

İLAÇLARIN ÇEVREDEKİ YOLCULUĞU

Ekofarmakolojik Yaklaşım

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TEKŞEN



İLACLARIN ÇEVREDEKİ YOLCULUĞU

Ekofarmakolojik Yaklaşım

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TEKŞEN

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

yaz
yayınları

2026

İLAÇLARIN ÇEVREDEKİ YOLCULUĞU
Ekofarmakolojik Yaklaşım

Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TEKŞEN

ORCID: 0000-0002-7224-3621

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8926-47-7

Eylül 2026 - Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/ AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

Nurten ve Eylül'e sonsuz teşekkürler

ÖNSÖZ

İlaçlar insan sağlığını korumada ve hastalıklarla mücadelede vazgeçilmez bir rol üstlenmektedir. Ancak bu güçlü etkinin bedeli çoğu zaman klinik alanın dışında gözden uzak bir yerde ödenmektedir: çevrede.

Bir ilaç molekülü hastanın vücudunu terk ettiği andan itibaren yeni bir yolculuğa çıkar. Sulara, topraklara ve canlı dokularına karışarak etkilerini sürdürür. Bu kitap bu görünmeyen yolculuğu görünür kılmak amacıyla kaleme alınmıştır.

Ekofarmakoloji farmakoloji ile çevre bilimlerinin kesişiminde konumlanan her geçen gün önemi daha da artan bir disiplindir. Kitapta ekofarmakoloji kapsamında ilaçların çevreye ulaşma yolları, çevresel etkilerinde fizikokimyasal özelliklerinin rolü, çevresel kaderleri, başlıca farmasötik grupların ekotoksikolojik etkileri, antibiyotik direnci ile sürdürülebilir çözüm önerileri ele alınmıştır.

Yeşil farmasötik uygulamalar ile tasarlanan ilaçlardan ileri arıtma teknolojilerine, akılcı reçeteleme politikalarından uluslararası düzenleyici çerçevelere kadar pek çok konu tıp, eczacılık, veteriner hekimlik, çevre mühendisliği, kimya ve hukuk alanlarının ortak çabasını gerektirmektedir. Nitekim

ekofarmakoloji bu disiplinlerin kesişiminde şekillenen ve disiplinler arası işbirliğiyle anlam kazanan bir bilim dalıdır.

Kitabın ilaçların çevresel kaderine dair farkındalığı artırmasını ve bu alanda yürütülecek yeni araştırmalara ilham vermesini diliyorum.

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TEKŞEN

2026

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

Ekofarmakolojiye Giriş	1
1.1. Ekofarmakolojinin Tanımı ve Kapsamı	1
1.2. Ekofarmakolojinin Tarihsel Perspektifi	3
1.3. Ekofarmakolojinin Çalışma Alanları.....	6
1.4. Yeni Ortaya Çıkan Kirleticiler.....	7
1.5. Çevrede Tespit Edilen Aktif Farmasötik Bileşenler	8
1.6. Kaynaklar	12

Bölüm 2

İlaçların Çevreye Giriş Yolları.....	19
2.1. İnsan Kaynaklı Girişler	19
2.1.1. İdrar ve Dışkı Yoluyla Atılım	19
2.1.2. İlaçların Uygunsuz Şekilde Çevreye Atılması	20
2.2. Hastane ve Sağlık Kuruluşu Kaynaklı Girişler	22
2.3. Veteriner Hekimlik ve Hayvancılık Kaynaklı Girişler.....	24
2.4. Tarımsal Kaynaklı Girişler	27
2.5. İlaç Endüstrisi Kaynaklı Girişler	28
2.6. Atık Su Arıtma Tesisi Kaynaklı Girişler.....	30
2.7. Kaynaklar	33

Bölüm 3

İlaçların Çevresel Kaderi	39
3.1. AFB'lerin Çevresel Kaderini Belirleyen Fizikokimyasal Özellikleri.....	39
3.2. İlaçların Çevresel Ortamlarda Taşınımı ve Dağılımı	44
3.2.1. İlaçların Sucul Ortamlarda Taşınımı ve Dağılımı	44
3.2.2. İlaçların Toprak ve Sedimentte Taşınımı ve Dağılımı.....	46
3.2.3. İlaçların Atmosferde Taşınımı ve Dağılımı.....	47
3.3. İlaçların Çevresel Dönüşümü ve Bozunması	47
3.3.1. Biyotik Bozunma	48
3.3.2. Abiyotik Bozunma	49
3.3.3. Metabolitler ve Dönüşüm Ürünleri.....	50
3.4. İlaçların Çevrede Kalıcılığı ve Biyobirikimi	54
3.5. Kaynaklar	57

Bölüm 4

Çevredeki İlaçlar ve Kişisel Bakım Ürünleri.....	61
4.1. Antibiyotikler	61
4.1.1. Antimikrobiyal Direnç.....	64
4.1.2. Sülfonamidler	67

4.1.3. Tetrasiklinler.....	70
4.1.4. Fluorokinolonlar.....	73
4.1.5. Makrolidler.....	77
4.1.6. Beta-laktamlar	80
4.2. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	83
4.3. Hormonlar ve Endokrin Bozucular	86
4.4. Antihiperlipidemik İlaçlar.....	93
4.5. Antineoplastik İlaçlar.....	95
4.6. Nöropsikiyatrik İlaçlar.....	99
4.6.1. Antidepresanlar	99
4.6.2. Antipsikotikler	101
4.6.3. Antikonvülzanlar	103
4.6.4. Anksiyolitikler.....	104
4.7. Psikoaktif Maddeler	105
4.8. Opioid Türevleri	108
4.9. Kişisel Bakım Ürünleri	109
4.9.1. UV Filtreler	110
4.9.2. Koruyucular.....	112
4.9.3. Dezenfektan Bileşenler	113
4.9.4. Sentetik Misk Bileşenleri	114

4.9.5. Yüzey Aktif Maddeler	115
4.9.6. Mikroplastikler.....	116
4.9.7. Plastikleştiriciler.....	117
4.10. Kaynaklar	119

Bölüm 5

Ekofarmakolojide Sürdürülebilirlik, Uygulamalar ve

Düzenlemeler.....154

5.1. Sürdürülebilirlik Yaklaşımları.....155

5.1.1.Yeşil Farmasötik Uygulamaları155

5.1.1.1. Tasarım Aşamasında Yeşil Farmasötik

Uygulamaları155

5.1.1.2. Üretim Aşamasında Yeşil Farmasötik

Uygulamaları158

5.1.1.3. Kullanım ve Klinik Aşamada Yeşil Farmasötik

Uygulamaları159

5.1.1.4. Kurumsal ve Sektörel Yeşil Farmasötik

Uygulamaları160

5.2. Kirliliği Azaltmaya Yönelik Uygulamalar161

5.2.1. İleri Arıtma Teknolojileri161

5.2.2. Hastane ve İlaç Fabrikası Atık Sularının Kaynağında Arıtımı.....	163
5.2.3. Geri Toplama Programları.....	164
5.2.4. Reçeteleme ve Akılcı İlaç Kullanımı Politikaları ile Tüketime Azaltılması.....	165
5.3. İzleme ve Risk Değerlendirmesi.....	166
5.3.1. Çevresel İzleme Programları ve Biyoindikatörler	166
5.3.2. Çevresel Risk Değerlendirmesi Yöntemleri	167
5.3.3. Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemleri.....	168
5.4. Ulusal ve Uluslararası Düzenlemeler	169
5.4.1. Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri Mevzuatı	169
5.4.2. Türkiye'deki Mevcut Mevzuat	171
5.5. Gelecek Perspektifleri.....	172
5.5.1. Ar-Ge Yönelimleri.....	172
5.5.2. Disiplinlerarası İşbirliği İhtiyacı	174
5.7. Kaynaklar	175
Son Söz.....	183

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

Bölüm 1

Ekofarmakolojiye Giriş

1.1. Ekofarmakolojinin Tanımı ve Kapsamı

İnsanlık modern tıp ve eczacılık sayesinde birçok hastalığı kontrol altına almayı başarmış ve yaşam süresini önemli ölçüde uzatmıştır. Bu başarının temel unsurlarından biri ilaçlardır. Ancak ilaçların kullanıldıktan sonra etkileri sona ermemekte hatta çevre için risk oluşturmaktadır. İlaçlar organizmadan atıldıktan sonra çevrede yeni bir döngüye girmekte ve etkileri farklı biçimlerde sürmektedir.

Klasik farmakoloji anlayışında bir ilacın yolculuğu organizmaya alınmasıyla başlar ve vücuttan uzaklaştırılmasıyla sona erer. Bu yaklaşım farmakodinami ve farmakokinetik olmak üzere iki temel kavrama dayanmaktadır. Oysa farmasötik moleküllerin insan vücudunu terk edip çevreye ulaştıktan sonra da varlıklarını sürdürebildikleri, su ve toprakta taşınabildikleri ve farklı canlı türleri üzerinde biyolojik etkiler oluşturabildikleri artık net olarak bilinmektedir. Günümüzde bu etkileşimleri anlamaya ve değerlendirmeye odaklanan bilim dalı

ekofarmakoloji olarak adlandırılmaktadır. Ekofarmakoloji eliminasyon aşamasını ilacın çevre serüveninin başlangıcı olarak kabul eder. Ekofarmakoloji ilaçların çevreye girişini, çevresel ortamlardaki davranışlarını, hedef dışı organizmalar (özellikle sucul canlılar, toprak faunası ve yaban hayatı) üzerindeki etkilerini ve bu etkilerin ekosistem düzeyindeki sonuçlarını inceleyen disiplinler arası bir bilim dalıdır (Kümmerer & Velo, 2006).

Literatürde çevresel farmakoloji, ekofarmakoloji ve ekofarmakovijilans terimlerinin kullanımı konusunda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı kaynaklar çevresel farmakoloji, ekofarmakoloji ve ekofarmakovijilans terimlerinin birbirinin yerine kullanılabileceğini belirtirken, bazıları özellikle çevresel farmakoloji ile ekotoksikoloji arasında yakın bir benzerlik bulunduğunu vurgulamaktadır (Banjoko, 2014). Rahman ve ark. (2007) çevresel farmakolojiyi farmakovijilansın bir komponenti olarak tanımlamışlardır. İlaçların çevreye etkileri konusunda günümüzde de çalışmalarına devam eden Klaus Kümmerer 2006 yılında yayınladığı makalede ekofarmakoloji terimini ön plana çıkarmıştır (Kümmerer & Velo, 2006). Bu kavramsal çeşitlilik alanın henüz standartlaşmış bir terminolojiye kavuşmadığını göstermektedir. Günümüzde halen çeşitli kaynaklarda

çevresel farmakoloji ve ekofarmakolojinin farklı olduğu belirtilse de ekofarmakoloji teriminin daha sık kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca sadece ilaçlar değil kişisel bakım ürünlerinin de ekofarmakolojinin kapsamı içinde olduğu kabul edilmektedir.

Farmasötiklerin çevreye etkilerinin aydınlatılması yanında bu etkilerin izlenmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. Bu ihtiyaç doğrultusunda ekofarmakovijilans kavramı geliştirilmiş ve tanımı netleşmiştir. Ekofarmakovijilans ilaçların piyasaya arzından sonra çevreye verdikleri zararların belirlenmesi, izlenmesi, risk değerlendirmesi yapılması, raporlanması ve yasal düzenlemeler ile önlenmesini amaçlayan bir izleme mekanizmasıdır (Velo & Moretti, 2010).

1.2. Ekofarmakolojinin Tarihsel Perspektifi

İngiltere'de kanalizasyon arıtma tesislerinin deşarj noktaları çevresinde yaşayan kızıl göz balıklarında (*Rutilus rutilus*) aynı bireylerin hem erkek hem dişi üreme dokusu taşıdıkları fark edilmiştir. Çevredeki estrojenik kirleticilerin erkek balıkların testislerinde yumurta hücrelerinin bulunmasına ve dişi balıklara özgü vitellogenin gibi bazı proteinlerin sentezlenmesine neden

olduğu gözlenmiştir. Arıtma tesisi atık sularındaki bileşiklerin cinsel gelişimi bozabileceği Purdom ve ark. (1994) tarafından ilk kez ortaya konulmuştur. Daha sonraki çalışmalar bu etkinin başlıca insan kaynaklı doğal estrogenler (estron, 17β -estradiol) ile oral kontraseptiflerde bulunan sentetik estrogen 17α -etinilestradiole bağlı olduğunu göstermiştir (Jobling ve ark., 2006). Bu araştırmalar farmasötik ve hormon kökenli kirleticilerin sucul ekosistemler üzerindeki zararlı etkilerine dikkat çeken en önemli ve etkili vaka çalışmalarından kabul edilmektedir.

1990'ların başından itibaren Hindistan, Pakistan ve Nepal'de yaşayan *Gyps bengalensis*, *Gyps indicus* ve *Gyps tenuirostris* akbaba popülasyonları %97'den fazla oranda azalarak neredeyse yok olma noktasına gelmiştir (Prakash, 1999; Pain ve ark., 2003). Bu azalmanın temel nedeninin sığırlarda ağrı ve inflamasyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) olan diklofenak olduğu tespit edilmiştir. Akbabalar diklofenak uygulanmış ve kısa süre önce ölmüş sığırların leşleriyle beslendiklerinde ilaca maruz kalmışlardır. Bu türlerde diklofenakı etkili bir şekilde metabolize edecek detoksifikasyon mekanizmalarının bulunmaması akut ürik asit birikimine ve viseral gut ile karakterize şiddetli böbrek

yetmezliğine yol açmış, sonuçta kuşların birkaç gün içerisinde ölmesine neden olmuştur (Oaks ve ark., 2004). Akbabaların yok olması ile leşlerin ortadan kaldırılması aksamış bunun sonucunda başıboş köpek popülasyonlarında belirgin bir artış meydana gelmiştir. İnsanlarda kuduz vakalarının artmasının köpeklerin sayısındaki bu yükselme ile ilişkili olduğu öngörülmüştür (Markandya ve ark., 2008).

Bu dramatik örneklerden sonra çok sayıda çalışmada çevrenin üç temel bileşeni olan sucul ortamların, karasal ekosistemlerin ve atmosferin farmasötik maddelerle kirlendiği ortaya konulmuştur. Pek çok ülkede su ve toprakta antibiyotikler, analjezikler, hormonlar, trankilizanlar, antiinflamatuvar ilaçlar, kemoterapötik ajanlar, antiepileptikler ve antihiperlipidemik ilaçlar saptanmıştır.

Halling-Sørensen ve ark. (1998) farmasötik maddelerin çevredeki bulunuşunu ve etkilerini ele alan kapsamlı bir derleme yayımlayarak bu alanın temel referanslarından birini oluşturmuştur. Daughton ve Ternes (1999) ise farmasötikler yanında kişisel bakım ürünlerinin de çevresel kirliliğe neden olduklarını bildirmişlerdir. Daha sonra çevresel farmakoloji, ekofarmakovijilans ve

ekofarmakoloji terimleri literatürde kullanılmaya başlanmıştır. Ekofarmakoloji en genel tanımıyla terapötik amaçlarla kullanılan veya biyolojik aktiviteye sahip farmasötik maddelerin çevreye ulaşması sonucunda ortaya çıkan çevresel ve ekolojik etkileri inceleyen bilim dalıdır. Bu disiplin farmakoloji, çevre bilimleri, ekoloji, toksikoloji, analitik kimya ve halk sağlığı gibi birçok alanın kesişim noktasında yer almaktadır (Kümmerer & Velo, 2006).

1.3. Ekofarmakolojinin Çalışma Alanları

Ekofarmakoloji çevre kirliliğinin değerlendirilmesi yanında ilaçların tasarımı, üretimi, kullanımı ve imhasına kadar uzanan tüm döngünün çevre açısından sürdürülebilir bir şekilde yönetilmesini de hedeflemektedir. Bu nedenle ekofarmakoloji günümüzde giderek önem kazanan Tek Sağlık (One Health) ve Gezegen Sağlığı (Planetary Health) yaklaşımlarının önemli bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Cristini ve ark., 2025).

Ekofarmakolojinin katkı sağladığı temel çalışma alanları şunlardır: İlaçların çevreye giriş kaynaklarının belirlenmesi, çevresel ortamlardaki dağılım ve dönüşüm süreçlerinin incelenmesi, farmasötik kalıntıların izlenmesi

ve analizi, sucul ve karasal organizmalar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, antimikrobiyal direnç gelişimindeki rollerinin araştırılması, çevresel risk değerlendirmelerinin yapılması ve yeşil eczacılık ile sürdürülebilir çözüm stratejilerinin geliştirilmesidir (Sammartino ve ark., 2008; Kümmerer, 2026).

