş zamanlı maruz kalmaktadır ve kümülatif risk daha büyüktür.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Benzerlik oranı (iThenticate): % 16

Kaynaklar

- [1] K. Kodom, F. Attiogbe and F.A. Kuranchie, Assessment of removal efficiency of pharmaceutical products from wastewater in sewage treatment plants: A case of the sewerage systems Ghana limited, *Accra. Heliyon*, 7, 11, 08385, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.08385>.
- [2] D.J. Son, C.S. Kim, J.W. Park, J.H. Lee, S.H. Lee, S.K. Shin and D.H. Jeong, Fate evaluation of pharmaceuticals in solid and liquid phases at biological process of full-scale municipal wastewater treatment plants. *Journal of Water Process Engineering*, 46, 102538, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102538>.
- [3] C.F. Couto, L.C. Lange and M.C.S. Amara, Occurrence, fate and removal of pharmaceutically active compounds (PhACs) in water and wastewater treatment plants—A review. *Journal of Water Process Engineering*, 32, 100927, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2019.100927>.
- [4] T. J. Scheytt, P. Mersmann and T. Heberer, Mobility of pharmaceuticals carbamazepine, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone in miscible-displacement experiments. *Journal of Contaminant Hydrology*, 83, 53 – 69, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2005.11.002>.
- [5] M. Passananti, M. Lavorgna, M. R. Iesce, M. DellaGreca, M. Brigante, E. Criscuolo, F. Cermola and M. Isidori, Photochemical fate and eco-genotoxicity assessment of the drug etodolac. *Science of The Total Environment*, 518–519, 258-265, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.009>.
- [6] L. Jiang, Y. Li, Y. Chen, B. Yao, X. Chen, Y. Yu, J. Yang and Y. Zhou, Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the aquatic environment: Biototoxicity, determination and electrochemical treatment. *Journal of Cleaner Production*, 388, 135923, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2023.135923>.
- [7] M. Papageorgiou, C. Kosma and D. Lambropoulou, Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Science of The Total Environment*, 543, 547–569, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.047>.
- [8] R. Moreno-Gonzalez, S. Rodríguez-Mozaz, M. Gros, E. Perez-Canovas, D. Barceló and V.M. Leon, Input of pharmaceuticals through coastal surface watercourses into a Mediterranean lagoon (Mar Menor, SE Spain): sources and seasonal variations. *Science of The Total Environment*, 490, 59–72, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.097>.
- [9] S. Aydın, M.E. Aydın and A. Ulvi, Monitoring the release of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in the receiving environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(36):36887-36902, 2019. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06821-4>.
- [10] M. Xu, H., Huang, N. Li, F. Li, D. Wang and Q. Luo, Occurrence and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and pesticides in typical surface watersheds, China. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 175, 289–298, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.131>.
- [11] Y.Y. Yang, W.R. Liu, Y.S. Liu, J.L. Zhao, Q.Q. Zhang, M. Zhang, J.N. Zhang, Y.X. Jiang, L.J. Zhang and G.G. Ying, Suitability of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and artificial sweeteners (ASs) as wastewater indicators in the Pearl River Delta, South China. *Science of The Total Environment*, 590–591, 611–619, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.001>.
- [12] T.B. Veras, A. Luiz Ribeiro de Paiva, M.M.M.B. Duarte, D.C. Napoleão and J.J. da Silva Pereira Cabral, Analysis of the presence of anti-inflammatories drugs in surface water: A case study in Beberibe river - PE, Brazil. *Chemosphere*, 222, 961–969, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.01.167>.
- [13] S. Daouk, N. Chèvre, N. Vernaz, C. Widmer, Y. Daali and S. Fleury-Souverain, Dynamics of active pharmaceutical ingredients loads in a Swiss university hospital wastewaters and prediction of the related environmental risk for the aquatic ecosystems. *Science of The Total Environment*, 547, 244–253, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.117>.
- [14] M. Petrović, B. Škrbić, J. Živančev, L. Ferrando-Climent and D. Barcelo, Determination of 81 pharmaceutical drugs by high performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with hybrid triple quadrupole-linear ion trap in different types of water in Serbia. *Science of The Total Environment*, 468–469, 415–428, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.08.079>.
- [15] P. Palma, S. Fialho, A. Lima, M.H. Novais, M.J. Costa, N. Montemurro, S. Pérez and M.L. de Alda, Pharmaceuticals in a Mediterranean Basin: The influence of temporal and hydrological patterns in environmental risk assessment. *Science of The Total Environment*, 709, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136205>.
- [16] M.J. Gallardo-Altamirano, P. Maza-Márquez, J.M. Peña-Herrera, B. Rodelas, F. Osorio and C. Pozo, Removal of anti-inflammatory/analgesic pharmaceuticals from urban wastewater in a pilot-scale

