

Derleme Makalesi

Farmasötikler ve Ekosistem Üzerindeki Potansiyel Etkileri

Beste Nur Karakaya¹ , Tuba Öztürk^{2,*} 

¹Çevre Mühendisliği Bölümü, Çorlu Mühendislik Fakültesi, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ, Türkiye, 59860

¹bestenurkarakaya@gmail.com, ²tubaozturk@nku.edu.tr

Geliş: 24.11.2024

Kabul: 17.12.2024

DOI: 10.55581/ejeas.1590698

Öz. Sağlık sektörü, insan sağlığı ve hayatıyla ilişkili temel faaliyet alanlarına bağlı olarak tüm dünyada en aktif, kapsamlı ve hızlı büyüyen sektörlerden birisidir. Günümüz dünyasında her geçen gün daha da önem kazanan ve genişleyen sektörün en önemli çalışma konusu aynı zamanda en önemli bileşeni de olan farmasötiklerdir. Kullanım alanları ve amaçları ile ilgili çok farklı özelliklere sahip oldukça kapsamlı bir ürün grubunu temsil eden farmasötikler genel olarak hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisinde kullanılmak üzere biyolojik sistemlerle etkileşime girecek şekilde tasarlanan ve üretilen, karmaşık yapısal özelliklere sahip, katma değeri yüksek kimyasallar olarak tanımlanmaktadır. Ürünlerin fonksiyonları buna bağlı olarak da söz konusu özellikleri, üretim süreçlerinin çok adımlı ve zorlu olmasına yol açmaktadır. Çoğunlukla doğal kaynaklar üzerinde oluşturdukları baskı ve yoğun kirletici etkileri ile karakteriz edilen bir prosesin nihai ürünleri olan farmasötikler, sektörün çevresel sürdürülebilirlik çalışmaları açısından büyük önem taşımaktadır. Bu durum büyük ölçüde farmasötik kaynaklı kirliliğin üretim sonrasında da gerek ürünlerin kullanımı, gerekse kullanım dışı kalan formlarıyla devam etmesinden ileri gelmektedir. Doğrudan veya dolaylı pek çok kaynaktan çevreye yayılan farmasötikler, günümüzde özellikleri, kalıcılıkları ve yayılma eğilimleri ile endişe verici yeni bir kirletici grubu olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada farmasötiklerin çevresel etkileri dahil oldukları sektörel yapı, üretim, ürün özellikleri ve biyotransformasyon süreçleriyle birlikte ele alınarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ekosistem, Farmasötik, Metabolit, Kirletici, Sağlık sektörü.

Pharmaceuticals and Their Potential Impact on Ecosystems

Abstract: The health sector is one of the most active, comprehensive and fast-growing sectors in the world, based on its main areas of activity related to human health and life. In today's world, the most important working subject of the sector, which is gaining more importance and expanding every day, is pharmaceuticals, which are also its most important component. Pharmaceuticals, which represent a very comprehensive product group with very different properties regarding their areas of use and purposes, are generally defined as high value-added chemicals with complex structural properties, designed and produced to interact with biological systems for use in the prevention, diagnosis and treatment of diseases. The functions of the products and their features accordingly cause the production processes to be multi-step and difficult. Pharmaceuticals, which are the end products of a process often characterized by the pressure they create on natural resources and their intense polluting effects, are of great importance in terms of the environmental sustainability efforts of the sector. This situation is largely due to the fact that pharmaceutical pollution continues after production, both through the use of the products and in their unused forms. Pharmaceuticals, which diffuse into the environment from many direct or indirect sources, are now considered a new group of pollutants of concern due to their properties, persistence and dispersal tendencies. In this study, the environmental impacts of pharmaceuticals were evaluated by considering them together with the sectoral structure they are involved in, production, product characteristics and biotransformation processes.

Keywords: Ecosystem, Pharmaceutical, Metabolite, Pollutant, Healthcare sector.