1.4. Yeni Ortaya Çıkan Kirleticiler

Yeni ortaya çıkan kirleticiler (emerging contaminants) çevrede varlığı uzun süredir bilinmesine rağmen yakın zamana kadar rutin olarak izlenmeyen ancak çevreye ve sağlığa zararlı etkileri olan doğal ya da sentetik kirleticiler olarak tanımlanır. Yeni ortaya çıkan kirleticiler arasında aktif farmasötik bileşenler, kişisel bakım ve hijyen ürünleri, hormonlar, uyuşturucu maddeler, mikroplastikler, bazı nanomalzemeler ve perflorlu bileşikler örnek verilebilir. Hava, su ve toprakta yaygın olarak bulunan bu kirleticiler kalıcılıkları, biyolojik birikimleri ve çok düşük konsantrasyonlarda bile toksik olmaları nedeniyle tehlikelidirler (Sujan Sai ve ark., 2026).

1.5. Çevrede Tespit Edilen Aktif Farmasötik Bileşenler

Aktif farmasötik bileşenler (AFB'ler) ya da etkin madde farmakolojik aktiviteye sahip, hastalıkların tanı, tedavi, iyileştirme ya da önlenmesinde doğrudan etki sağlayan veya vücudun yapı ve işlevlerini etkileyen madde ya da madde karışımı olarak tanımlanır (U.S. Food and Drug Administration, 2001). AFB'ler ve bunların metabolitleri ile dönüşüm ürünleri çeşitli yollarla çevreye ulaşarak hedef dışı organizmalar üzerinde istenmeyen etkiler oluşturabilmektedir. Triklosan, parabenler, UV filtreleri ve kozmetik koruyucular gibi kişisel bakım ürünleri de çevresel kaderleri ve ekotoksikolojik etkileri nedeniyle AFB'ler ile birlikte değerlendirilen önemli bir yeni ortaya çıkan kirletici grubunu oluşturmaktadır (Juliano & Magrini, 2017).

AFB'leri klasik kirleticilerden ayıran temel özellik biyolojik olarak aktif olacak şekilde tasarlanmış olmaları ve düşük konsantrasyonlarda bile belirli reseptör ve metabolik yollar üzerinde etki gösterebilmeleridir. Çevresel örneklerde genellikle nanogram-mikrogram/litre (ng/L-µg/L) düzeyinde bulunmalarına karşın çevreye

sürekli giriş yapmaları nedeniyle ortamda "psödo-kalıcı" bir varlık sergilerler (Patel ve ark., 2019).

Farmasötik kirleticiler farklı terapötik sınıflar, fizikokimyasal özellikler, çevresel davranışlar ve toksikolojik profiller gösteren heterojen bir gruptur. Yıllık üretimleri yüzlerce tonu aşan 4000'den fazla farklı aktif farmasötik bileşiğin olduğu bildirilmektedir (SanJuan-Reyes ve ark., 2017). Ayrıca 89 ülkede yüzey suları, yeraltı suları, arıtma tesisi deşarjları, içme suları, toprak ve sedimentte de toplam 992 adet AFB tespit edildiği bildirilmiştir (Graumnitz & Jungmann, 2021). Çevrede en sık saptanan ve literatürde en çok incelenen farmasötik gruplar Tablo 1.1'de ve kişisel bakım ürünleri Tablo 1.2'de verilmiştir.

Tablo 1.1. Çevresel kirliliğe neden olan ilaç grupları*

Ana İlaç Grubu	Üyeler	Üyeler
Antibiyotik	Sülfonamidler	Sülfadiazin, sülfadimetoksin, sülfaguanidin, sülfameter, sülfametazin, sülfametoksazol, sülfamerazin, sülfapiridin, sülfatiazol, sülfizoksazol
	Tetrasiklinler	Klortetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, oksitetrasiklin, tetrasiklin
	Florokinolonlar	Enrofloksasin, levofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin
	Makrolidler	Azitromisin, eritromisin, klaritromisin, tilmikosin, tilozin
	Beta-laktamlar	Penisilinler: Amoksisilin, ampisilin, flukloksasilin, kloksasilin, mezlosilin, oksasilin, penisilin G, penisilin V, piperasilin Sefalosporinler: Sefalekssin, sefazolin, seftazidim, sefuroksim, seftriakson
	Aminoglikozidler	Gentamisin, streptomisin, kanamisin, neomisin
	Linkozamidler	Linkomisin, klindamisin

	Diğer	Trimetoprim, kloramfenikol, vankomisin
Hormonlar		Estron, 17β-estradiol, estriol, 17α-etinilestradiol, levonorgestrel, prednizolon, prednizon, deksametazon, levotiroksin
NSAİİ		Asetilsalisilik asit, diklofenak, fenasetin, fenoprofen, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, mefenamik asit, naproksen, parasetamol
Antihiperlipidemik		Atorvastatin, bezafibrat, fenofibrat, fluvastatin, gemfibrozil, klofibrat asit, lovastatin, mevastatin, pravastatin, simvastatin
Antineoplastik	Alkilleyici Ajanlar	Siklofosamid, ifosamid, busulfan
	Antimetabolitler	5-Florourasil, gemesitabin, kapesitabin, metotreksat, sitarabin, tegafur
	Hormonal Ajanlar	Tamoksifen
	Platin Bileşikler	Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin
	Topoizomeraz İn.	Etoposid
	Antibiyotikler	Doksorubisin, bleomisin
	Bitkisel antineoplastikler	Paklitaksel, dosetaksel, irinotekan, vinkristin, vinorelbin
	Tirozin Kinaz İn.	Erlotinib, imatinib
Nöropsikiyatrik İlaç	Antidepresanlar	Amitriptilin, bupropion, sitalopram, duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, klomipramin, mirtazapin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon, venlafaksin
	Antipsikotikler	Amisülpirid, aripiprazol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, ketiapin, klopazin, klompromazin, klörprotiksen, olanzapin, paliperidon, pimoizid, pipamperon, risperidon, sülpirid, ziprasidon
	Anksiyolitikler	Diazepam, lorazepam
	Antikonvülzanlar	Gabapentin, karbamazepin, lamotrijin, levetirasetam, pregabalin, valproik asit
Antidiyabetik		Metformin, glibenklamid
Antiviral		Darunavir, efavirenz, emtrisitabin, lamivudin, nevirapin, pensiklovir, zidovudin, ritonavir, atazanavir, famsiklovir, didanozin, tenofovir, zalsitabin, stavudin, ribavirin
Psikoaktif Madde		Kafein, nikotin, kokain, amfetamin, metamfetamin, MDMA, eroin, ketamin
Opioid Türevleri		Morfin, kodein, tramadol, metadon, fentanil, alfentanil, remifentanil

* Patisaul, 2017; Chen ve ark., 2022; Kurwadkar ve ark., 2022; Munzhelele ve ark., 2024; Abdelmonem ve ark., 2025; Wada & Olawade, 2025; Amin & Rahman, 2026'dan derlenmiştir.

Tablo 1.2. Çevresel kirliliğe neden olan kişisel bakım ürünleri*

Ana grup	Alt Grup	Başlıca bileşikler
UV Filtreler	Organik filtreler	Avobenzon, homosalat, oktinoksat, oktisalat, oktokrilen, oksibenzon
(Güneş Koruyucular)	İnorganik/nano filtreler	Nano titanyum dioksit, nano çinko oksit
Koruyucular	Parabenler	Bütılparaben, etılparaben, izobütılparaben, metılparaben, propılparaben
	İzotiyazolinonlar	Metilizotiyazolinon, metilkloroizotiyazolinon
	Formaldehit salıcılar	Diazolidinil üre, DMDM hidantoin, formaldehit, imidazolidinil üre
Dezenfektan Bileşenler		Triklosan, triklokarban, benzalkonyum klorür
Sentetik Misk/Koku Bileşenleri	Polisiklik miskler	Fantolid, galaksolid, selestolid, tonalid
	Nitro miskler	Musk ksilen, musk keton
Yüzey Aktif Maddeler (Sürfaktanlar)		Sodyum lauril sülfat, sodyum laureth sülfat, alkilfenol etoksilatlar
Mikroplastikler		Polietilen mikroboncuklar, polipropilen, naylon, akrilat kopolimerleri
Plastikleştiriciler (Ftalatlar)		Dietil ftalat, dibütıl ftalat, di(2-etilheksil) ftalat
Silikonlar		Siklopentasiloksan, siklotetrasiloksan, dimetikon
Diğer Katkı ve Antioksidan Maddeler		Bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen, dietanolamin, polietilen glikoller
Ağır Metaller (Kozmetik Kalıntısı)		Kurşun, cıva, kadmiyum, arsenik (pigment ve ruj kalıntıları)
Diğer Kirlетici Bileşenler		Talk, asbest, toluen, 1,4-dioksan

* Bilal ve ark., 2020; Khalid & Abdollahi, 2021; Mukherjee ve ark., 2024; Mota ve ark., 2025'ten derlenmiştir.

1.6. Kaynaklar

- Abdelmonem, B. H., Kamal, L. T., Elbaz, R. M., Khalifa, M. R., & Abdelnaser, A. (2025). From contamination to detection: The growing threat of heavy metals. *Heliyon*, 11(1), e41713. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41713>
- Amin, M. F., & Rahman, M. S. (2026). Pharmaceutical compounds and their toxicity to marine organisms: Emerging contaminants and innovative strategies to reduce pharmaceutical pollution-A review and meta-analysis. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 305, 110519. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2026.110519>
- Banjoko, B. (2014). Environmental pharmacology - An overview. In *Pharmacology and therapeutics*. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/57473>
- Bilal, M., Mehmood, S., & Iqbal, H. M. N. (2020). The beast of beauty: Environmental and health concerns of toxic components in cosmetics. *Cosmetics*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7010013>
- Chen, Y., Yang, J., Yao, B., Zhi, D., Luo, L., & Zhou, Y. (2022). Endocrine disrupting chemicals in the environment: Environmental sources, biological effects, remediation techniques, and perspective. *Environmental Pollution*, 310, 119918. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119918>

- Cristini, I., Poluzzi, E., Soardo, F., Crisafulli, S., Polesello, S., Kirchmayer, U., Milani, M., Russo, F., Nicoletti, M., Scroccaro, G., Deambrosis, P., Tavakolian Haghighi, S., Grisotto, J., Moretti, U., Paolone, G., & Trifirò, G. (2025). A narrative review on the environmental impact of medicines: From water analysis and in vivo studies to prescribing appropriateness, based on European and Italian legal frameworks. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*, 5, Article 1681648. <https://doi.org/10.3389/fdsfr.2025.1681648>
- Daughton, C. G., & Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, 107(Suppl. 6), 907-938. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s6907>
- Graumnitz, S., & Jungmann, D. (2021). The database "Pharmaceuticals in the Environment" - Update for the period 2017-2020 (Texte 163/2021). German Environment Agency (Umweltbundesamt). GWT-TUD GmbH.
- Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H. C., & Jørgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment: A review. *Chemosphere*, 36(2), 357-393. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00354-8)

- Jobling, S., Williams, R., Johnson, A., Taylor, A., Gross-Sorokin, M., Nolan, M., Tyler, C. R., van Aerle, R., Santos, E., & Brighty, G. (2006). Predicted exposures to steroid estrogens in U.K. rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environmental Health Perspectives*, 114(Suppl. 1), 32-39. <https://doi.org/10.1289/ehp.8050>
- Juliano, C., & Magrini, G. A. (2017). Cosmetic ingredients as emerging pollutants of environmental and health concern: A mini-review. *Cosmetics*, 4(2), 11. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4020011>
- Khalid, M., & Abdollahi, M. (2021). Environmental distribution of personal care products and their effects on human health. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 20(1), 216-253. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2021.114891.15088>
- Kurwadkar, S., Dane, J., Kanel, S. R., Nadagouda, M. N., Cawdrey, R. W., Ambade, B., Struckhoff, G. C., & Wilkin, R. (2022). Per- and polyfluoroalkyl substances in water and wastewater: A critical review of their global occurrence and distribution. *Science of the Total Environment*, 809, 151003. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151003>

- Kümmerer, K. (2026). Embedding chemistry and pharmacy into sustainability. *Angewandte Chemie International Edition*.
<https://doi.org/10.1002/anie.3329101>
- Kümmerer, K., & Velo, G. (2006). Ecopharmacology: A new topic of importance in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 29(5), 371-373. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00001>
- Markandya, A., Taylor, T., Longo, A., Murty, M. N., Murty, S., & Dhavala, K. (2008). Counting the cost of vulture decline- An appraisal of the human health and other benefits of vultures in India. *Ecological Economics*, 67(2), 194-204.
<https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2008.04.020>
- Mota, S., Sousa, E., Cruz, M. T., & Almeida, I. M. (2025). Occurrence and ecotoxicity of cosmetic ingredients in aquatic ecosystems: A narrative review. *Emerging Contaminants*, 11(3), Article 100512.
<https://doi.org/10.1016/j.emcon.2025.100512>
- Mukherjee, S., Das, A., Chowdhury, A., Biswas, A., Roy, S., Majumdar, S., & Paul, S. (2024). Harmful effect of personal care products on ecosystem and the possible alternative approach. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 57, 103065.
<https://doi.org/10.1016/j.bcab.2024.103065>
- Munzhelele, E. P., Mudzielwana, R., Ayinde, W. B., & Gitari, W. M. (2024). Pharmaceutical contaminants in wastewater

- and receiving water bodies of South Africa: A review of sources, pathways, occurrence, effects, and geographical distribution. *Water*, 16(6), 796. <https://doi.org/10.3390/w16060796>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., Shivaprasad, H. L., Ahmed, S., Chaudhry, M. J. I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., & Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>
- Pain, D. J., Cunningham, A. A., Donald, P. F., Duckworth, J. W., Houston, D. C., Katzner, T., Parry-Jones, J., Poole, C., Prakash, V., Round, P., & Timmins, R. (2003). Causes and effects of temporospatial declines of Gyps vultures in Asia. *Conservation Biology*, 17(3), 661-671. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1739.2003.01740.x>
- Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman, C. U., Jr., & Mohan, D. (2019). Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods. *Chemical Reviews*, 119(6), 3510-3673. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>
- Patisaul, H. B. (2017). Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: Impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(2), 130-144. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000677>

- Prakash, V. (1999). Status of vultures in Keoladeo National Park, Bharatpur, Rajasthan, with special reference to population crash in Gyps species. *Journal of the Bombay Natural History Society*, 96(3), 365-378.
- Purdom, C. E., Hardiman, P. A., Bye, V. J., Eno, N. C., Tyler, C. R., & Sumpter, J. P. (1994). Estrogenic effects of effluents from sewage treatment works. *Chemistry and Ecology*, 8(4), 275-285. <https://doi.org/10.1080/02757549408038554>
- Rahman, S. Z., Khan, R. A., Gupta, V., & Uddin, M. (2007). Pharmacoenvironmentology - a component of pharmacovigilance. *Environmental Health*, 6, 20. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-6-20>
- Sammartino, M. P., Bellanti, F., Castrucci, M., Ruiiu, D., Visco, G., & Zoccarato, T. (2008). Ecopharmacology: Deliberated or casual dispersion of pharmaceutical principles, phytosanitary, personal health care and veterinary products in environment needs a multivariate analysis or expert systems for the control, the measure and the remediation. *Microchemical Journal*, 88(2), 201-209. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2007.11.021>
- SanJuan-Reyes, N., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Dublán-García, O., & Hernández-Navarro, M. D. (2017). Occurrence of pharmaceuticals in the environment. In L. Gómez-Oliván (Ed.), *Ecopharmacovigilance (The Handbook of*

Environmental Chemistry, Vol. 66). Springer.
https://doi.org/10.1007/698_2017_142

Sujan Sai, P., Hemanth Kumar, K., Nidhi Sri, A., Katakojwala, R., Shanthi Sravan, J., & Hemalatha, M. (2026). Emerging contaminants in wastewater: Mitigation approaches for environmental management and future sustainability. *Water*, 18(7), Article 860.
<https://doi.org/10.3390/w18070860>

U.S. Food and Drug Administration. (2001). Q7A good manufacturing practice guidance for active pharmaceutical ingredients. U.S. Department of Health and Human Services. *FDA Q7A guidance*

Velo, G., & Moretti, U. (2010). Ecopharmacovigilance for better health. *Drug Safety*, 33(11), 963-968.
<https://doi.org/10.2165/11539380-000000000-00000>

Wada, O. Z., & Olawade, D. B. (2025). Recent occurrence of pharmaceuticals in freshwater, emerging treatment technologies, and future considerations: A review. *Chemosphere*, 374, 144153.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2025.144153>

Bölüm 2

İlaçların Çevreye Giriş Yolları

İlaçların çevreye girişinde birbiriyle etkileşim halinde olan çok sayıda kaynak sorumludur. Bu giriş yolları temel olarak iki ana grupta değerlendirilebilir; noktasal kaynaklı girişler ve yayılı kaynaklı girişler. Noktasal kaynaklı girişler kanalizasyon, arıtma tesisleri, hastaneler, eczaneler ve ilaç üretim tesisleri gibi belirli ve tanımlanabilir noktalardan gerçekleşen girişleri kapsamaktadır. Yayılı kaynaklı girişler ise tarımsal uygulamalar, hayvancılık faaliyetleri ve kanalizasyon sızıntıları gibi geniş alanlara yayılmış, izlenmesi ve kontrolü daha güç olan kaynaklardan gerçekleşen ilaç girişlerini ifade etmektedir (Samal ve ark., 2022).