- A2O system: Linking performance and microbial population dynamics to operating variables. *Science of The Total Environment*, 643, 1481–1492, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.284>.
- [17] M. Petrovic, M. Gros and D. Barcelo, Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1124, 68–81, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.05.024>.
- [18] A. Jurado, E. Vazquez-Sune and E. Pujades, Urban groundwater contamination by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Water*, 13, 720, 2021. <https://doi.org/10.3390/w13050720>.
- [19] B.M. Sharma, J. Bečanová, M. Scheringer, A. Sharma, G.K. Bharat, P.G. Whitehead, J. Klánová and L. Nizzetto, Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. *Science of The Total Environment*, 646, 1459–1467, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.235>.
- [20] K. Hoshina, S. Horiyama, H. Matsunaga and J. Haginaka, Simultaneous determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry using molecularly imprinted polymers as a pretreatment column. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55, 5, 916–922, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2011.03.014>.
- [21] A. Gogoi, P. Mazumder, V.K. Tyagi, G.G.T. Chaminda, A.K. An and M. Kumar, Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. *Groundwater for Sustainable Development*, 6, 169–180, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gsd.2017.12.009>.
- [22] O.F.S. Khasawneh and P. Palaniandy, Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants. *Process Safety and Environmental Protection*, 150, 532–556, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2021.04.045>.
- [23] A. Majumder, B. Gupta and A.K. Gupta, Pharmaceutically active compounds in aqueous environment: a status, toxicity and insights of remediation. *Environmental Research*, 176, 108542, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2019.108542>.
- [24] V. Calisto and V.I. Esteves, Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 77, 1257–1274, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.021>.
- [25] C. R.D. Santos, G.S. Arcanjo, L.V. de S. Santos, K. Koch and M.C.S. Amaral, Aquatic concentration and risk assessment of pharmaceutically active compounds in the environment. *Environmental Pollution*, 290, 118049, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118049>.
- [26] R. Hernández-Tenorio, E. González-Juárez, J.L. Guzmán-Mar, L. Hinojosa-Reyes and A. Hernández-Ramírez, Review of occurrence of pharmaceuticals worldwide for estimating concentration ranges in aquatic environments at the end of the last decade. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 8, 100172, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100172>.
- [27] J. Schwaiger, H. Ferling, U. Mallow, H. Wintermayr and R.D. Negele, Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*, 68, 2, 141–150, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.03.014>.
- [28] J.-Q. Xiong, S.-J. Kim, M. B. Kurade, S. Govindwar, R.A.I. Abou-Shanab, J.-R. Kim, H.-S. Roh, M. A. Khan and B.-H. Jeon, Combined effects of sulfamethazine and sulfamethoxazole on a freshwater microalga, *Scenedesmus obliquus*: toxicity, biodegradation, and metabolic fate. *Journal of Hazardous Materials*, 370, 138–146, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.07.049>.
- [29] Drugbank, <https://go.drugbank.com/>, Accessed 13 March 2023.
- [30] National Library of Medicine, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>, Accessed 13 March 2023.
- [31] B. Tiwari, B. Sellamuthu, Y. Ouarda, P. Drogui, R. D. Tyagi and G. Buelna, Review on fate and mechanism of removal of pharmaceutical pollutants from wastewater using biological approach. *Bioresource Technology*, 224, 1–12, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.11.042>.
- [32] H. Sanderson, D.J. Johnson, C.J. Wilson, R.A. Brain and K.R. Solomon, Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening. *Toxicology Letters*, 144, 383/395, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00257-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00257-1).
- [33] S. Zoritaa, L. Mårtensson and L. Mathiasson, Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal, sewage treatment system in the south of Sweden. *Science of The Total Environment* 407, 2760–2770, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.12.030>.
- [34] N. Migowska, M. Caban, P. Stepnowski and J. Kumirska, Simultaneous analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs and estrogenic hormones in water and wastewater samples using gas chromatography–mass spectrometry and gas chromatography with electron capture detection. *Science of The Total Environment*, 441, 77–88, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.09.043>.
- [35] J.M. Peralta-Hernandez and E. Brillas, A critical review over the removal of paracetamol (acetaminophen) from synthetic waters and real wastewaters by direct, hybrid catalytic, and sequential ozonation processes. *Chemosphere*, 313, 137411, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137411>.
- [36] B. Maryam, V. Buscio, S. Ustun Odabasi and H. Buyukgungor, A study on behavior, interaction and rejection of Paracetamol, Diclofenac and Ibuprofen (PhACs) from wastewater by nanofiltration

- membranes. *Environmental Technology & Innovation*, 100641, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.100641>.
- [37] A.E.B. Kermia, D. Fouial-Djebbar and M. Trari, Occurrence, fate and removal efficiencies of pharmaceuticals in wastewater treatment plants (WWTPs) discharging in the coastal environment of Algiers. *Comptes Rendus Chimie*, 19, 963–970, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.005>.
- [38] B. Blair, A. Nikolaus, C. Hedman, R. Klaper and T. Grundl, Evaluating the degradation, sorption, and negative mass balances of pharmaceuticals and personal care products during wastewater treatment. *Chemosphere*, 134, 395-401, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.078>.
- [39] K. KołECKA, M. Gajewska, P. Stepnowski and M. Caban, Spatial distribution of pharmaceuticals in conventional wastewater treatment plant with Sludge Treatment Reed Beds technology. *Science of The Total Environment*, 647, 149-157, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.439>.
- [40] J.L. Santos, I. Aparicio, M. Callejón and 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, 1509–1516, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.09.073>.
- [41] C. Lacey, G. McMahon, J. Bones, L. Barron, A. Morrissey and J.M. Tobin, An LC–MS method for the determination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plant influent and effluent samples. *Talanta*, 75, 1089–1097, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.011>.
- [42] J.I. Nieto-Juárez, R.A. Torres-Palma, A.M. Botero-Coy and F. Hernández, Pharmaceuticals and environmental risk assessment in municipal wastewater treatment plants and rivers from Peru. *Environment International*, 155, 106674, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106674>.