*Sorumlu yazar

E-posta adresi: tubaozturk@nku.edu.tr (T. Öztürk)

1. Giriş

Dünya genelinde insanların gündelik hayatları ile ilişkili ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik pek çok sektör tanımlanmaktadır. Zamanla değişen koşullar ve ihtiyaçlara bağlı olarak, bu sektörlerin bir kısmı giderek etkinliğini kaybederken, bir kısmı daha da güçlenerek varlığını sürdürmektedir. Özellikle zaman ve koşullardan bağımsız olarak değişmeyen temel ihtiyaçlara dayalı sektörler tüm dünyada sürekli ve istikrarlı bir şekilde büyümeye devam etmektedir. Bunların başında, doğrudan veya dolaylı olarak insan sağlığının korunması ve iyileştirilmesine yönelik faaliyetleri kapsayan sağlık sektörü gelmekte ve her geçen gün daha da önem kazanarak gelişmektedir. Sağlık sektörü genel olarak bireylere tıbbi bakım ve destek sağlayan kurum ve hizmetlerin bütünüdür [1]. Buna bağlı olarak, insanların hayatlarını kurtarmaya ve uzatmaya yardımcı olan çeşitli modeller, dijital sağlık teknolojileri, farmasötikler, cihazlar, destek hizmetleri, klinik araştırmalar ve sağlık hizmetleri ile sektörden bir şekilde etkilenecek veya etkileyerek sisteme dahil olan tüm çalışma alanları, iş kolları bu başlık altında toplanmaktadır. Oldukça geniş çerçeveli bir sektör olarak, bir taraftan sağlıkta dijitalleşme, kişiselleştirilmiş tıp, uzaktan sağlık hizmetleri gibi yeni yaklaşımlarla çağın gereklerini karşılayarak gelişirken, diğer taraftan da sağlık maliyetlerinin artması, sağlık hizmetlerine erişim imkanları, küresel nüfusun yaşlanması, yeni kronik hastalıkların artması gibi sorunlarla tartışmaların merkezinde yer almaktadır [1,2]. Bununla birlikte yapılan araştırmalarda küresel sağlık sektörü pazarında gerek hizmet alanı ve biçiminin gelişmesi, gerekse ekonomik dinamiklerdeki değişimlerle son yıllarda yaşanan hızlı büyümenin devam edeceği öngörülmektedir. 2022 yılı verilerine göre OECD ülkelerinde kişi başına düşen ortalama sağlık harcamalarının yaklaşık 5.000 dolar olduğu, bu değer tüm dünyada söz konusu sektör açısından en büyük pazar olan ABD’de 12.555 dolar, İsviçre ve Almanya’da ise yaklaşık 8.000 dolar seviyelerinde gerçekleştiği belirtilmektedir [3].

Sağlık sektörü içerisinde yer alan en önemli alt sektörlerden birisi de farmasötik sektördür. İlaç ve tıbbi ürünlerle ilgili her türlü Ar-Ge çalışması, üretim, pazarlama ve dağıtım faaliyetleri ile ilişkili olarak sektör, çoğunlukla büyük ve çok uluslu şirketlerle ifade edilmektedir. Ekonomik açıdan oldukça önemli bir dizi süreci barındıran farmasötik sektörü, küresel ilaç tüketiminin giderek artmasına bağlı olarak oldukça önemli bir endüstriyel üretim alanı konumundadır [4,5]. Özellikle Asya ve Latin Amerika ülkeleri gibi gelişen ekonomilerde artan ilaç kullanımını, farmasötik endüstrisi için belirleyici olarak değerlendirilmektedir. Bu durum temel olarak Çin, Hindistan, Brezilya ve Endonezya gibi dünya nüfusunun yaklaşık yarısını oluşturan ülkelerde kişi başına günlük ilaç tüketiminin bir dozu aşmasından kaynaklanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da ilan edilen küresel anlamda kişi başına tanımlanmış günlük doz miktarındaki sürekli artış eğilimi, farmasötik üretiminde de sürekli artış anlamına gelmektedir [5,6]. Sektörün geleceğine yönelik söz konusu göstergeler, farmasötik üretiminin enerji, kaynak ve emek yoğun bir süreç olduğu gerçeği ile birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır [4,5,7].

Yüksek katma değerli ürünler olarak tanımlanan

farmasötiklerin üretimi kullanılan hammaddeye, işlem yöntemine ve ürüne göre değişiklik gösteren çok adımlı ve zorlu bir süreçtir. Bu özelliklerinin yanı sıra farmasötik endüstrisi, ciddi ve karmaşık çevresel etkileri nedeniyle kirlilik yoğun bir sanayi kolu olarak değerlendirilmektedir [4,5]. Sektörün ekosistem üzerindeki potansiyel zararlı etkileri, farmasötiklerin üretimlerinden sonra hem kullanımları hem de kullanım dışı kalan formları ile devam etmektedir [4,5,7]. Bu nedenle, tüm form ve etki kategorilerini kapsayacak şekilde detaylı çalışmalar ve bütünsel sürdürülebilirlik analizlerinin yapılması, söz konusu endüstrinin geleceği açısından büyük önem taşımaktadır.