2.1. İnsan Kaynaklı Girişler

2.1.1. İdrar ve Dışkı Yoluyla Atılım

Farmasötik kirleticilerin çevreye girişinde en yaygın ve en sürekli kaynak insandır. Reçeteli veya reçetesiz olarak günlük yaşamda geniş çapta tüketilen ilaçlar kaçınılmaz olarak çevreye ulaşmaktadır. İlaçlar vücuda alındıktan

sonra farmakokinetik süreçler olan emilim, dağılım, metabolizma ve atılım aşamalarından geçer. İlaç metabolizması büyük oranda karaciğerde sitokrom P450 enzimleri yardımıyla gerçekleşir. Ana ilaç ve metabolitleri de böbrekler aracılığıyla idrar ve barsaklar aracılığıyla dışkı yoluyla atılır (Kayaalp, 2018). Özellikle metabolizma ve atılım basamakları farmasötiklerin çevreye hangi kimyasal formlarda ulaşacağını belirleyen temel faktörlerdir.

Bir ilaç organizmaya alındıktan sonra farklı oranlarda metabolize edilir. Bazı ilaçlar ise organizmada önemli ölçüde metabolize edilmeden değişmeden atılır. Bu ilaçlar idrar veya dışkı ile kanalizasyon sistemine girdikten sonra atık su arıtma tesislerine taşınır. Arıtma sürecinde tamamen giderilemeyen bileşikler ise arıtılmış atık suyla yüzey sularına ulaşabilir. Değişmeden atılan ilaçlar çevresel açıdan önemlidir çünkü başlangıçtaki farmakolojik özelliklerini koruyabilirler. Bu bileşikler sucul organizmalar tarafından alınabilir ve uzun süreli maruziyete neden olabilir.

2.1.2. İlaçların Uygunsuz Şekilde Çevreye Atılması

Evlerde kullanılmayan veya son kullanma tarihi geçmiş ilaçlar AFB'lerin çevreye doğrudan ulaşmasında

önemli bir kaynaktır. Bu ilaçların evsel atıklara veya kanalizasyona atılmak yerine kontrollü olarak toplanması ve atık yönetimi sistemlerine yönlendirilmesi gerekmektedir. Kullanılmayan veya son kullanma tarihi geçmiş ilaçların lavabo veya tuvalete atılması ilaçların doğrudan atık su sistemlerine girişine neden olur. Şurup, süspansiyon, ampul veya dezenfektan gibi sıvı formundaki ilaçlar doğrudan evlerdeki lavabolara ve tuvaletlere dökülebilmektedir. Bu durumda ana ilaç yüksek konsantrasyonda ve değişmeden doğrudan şehir kanalizasyon şebekesine giriş yapmaktadır. Atık su arıtma tesislerinde ise tüm AFB'ler tamamen giderilememektedir. Bu nedenle bazı AFB'ler arıtma süreçlerinden kısmen veya büyük ölçüde geçerek arıtılmış atık suyla yüzey sularına ulaşabilir. Bazı bileşikler ise arıtma çamuruna adsorbe olabilir ve çamur yoluyla toprak ekosistemine taşınabilir. Tabletler, kapsüller ve drajeler çoğunlukla evsel çöplerle beraber atılır ve şehir çöplüklerine taşınır. Yağmurlar bu çöp kütlelerinin üzerine süzülükçe katı ilaçları çözer. Sonuçta çöp sızıntı suyu adı verilen aşırı derecede toksik ve yeraltı sularını tehdit eden sıvı bir kirletici karışımı oluşur (Masoner ve ark., 2014).

Son kullanma tarihi geçmiş veya artık ihtiyaç duyulmayan ilaçlar sağlık hizmetlerinden kaynaklanan

farmasötik atıklar gibi değerlendirilmeli ve bu atıkların güvenli biçimde ayrıştırılması, depolanması, taşınması ve imha edilmesi için halkın bilgilendirilmesi gerekmektedir.

2.2. Hastane ve Sağlık Kuruluşu Kaynaklı Girişler

Hastaneler ve diğer sağlık kuruluşları farmasötik kirleticilerin çevreye girişinde önemli noktasal kaynaklar arasında yer almaktadır. Bu kuruluşlardan çevreye ulaşan AFB'ler ve metabolitleri kullanım yoğunluğu ve farklı farmasötiklerin bir arada bulunması nedeniyle önemli çevresel kirleticilerdir. Hastanelerde kullanılan ilaçların bir bölümü hastalar tarafından metabolize edilmeden veya kısmen metabolize edilerek idrar ve dışkı yoluyla atılır. Bunun yanı sıra ilaçların hazırlanması sırasında oluşan kalıntılar, ampul ve flakonlarda kalan artıklar, infüzyon setlerinde bulunan ilaç çözeltileri, uygulama sırasında meydana gelen dökülmeler ve kullanılmayan ilaçların uygunsuz şekilde hastane lavabo veya tuvaletlerine boşaltılması da kanalizasyon sistemine AFB'lerin girişine neden olmaktadır.

Hastane atık sularında ilaç konsantrasyonları evsel atık suya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek düzeylerdedir. Ayrıca hastane atık suları çevresel açıdan

yüksek riskli ilaçlar olan antibiyotikler, kanser ilaçları, kontrast maddeler, ağrı kesiciler, anestezikler ve hormonları yoğun biçimde içermektedir (Kümmerer, 2001; Gönder ve ark., 2021). Onkoloji servislerinde kullanılan kemoterapi ilaçları çok düşük dozlarda bile sucul canlılarda mutajenik ve genotoksik etki gösterebilir. Yine hastane atık suları yüksek antibiyotik yükünün yanı sıra dirençli mikroorganizmaları ve direnç genlerini de barındırabilmektedir. Bu durum atık su arıtma tesislerinin dirençli bakteriler ve antibiyotik direnç genleri için üreme ve yayılma ortamı haline gelmesine yol açmaktadır (Gönder ve ark., 2021).

Hastane ve sağlık kuruluşu kaynaklı kirliliğin azaltılması için kullanılmayan ilaçların kanalizasyon ve çöpe atılmaması, yüksek riskli farmasötiklerin ayrı toplanması, antineoplastik ilaç atıklarının özel prosedürlerle yönetilmesi, ilaç hazırlama birimlerinde dökülme ve sızıntıların önlenmesi, hastane personelinin çevresel ilaç yönetimi konusunda eğitilmesi, hastane atık sularının düzenli olarak izlenmesi, antibiyotik kullanımının akılcı biçimde yürütülmesi, hastane kaynaklı atık sular için yerinde ön arıtma sistemlerinin kullanılması, ileri arıtma teknolojilerinin değerlendirilmesi, ana ilaçların yanı sıra metabolit ve dönüşüm ürünlerinin de izlenmesi

önem taşımaktadır (Khan ve ark., 2021; Bhandari ve ark., 2023).

2.3. Veteriner Hekimlik ve Hayvancılık Kaynaklı Girişler

Hayvancılık sektöründe ilaçlar hastalıkların tedavisi ve profilaksisi yanında büyümenin teşvik edilmesi amacıyla da sürü düzeyinde kullanılmaktadır. Bu çoklu uygulama ile büyük hacimlerde AFB geniş coğrafi alanlara yayılmaktadır. Veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlar hayvanların idrar ve dışkıları, gübrelerin tarım alanlarına uygulanması, mera hayvancılığı, hayvancılık işletmelerinden kaynaklanan atık sular ve su ürünleri yetiştiriciliği ile çevreye giriş yapmaktadır (Saeed ve ark., 2024).

Veteriner hekimlikte tetrasiklinler, sülfonamidler, florokinolonlar, makrolidler, beta-laktamlar ve diğer antibiyotik grupları gerek hastalıkların tedavisinde gerekse profilaktik olarak sık kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ve metabolitleri hayvan dışkıları ve gübreleme yoluyla toprağa karışmaktadır. Hayvanlarda antibiyotiklerin gelişigüzel kullanılması antibiyotik dirençli bakterilerin çoğalmasına ve antibiyotik direnç genlerinin çevresel

bakteri topluluklarına aktarılmasına neden olmaktadır. Yine hayvanlarda kullanılan bazı hormon ve hormon benzeri bileşikler çevreye ulaştıklarında özellikle sucül organizmaların endokrin sistemleri üzerinde etkili olabilir. Bu ilaçların besin zinciriyle taşındıkları göz önüne alındığında hedef dışı organizmalarda üreme davranışlarını, gamet gelişimini, embriyonik gelişimi ve cinsiyet farklılaşmasını etkileyebilmektedir (Langston, 2020). Hayvanlarda kullanılan diğer ilaçlar da (NSAİİ, kortikosteroid, sedatif, anestezi, antiparaziter ilaçlar vb.) çevre için risk oluşturmaktadır (Delgado ve ark., 2023).

Hayvan gübresinin tarım alanlarında kullanılması besin maddelerinin geri kazanılması ve döngüsel tarım açısından önemli bir uygulamadır. Ancak gübre hayvanlardan atılan AFB'leri de içerebilir. Tarım arazilerine dökülen AFB kalıntılı gübreler toprağın üst yüzeyinde birikir. Yağmur veya tarımsal sulama ile ilaç molekülleri toprak yüzeyinden yıkanarak yüzey akışı ile çevredeki nehirlerle, göllere ve derelere taşınır. Bazı ilaç grupları (örneğin tetrasiklinler ve florokinolonlar) toprağa, özellikle kil ve organik madde içeriğine çok güçlü şekilde bağlanırlar. Bağlanma bu ilaçların suyla taşınmasını yavaşlatsa da toprakta uzun süre kalmalarına neden olur. Toprak mikroorganizmaları ve bitkileri bu yolla ilaca

maruz kalır ve karasal besin zinciri kirlenir (Fang ve ark., 2023). Suda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar ise (örneğin sülfonamidler) yağmur sularıyla birlikte toprağın derinliklerine doğru süzülür ve doğrudan yeraltı su yataklarına ulaşır. Bazı AFB'ler bitkilerin kökleri tarafından alınabilir ve bitki dokularında birikebilir. Bu nedenle hayvan gübresiyle uygulanan ilaçların yalnızca toprak ve su açısından değil, bitki-hayvan-insan besin zinciri açısından da değerlendirilmesi gerekir (Garduño-Jiménez & Carter, 2024).

Denizler, baraj gölleri ve nehirlerde kafeslerde yürütülen balık yetiştiriciliği gibi akuakültür faaliyetleri ilaçların doğrudan sucul ortama girişinin gözlendiği kendine özgü bir kaynak grubunu oluşturmaktadır. Akuakültürde antibiyotik ve antiparaziter ilaçlar doğrudan su ortamına uygulanmakta ya da yem yoluyla verilmekte ve ilaçlar doğrudan çevresel suya karışmaktadır. Ayrıca suda çözünürlüğü düşük olan AFB'ler kafes altlarındaki organik madde ile birlikte sediment tabakasında yüksek konsantrasyonlarda birikebilmekte ve tabanda yaşayan organizmalar için uzun süreli maruziyete neden olmaktadır. Antibiyotik direncinin gelişmesinde akuakültür faaliyetleri de risk taşımaktadır (Deepti ve ark., 2026).

2.4. Tarımsal Kaynaklı Girişler

Tarımsal uygulamalar farklı kaynaklardan gelen ilaç kalıntılarının toprak ekosistemine taşınmasına neden olan aracı kaynaklardır. Hayvansal gübreler, arıtma çamurları ve arıtılmış atık sular aracılığıyla tarım topraklarına ulaşan AFB'ler toprak partiküllerine adsorbe olabilir. Ayrıca mikrobiyal süreçlerle dönüştürülebilir, bitkiler tarafından alınabilir veya yüzey akışı ve sızma yoluyla su kaynaklarına taşınabilirler (Matos ve ark., 2026). Bu nedenle tarım toprakları AFB'leri sadece biriktiren değil ekosistemler arasında yeniden dağıtan dinamik bir ara ortam olarak görülmelidir.

Atık su arıtma tesislerinde bir yan ürün olarak ortaya çıkan arıtma çamuru organik madde ve besin elementleri bakımından zengindir. Bu nedenle arıtma çamuru tarımsal arazilerde toprak iyileştirici ya da gübre olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Arıtma çamurunda tıpkı hayvansal gübredeki gibi ana ilaç ve metabolitleri bulunabilir ve depolanabilir. Arıtma çamurunda antibiyotikler, antidepresanlar, β -blokerler, analjezikler, kanser ilaçları ve lipid düzenleyici ilaçlar tespit edilmiştir (Aydın ve ark., 2022). Çamurun tarım

arazisine serilmesiyle çamur bünyesindeki ilaç kalıntıları doğrudan toprağa karışmaktadır.

Ekonomik ve sürdürülebilir bir su kaynağı olarak tercih edilen arıtılmış atık su da arıtma tesisinin verimliliğine bağlı olarak değişen düzeylerde ilaç kalıntısı içerebilmektedir. Bu farmasötik kalıntılar su ile toprağa ve bitki dokusuna geçebilmektedir. Yine kirlenmiş yüzey veya yeraltı sularının sulama amacıyla kullanılması da ilaç kalıntılarının tarım arazilerine dolaylı biçimde aktarılmasına yol açmaktadır. Özellikle toprağa geçen antibiyotikler toprak mikrobiyal topluluklarında antibiyotik direnç genlerinin yayılımına katkıda bulunabilir (Christou ve ark., 2017).

2.5. İlaç Endüstrisi Kaynaklı Girişler

İlaç üretim tesislerinden yüksek biyolojik aktiviteye sahip AFB'ler yüksek konsantrasyonlarda çevreye salınabilmektedir. İlaç üretim tesislerinin yoğun olduğu bölgelerde deşarj noktasına yakın sularda ölçülen ilaç konsantrasyonlarının evsel atık su seviyelerinin çok üstüne çıkabildiği gösterilmiştir. Üretim sürecinde sadece AFB'ler değil ara ürünler, metabolit veya sentez yan ürünleri, yardımcı maddeler, çözücüler, katalizörler, üretim

kimyasalları ve tesis içi süreçlerde kullanılan maddeler de atık su, katı atık, hava emisyonu veya kazara dökülmeler yoluyla çevreye ulaşabilmektedir (Scott ve ark., 2018).

Gelişmiş düzenleyici çerçevelere sahip ülkelerde tesislerin çoğu deşarj öncesinde bir ön arıtma veya tam arıtma sistemi işletmektedir. Ancak bu sistemlerin etkinliği tesisten tesise, kullanılan teknolojiye ve denetimin sıklığına bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Yetersiz arıtma kapasitesine sahip tesislerde arıtılmış çıkış suyu önemli miktarda AFB kalıntısı taşıyabilmekte ve bu su doğrudan yüzey sularına veya kentsel kanalizasyon sistemine deşarj edilebilmektedir (Hernández-Tenorio, 2023).

Özellikle antibiyotik üretim tesisleri farmasötik üretim kaynaklı çevresel risk açısından özel önem taşır. Üretim tesislerinden yüksek konsantrasyonda antibiyotiğin çevreye ulaşması antibiyotik dirençli bakterilerin seçilimine ve direnç genlerinin yayılımına neden olmaktadır.

Ekolojik riskin yüksek olması nedeni ile ilaç endüstrisinin çevresel yönetimi yalnızca atıkların imha edilmesine değil temiz üretim, kaynakta azaltma, proses bazlı arıtma, düzenli çevresel izleme ve üretici

sorumluluğuna dayalı bütüncül bir yaklaşıma dayanmalıdır (Egaña ve ark., 2026).

2.6. Atık Su Arıtma Tesisleri Yoluyla Girişler

Atık su arıtma tesisleri ilaç kalıntılarının bir kısmını gidererek çevresel yükü azaltırlar. Ancak tamamen giderilemeyen ilaç kalıntılarının arıtılmış su veya arıtma çamuru yoluyla çevreye ulaşmasına da neden olabilirler. Bunun en önemli nedeni konvansiyonel atık su arıtma tesislerinin AFB'lerin giderimi için yetersiz kalmasıdır. AFB'ler polarite, çözünürlük, moleküler ağırlık ve kararlılık açısından son derece geniş bir yelpazede özellik göstermektedir. Bu heterojenlik tek bir arıtma prosesinin tüm bileşik gruplarına karşı aynı etkinlikte olmasını imkansız kılmaktadır (Tapera ve ark., 2026). Arıtma tesislerinde parasetamol, amoksisilin, ampisilin ve famotidinin yüksek oranda (>%90 verimlilik) giderildiği, ketoprofen, losartan, oseltamivir, karbamazepin ve diklofenakın giderim verimliliğinin düşük (<%50) olduğu bildirilmiştir (Matsuo ve ark., 2011). Hatta karbamazepinin arıtma tesislerinde parçalanmadığı bildirilmiştir (Clara ve ark., 2004).