2. Farmasötiklerin Üretimi ve Özellikleri

Farmasötik üretimi genel olarak birincil ve ikincil üretim olarak tanımlanan temel iki aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalardan ilki terapötik değere sahip bileşiklerin üretimini, ikincisi ise bunların işlenerek kullanıma uygun ilaç formunda nihai ürünlere dönüştürülmesini içermektedir [8,9].

Birincil farmasötik üretimi, ilaçların etken maddesi olan ve ilacın amaçlanan sağlık etkilerini oluşturan aktif farmasötik bileşenlerin (API) üretimini ifade etmektedir. Aktif farmasötik bileşenler, ilaçlardaki ana kimyasallar olarak farklı fizikokimyasal, biyolojik özelliklere ve işlevlere sahip moleküllerdir. Bu karmaşık kimyasallar kesin ve doğrulanmış koşullar altında bir dizi birim reaksiyon içeren çok adımlı bir süreçle sentezlenmektedirler [9-11]. Doğal veya sentetik kimyasal bazlı maddeler olan aktif farmasötik bileşenlerin tipik molekül ağırlığı 200-1000 dalton arasında değişmektedir [10,11]. Günümüzde aktif bileşiklerin üretimi, çoğunlukla kimyasal sentez (parasetamol, asetilsalisilik asit vs.), fermantasyon (penisilin, insülin gibi antibiyotikler, hormonlar vs.), enzimatik reaksiyonlar (antikolar vs.), doğal maddelerden ekstraksiyon (morfin, heparin vs.) yoluyla veya bu yöntemlerin çeşitli kombinasyonları (moksilisilin) ile yapılmaktadır [8,9].

Ürün ve uygulamalara bağlı olarak sürekli geliştirilen farmasötik prosesinde ikincil farmasötik üretimi, aktif bileşenlerin inaktif maddeler kullanılarak farmasötik bir dozaj formuna dönüştürülmesi işlemidir. Bu süreçte aktif bileşenlerin, farmasötik ürünlerin nihai fiziksel özelliklerini belirleyen inert maddelerle birleştirilerek, biyolojik sistemler tarafından daha kolay ve etkili bir şekilde alınmaları sağlanmaktadır. Eksipiyen olarak da ifade edilen ve diğer bileşen grubunu oluşturan bu yardımcı maddeler koruyucu, bağlayıcı, tatlandırıcı, renklendirici ve hacim verici maddeler olarak ilaç üretiminde önemli bir girdi konumundadır [9,11,12]. Tüm bu süreçlerin sonucunda farmasötik bir formülasyon olarak nitelendirilen ilaçların %80’den fazlası katı (tablet, toz vs.) olmak üzere sıvı (şurup, solüsyon vs.), yarı katı (merhem, jel vs.) ve parenteral (enjeksiyon, steril sıvı vs.) gibi farklı dozaj formlarında üretilmektedir [8,12]

Farmasötikler insan ve hayvanların biyolojik sistemlerindeki fizyolojik süreçlerle etkileşime girerek, yapısını veya herhangi bir fonksiyonunu etkileyen oldukça karmaşık yapısal özelliklere sahip kimyasal maddeler olarak tanımlanmaktadır [10,13]. Hastalık hali ise, vücudun bir kısmı veya tamamını etkileyen bir grup belirti, semptom ve laboratuvar bulgusu ile bağlantılı anormal patofizyolojik bir durumu ifade etmektedir.

Söz konusu kimyasallar, fiziksel veya zihinsel olarak bu durumun önlenmesi, teşhis edilmesi, tedavisi veya hafifletilmesi, hastanın klinik durumuna ait bir veya daha fazla semptomun iyileştirilmesi amacıyla tasarlanmaktadır [13,14].