Tesislerde parçalanamayan AFB'ler arıtılmış su ile birlikte alıcı ortamlara deşarj edilir. Şehirden kanalizasyona yayılan seyreltik ilaçlar arıtma tesisinde birleşir. Tesis bunları arıtamadığı için çıkış borusundan nehre veya denize tonlarca ilaçlı su dökülür. Böylece seyreltik kirlilik devasa bir noktasal kaynak haline gelir. Deşarjın yapıldığı nehir ve göllerde yaşayan balıklar, sucul bitkiler ve mikroorganizmalar bu ilaç kokteyline maruz kalırlar. Bunun sonucunda doğada kalıcı olmayan ilaçlar bile nehir yataklarında sürekli bulunur hale gelir (psödo-kalıcılık) (Patel ve ark., 2019).

Yağda çözünürlüğü yüksek AFB'ler su fazında kalmak yerine arıtma havuzlarındaki organik çamura adsorbe olurlar. Tesislerin dibinde biriken bu atık çamurlar susuzlaştırılıp stabilize edildikten sonra gübre veya toprak düzenleyici olarak değerlendirilir. İlaçla yüklü çamurların tarlalara serilmesiyle birlikte farmasötik kirleticiler bu kez doğrudan toprak ekosistemine, yeraltı sularına ve tarım bitkilerine sızmaktadır (Gottschall ve ark., 2012).

İlaç kalıntılarının arıtma tesislerinden çevreye geçişini önlemek için geleneksel biyolojik arıtma yöntemlerine ek olarak ileri oksidasyon prosesleri (ozonlama ve UV/H₂O₂ gibi), aktif karbon adsorpsiyonu ve

membran filtrasyonu (nanofiltrasyon, ters osmoz) gibi ileri arıtma teknolojileri kullanılmalıdır (Roslan ve ark., 2024). Ayrıca hastane ve eczane atıklarının evsel kanalizasyon sistemine karışmadan önce toplanıp ön arıtmadan geçirilmesi, kullanılmayan ilaçların lavaboya veya tuvalete dökülmek yerine toplama noktalarına geri verilmesi teşvik edilmelidir. Düzenli olarak arıtma çıkış sularında ilaç kalıntı seviyelerinin ölçülmesi, ilaç endüstrisinin biyolojik olarak daha kolay parçalanabilen (biyobozunur) formülasyonlar geliştirmesi ve toplumda ilaç israfı ile hatalı imha alışkanlıklarının azaltılması diğer önlemlerdir (Kümmerer, 2009).

2.7. Kaynaklar

- Aydin, S., Ulvi, A., Bedük, F., & Aydin, M. E. (2022). Pharmaceutical residues in digested sewage sludge: Occurrence, seasonal variation and risk assessment for soil. *Science of the Total Environment*, 817, 152864. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152864>
- Bhandari, G., Chaudhary, P., Gangola, S., Gupta, S. K., Gupta, A., Rafatullah, M., & Chen, S. (2023). A review on hospital wastewater treatment technologies: Current management practices and future prospects. *Journal of Water Process Engineering*, 56, 104516. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2023.104516>
- Christou, A., Agüera, A., Bayona, J. M., Cytryn, E., Fotopoulos, V., Lambropoulou, D., Manaia, C. M., & Fatta-Kassinos, D. (2017). The potential implications of reclaimed wastewater reuse for irrigation on the agricultural environment: The knowns and unknowns of the fate of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria and resistance genes-A review. *Water Research*, 123, 448-467. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.07.004>
- Clara, M., Strenn, B., & Kreuzinger, N. (2004). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during

- groundwater infiltration. *Water Research*, 38(4), 947-954.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.10.058>
- Deepti, M., Yadav, N. K., Keer, N. R., Mahavadiya, D., Kumar, P., Madhulika, & Meena, D. K. (2026). Addressing the escalating threat of antimicrobial resistance (AMR) in fisheries and aquaculture. *Aquaculture International*, 34(5), 146. <https://doi.org/10.1007/s10499-026-02548-5>
- Delgado, N., Orozco, J., Zambrano, S., Casas-Zapata, J. C., & Marino, D. (2023). Veterinary pharmaceutical as emerging contaminants in wastewater and surface water: An overview. *Journal of Hazardous Materials*, 460, 132431. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132431>
- Egaña, I., Akhrimenko, V., Ayerbe, M., Abasolo, E., Lertxundi, U., & Orive, G. (2026). Promoting sustainable pharmacy for tackling environmental pharmaceutical pollution. *Drug Discovery Today*, 31(1), 104559. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104559>
- Fang, L., Chen, C., Li, S., Ye, P., Shi, Y., Sharma, G., Sarkar, B., Shaheen, S. M., Lee, S. S., Xiao, R., & Chen, X. (2023). A comprehensive and global evaluation of residual antibiotics in agricultural soils: Accumulation, potential ecological risks, and attenuation strategies. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 262, 115175. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115175>

- Garduño-Jiménez, A.-L., & Carter, L. J. (2024). Insights into mode of action mediated responses following pharmaceutical uptake and accumulation in plants. *Frontiers in Agronomy*, 5, 1293555. <https://doi.org/10.3389/fagro.2023.1293555>
- Gottschall, N., Topp, E., Metcalfe, C., Edwards, M., Payne, M., Kleywegt, S., Russell, P., & Lapen, D. R. (2012). Pharmaceutical and personal care products in groundwater, subsurface drainage, soil, and wheat grain, following a high single application of municipal biosolids to a field. *Chemosphere*, 87(2), 194-203. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.018>
- Gönder, Z. B., Kara, E. M., Celik, B. O., Vergili, I., Kaya, Y., Altinkum, S. M., Bagdatli, Y., & Yilmaz, G. (2021). Detailed characterization, antibiotic resistance and seasonal variation of hospital wastewater. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(13), 16380-16393. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12221-w>
- Hernández-Tenorio, R.(2023). Pharmaceutical active compounds at drugs manufacturing wastewater: A review. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 20, 100870. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2023.100870>
- Kayaalp, S. O. (2018). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (13. bs.). Pelikan Yayıncılık.
- Khan, M. T., Shah, I. A., Ihsanullah, Naushad, M., Ali, S., Shah, S. H. A., & Mohammad, A. W. (2021). Hospital

wastewater as a source of environmental contamination: An overview of management practices, environmental risks, and treatment processes. *Journal of Water Process Engineering*, 41, 101990. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.101990>

Kümmerer, K. (2001). Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources-A review. *Chemosphere*, 45(6-7), 957-969. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(01\)00144-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(01)00144-8)

Kümmerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use-present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*, 90(8), 2354-2366. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2009.01.023>

Langston, W. J. (2020). Endocrine disruption and altered sexual development in aquatic organisms: An invertebrate perspective. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 100(4), 495-515. <https://doi.org/10.1017/S0025315420000533>

Masoner, J. R., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Cozzarelli, I. M., Gray, J. L., & Schwab, E. A. (2014). Contaminants of emerging concern in fresh leachate from landfills in the conterminous United States. *Environmental Science:*

Processes & Impacts, 16(10), 2335-2354.
<https://doi.org/10.1039c/4em00124a>

Matos, C., Vinha, A. F., Moutinho, C. G., Carvalho, M., & Sousa, C. (2026). Pharmaceuticals in agricultural soils as emerging non-conventional agrochemicals: Environmental fate, plant uptake and food safety implications. *Agrochemicals*, 5(3), 32.
<https://doi.org/10.3390/agrochemicals5030032>

Matsuo, H., Sakamoto, H., Arizono, K., & Shinohara, R. (2011). Behavior of pharmaceuticals in waste water treatment plant in Japan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 87(1), 31-35. <https://doi.org/10.1007/s00128-011-0299-7>

Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman, C. U., Jr., & Mohan, D. (2019). Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: Chemistry, occurrence, effects, and removal methods. *Chemical Reviews*, 119(6), 3510-3673.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>

Roslan, N. N., Lau, H. L. H., Suhaimi, N. A. A., Shahri, N. N. M., Verinda, S. B., Nur, M., Lim, J.-W., & Usman, A. (2024). Recent advances in advanced oxidation processes for degrading pharmaceuticals in wastewater-A review. *Catalysts*, 14(3), 189.
<https://doi.org/10.3390/catal14030189>

- Saeed, H., Padmesh, S., Singh, A., Nandy, A., Singh, S. P., & Deshwal, R. K. (2024). Impact of veterinary pharmaceuticals on environment and their mitigation through microbial bioremediation. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1396116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1396116>
- Samal, K., Mahapatra, S., & Ali, M. H. (2022). Pharmaceutical wastewater as emerging contaminants (EC): Treatment technologies, impact on environment and human health. *Energy Nexus*, 6, 100076. <https://doi.org/10.1016/j.nexus.2022.100076>
- Scott, T.-M., Phillips, P. J., Kolpin, D. W., Finkelstein, K. M., Furlong, E. T., Foreman, W. T., & Gray, J. L. (2018). Pharmaceutical manufacturing facility discharges can substantially increase the pharmaceutical load to U.S. wastewaters. *Science of the Total Environment*, 636, 69-79. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.160>
- Tapera, M., Chokwe, R. C., Munonde, T. S., Mamba, G., & Madikizela, L. M. (2026). Pharmaceutical pollutants in wastewater treatment plants: A global review of occurrence, treatment efficiency, and implications for receiving water bodies. *Next Research*, 6, 101430. <https://doi.org/10.1016/j.nexres.2026.101430>

Bölüm 3

İlaçların Çevresel Kaderi

Çevresel kader (environmental fate) kavramı AFB'ler veya metabolitlerinin vücuttan atıldıktan veya doğrudan çevreye karıştıktan sonra hava, su, toprak ve sediment gibi ortamlarda geçirdiği tüm süreçleri ifade eder. Bu süreçte ilacın ekosistem içerisinde nasıl taşındığı, farklı fazlar arasında nasıl dağıldığı, güneş ışığı, su veya mikroorganizmalar etkisiyle nasıl parçalanıp yok olduğu ve zamanla nasıl birikim yaptığı önemli olaylardır (Kümmerer, 2009).

3.1.AFB'lerin Çevresel Kaderini Belirleyen Fizikokimyasal Özellikleri

Bir ilacın moleküler yapısı (molekül büyüklüğü, fonksiyonel grupları ve kimyasal reaktivitesi gibi) çevresel kaderinde önemli rol oynamaktadır. Bu özellikler molekülün kararlılığını, doğada ne kadar hızlı tepkimeye gireceğini ve mikroorganizmalar tarafından parçalanıp parçalanamayacağını doğrudan belirlemektedir (Fernandes ve ark., 2021).

İyonlaşma ve pKa ilaçların çevresel davranışını belirleyen diğer bir özelliktir. İlaçların çoğu zayıf asit veya zayıf baz karakterindedir. pKa değerleri ortamın pH'ına bağlı olarak molekülün iyonize ya da nötr formda bulunma oranını belirler. İyonize formlar genellikle suda daha çözünür ve daha az adsorbe olma eğilimindedirler. Nötr formlar ise yağda daha kolay çözünür ve canlı dokulara, toprağa ve sedimente tutunabilirler. Bu nedenle pH değişimleri ilaçların taşınımını, adsorpsiyonunu ve biyoyararlanımını önemli ölçüde etkilemektedir (Kümmerer, 2009).

Lipofiliklik, $\log K_{ow}$ ve $\log D$ AFB'lerin çevresel davranışını açıklamak için en yaygın kullanılan parametrelerdir. Oktanol/su dağılım katsayısı (K_{ow}) sık kullanılmaktadır. K_{ow} bir kimyasal maddenin oktanolde (yağda) çözünürlüğü (lipofiliklik) ile suda çözünürlüğü (hidrofiliklik) arasındaki dengeyi belirtir ve logaritmik olarak ifade edilir ($\log K_{ow}$). Yüksek $\log K_{ow}$ 'a sahip farmasötikler su fazı yerine organik madde, sediment, toprak organik karbonu ve canlılarda yağ dokusuna daha yüksek afinite gösterir. Aynı zamanda yüksek biyobirikim riskine de sahiptir. Bununla birlikte birçok farmasötik iyonlaşabilir özellikte olduğundan çevresel davranışı yalnızca $\log K_{ow}$ değeri ile açıklanamaz. Çevresel pH

farmasötiklerin iyonlaşma durumunu ve dolayısıyla lipofilikliğini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle iyonlaşabilir farmasötiklerin çevresel davranışının değerlendirilmesinde $\log D$ (dağılım katsayısı) parametresinin de dikkate alınması gerekmektedir. $\log D$ zayıf asit veya zayıf baz karakterindeki iyonlaşabilir kimyasalların belirli bir pH değerinde iyonlaşmış ve iyonlaşmamış formlarının toplamını dikkate alarak oktanol ve su fazları arasındaki dağılımını ifade eder (Kah & Brown, 2008).

İlaçların lipofilikliğinin yani yağda çözünürlüğünün yüksek olması hücre zarı ve kan-beyin engeli gibi biyolojik bariyerleri geçmesini kolaylaştırmaktadır. Lipofilikliğin artması yalnızca hedef dokulara geçişi kolaylaştırmakla kalmayıp hedef dışı flora ve fauna hücre zarlarından da daha kolay geçişe neden olmaktadır. Böylece AFB'lerin biyobirikim eğilimleri artarak besin zinciri boyunca taşınma olasılıkları da yükselmektedir (Liu ve ark., 2015).

Suda çözünürlük AFB'lerin çevrede taşınımını belirleyen diğer önemli bir özelliktir. Suda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar yağışlar ve akıntılarla yüzey ve yeraltı sularına çok hızlı yayılır. Biyobozunmaya daha açık olsalar da su ekosistemlerinde geniş alanlara taşınma riskleri

yüksektir. Düşük çözünürlüğe sahip bileşikler ise toprak ve sediment gibi katı fazlara daha fazla bağlanarak bu ortamlarda birikme eğilimi gösterebilir (Kümmerer, 2009).

Buhar basıncı AFB'lerin atmosferik taşınım potansiyelini belirleyen bir diğer önemli parametredir. Buhar basıncı bir maddenin sıvı veya katı fazdan gaz fazına geçme eğilimini ifade eder ve bileşiğin atmosferik taşınım potansiyelini belirler. Çoğu ilaç düşük buhar basıncına sahip olduğundan uçuculukları sınırlıdır, ancak genel anestezikler gibi uçucu bileşenler atmosfer yoluyla da yayılabilmektedir (Kümmerer, 2009).

Adsorpsiyon kapasitesi ilaçların çevresel kalıcılığını etkileyen önemli parametrelerden biridir. Adsorpsiyon ilaç moleküllerinin toprak, sediment, organik madde veya diğer katı yüzeylere bağlanmasıdır. Genellikle toprak-su dağılım katsayısı (K_d) ve bunun organik maddeye normalize edilmiş hali olan organik karbon-su dağılım katsayısı (K_{oc}) ile ifade edilir. Güçlü adsorpsiyon ilaçların mikrobiyal bozunmaya (aerobik ve anaerobik biyolojik parçalanma), hidrolize ve fotobozunma süreçlerine karşı daha dirençli hale gelmelerine neden olur (Semple ve ark., 2003). Farmasötiklerin lipofilikliklerinin, dağılım ve adsorpsiyon katsayılarının yüksek olması çevrede

kalıcılıklarının artmasına, biyolojik parçalanmalarının yavaşlamasına, arıtma tesislerinden tam olarak uzaklaştırılamamalarına, sediment ve toprakta birikmelerine, sucul ve karasal organizmalarda biyobirikim oluşturmalarına, besin zinciri boyunca taşınmalarına ve uzun dönemli ekotoksikolojik etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Kümmerer, 2009; Xu ve ark., 2021).

Biyobozunabilirlik bir ilacın mikroorganizmalar veya diğer biyolojik süreçler aracılığıyla parçalanabilme kapasitesini ifade eder. Biyolojik bozunmaya dirençli bileşikler çevrede daha uzun süre kalırlar (Kümmerer, 2009; Fernandes ve ark., 2021).

Kimyasal ve biyolojik stabilite bir ilacın çevresel koşullar altında yapısını koruma eğilimini ifade eder. Stabilitesi yüksek ilaçlar hidroliz, oksidasyon, fotoliz ve biyolojik bozunma gibi süreçlere daha dirençli olabilir. Bu durum bileşiğin çevrede daha uzun süre kalmasına ve sürekli maruziyete yol açabilir (Kümmerer, 2009).

İlaçların çevresel konsantrasyonu da kirleticilik oranı açısından oldukça önemlidir. Konsantrasyon ilacın su, toprak veya sediment ortamında ölçülen miktarıdır. Konsantrasyon ilacın çevreye giriş miktarına, kullanım

sıklığına, çevresel ortamdaki seyrelme oranına, taşınım, bozunma ve giderim süreçlerine bağlıdır. Konsantrasyon ne kadar yüksekse sucul veya karasal canlılar üzerindeki toksik ve kronik etki riski de yüksektir. Düşük konsantrasyonlarda sürekli veya uzun süreli maruziyet de toksisite açısından önemlidir.

Farmasötik kirliliğinde çevresel koşullar da etkili olmaktadır. Ortamın pH'ı iyonlaşma dengesini değiştirebilir. Ortamın sıcaklığı reaksiyon hızlarını ve mikrobiyal aktiviteyi etkileyebilir. Güneş ışığı fotolitik bozunmayı artırır. Organik madde içeriği ise adsorpsiyon ve biyoyararlanımı etkiler. Mikrobiyal aktivite ise biyobozunmanın hızını ve yönünü belirler. Bu nedenle aynı ilaç farklı çevresel ortamlarda farklı kalıcılık ve taşınım özellikleri gösterebilir (Fernandes ve ark., 2021).

3.2.İlaçların Çevresel Ortamlarda Taşınımı ve Dağılımı

3.2.1.İlaçların Sucul Ortamlarda Taşınımı ve Dağılımı

İlaçların yüzey ve yeraltı sularında taşınması suda çözünürlük, lipofiliklik, iyonlaşma özellikleri, pKa, adsorpsiyon kapasitesi ve kimyasal stabilitenin yanı sıra

suyun pH'sı, sıcaklığı, çözünmüş organik madde içeriği, askıda katı madde miktarı ve akış koşulları tarafından belirlenir (Kümmerer, 2009).

Yüzey sularında (nehir, göl, deniz) ilaçlar öncelikle su akıntısıyla (adveksiyon) ve türbülansla yayılarak (dispersiyon) taşınır. Suda yüksek çözünürlüğe sahip hidrofilik ilaçlar su fazında kalarak kilometrelerce uzağa sürüklenebilirken hidrofobik ilaçlar askıdaki katılara tutunarak sedimente çöker. Sedimente tutunan ilaçlar zamanla yeniden suya karışarak ikincil kirlilik kaynağı haline gelebilir. Öte yandan yüzey sularının en büyük avantajı güneş ışığına maruz kalması ve bol oksijen barındırmasıdır. Bu sayede fotoliz (ışıkla bozunma) ve biyobozunma ile uygun ilaçlar hızla parçalanabilir (Bavumiragira ve ark., 2022).

Yeraltı sularında ilaçların taşınması ise çoğunlukla yüzeyden toprağa infiltrasyon ve süzülme yoluyla gerçekleşir. Suda çözünürlüğü yüksek ve düşük adsorpsiyon eğilimine sahip ilaçlar toprak boyunca daha kolay hareket ederek yeraltı suyuna ulaşabilir. Buna karşılık toprağa güçlü şekilde bağlanan ilaçların taşınması yavaşlayabilir. Ancak adsorpsiyon genellikle tamamen kalıcı olmadığından çevresel koşullardaki değişiklikler

sonucunda desorpsiyon meydana gelebilir (Chefetz ve ark., 2008). Yüzey suları ile yeraltı suları birbirine bağlı olduğundan ilaçlar iki ortam arasında geçiş yapabilirler. Dolayısıyla bir ilacın çevredeki kaderini anlamak için su akışını, infiltrasyonu, adsorpsiyon-desorpsiyon süreçlerini ve yüzey-yeraltı suyu etkileşimini birlikte değerlendirmek gerekir.

3.2.2.İlaçların Toprak ve Sedimentte Taşınımı ve Dağılımı

AFB'ler ve metabolitleri arıtma çamurlarının gübre olarak kullanımı, hayvansal atıklar ve kirli sularla sulama gibi yollarla toprak ve sediment ortamına girer. Toprakta ilaçların taşınması temel olarak dikey süzülme ve yatay yüzey akışı veya erozyon yoluyla gerçekleşir. Çözünmüş halde bulunan ilaçlar yağış ve sulama sularıyla toprakta aşağı doğru hareket ederek yeraltı sularına ulaşabilirler. Partiküllere güçlü şekilde bağlanan ilaçlar ise erozyonla yüzeysel olarak taşınabilirler. Sedimentlerde biriken ilaçların çevreden yok olmaları çok zordur. Yüksek debi, sel, sedimentlerin yeniden süspansiyonu ve biyoturbasyon gibi süreçler sonucunda sedimentlerde biriken ilaçlar tekrar suya (desorpsiyon) geçebilir (Pérez-Lucas &

Navarro, 2024). Bu nedenle toprak ve sedimentte ilaçların dağılımını belirleyen temel süreçlerden biri de adsorpsiyon-desorpsiyon dengesidir.

3.2.3.İlaçların Atmosferde Taşınımı ve Dağılımı

Bazı uçucu ya da yarı uçucu bileşikler (inhalasyon anestezikleri, astım ilaçlarının aerosolleri gibi) buharlaşma yolu ile atık su arıtma tesislerinden, gübrelenen topraklardan, ilaç üretim tesislerinin emisyonlarından (kanser ilaçları gibi) veya tarımsal ilaçlama sırasında oluşan aerosollerden atmosfere karışabilir. Uçucu olmayan ama partiküllere tutunabilen ilaçlar ise toz yoluyla taşınabilir. Atmosfere ulaşan bu maddeler rüzgar akımlarıyla çok hızlı dağılır. Havada kalan kirleticiler yağmur ve karla veya yerçekimiyle tekrar toprağa ve su kaynaklarına düşerek döngüsel bir ekolojik kirlilik yaratır (Amin & Rahman, 2026b).

3.3. İlaçların Çevresel Dönüşümü ve Bozunması

İlaçlar çevrede biyotik ve abiyotik bozunma süreçleriyle değişime uğrayabilir. Biyotik bozunma mikroorganizmalar ve diğer canlılar tarafından gerçekleştirilen biyolojik dönüşümleri ifade eder. Abiyotik

bozunma ise canlı organizmaların doğrudan katılımı olmaksızın hidroliz, fotoliz ve oksidasyon gibi fizikokimyasal süreçlerle gerçekleşir.

3.3.1. Biyotik Bozunma

Biyotik bozunma (biyobozunma) doğaya karışan AFB'lerin bakteri, mantar ve mikroalg gibi mikroorganizmalar tarafından enzimler kullanılarak parçalanması sürecidir. Mikroorganizmalar ilacı doğrudan karbon/enerji kaynağı olarak kullanarak metabolize edebilir ya da ko-metabolizma yoluyla ilacı başka bir birincil substratın parçalanması sırasında üretilen enzimlerle tesadüfen dönüştürebilir. Bu süreçlerde oksidasyon, indirgenme, hidroksilasyon, dealkilasyon ve dehalojenasyon gibi reaksiyonlarla ilaç molekülünün yapısı değişmektedir. Biyotik bozunmanın hızı mikrobiyal topluluğun yapısı, sıcaklık, pH, oksijen, redoks koşulları ve organik madde miktarı gibi faktörlere bağlıdır. Aerobik koşullarda oksijen kullanan mikroorganizmalar etkinen anaerobik koşullarda nitrat, sülfat veya diğer elektron alıcılarını kullanan mikroorganizmalar bozunmaya katkıda bulunabilir. Bozunma sonucunda ilaçlar daha küçük dönüşüm ürünlerine ayrılabilir ve uygun koşullarda

mineralizasyon (tam bozunma) ile CO₂, H₂O ve inorganik bileşiklere kadar parçalanabilir. Mikrobiyal bozunma genellikle tam mineralizasyona ulaşmayıp ana bileşiği yapısal olarak farklı metabolitlere dönüştürmektedir. Bu metabolitler bazen daha az toksik, bazen daha toksik/kalıcı olabilir ve bazı durumlarda (özellikle konjuge metabolitlerin dekonjugasyonu yoluyla) tekrar ana bileşiğe dönüşebilir (Kümmerer, 2009; Baena-Nogueras ve ark., 2017).

3.3.2. Abiyotik Bozunma

Abiyotik bozunma canlı organizma katılımı olmadan gerçekleşen kimyasal/fiziksel parçalanma süreçlerini kapsar ve üç ana mekanizma ile oluşur: hidroliz, fotoliz ve oksidasyon.

Hidroliz su molekülünün ilaç yapısındaki duyarlı bağlarla reaksiyona girerek bu bağları kırması sürecidir. Oluşan ürünler ana bileşikten genellikle daha polar, suda daha çözünür ve daha az lipofiliktir. Hidroliz hızı ortamın pH'ına bağlıdır, sıcaklık artışı da hidrolizi hızlandırır (Bavumiragira ve ark., 2022).

Fotoliz güneşten gelen UV ve görünür ışığın ilacı parçalamasıdır. Örneğin florokinolonlar güneş ışığı altında

hızla fotodegrade olurlar. İlaç ışıkla doğrudan parçalanabileceği gibi sudaki organik maddelerin ışıkla etkileşip ürettiği reaktif radikallerin ilaca saldırmasıyla da parçalanabilir (dolaylı fotoliz) (Bavumiragira ve ark., 2022).

Oksidasyon, ilaç moleküllerinin oksijen, hidroksil radikalleri ve diğer reaktif oksijen türleriyle reaksiyona girerek kimyasal yapılarının dönüşmesi veya parçalanması sürecidir (Yan & Song, 2014).

3.3.3. Metabolitler ve Dönüşüm Ürünleri

AFB'ler hem canlı vücudunda hem de çevrede kimyasal değişimlere uğrayarak yeni bileşiklere dönüşür. Bu nedenle ekofarmakolojik değerlendirmelerde üç ayrı kavramı ayırt etmek gerekir; ana etkin madde, metabolitler ve dönüşüm ürünleri. Ana etkin madde ilacın değişmeden kalan asıl aktif molekülüdür. Birçok ilaç vücutta tam metabolize olmadan ve kısmen değişmeden idrar ve dışkıyla atılır, bu da ana maddenin çevreye doğrudan girişini sağlar.

Metabolitler ilaçların organizmaya alınmasından sonra başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda gerçekleşen enzimatik biyotransformasyon sonucu oluşan ürünlerdir. Bu dönüşüm genellikle bileşiklerin suda

çözünürlüğünü artırarak organizmadan daha kolay atılmalarını sağlar. Metabolitlerin bir kısmı farmakolojik olarak inaktif hale gelirken bazıları aktivitelerini koruyabilmektedir. Faz II'de oluşan bazı konjuge metabolitlerin atık su arıtma süreçlerinde yeniden parçalanarak (dekonjugasyon) ana aktif maddeye geri dönüşebilmesi de söz konusudur. Estrojenlerin glukuronid/sülfat konjugatlarının bakteriler tarafından yeniden aktif estrojene dönüştürülmesi bu olguya iyi bir örnektir (Ternes ve ark., 1999).

Dönüşüm ürünleri ise ilaç çevreye ulaştıktan sonra abiyotik (fotobozunma, hidroliz, oksidasyon) veya biyotik (mikrobiyal) süreçlerle oluşan yeni bileşiklerdir. Dönüşüm ürünleri her zaman daha zararsız değildir. Bazı dönüşüm ürünleri ana maddeden daha kalıcı ya da daha toksik olabilir. Dolayısıyla yalnızca ana maddenin parçalanmış olması çevresel riskin ortadan kalktığı anlamına gelmez (Celiz ve ark., 2009; Maculewicz ve ark., 2022). Lipid düzenleyici bir grup ilacın aktif metaboliti olan klofibril asit çevrede uzun süre kalabilen son derece dirençli bir bileşiktir ve birçok yüzey suyunda saptanmıştır (Buser ve ark., 1998).

Metabolizma sonucunda oluşan bileşiklerin çevresel davranışı ana AFB'in özelliklerinden farklı olabilir. Bazı metabolitler ana bileşikten daha az aktif hale gelirken bazıları benzer aktivite gösterebilir veya daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olabilir. Bu nedenle bir ilacın çevresel kaderinin değerlendirilmesinde vücutta oluşan başlıca metabolitlerin de dikkate alınması gerekir. Çevresel yükün ve ekotoksikolojik etkilerin tam olarak değerlendirilmesi için metabolitlerin de çevresel konsantrasyonunun izlenmesi önemlidir (Kümmerer, 2009).

İlaç metabolizmasında Faz I biyotransformasyon reaksiyonları molekül yapısına yeni fonksiyonel gruplar eklenmesini veya mevcut fonksiyonel grupların yapısal değişikliğe uğramasını sağlar. Faz I reaksiyonları esas olarak oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz tepkimelerinden oluşur ve bu reaksiyonların büyük bir kısmı başta sitokrom P450 enzim sistemi olmak üzere çeşitli metabolizma enzimleri tarafından katalize edilir (Kayaalp, 2018). Faz I metabolitleri çevresel açıdan iki temel nedenle önem taşımaktadır. Birincisi bu metabolitler idrar veya dışkı yoluyla doğrudan çevreye salınabilmektedir. İkincisi ana bileşikten farklı fizikokimyasal özelliklere sahip olmaları nedeniyle çevredeki hareketlilikleri, adsorpsiyon

davranışları, biyobozunurlukları ve sucul organizmalar tarafından alınım potansiyelleri de farklılık gösterebilmektedir. Nitekim Faz I metabolitleri bazı durumlarda ana bileşiğe benzer biyolojik aktivite sergileyebilmekte hatta çevrede ana bileşikten daha kalıcı hale gelebilmektedir (Celiz ve ark., 2009).

Faz II metabolizmasında ilaç veya metaboliti organizmada bulunan endojen bir molekül ile konjugasyon reaksiyonuna girer. Bu süreçte glukuronik asit, sülfat, glutatyon, asetil grubu veya bazı amino asitler gibi moleküller ilaç molekülüne bağlanabilir. En yaygın konjugasyon reaksiyonları arasında glukuronidasyon, sülfatlama, asetilasyon ve glutatyon konjugasyonu yer alır. Bu reaksiyonların temel sonucu çoğunlukla daha polar ve suda daha iyi çözünen metabolitlerin oluşmasıdır. Böylece bileşiklerin böbreklerden idrarla veya safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılması kolaylaşır (Kayaalp, 2018). İlaç metabolizmasının çevresel açıdan en dikkat çekici sonuçlarından biri bazı Faz II konjuge metabolitlerin çevresel ortamlarda dekonjugasyona uğrayarak serbest ana bileşiği veya daha önceki metabolik formu yeniden oluşturabilmesidir. Kanalizasyon sistemlerinde ve atık su arıtma tesislerinde bulunan mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimler bazı konjugatları parçalayarak serbest

ilaç molekülünün veya aktif metabolitin yeniden oluşmasına neden olabilir. Özellikle bu sistemlerde bulunan mikrobiyal topluluklar tarafından üretilen β -glukuronidaz ve sülfataz gibi enzimler bazı glukuronid ve sülfat konjugatlarının parçalanmasına katkıda bulunabilir (Azuma ve ark., 2017). Örneğin bazı estrogenlerin glukuronid ve sülfat konjugatları atık su ve arıtma sistemlerinde dekonjugasyona uğrayarak serbest estrogen formlarını yeniden oluşturabilir (Ternes ve ark., 1999).

Çevresel risk değerlendirmelerinde değişmeden atılan ana AFB yanında oluşan metabolitler, metabolitlerin aktif olup olmadıkları, ana AFB veya metabolitlerin atık su arıtma sürecinde giderilip giderilmedikleri, çevresel ortamda metabolitlerin yeniden dönüşüme uğrayıp uğramadığı birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle konjuge metabolitlerin analitik yöntemlerle izlenmemesi çevrede bulunan toplam farmasötik yükün eksik değerlendirilmesine yol açabilir (Azuma ve ark., 2017).

3.4. İlaçların Çevrede Kalıcılığı ve Biyobirikimi

AFB'lerin çevrede uzun süre bozulmadan kalması ve canlı dokularında birikmesi çevresel riski önemli

düzeyde artırmaktadır. Kalıcılık ve biyobirikim potansiyeli yüksek ilaçlar düşük konsantrasyonlarda bulunsalar bile zaman içinde kronik toksisiteye, besin zincirinde taşınmaya ve ekosistem fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir. Sürekli kullanım nedeniyle çevreye sürekli yeni ilaç girişleri de psödo-kalıcılık olarak tanımlanmaktadır.

AFB'lerin kalıcılığını etkileyen faktörler arasında kimyasal yapı (klor veya flor içeren bileşikler, aromatik halkalar ve kompleks moleküler yapılar parçalanmaya direnç gösterir), yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) (yarılanma ömrü uzun olan ilaçlar çevrede daha uzun süre kalır), ortam koşulları (pH, sıcaklık, UV ışığa maruziyet, oksijen varlığı), sorpsiyon davranışı (toprak ve sediment partiküllerine bağlanma eğilimi parçalanmayı yavaşlatır) yer almaktadır (Fernandes ve ark., 2021).