Farklı ve geniş bir bileşik grubunu temsil eden farmasötikler kimyasal yapıları, hedef sistemleri, farmakolojik özellikleri, faaliyet alanları, etki mekanizmaları, fizikokimyasal özellikleri, kaynakları, aktiviteleri vs. gibi çeşitli kriterlere göre sınıflandırılarak değerlendirilmektedir. Ancak bunların dışında ilaçlar dağıtımlarını ve hastalara ulaşmalarını düzenleyecek şekilde reçetesiz, reçeteli ve kontrollü ilaçlar olarak da ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma doğrudan insanların farmasötiklere erişimleri, böylelikle de tüketimleri üzerinde oldukça belirleyici olmaktadır [13].

3. Farmasötik Kirleticiler ve Etki Mekanizmaları

Farmasötikler, üretimlerinin hemen hemen her aşamasında kirleticilerin açığa çıktığı, oldukça yüksek çevresel ayak izine sahip endüstriyel ürünler arasında yer almaktadır [4,6,10,15]. Üretimlerinin ardından nihai ürün olarak da gerek kullanımları sırasında ve sonrasında, gerekse artan veya son kullanma tarihi geçerek kullanım dışı kalan formları ile ekosistem üzerinde ciddi bir tehdit oluşturmaktadırlar [4,5]. Dünya genelinde her geçen gün artan tüketim miktarlarına bağlı olarak doğrudan farmasötiklere, metabolize olmuş formlarına veya dönüşüm ürünlerine buzullar ve sedimentler de dahil olmak üzere hemen hemen her çevresel alan ve matrikste rastlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ve değerlendirmelerde etkileri, özellikleri, kalıcılıkları ve yayılma eğilimleri ile farmasötikler, küresel ölçekte önemli ve endişe verici yeni bir kirletici grubu olarak değerlendirilmektedir [4,6,11,16]. Ancak farmasötikler molekül ağırlıkları, yapıları, işlevsellikleri, tuz formları, hidrofobiklik/hidrofiliklik özellikleri, suda çözünürlükleri ve uçuculukları bakımından büyük farklılıklar gösteren heterojen bir bileşik grubunu temsil etmektedir. Bu durum kirletici olarak da tek bir başlık altında değerlendirilmelerini zorlaştırmaktadır. Bunun temel nedeni farklılıklarını oluşturan özelliklerinin doğal çevrede bulunma oranları, davranışları, biyolojik sistemler üzerindeki toksikolojik etkileri, metabolitleri, yarılanma süreleri üzerinde de doğrudan belirleyici olmasıdır [6,17].

Farmasötik kirleticiler insan aktiviteleri ile bağlantılı doğrudan veya dolaylı pek çok kaynaktan çevreye yayılmaktadır. Bunlar genel olarak aşağıdaki başlıklar altında toplanabilirler;

- Üretim faaliyetinin bir sonucu olarak birincil ve ikincil üretimin çeşitli aşamaları,
- Kullanımları sırasında veya sonrasında başta hastaneler olmak üzere çeşitli sağlık tesisleri, besi çiftlikleri, evler,
- Kullanılmamış veya son kullanma tarihi geçmiş ilaçların kontrolsüz şekilde elden çıkarılmaları [5,6].

Günümüzde farmasötik endüstrisi yıllık üretimleri yüzlerce tonu aşan yaklaşık 4000 farklı aktif farmasötik bileşenle faaliyet göstermektedir [6,10]. Endüstrinin sahip olduğu bu geniş kimyasal girdi profili, farmasötik kirleticiler ve onların toprak, hava, su ortamlarındaki hareketleri, davranışları, etkileri, enzimatik metabolizma süreçleri, akıbetleri hakkındaki belirsizliklerle birlikte değerlendirildiğinde, sorunun boyutlarını ortaya koymaktadır. Bugüne kadar yapılan

çalışmalarla sucul ekosistemde 600'den fazla aktif farmasötik bileşenin varlığı tespit edilmiştir [15]. Su ortamlarında ng- μ g/L aralığında bulunan bu mikro kirleticiler, tüm yaşam formları için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır [15,16].