Biyobirikim bir kimyasalın organizma tarafından çevreden alınma hızının atılma ve metabolize edilme hızından daha yüksek olması sonucu o maddenin organizma dokularında zamanla birikmesidir. Örneğin fluoksetin gibi bazı antidepresanlar balık beyin ve karaciğerinde birikim gösterebilir (Brooks ve ark., 2005). Besin zincirinde üst basamaklara çıkıldıkça ilaç

konsantrasyonunun katlanarak artmasına da biyobüyütme (biyomagnifikasyon) denir. Planktonlardaki küçük miktardaki ilaç molekülleri onları yiyen küçük balıklarda, onlardan büyük balıklarda ve en nihayetinde bu balıklarla beslenen insan veya yırtıcı kuşlarda zehirli seviyelere ulaşır (Drouillard, 2008).

3.5. Kaynaklar

- Amin, M. F., & Rahman, M. S. (2026b). A critical review of pharmaceutical pollutants in soil and air: Ecotoxicological impacts on animal, plant and microbial communities, health hazards and waste management. *Environmental Pollution and Management*, 3, 70-87. <https://doi.org/10.1016/j.epm.2025.11.001>
- Azuma, T., Ishida, M., Hisamatsu, K., Yunoki, A., Otomo, K., Kunitou, M., Shimizu, M., Hosomaru, K., Mikata, S., & Mino, Y. (2017). A method for evaluating the pharmaceutical deconjugation potential in river water environments. *Chemosphere*, 180, 476-482. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.04.040>
- Baena-Nogueras, R. M., González-Mazo, E., & Lara-Martín, P. A. (2017). Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters: Photolysis vs biodegradation. *Science of the Total Environment*, 590-591, 643-654. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.015>
- Bavumiragira, J. P., Ge, J., & Yin, H. (2022). Fate and transport of pharmaceuticals in water systems: A processes review. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 10(6), 108777. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153635>
- Brooks, B. W., Chambliss, C. K., Stanley, J. K., Ramirez, A., Banks, K. E., Johnson, R. D., & Lewis, R. J. (2005). Determination of select antidepressants in fish from an effluent-

- dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 464-469. <https://doi.org/10.1897/04-081R.1>
- Buser, H.-R., Müller, M. D., & Theobald, N. (1998). Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environmental Science & Technology*, 32(1), 188-192. <https://doi.org/10.1021/es9705811>
- Celiz, M. D., Tso, J., & Aga, D. S. (2009). Pharmaceutical metabolites in the environment: Analytical challenges and ecological risks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2473-2484. <https://doi.org/10.1897/09-173.1>
- Chefetz, B., Mualem, T., & Ben-Ari, J. (2008). Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater. *Chemosphere*, 73(8), 1335-1343. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.06.070>
- Drouillard, K. G. (2008). Biomagnification. *Encyclopedia of Ecology*, pp.441-448. <https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00377-3>
- Fernandes, J. P., Almeida, C. M. R., Salgado, M. A., Carvalho, M. F., & Mucha, A. P. (2021). Pharmaceutical compounds in aquatic environments-Occurrence, fate and

- bioremediation prospective. *Toxics*, 9(10), 257.
<https://doi.org/10.3390/toxics9100257>
- Kah, M., & Brown, C. D. (2008). Log D: Lipophilicity for ionisable compounds. *Chemosphere*, 72(10), 1437-1446.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.04.074>
- Kayaalp, S. O. (2018). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (13. bs.). Pelikan Yayıncılık.
- Kümmerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use-Present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*, 90(8), 2354-2366.
<https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2009.01.023>
- Liu, J., Lu, G., Xie, Z., Zhang, Z., Li, S., & Yan, Z. (2015). Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Science of the Total Environment*, 511, 54-62.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.12.033>
- Maculewicz, J., Kowalska, D., Świacka, K., Toński, M., Stepnowski, P., Białk-Bielińska, A., & Dołzonek, J. (2022). Transformation products of pharmaceuticals in the environment: Their fate, (eco)toxicity and bioaccumulation potential. *Science of the Total Environment*, 802, 149916.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149916>

- Pérez-Lucas, G., & Navarro, S. (2024). How pharmaceutical residues occur, behave, and affect the soil environment. *Journal of Xenobiotics*, 14(4), 1343-1377. <https://doi.org/10.3390/jox14040076>
- Semple, K. T., Morriss, A. W. J., & Paton, G. I. (2003). Bioavailability of hydrophobic organic contaminants in soils: Fundamental concepts and techniques for analysis. *European Journal of Soil Science*, 54, 809-818. <https://doi.org/10.1046/j.1351-0754.2003.0564.x>
- Ternes, T. A., Kreckel, P., & Mueller, J. (1999). Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants-II. Aerobic batch experiments with activated sludge. *Science of the Total Environment*, 225(1-2), 91-99. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(98\)00335-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(98)00335-0)
- Xu, Y., Yu, X., Xu, B., Peng, D., & Guo, X. (2021). Sorption of pharmaceuticals and personal care products on soil and soil components: Influencing factors and mechanisms. *Science of the Total Environment*, 753, 141891. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141891>
- Yan, S., & Song, W. (2014). Photo-transformation of pharmaceutically active compounds in the aqueous environment: A review. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 16(4), 697-720. <https://doi.org/10.1039/C3EM00502J>

Bölüm 4

Çevredeki İlaçlar ve Kişisel Bakım Ürünleri

İlaçlar, kozmetik, hijyen ve kişisel bakım amacıyla kullanılan ürünler üretim, kullanım ve imha süreçleri boyunca çeşitli yollarla çevreye ulaşmaktadır. Bu bileşiklerin önemli bir bölümü biyolojik olarak tamamen parçalanmadığından veya konvansiyonel atık su arıtma tesislerinde etkin şekilde uzaklaştırılamadığından yüzey suları, yeraltı suları, sediment, toprak ve hatta içme suyu kaynaklarında tespit edilebilmektedir. Bu bileşikler sucul ve karasal organizmalarda toksisite, endokrin sistem bozuklukları, davranış değişiklikleri, oksidatif stres, üreme ve gelişim bozuklukları gibi çeşitli biyolojik etkilere neden olabilmektedir. Özellikle antibiyotikler çevrede antimikrobiyal direnç gelişimine yol açmaları nedeniyle en riskli AFB grubundadırlar.

4.1. Antibiyotikler

Antibiyotikler ekofarmakoloji alanında en fazla araştırılan farmasötik kirleticiler arasında yer almaktadır. Bunun temel nedeni hem insanda hem de hayvanlarda

yaygın kullanılmaları, büyük miktarlarda çevreye ulaşmaları ve çevresel ortamlarda antimikrobiyal direnç gelişimine neden olabilmeleridir.

Antibiyotiklerin çevreye ulaşmalarında en önemli kaynaklardan biri insan kullanımıdır. Oral, intravenöz veya topikal uygulanan antibiyotiklerin önemli bir kısmı metabolize edilmeden veya aktif metabolitleri halinde idrar ve dışkı ile vücuttan atılır. Bu bileşikler kanalizasyon sistemleri aracılığıyla atık su arıtma tesislerine ulaşır. Ancak birçok antibiyotik konvansiyonel arıtma süreçlerinde tamamen giderilemediğinden arıtılmış atık sularla alıcı su ortamlarına deşarj edilir. Veteriner hekimlik uygulamaları antibiyotiklerin çevreye taşınmasında ikinci büyük kaynağı oluşturur. Hayvanlarda tedavi, profilaksi ve büyüme destekleyici olarak kullanılan antibiyotikler gübre ve hayvansal atıklarla toprağa ulaşır. Tarım alanlarına uygulanan hayvan gübreleri yağış ve yüzey akışı ile nehirlerle, göllere ve yeraltı sularına taşınabilir. Diğer önemli kaynaklar arasında ilaç üretim tesislerinden kaynaklanan endüstriyel atık sular, hastane atıkları, balık yetiştiriciliği, evsel katı atık depolama alanlarından oluşan sızıntılar ve antibiyotik içeren ilaçların uygunsuz şekilde çöpe veya lavaboya atılması yer almaktadır (Thangrongthong ve ark., 2025).

Antibiyotikler ekosistemlerde birçok canlı grubunu etkileyebilmektedir. Bunların başında bakteriler gelmektedir. Antibiyotikler düşük çevresel konsantrasyonlarda bile bakteri topluluklarının kompozisyonunu değiştirebilir, biyofilm oluşumunu etkileyebilir, organik madde döngüsünü bozabilir ve nitrifikasyon-denitrifikasyon gibi biyokimyasal süreçleri yavaşlatabilirler (Cycon ve ark., 2019). Algler antibiyotiklere karşı en duyarlı organizma gruplarından biridir. Fotosentezin baskılanması, klorofil miktarında azalma, hücre bölünmesinin inhibisyonu, büyüme hızında yavaşlama ve reaktif oksijen türlerinin artışı en sık bildirilen etkiler arasındadır. Tetrasiklinler, makrolidler, sülfonamidler ve florokinolonlar alg büyümesini baskılayabilmektedir (Sharma ve ark., 2021). Antibiyotiklere maruz kalan balıklarda karaciğer toksisitesi, oksidatif stres, bağışıklık sisteminde baskılanma, endokrin sistem bozuklukları, üreme performansında azalma, embriyo gelişim anomalileri ve davranış değişiklikleri gözlenmiştir (Bojarski ve ark., 2020). Antibiyotikler su bitkileri ve omurgasız canlıları da olumsuz etkileyebilmektedir.

4.1.1. Antimikrobiyal Direnç

Ekofarmakoloji açısından antibiyotiklerin en önemli çevresel riski antimikrobiyal direnç gelişimidir. Antibiyotikler düşük konsantrasyonda bile çevrede bulunan bakteriler üzerinde sürekli bir seçim baskısı oluşturarak dirençli bakterilerin ve direnç genlerinin yayılmasına neden olur. Düşük dozlar bakterinin ilaca uyum sağlamasına ve direnç geliştirmesine yardımcı olur. Sub-inhibitör konsantrasyonlarda gentamisine bir günlük maruziyetin bile nehir mikrobiyal topluluklarında direnç genlerinin sınıf 1 integronlara entegrasyonunu ve seçimini teşvik ettiği bildirilmiştir (Sanchez-Cid ve ark., 2023).

Antibiyotik direnç genleri (ADG) bakterilere belirli antibiyotiklere karşı direnç kazandıran genetik elemanlardır. Bu genler kromozom üzerinde bulunabileceği gibi plazmid, transpozon ve integron gibi hareketli genetik elemanlar üzerinde de taşınabilir. Hareketli genetik elemanlar sayesinde direnç genleri farklı bakteri türleri arasında yatay gen transferi yoluyla hızla yayılabilmektedir. Çevresel çalışmalarda en sık araştırılan ADG'ler arasında beta-laktam direncini sağlayan *bla* genleri, tetrasiklin direncinden sorumlu *tet* genleri,

sülfonamid direncini sağlayan *sul* genleri, makrolid direncine aracılık eden *erm* genleri, florokinolon direnci ile ilişkili *qnr* genleri ve kolistin direncinden sorumlu *mcr* genleri yer almaktadır. Bu genlerin birçoğu plazmidler üzerinden taşındığından farklı bakterilere kolaylıkla aktarılabilir (Wu ve ark., 2025).

Bakteriler antibiyotiklere karşı farklı biyokimyasal mekanizmalar geliştirebilirler. Antibiyotiğin enzimatik olarak inaktive edilmesi (beta-laktamaz enzimleri beta-laktam antibiyotikleri hidrolize ederek etkisiz hale getirir), hedef bölgenin değiştirilmesi (ribozomal RNA'nın metilasyonu veya DNA jirazdaki mutasyonlar antibiyotiğin bağlanmasını engeller), efluks pompalarının aşırı ekspresyonu (hücre içine giren antibiyotikler aktif olarak hücre dışına taşınır ve hücre içi konsantrasyonları azalır), hücre geçirgenliğinin azalması (membran porinlerinin kaybı veya değişimi antibiyotiğin hücre içine girişini sınırlar), alternatif hedef ya da enzim kullanımı (bazı bakteriler antibiyotiğin hedef aldığı enzimin alternatif bir formunu sentezleyerek ilacın etkisinden kaçabilir) örnek olarak verilebilir. Bu mekanizmalar tek başına bulunabileceği gibi aynı bakteride birden fazla direnç mekanizması birlikte de görülebilir ve çoklu ilaç direnci gelişimine yol açabilir (Belay ve ark., 2024).

ADG'lerin çevrede yayılmasında en önemli mekanizma yatay gen transferidir. Bu süreç üç temel mekanizma ile gerçekleşir: konjugasyon (plazmidlerin bakteriler arasında doğrudan aktarılması), transformasyon (dirençli bakterilerin çevreye dökülen DNA parçalarının diğer bakteriler tarafından ortamdan alınması ve kendi genomuna entegre edilmesi), transdüksiyon (bakteriyofajlar aracılığıyla gen transferi) (Lerminiaux & Cameron, 2019). Atık su arıtma tesisleri yüksek bakteri yoğunluğu, antibiyotik kalıntıları ve hareketli genetik elemanların bir arada bulunması nedeniyle yatay gen transferi açısından potansiyel ortamlar olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte arıtma sürecinin direnç genlerinin konak aralığını daraltabildiğini gösteren bulgular da vardır (Hultman ve ark., 2018).

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisini zorlaştıran antibiyotik direnci, insan, hayvan ve çevre sağlığını bir bütün olarak tehdit etmektedir. Dirençli bakteriler ve ADG'ler çevresel mikrobiyal topluluklarla sınırlı kalmayıp su, toprak, gıda zinciri ve doğrudan temas yoluyla insanlara ve hayvanlara ulaşabilmektedir.

Ekofarmakovijilans kapsamında değerlendirildiğinde antibiyotiklerin çevresel etkilerinin

yaşam döngüleri boyunca izlenmesi, değerlendirilmesi ve azaltılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla akılcı antibiyotik kullanımı, gereksiz reçetelenmenin önlenmesi, kullanılmayan ilaçların güvenli şekilde toplanması, ileri atık su arıtma teknolojilerinin yaygınlaştırılması, çevresel izleme programlarının geliştirilmesi, antibiyotik direnç genlerinin düzenli izlenmesi, yeşil eczacılık doğrultusunda çevrede daha hızlı parçalanabilen antibiyotiklerin geliştirilmesi temel stratejiler arasında yer almaktadır (Daughton & Ruhoy, 2011).

4.1.2. Sülfonamidler

Sülfonamidler hem insan hem de hayvanlarda yaygın biçimde kullanılan eski antibiyotiklerdir. İnsanlarda özellikle sülfametoksazol ve trimetoprim kombinasyon halinde (kotrimoksazol) yaygın olarak reçete edilmektedir. Dolayısıyla sülfonamidler çevreye evsel ve hastane atık suları, hayvan çiftlikleri ve balık havuzlarındaki veteriner uygulamaları, gübre ve dışkı ile işlenen tarım toprakları ve akuakültür tesislerinden geçiş yapmaktadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sülfonamidlerin Çevresel Profili ve Riskleri

Çevredeki Sülfonamidler		Açıklama	Kaynak
Grup üyeleri	Sülfadiazin Sülfadoksin Sülfadimetoksin Sülfaguanidin Sülfaklorpiridazin Sülfametazin Sülfametizol Sülfametoksipiridazin Sülfametoksazol Sülfamerazin Sülfameter Sülfapiridin Sülfatiazol Sülfizoksazol	Yüzey suyu, yeraltı suyu, atık sular, arıtma tesisi, hayvansal atık ve akuakültür alanlarında tespit edilmişlerdir. Toprak ve sedimentte de bulunabilirler.	Baran ve ark., 2011 Huang ve ark., 2020 Duan ve ark., 2022
Tüketim	İnsan Hayvan	Kümes, büyükbaş ve balık çiftliklerinde yüksek kullanım	Baran ve ark., 2011 Simbo ve ark., 2025
Toprağa Tutunma	Çok düşük	Suda yüksek çözünürlük, toprak organik maddesine tutunmazlar.	Baran ve ark., 2011
Biyobozunurluk	Düşük	Hidrolyze yatkın değildirler. Biyobozunmaya dirençliler. Fotolize duyarlılar.	Baran ve ark., 2011
Arıtma Tesis Verimi	Düşük-Orta	Tam parçalanamazlar.	Baran ve ark., 2011
Doğada Geri Dönüşüm	Var	İnsanda oluşan metabolit (N4-asetil türevleri) bakteri enzimleri ile tekrar aktif antibiyotiğe dönüşebilir.	García-Galán ve ark., 2008
Çevresel kalıcılık	Orta-yüksek	Biyobozunmaya karşı direnç	Duan ve ark., 2022
En Çok Etkilenen Canlılar	Mikroalgler Siyanobakteriler Nitrifikasyon bakterileri	Folik asit sentezleyen birincil üreticilerde hücre bölünmesini durdurarak sucul besin ağını bozarlar.	Duan ve ark., 2022
Direnç Genleri	<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>sul3</i> , <i>sul4</i>	Çevresel antibiyotik kirliliği izleme çalışmalarında belirteç	Ahmad, 2026

Fizikokimyasal açıdan sülfonamidler genellikle düşük oktanol-su dağılım katsayısına ($\log K_{ow}$) sahiptir. Bu özellik toprak ve sedimente görece zayıf tutunmalarına, buna karşılık su ortamında yüksek hareketlilik göstermelerine yol açar. Adsorpsiyonları düşük olduğu için yeraltı sularına kolayca sızarlar ve yeraltı sularını en çok kirleten antibiyotik grubu olarak kabul edilebilirler (Baran ve ark., 2011; Huang ve ark., 2020).

Bakterilerde sülfonamidlere karşı direnç yaygın olarak *sul* gen ailesi tarafından sağlanmaktadır. Bu genler sülfonamidlerin hedef enzimi olan dihidropteroat sentazın ilaca düşük afiniteli alternatif formlarını kodlar. Böylece sülfonamidler enzime bağlanamaz ve folik asit sentezini inhibe edemez. Sonuç olarak bakteriler antibiyotik varlığında da folat sentezini sürdürebilir ve yaşamlarını devam ettirebilir. Günümüzde çevresel örneklerde en sık araştırılan sülfonamid direnç genleri *sul1*, *sul2*, *sul3* ve *sul4* genleridir. Bunlar arasında özellikle *sul1* ve *sul2*'nin atık su arıtma tesisleri, yüzey suları, tarım toprakları ve hayvancılık işletmelerinde en yaygın bulunan direnç genleri olduğu bildirilmiştir (Ahmad, 2026).

Sülfonamidler günümüzde tüm kıtalardaki büyük nehirlerin neredeyse tamamında tespit edilmekte olup

dağılımları özellikle içme suyu kaynaklarında endişe vericidir. Bir Çin nehir çalışmasında ise sülfonamidlerin incelenen 12 antibiyotik arasında hem en yüksek konsantrasyonlarda (24-385 ng/L) hem de en yüksek tespit sıklığında (%76-100) bulunduğu raporlanmıştır (Luo ve ark., 2011). Ekotoksikolojik çalışmalar farklı organizmaların sülfonamidlere karşı belirgin biçimde farklı duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Standart biyotestlerde mikroalgler ve siyanobakteriler en duyarlı grup olarak öne çıkarken, su piresi (*Daphnia magna*) ve balıklar da etkilenebilmektedir. Bu duyarlılık farkı sülfonamidlerin birincil etki mekanizmasının folat sentezi üzerinden bakteri ve bitkisel organizmaları hedef alması, hayvansal organizmalarda ise bu yolun bulunmaması ile açıklanabilir. Sülfadiazin, sülfametoksazol ve sülfametazin gibi antibiyotiklerin su sistemi için büyük bir risk oluşturduğu bildirilmiştir (Duan ve ark., 2022).

4.1.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler insan ve hayvanlarda yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. İnsanlarda doksisisiklin, tetrasiklin ve tigesiklin kullanılmaktadır. Hayvancılıkta ise oksitetrasiklin, klortetrasiklin ve

doksisiklin yem, su ve enjeksiyon yoluyla sürü tedavilerinde yaygın şekilde tüketilmektedir. Tetrasiklinler akuakültürde de yaygın kullanılmaktadırlar. Tetrasiklinler eskiden subterapötik dozlarda yeme katılarak hayvanlarda büyüme teşviki amacıyla sık kullanılmıştır (Granados-Chinchilla & Rodríguez, 2017).

Tablo 4.2. Tetrasiklinlerin Çevresel Profili ve Riskleri

Çevredeki Tetrasiklinler		Açıklama	Kaynak
Grup üyeleri	Tetrasiklin Oksitetrasiklin Klortetrasiklin Doksisiklin Minosiklin Tigesiklin	Yüzey suyu, yeraltı suyu, atık sular, arıtma tesisi çıkışları, hayvansal atık ve akuakültür alanlarında tespit edilmişlerdir. Toprak ve sedimentte yüksek konsantrasyonlarda birikirler.	Pulicharla ve ark., 2017 Xu ve ark., 2021
Tüketim	İnsan Hayvan	Kümes, büyükbaş ve balık çiftliklerinde yüksek kullanım	Xu ve ark., 2021
Toprağa Tutunma	Yüksek	Metallerle (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+}) kompleksler oluştururlar, kil minerallerine güçlü şekilde bağlanırlar.	Pulicharla ve ark., 2017 Xu ve ark., 2021
Biyobozunurluk	Düşük	Sulu ortamda fotolize duyarlılar.	Xu ve ark., 2021
Arıtma Tesis Verimi	Düşük-Orta	Giderim biyodegradasyondan değil çamura adsorpsiyondan kaynaklanır.	Xu ve ark., 2021
Doğada Geri Dönüşüm	Sınırlı	Aktif tetrasiklin çevrede epimerleri oluşur, epimerler tersinir biçimde tekrar aktif bileşiğe dönüşebilir.	Zhong ve ark., 2022
Çevresel kalıcılık	Yüksek	Güçlü sorpsiyon ve yavaş bozunma nedeniyle sediment ve toprakta uzun süre kalırlar.	Xu ve ark., 2021
En Çok Etkilenen Canlılar	Mikroalgler Siyanobakteriler Nitrifikasyon bakterileri	Protein sentezini engelleyerek birincil üreticilerde büyümeyi durdurur ve toprak/su besin döngülerini bozar.	Amangelsin ve ark., 2023
Direnç Genleri	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(X)</i>	Çevresel antibiyotik kirliliği izleme çalışmalarında standart kirlilik göstergesi olarak taranurlar.	Harnisz ve ark., 2015

Tetrasiklinler insan ve hayvan atıkları, gübre, atık su arıtma tesisi deşarjları ve çamuru, akuakültür tesislerinden çevreye geçiş yapmaktadır. Çevrede fotoliz, biyolojik bozunma ve kimyasal dönüşüm gibi süreçlerle parçalanabilirler. Fotolize duyarlı iken biyolojik bozunmadan daha az etkilenirler. Metal iyonlarıyla (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} gibi) güçlü kompleks oluşturabilirler. Kalsiyumca zengin topraklarda çökeltiler oluşturarak toprakta uzun süre kalabilirler. Toprağa adsorbe oldukları için mikroorganizmalar tarafından kolayca parçalanamazlar. Atık su arıtma tesislerinde tetrasiklinler arıtma çamurlarında yüksek konsantrasyonda birikirler. Bu çamurların tarlalarda kullanılması kirlilik döngüsünü sürdürür (Pulicharla ve ark., 2017; Xu ve ark., 2021) (Tablo 4.2).

Tetrasiklinler bakteriyel ribozomun 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerdir. Hedef aldıkları ribozomal yapı bakteriler arasında büyük ölçüde korunmuş olduğundan, tetrasiklinler yalnızca hedef patojenler üzerinde değil çevresel mikrobiyal topluluklar üzerinde de seçici baskı oluşturur. *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(M)*, *tet(W)*, *tet(X)* gibi direnç genleri özellikle tarım topraklarında ve hayvancılık tesislerinin çevresinde

hayvansal kirlilik göstergesi olarak analiz edilir (Harnisz ve ark., 2015).

Sucul organizmalar arasında özellikle algler ve siyanobakteriler tetrasiklinlere duyarlı olup, büyüme ve fotosentetik aktivitenin baskılanması, klorofil içeriğinde değişiklik ve oksidatif stres gibi etkiler ortaya çıkabilmektedir. Zooplanktonlarda büyüme, gelişme ve üreme süreçlerinde bozulmalar bildirilirken, balıklarda oksidatif stres, antioksidan savunma sistemlerinde değişiklik, karaciğer ve bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiler gözlenmiştir (Amangelsin ve ark., 2023). Tetrasiklinlerin toprakta birikmesi ise mikrobiyal toplulukların bileşimini ve çeşitliliğini değiştirebilmektedir. Ayrıca tetrasiklinlerin çevresel mikrobiyota üzerinde oluşturduğu seçici baskı *tet* direnç genlerinin seçilimini ve yayılımını destekleyerek ekosistem düzeyinde daha uzun süreli bir çevresel risk oluşturabilmektedir.

4.1.4. Florokinolonlar

Florokinolonlar geniş spektrumlu ve güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip sentetik antibiyotiklerdir. İnsanlarda en çok siprofloksasin, levofloksasin ve

moksifloksasin, hayvancılık ve veteriner hekimlikte ise enrofloksasin, danofloksasin, orbifloksasin ve marbofloksasin kullanılmaktadır (Blondeau, 2026).

Florokinolonlar amfoterik bileşiklerdir, ortam pH'ına bağlı olarak katyonik, zwitteriyonik veya anyonik formda bulunurlar ve çevresel pH aralığında (yaklaşık 6-8) baskın tür zwitteriyondur. Çevresel açıdan en karakteristik özelliklerinden biri yüksek adsorpsiyon eğilimidir. Toprak ve sedimentte florokinolonların adsorpsiyonunu etkileyen faktörler arasında pH, katyon değişimi, kil mineralleri, organik madde içeriği ve metal iyonları ile kompleksleşmesi yer alır. Konvansiyonel arıtma ile florokinolonlar su fazından uzaklaştırılsa da arıtma çamuruna güçlü adsorpsiyon nedeniyle kirlilikleri yok olmaz. Fotodegradasyona hassastırlar ve yüzey sularında güneş ışığı altında yarılanma ömürleri kısadır. Ancak sedimente çöktüklerinde veya bulanık sulara girdiklerinde güneş ışığı ulaşmadığı için uzun süre hiç bozulmadan kalabilirler. Güneş ışığıyla parçalanırken oluşan fotoürünler bazen bakterilere ve su canlılarına karşı ana molekülden daha toksik hale gelebilir (Shen ve ark., 2023; Masud ve ark., 2024) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Florokinolonların Çevresel Profili ve Riskleri

Çevredeki Florokinolonlar		Açıklama	Kaynak
Grup üyeleri	Siprofloksasin Levofloksasin Norfloksasin Ofloksasin Pefloksasin Enoksasin Moksifloksasin Enrofloksasin Marbofloksasin Danofloksasin Orbifloksasin	Yüzey suyu, yeraltı suyu, atık sular, arıtma tesisi çıkışları, hayvansal atık ve akuakültür alanlarında tespit edilmişlerdir. Toprak ve sedimentte özellikle yüksek konsantrasyonlarda birikirler.	Frade ve ark., 2014 Shen ve ark., 2023
Tüketim	İnsan Hayvan	Enrofloksasin, marbofloksasin, danofloksasin ve orbifloksasin hayvanlarda kullanılan türevlerdir	Blondeau, 2026
Toprağa Tutunma	Çok Yüksek	Atık çamuruna güçlü şekilde bağlanırlar.	Chen ve ark., 2024
Biyobozunurluk	Düşük	Sulu ortamda fotolize duyarlılar	Chen ve ark., 2024
Arıtma Tesis Verimi	Düşük-Orta	Giderim biyodegradasyondan değil çamura adsorpsiyondan kaynaklanır. Tam mineralizasyon olmaz.	Golet ve ark., 2003
Doğada Geri Dönüşüm	Var	Bitkiler tarafından alınıp biyoakümüülasyona uğrayarak gıda zincirine girebilirler.	Chen ve ark., 2024
Çevresel kalıcılık	Yüksek	Güçlü sorpsiyon ve yavaş bozunma nedeniyle sediment ve toprakta uzun süre kalırlar.	Masud ve ark., 2024
En Çok Etkilenen Canlılar	Siyanobakteriler Mikroalgler Sucul bakteriler Balıklar	Balıklarda genotoksisite, teratojenite ve oksidatif strese neden olabilirler.	Robinson ve ark., 2005 Shen ve ark., 2023 Pauletto ve ark., 2024
Direnç Genleri	Plazmid aracılı: <i>qnrA</i> , <i>qnrB</i> , <i>qnrC</i> , <i>qnrD</i> , <i>qnrS</i> , <i>qnrVC</i> , <i>qepA</i> , <i>oqxAB</i> Kromozomal mutasyon hedefleri: <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>parE</i> (mutasyonları direnç oluşturur)	Çevresel antibiyotik kirliliği izleme çalışmalarında plazmid aracılı genler taranırlar.	Strahilevitz ve ark., 2009

Florokinolonlar bakteriyel DNA jiraz ve topoizomerez IV enzimlerini hedef alır ve DNA kopyalama mekanizmasını bozarak bakterisid etki gösterirler. Florokinolonlara direnç hem kromozomal mutasyonlar hem de plazmid aracılı direnç genleri yoluyla gelişebilir. *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrS*, *qnrD* ve *qnrVC* genler bakterilerin DNA jiraz enzimini koruyan proteinler üretmesini sağlar. Bu genler plazmitler aracılığıyla bakteriler arasında hızla yatay olarak yayılabilir. *qepA* ve *oqxAB* genleri ise antibiyotiği hücre dışına atan efluks pompalarını kodlar (Strahilevitz ve ark., 2009).

Florokinolonlar çevreye salınan antibiyotikler arasında algler ve su bitkileri için toksisitesi en yüksek gruptur. Sucul ekosistemin temel üreticisi olan siyanobakteriler yapısal olarak gram-negatif bakterilere benzediği için florokinolonlardan hızlı etkilenir. Çok düşük seviyelerde bile alg büyümesini durdururlar. Balıklar, kabuklular ve sucul omurgasızlarda DNA hasarına, genotoksositeye ve gelişim bozukluklarına neden oldukları bildirilmiştir (Shen ve ark., 2023; Pauletto & De Liguoro, 2024). Florokinolonların toprak ve sedimentte birikmesi mikrobiyal toplulukların bileşimini ve çeşitliliğini değiştirebilir ve karbon ile azot döngüsü gibi ekosistem süreçlerini etkileyebilir. Ayrıca florokinolonların çevresel

bakteriler üzerinde oluşturduğu baskı dirençli bakterilerin seçilmesine ve antibiyotik direnç genlerinin yayılmasına katkıda bulunabilir. Florokinolonların bitkiler tarafından aktif olarak emilip biyoakümülyasyona yol açabileceği ve gıda zincirine girme tehdidi oluşturabileceği gösterilmiştir (Chen ve ark., 2024).

4.1.5. Makrolidler

İnsanda en çok kullanılan makrolidler klaritromisin, azitromisin ve eritromisindir. Veteriner hekimlikte ise tilmikosin ve tilosin sık kullanılmaktadır (Perruchon ve ark., 2022).

Makrolid antibiyotikler yaygın kullanımları ve konvansiyonel arıtma tesislerinde tamamen giderilememeleri nedeniyle çevrede sık olarak tespit edilmektedir. Makrolidler sülfonamidler kadar yüksek hareketliliğe sahip değildir ve tetrasiklinler gibi toprağa ya da çamura çok bağlanmazlar. Çamura tam adsorbe olmadıkları için sıvı fazla birlikte arıtılmış sudan doğrudan nehir ve göllere deşarj edilirler. Klaritromisin, eritromisin ve azitromisin Avrupa Birliği'nin Su Çerçeve Direktifi İzleme Listesi'nde yer alan başlıca kirleticilerdendir. Makrolidlerin çevredeki dönüşümünde fotoliz, hidroliz ve

biyolojik dönüşüm rol oynayabilir. Makrolidler deşarj edildikten çok uzun süre sedimentlerde kalıcı olabilmektedir (Li ve ark., 2022a; Yuan ve ark., 2022) (Tablo 4.4).

Makrolidler bakteriyel ribozomun 50S alt birimindeki 23S rRNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Makrolid direncinin önemli mekanizmalarından biri *erm* genlerinin kodladığı rRNA metiltransferazları aracılığıyla 23S rRNA'nın metillenmesi ve böylece makrolidlerin ribozoma bağlanmasının azaltılmasıdır (Vester & Douthwaite, 2001). Çevresel örneklerde özellikle *erm*(B) ve *erm*(F) gibi genler yaygın olarak araştırılmaktadır. Bu genler arıtma tesisleri ve arıtılmış atık su dahil olmak üzere çeşitli sucul ortamlarda saptanmaktadır. Ayrıca bu genler sadece makrolidlere değil, aynı zamanda linkozamidler ve streptogramin B'ye de çapraz direnç kazandırır (Guo ve ark., 2026).