Yeraltı veya yüzey suları başta olmak üzere doğal çevreye farmasötik kirleticilerin büyük ölçüde atıksularla ulaştığı bilinmektedir. Farmasötik endüstrisi atıksuları en yüksek kirletici konsantrasyonuna sahip atıksular olarak, bu kirlilikten birinci derecede sorumlu sulardır. Proses atıksularını, ikinci en yüksek konsantrasyonda buldukları evsel atıksular izlemektedir. Bu durum ilaçların çoğunlukla vücuttan farmakokinetik süreçler sonucunda metabolitlerine dönüşerek ya da değişmeden atılmasından kaynaklanmaktadır. Ancak artan veya tarihi geçen ilaçların, tüketiciler tarafından doğrudan atıksu kanallarına boşaltılması da evsel atıksuların kirlilik yükünü arttırmaktadır. Bunların yanı sıra farmasötik kirleticilerin taşınması ile ilgili en önemli atıksu formu arıtma tesisi çıkış sularıdır [4,6]. Geleneksel atıksu arıtma tesisleri çoğunlukla makro kirleticilerin giderimi esas alınarak tasarlanmaktadır. Bu nedenle mevcut arıtma tesisleri biyolojik olarak aktif, suda yüksek çözünürlüğe sahip, biyolojik parçalanmaya dirençli, atıksu ortamında stabil kompleksler oluşturabilen, birden fazla iyonizasyon bölgesi ile iyonlaşabilen ve kimyasal açıdan karmaşık yapıya maddeler olan farmasötik kirleticilerin gideriminde etkisiz kalmaktadır [5,17,18]. Son yıllarda gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkeler için arıtma tesisi çıkış sularının tarımsal sulamada kullanılması özellikle su kıtlığı olan bölgelerde giderek daha fazla kabul görmeye başlayan bir uygulamadır. Küresel su tüketiminin yaklaşık %70'ine karşılık gelen sulama suyu ihtiyacı, tarımsal üretimin sürdürülebilirliği için arıtma tesisi çıkış sularının sulamada kullanılmasının desteklenmesine neden olmaktadır. Dünya genelinde evsel atıksu arıtma tesisi çıkış sularının %1,6-6,3'ünün tarımsal sulamada kullanıldığı, küresel nüfusun %10'dan fazlasının atıksularla sulanmış tarım ürünlerini tükettiği bildirilmektedir [6,19]. Tarım alanlarının arıtılmış atıksularla sulanması veya arıtma çamurları ve biyo-katıların toprakta kullanılması ile ilgili uygulamalar temel olarak, farmasötik kirleticilerin toprak ve su kaynaklarına aktarımını sağlamaktadır. Kirlenmiş toprakta yetişen bitkiler kökleri vasıtasıyla bu maddeleri alarak, dokularında depolamaktadır. Böylelikle biyolojik birikime uğrayan ve besin zincirine giren farmasötikler, biyoaktif yapıları nedeniyle ulaştıkları çoğu biyolojik sistemde bozucu etkiler göstermektedir [6,16,19]. Literatürde kimyasal yapıları, farmakolojik etkileri, hedef sistemleri ve etki mekanizmalarına bağlı olarak farmasötiklerin, buldukları ortamda yaşayan canlıların endokrin sistemlerini bozarak diyabet, obezite, üreme bozuklukları ve kansere yol açabildikleri, hormonlarını taklit ederek biyolojik işlevlere müdahale edebildikleri, DNA'larına zarar verdikleri, hücrelerin yenilenmesini engelledikleri ve diğer organik kirleticilerle sinerjik toksik etkiler oluşturabildikleri ifade edilmektedir [6,16].

Farmasötik kirleticilerin insan ve çevre sağlığı üzerindeki potansiyel zararlı etkileri, bu kompleks bileşiklerin yapısal özelliklerinin yanında vücutta geçirdikleri süreçler ve yapısal değişimlerle birlikte değerlendirilmelidir. Genel olarak farmasötikler vücuda uygulandıktan sonra emilim (absorpsiyon), dağılım (distribüsyon), metabolizma

(biyotransformasyon) ve atılım (eliminasyon) olmak üzere bazı aşamalardan geçmektedir. Vücut sisteminin özelliklerinden de yoğun şekilde etkilenen bu aşamalardan emilim, bir ilacın uygulama yerinden dolaşım sistemine geçene kadar ki sürecini ifade etmektedir. Bu süreçte ilaçların sistemik dolaşıma ulaşma oranları önemli bir farmakokinetik özellik olarak ilaca ve uygulama şekline bağlıdır. Dağılım, ilacın kan dolaşımı yoluyla vücuda yayılması, doku ve organlara ulaşmasıdır. İlacın polaritesi, boyutu ve bağlanma yetenekleri süreç üzerinde etkilidir. Metabolizma, ilacın vücut tarafından daha kolay atılabilir formlara dönüştürülmesi için kimyasal yapısının değiştirilmesidir. Genel olarak lipofilik bileşiklerin hidrofilik metabolitlere dönüştürülmesi için iki temel süreçle ifade edilmektedir:

- Faz I reaksiyonları, farmasötiklerin oksidasyon, indirgenme ve hidroliz yoluyla kimyasal yapılarında değişiklik yaparak daha küçük ve suda daha yüksek çözünürlüğe sahip metabolitlerine dönüşmesini sağlamaktadır.
- Faz II reaksiyonları, vücuttan atılımı kolaylaştırmak için ana bileşik veya faz I metabolitine glukoronik asit, sülfat ve glutatyon gibi suda çözünen bir endojen molekülünün bağlanması ile gerçekleşmektedir.

Metabolizma aşaması farmasötiklerin kimyasal yapısı ve farmakokinetik özelliklerine doğrudan bağlıdır. Bu nedenle bazı farmasötikler hiç metabolize olmadan vücuttan atılabilirken, bazıları kısmen ya da tamamen metabolize olarak aktif ve inaktif metabolitlere dönüşebilmektedirler. Atılım ise, doğrudan ilacın kendisi ve metabolitleri da dahil olmak üzere ilaçla ilgili tüm maddelerin vücuttan atılarak, temizlendiği süreci tanımlamaktadır [20,21].

Farmasötik kirlilik, farmasötiklerin kendileri, vücutta biyotransformasyon sonucu oluşan metabolitleri ve atılım sonrasında doğal çevre veya arıtma tesislerinde biyotik ya da abiyotik süreçlerle meydana gelen dönüşüm ürünleri kaynaklı tüm kirlilik kategorilerini kapsamaktadır. Yapılan çalışmalar metabolit veya dönüşüm ürünlerinin fizikokimyasal, farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin genellikle orijinal farmasötikten farklılaştığını göstermektedir. Bu durum farmasötiklerin, metabolit ve dönüşüm ürünlerinin kirlenici olarak bakteriler, mantarlar, hedef alınan veya alınmayan yüksek canlılar üzerindeki etkilerinin, kalıcılıklarının ve içinde buldukları ortam şartlarının birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir [10].

Farmasötik kirleniciler açısından en önemli ortamlardan birisi su yollarıdır. Bu alanlarda tespit edilen farmasötikler başta anti-inflamatuarlar ve analjezikler ile antibiyotikler olmak üzere, antiepileptikler, lipid düşürücü ajanlar, antihistaminikler, β -blokerler olarak gruplandırılmaktadır.

Antibiyotikler tüm farmasötik grupları içerisinde en çok talep edilen ve tüketilen reçeteli ilaçlardır. Son yıllarda tüketimlerinin %30 oranında arttığı bildirilen antimikrobiyal ilaçlar, bakteri ve mantar gibi mikroorganizmalardan kaynaklanan hastalıkların önlenmesi veya tedavisi amacıyla insan ve hayvanlarda kullanılmaktadır [6]. Besi hayvancılığı, su ürünleri yetiştiriciliği, arıcılık, meyve yetiştiriciliği gibi oldukça geniş kullanım alanına sahip olan bu ilaçlar, kimyasal

yapıları ve inhibisyon mekanizmalarına göre sınıflandırılmaktadır [10]. Farklı coğrafyalarda tüketim alışkanlıkları, sosyoekonomik koşullar, su kullanım düzeni ve iklime bağlı olarak değişimle birlikte sefalosporinler, kinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, penisilinler, linkomisinler ve sülfonamidler en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir [6,16]. Genel olarak Asya ve Afrika ülkelerinin arıtma tesislerinde tespit edilen ortalama antibiyotik konsantrasyonları, bu bölgelerdeki tüketimlerine paralel olarak Avrupa ve Kuzey Amerika'ya göre çok daha yüksek olmaktadır [16]. Geline nokta yüksek antibiyotik tüketimi, insanların kullandığı antibiyotiklerin %70-90'ının vücutta herhangi bir değişikliğe uğramadan atıldıkları gerçeği ve gelişmesi muhtemel antibiyotik direnci nedeniyle küresel bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir [6,16,22].

Anti-inflamatuarlar ve analjezikler atıksularda bulunan bir diğer önemli farmasötik gruplarından. Vücutta iltihap ve ağrıya karşı kullanılan anti-inflamatuarlar steroid ve steroid olmayan anti-inflamatuarlar olarak ayrılmaktadır. Diklofenak, ibuprofen, naproksen en yaygın kullanım alanı bulan anti-inflamatuar ilaçlardır. Dünya genelinde steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların günde 30 milyon dozun üstünde tüketildiği bildirilmektedir. Parasetamol, ibuprofen yine ağrı kesici olarak en çok tüketilen analjeziklerdir [6,13]. Yapılan çalışmalar analjeziklerin atıksu arıtma tesislerindeki ortalama konsantrasyonlarının Asya ve Kuzey Amerika'da sırasıyla 4 $\mu\text{g/L}$ ve 5.7 $\mu\text{g/L}$ seviyelerinde iken Afrika ve Avrupa'da kullanıma bağlı olarak sırasıyla 39 $\mu\text{g/L}$ 43 $\mu\text{g/L}$ seviyelerine çıktığını göstermektedir [6,16]. Farmasötik kirliliğin gelinen noktada boyutlarını gösteren tüm bu çalışmalar aynı zamanda sektörel sürdürülebilirlik için çevresel sürdürülebilirliğin anlamını ve önemini de açıkça ortaya koymaktadır. Bu nedenle sürdürülebilirlik çalışmalarının odağında yeşil üretimin teşvik edilmesi, yeşil tedarik zincirleri, biyolojik esaslı farmasötik üretimi, farmasötik tasarımında erken klinik öncesi aşamaların detaylı değerlendirilmesi, aşırı ilaç kullanımı ile mücadele, ilaçlara ulaşım ve reçete sistemleri ile ilgili düzenlemeler ve atıksu arıtma teknolojilerinin geliştirilmesine yönelik araştırmalar yer almaktadır [23].

4. Sonuçlar

Farmasötikler genel anlamda kimyasal yapıları, hedef sistemleri, faaliyet alanları, etki mekanizmaları, fizikokimyasal özelliklerine göre farklılık gösteren bir kimyasal madde sınıfıdır. Bu kimyasallar vücuda verildikten sonra bir dizi aşamadan geçerek kısmen veya tamamen metabolize olarak veya hiç değişmeden vücuttan atılırlar. Günümüzde her geçen gün artan tüketim miktarlarına bağlı olarak farmasötiklerin doğrudan kendileri, metabolize olmuş formları veya dönüşüm ürünleri hemen hemen tüm çevresel alanlarda tespit edilmektedir. Su ortamları başta olmak üzere doğal çevreye farmasötik kirlenicilerin taşınımı büyük ölçüde atıksular vasıtasıyla olmaktadır. Bunun başlıca nedeni geleneksel atıksu arıtma tesislerinin farmasötik kirlenicilerin gideriminde yetersiz kalmasıdır. Bunun yanı sıra son yıllarda özellikle kurak bölgelerde arıtma tesisi çıkış sularının tarımsal sulamada kullanılmasına yönelik giderek artan uygulamalar sorunu başka bir boyuta taşımaktadır.

Yazar Katkısı

Araştırma - Beste Nur Karakaya (BNK) ve Tuba Öztürk (TÖ);
Literatür taraması – TÖ; Yazan – TÖ; İnceleme ve düzenleme –TÖ.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Kaynaklar

- [1] Virtue, T., & Rainey, J. (2015). *HCISPP study guide*. Elsevier.
- [2] Sapra, R., & Dhaliwal, P. (2021). A blockchain solution for the privacy of patients' medical data. In *Machine Learning, Big Data, and IoT for Medical Informatics* (pp. 327-347). Academic Press.
- [3] OECD. (2023). *Health at a glance 2023: OECD indicators*. OECD Publishing.
- [4] Chen, Z., Lian, J. Z., Zhu, H., Zhang, J., Zhang, Y., Xiang, X., Huang, D., Tjokkro, K., Barbarossa, V., Cucurachi, S., & Dong, B. (2024). Application of life cycle assesment in the pharmaceutical industry: A critical review. *Journal of Cleaner Production*, 459, 142550.
- [5] Etit, D., Meramo, S., Ögmundarson, O., Jensen, M. K., & Sukumara, S. (2024). Can biotechnology lead the way toward a sustainable pharmaceutical industry? *Current Opinion in Biotechnology*, 87, 103100.
- [6] Mosharaf, M. K., Gomes, R. L., Cook, S., Alam, M. S., & Rasmussen, A. (2024). Wastewater reuse and pharmaceutical pollution in agriculture: Uptake, transport, accumulation and metabolism of pharmaceutical pollutants within plants. *Chemosphere*, 364, 143055.
- [7] Xu, M., Liu, X., & Li, O. (2024). Can intelligent manufacturing drive green development in China's pharmaceutical industry?-Evidence from listed enterprises. *Energy*, 308, 132953.
- [8] World Bank Group. (2007). *Environmental, health, and safety guidelines for pharmaceuticals and biotechnology manufacturing*. International Finance Corporation.
- [9] Menezes, J., Ferreira, A. P., Rodrigues, L. O., Bras, L. P., Alves, T. P., Chemometrics role within the PAT Context: Examples from primary pharmaceutical manufacturing, In: *Comprehensive chemometrics*, S. D. Brown, R. T. Tauler, B. Walczak (eds), Elsevier, pp. 313-355, 2009.
- [10] Kümmerer, K., Parent compounds, metabolites and transformation products, In: *Pharmaceuticals in the environment sources, fate, effect and risks*, K. Kümmerer (eds), Springer, pp. 3-21, 2008.
- [11] Kumar, V., Bansal, V., Madhavan A., Kumar, M., & Sindhu, R. (2022). Activated pharmaceutical ingredient (API) chemicals: a crical review of current biotechnological

approach. *Bioengineered*, 13(2), 4309-4327.

- [12] Sarantopoulos, P. D., Cognac, H., Altiok, T., & Elsayed, E. A. (1995). Trends and perspectives manufacturing in the pharmaceutical industry. *Journal of Manufacturing Systems*, 14(6), 452-467.
- [13] Hejaz, H. A., Karaman, R., Drug overview, In: *Commonly used drug -uses, side effects, bioavailability and approaches to improve it*, R. Karaman (eds), Nova Science Publishers, New York, pp. 1-38, 2015.
- [14] FD&C Act. (2018). *Food and drugs: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Sec. 321*. U.S. Food & Drug Administration.
- [15] Ghazal, H., Koumaki, E., Hoslett, J., Malamis, S., Katsou, E., Barcelo, D., & Jouhara, H. (2022). Insights into current physical, chemical and hybrid Technologies used for the treatment of wastewater contaminated with pharmaceuticals. *Journal of Cleaner Production*, 361, 132079.
- [16] Majumder, A. Gupta, B., & Gupta, A. K. (2019). Pharmaceutically active compounds in aqueous environment: A status, toxicity and insights of remediation. *Environmental Research*, 176, 108542.
- [17] Cunningham, V. L., Special characteristics of pharmaceuticals related to environmental fate, In: *Pharmaceuticals in the environment sources, fate, effect and risks*, K. Kümmerer (eds), Springer, pp. 23-34, 2008.
- [18] Hosse, M. A., Sattar, G. S., & Mostafa, M. G. (2024). Factors affecting the performance of a pharmaceutical wastewater treatment plant: Characterization of effluent and environmental risk. *Heliyon*, 10, e29165.
- [19] Mishra, A., Kumar, R., & Kumar, M. (2023). Use of treatment sewage or wastewater as an irrigation water for agricultural purposes- Environmental, health, and economic impacts. *Total Environmental Research Themes*, 6, 100051.
- [20] Benedetti, M. S., Whomsley, R., Poggesi, I., Cawello, W., Mathy, F. X., Delporte, M. L., Papeleu, P., & Watelet, J. B. (2009). Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug metabolism Review*, 41(3), 344-390.
- [21] Bereda, G. (2022). What the body does to a drug: Pharmacokinetics. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1(2), 1-9.
- [22] Gildemeister, D., Moermond, C. T. A., Berg, C., Bergstrom, U., Bielska, L., Evandri, M. G., Franceschin, M., & Kolar, B. (2023). Improving the regulatory environmental risk assessment of human pharmaceuticals: Required changes in the new legislation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 142, 105437.
- [23] Riikonen, A., Timonen, J. & Sikanen, T. (2024). Environmental considerations along the life cycle of pharmaceuticals: Interview study on views rearding environmental challenges, concerns, strategies, and prospects within the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 196, 106743.