Tablo 4.4. Makrolidlerin Çevresel Profili ve Riskleri

Çevredeki Makrolidler		Açıklama	Kaynak
Grup üyeleri	Eritromisin Azitromisin Klaritromisin Roksitromisin Tilosin Tilmikozin Spiramisin	Yüzey suyu, atık sular, arıtma tesisi çıkışları, toprak ve sediment	Li ve ark., 2022a Perruchon ve ark., 2022
Tüketim	İnsan Hayvan	Tilmikozin ve tilozin kümes ve büyükbaş hayvanlarda kullanılır. Tilozin kullanımı yaygındır.	Perruchon ve ark., 2022
Toprağa Tutunma	Orta düzey	Nehir tortusuna kısmen yapışır, önemli bir kısmı suda çözünmüş fazda kalmaya devam eder.	Li ve ark., 2022a Yuan ve ark., 2022
Biyobozunurluk	Düşük-Orta	Mikrobiyal bozunmaya kısmen dirençlidir. Fotolize duyarlıdır. Hidroliz ise özellikle asidik koşullarda önem kazanır.	Li ve ark., 2022a Yuan ve ark., 2022
Arıtma Tesis Verimi	Değişken	Arıtma verimi bileşene göre değişebilmektedir. Arıtılmış atık suda tespit edilirler.	McArdell ve ark., 2003
Doğada Geri Dönüşüm	Var	Ana bileşiğin yanı sıra demetilasyon, fosforilasyon, N-oksidasyon ve lakton halkası hidrolizi gibi süreçlerle dönüşüm ürünleri oluşabilir. Bu ürünlerin çevresel etkileri ayrıca değerlendirilmelidir.	Li ve ark., 2022a
Çevresel kalıcılık	Değişken	Sedimentlerde deşarjdan on yıldan fazla süre sonra bile kalıntı tespit edilmiştir. Tarım topraklarında ise tekrarlanan maruziyetle mikrobiyal adaptasyon sonucu kalıcılık azalabilir.	Topp ve ark., 2016 Senta ve ark., 2021
En Çok Etkilenen Canlılar	Mikroalgler, Siyanobakteriler, Gram-pozitif sucul bakteriler, Balık larvaları	Ribozomal protein sentezini engellemektedirler. Direnc gelişim riski bulunmaktadır.	Yan ve ark., 2019 Mao ve ark., 2024
Direnç Genleri	<i>erm</i> genleri <i>mef</i> genleri <i>mph</i> genleri <i>msr</i> genleri <i>ere</i> genleri	Çevresel izlemede <i>erm</i> (B) ve <i>erm</i> (F) genleri değerlendirilebilir.	Tarek ve ark., 2024 Guo ve ark., 2026

Makrolidler sucul organizmalar ve mikrobiyal topluluklar üzerinde ekotoksikolojik etkilere neden olabilmektedir. Makrolidlere maruz kalan algler ve siyanobakterilerde büyüme, fotosentetik aktivite ve hücresel metabolizmada değişiklikler görülebilmektedir (Mao ve ark., 2024). Makrolidlerin zebra balık embriyolarında kalp atış hızı bozukluklarına ve omurga eğriliklerine neden olduğu gösterilmiştir (Yan ve ark., 2019).

4.1.6. Beta-laktamlar

Beta-laktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar) tıp ve veteriner hekimlikte en sık kullanılan antibiyotiklerdir. İnsanlarda reçete edilen antibiyotiklerin %50'sinden fazlası bu gruba aittir. Grubun tüm üyeleri merkezde dört üyeli bir beta-laktam halkası taşır. Beta-laktam antibiyotikler bakterilerin hücre duvarı peptidoglikan sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterirler. Penisilinler ve sefalosporinler grubun en çok kullanılan üyeleridir (Bush & Bradford, 2016).

Beta-laktamların çevreye girişinde insan en önemli kaynaktır. Penisilinler ve sefalosporinlerin hayvanlarda da

kullanılması nedeniyle veteriner hekimlik ve hayvancılık diğer önemli kaynağı oluşturur. Ayrıca büyük ilaç üretim tesisleri de çevreye giriş açısından sıcak noktaları oluşturmaktadır. Arıtma tesislerinde arıtma suyuna da geçebilirler (Sta Ana ve ark., 2021).

Beta-laktam halkası kimyasal olarak kırılmalıdır. Suyun sıcaklık ve pH değişimlerine oldukça duyarlıdır. Doğaya çıktıklarında veya kanalizasyona karıştıklarında suda kendiliğinden hidroliz olurlar. Düşük lipofiliteye sahip oldukları için sucul ortamlara kolayca karışırlar. Amoksisilin, ampisilin, penisilin V ve piperasilin'in saatler içinde hızla fotolitik olarak bozunabildiği bildirilmiştir (Timm ve ark., 2019).

Beta-laktamlar çevrede hızla parçalanmalarına karşın geride bıraktıkları direnç genleri risk oluşturmaktadır. Bu genler arasında sefalosporinleri de parçalayabilen ESBL (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz) enzimlerini kodlayanlar öne çıkar. *bla*TEM ve *bla*SHV genlerinin mutasyonla ortaya çıkan genişlemiş spektrumlu varyantları ile günümüzde en yaygın tip olan *bla*CTX-M bu grubun başlıca üyeleridir. En tehlikeli grubu ise karbapenemler dahil neredeyse tüm beta-laktamları parçalayabilen *bla*KPC, *bla*OXA-48 ile çinko bağımlı çalışan

*bla*NDM, *bla*VIM ve *bla*IMP gibi karbapenemaz genleri oluşturur. Ayrıca metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarında görülen *mecA* ve *mecC* genleri, beta-laktamlara düşük afiniteli alternatif bir penisilin bağlayan protein (PBP2a) kodlayarak normal PBP'ler bloke edildiğinde bile hücre duvarı sentezinin sürmesini sağlar. Bu genler çoğunlukla plazmit, transpozon ve integron gibi hareketli genetik elemanlar üzerinde taşındığından yatay gen transferi yoluyla farklı bakteri türleri arasında hızla yayılabilir (Bush & Bradford, 2020). Bu direnç genleri günümüzde çevre ve su kaynaklarındaki biyolojik kirliliği ve direnç riskini ölçmek için birer biyoindikatör olarak takip edilmektedir (Kim ve ark., 2026).

Beta-laktamların alg, siyanobakteri, sucul omurgasız ve balıklar üzerindeki doğrudan toksisitesi ancak yüksek konsantrasyonlarda görülür. Buna karşılık besin döngülerini yürüten mikroorganizmaların büyümesini ve topluluk yapısını daha düşük düzeylerde etkileyebilirler. Hayvansal gübre ve arıtma çamuru yoluyla toprağa ulaşan beta-laktamlar sürekli maruziyet sonucu antibiyotik dirençli bakterilerin ve direnç genlerinin seçilimine neden olabilir. Amoksisilinin siyanobakterilerde büyümeyi inhibe ettiği bildirilmiştir (Saldaña & Woodley, 2024). Sefalosporinlerin sucul organizmaların büyüme, fotosentez

ve üremelerini etkileyebildikleri bildirilmiştir (Ciausiu ve ark., 2026).

4.2. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Diklofenak, ibuprofen, naproksen, ketoprofen ve asetilsalisilik asit gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ağrı, ateş ve inflamasyonun giderilmesi amacıyla insanlarda ve veteriner hekimlikte yoğun olarak kullanılmaktadır. NSAİİ'ler genel olarak, ağrı ve inflamasyondan sorumlu olan araşidonik asidi prostaglandine dönüştüren siklooksijenaz (COX 1 ve 2) enzimlerini inhibe ederler (Kayaalp, 2018). Bu ilaçlar evsel ve hastane atık suları, üretim tesisi deşarjları ile veteriner hekimlik uygulamaları yoluyla çevreye ulaşmakta dünya genelinde yüzey suları, arıtma tesisi giriş/çıkış suları ve hatta içme suyu kaynaklarında düzenli olarak tespit edilmektedir (Huynh ve ark., 2023).

NSAİİ'lerin çevredeki davranışları kimyasal yapılarına göre farklılık göstermektedir. Çoğu NSAİİ 2 ila 5 arasında bir pKa değeri sergiler. Ayrıca pH arttıkça artan zayıf veya çok zayıf genel çözünürlük gösterirler (Izadi ve ark., 2020; Przedpeńska ve ark., 2025). NSAİİ'lerin çevrede bozunmaları ilacın kimyasal yapısına, çevresel koşullara ve

mikroorganizmaların aktivitesine bağlı olarak değişmektedir. Mikrobiyal bozunma, fotoliz ve kimyasal olarak bozunmaya uğramaktadırlar. Örneğin diklofenak güneş ışığına duyarlıdır ve yüzey sularında doğrudan fotoliz yoluyla hızlı bir şekilde yıkılır. Naproksen de fotoliz ve mikroorganizmalar tarafından dönüştürülebilmektedir (Avetta ve ark., 2016) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. NSAİİ ve analjeziklerin Çevresel Profili ve Riskleri

Çevredeki NSAİİ ve Analjezikler		Açıklama	Kaynak
Aktif Farmasötik Bileşen	Diklofenak İbuprofen Naproksen Ketoprofen Asetilsalisilik Asit Mefenamik Asit İndometazin Fenoprofen Parasetamol	Yüzey suyu, yeraltı suyu, atık sular, arıtma tesisi çıkışları, hayvansal atık, toprak ve sediment Diklofenak ve ibuprofen hem su hem toprakta en çok tespit edilen üyelerdir.	Huynh ve ark., 2023 Przedpelska ve ark., 2025
Tüketim	İnsan Hayvan	Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak çok yaygın kullanılmakta	
Toprağa Tutunma	Değişken	Sedimentte de tespit edilirler.	Przedpelska ve ark., 2025
Biyobozunurluk	Değişken	Fotolize duyarlılar. Diklofenak biyolojik bozunmaya dirençli.	Avetta ve ark., 2016
Arıtma Tesis Verimi	Değişken	Diklofenak giderim verimi düşüktür.	Izadi ve ark., 2020
Çevresel kalıcılık	Orta-Yüksek	Diklofenakın kalıcılığı yüksek, ibuprofen hızlı bozunmasına rağmen psödo-kalıcıdır.	Izadi ve ark., 2020
En Çok Etkilenen Canlılar	Akbaba Alg Planktonlar Salyangoz Dafnia Balık Su bitkileri Bakteriler	Hindistan, Pakistan ve Nepal’de diklofenak ile akbaba soyunun tükenmesi dramatik bir örnektir.	Oaks ve ark., 2004 Przedpelska ve ark., 2025 Lakshmi ve ark., 2024

1990'ların başından itibaren Hindistan, Pakistan ve Nepal'de yaşayan bazı akbaba popülasyonları %97'den fazla oranda azalarak neredeyse yok olma noktasına gelmiştir (Prakash, 1999; Pain ve ark., 2003). Bu azalmanın nedeninin sığırlarda ağrı ve inflamasyonun tedavisinde kullanılan diklofenak olduğu tespit edilmiştir. Akbabalar diklofenak uygulanmış sığır leşleriyle beslendiklerinde akut ürik asit birikimi ve viseral gut ile karakterize ölümcül böbrek yetmezliği gelişmiştir (Oaks ve ark., 2004). Bu vaka tek bir farmasötik hedef dışı bir tür üzerinde popülasyon çöküşüne yol açabileceğini gösteren en güçlü örnektir.

Algler, omurgasızlar ve balıklar gibi sucul canlılar NSAİİ'leri duyarlıdır. Ketoprofen yeşil algler için toksik olup fotosentezi ve büyümeyi inhibe etmektedir. NSAİİ'ler özellikle *Daphnia* gibi zooplanktonları büyüme ve üremelerini bozmaktadır. Diklofenak genellikle en toksik üye iken, parasetamol daha az toksik etki gösterir. NSAİİ'lerin balıklarda en çok böbrek ve karaciğeri etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca genotoksisite, üreme ve hormon bozuklukları, solungaç tahribatı ve davranışsal değişikliklere yol açabilmektedirler. Besin zinciri ile taşınarak diğer türleri de etkilemektedirler (Przedpełska ve ark., 2025; Lakshmi ve ark., 2024).

4.3. Hormonlar ve Endokrin Bozucular

Hormonlar ve endokrin bozucu farmasötikler günümüzün öne çıkan kirletici gruplarından birini oluşturmaktadır. Doğal steroid ve sentetik hormonlar yanında etkileri hormonların sentezini, salınımını, taşınmasını, metabolizmasını veya reseptörlere bağlanmasını değiştirerek gösteren endokrin bozucu maddeler de bulunmaktadır. Tablo 4.6'da çevrede tespit edilen hormonlar ve endokrin bozucu maddeler verilmiştir.

Endokrin bozucular endüstride ve kişisel bakım ürünlerinde kullanılmaktadır. Bu maddeler kullanım aşamasında direkt insan vücuduna girerek toksisiteye neden olmaktadır. Ayrıca insan ve hayvan atıkları, ilaç kullanımı, endüstriyel deşarj, gübre uygulaması ve arıtma tesisi yoluyla hem su hem toprak ortamına girmektedir. Bu maddelerin çevresel davranışını belirleyen temel özellik lipofiliktir. Nonilfenol ve oktilfenol gibi yüksek log *Kow*'lu (yaklaşık 3.8-4.8) alkilfenoller organik maddeye güçlü şekilde adsorbe olup düşük mobilite gösterirler (De la Parra-Guerra & Acevedo-Barrios, 2023). Bunu doğal ve sentetik estrogenler ve bisfenol A (BPA) izlemektedir (Ying ve ark., 2003). Bozunma açısından ise ortamın oksijen

durumu belirleyicidir. BPA, 17β -estradiol (E2) ve 17α -Etinilestradiol (EE2) aerobik koşullarda akiferde hızla bozunurken, anaerobik koşullarda bozunma göstermediği bildirilmiştir (Ying ve ark., 2003).

Konvansiyonel arıtma tesisleri hormonları ve endokrin bozucuları tam olarak gideremez ve giderim verimi madde türüne göre büyük farklılık gösterir. Estrojenler biyolojik arıtmada nispeten yüksek oranda giderilirler (Joss ve ark., 2004). Per/Polifloroalkiller (PFOA ve PFOS gibi) biyolojik olarak parçalanamaz ve standart biyolojik arıtma sistemlerinde giderilemezler (Asgari Lajayer ve ark., 2025). Giderim biyolojik bozunma, çamura adsorpsiyon ve fiziksel çökelme yoluyla gerçekleşir, ancak adsorbe olan maddeler çamura geçtiği için bu çamurun tarımsal kullanımı yeni bir yayılma riski doğurabilir.

Tablo 4.6. Hormonlar ve Endokrin Bozucular

Kategori	Bileşikler	Bulunduğu yerler	Kaynak
Doğal Hormonlar	Estron (E1) 17β -estradiol (E2) Estril (E3)	İnsan ve hayvan atıkları	Chen ve ark., 2022
Sentetik Hormonlar	17α -Etinilestradiol (EE2)	Oral kontraseptifler	Chen ve ark., 2022
Fenolik Kimyasallar	Bisfenol A (BPA) Nonilfenol (NP) Oktilfenol (OP)	BPA Polikarbonat plastikler (su şişesi), termal kağıtlar (fiş, makbuz) diş dolguları, elektronik, PVC boru, spor ekipmanları NP	Galazka & Jankiewicz, 2022

		Deterjanlar, tekstil işleme, pestisitler, kağıt endüstrisi, boya ve kauçuk ürünleri	
Ftalatlar	DEHP DBP BBP	Oyuncak, zemin kaplamaları, kişisel bakım ürünleri, spor ekipmanları ve gıda ambalajı, elektrik teli ve kabloları, esnek PVC kaplama, boyalar, yapıştırıcılar, sentetik deri	Chen ve ark., 2022
Organoklorlu Bileşikler	DDT PCB'ler Dioksinler Furanlar	DDT Organoklorlu pestisit PCB'ler Transformatör, kapasitör gibi elektrik ekipmanlarında yalıtkan/soğutucu sıvı Dioksinler Kağıt hamuru ve kağıt fabrikaları, enerji santralleri, dizel araç emisyonları, kömürle çalışan tesisler, çöp/atık ve tıbbi atık yakma	Kalsi Rajashekara ve ark., 2025
Alev Geciktiriciler	PBDE'ler	Mobilya, tekstil, halı, döküm, elektronik, araba parçaları, yapı malzemeleri, izolatörler, televizyon, poliüretan köpükler, bilgisayar kasa ve monitörü	Chen ve ark., 2022
Per/Polifloroalkiller	PFOA PFOS	Tava kaplamaları (teflon), su/leke tutmaz tekstiller, gıda ambalajı, yangın söndürme köpükleri, fırın kağıdı	Kurwadkar ve ark., 2022
Kişisel Bakım Ürünleri	Parabenler Oksibenzon Triklolan	Parabenler Şampuan, güneş kremi, ve gıda koruyucu Oksibenzon Güneş kremleri, dudak balmı, saç spreyi ve makyaj ürünlerinde UV filtre Triklolan Sabun, diş macunu, deodorant, cilt kremleri ve bazı plastik ev eşyalarında antimikrobiyal ajan	Juliano & Magrini, 2017

Ağır Metaller	Kadmiyum Kurşun Civa	Kadmiyum Şarj edilebilir piller, galvanizleme, plastik stabilizatörleri, boyalar, fosfatlı gübreler Kurşun Eski su boruları, eski boyalar, aküler Civa Balıklar (ton, kılıç balığı), diş amalgamları, floresan lamba, kömürle çalışan santral emisyenları ve bazı cilt açıcı kremler	Abdelmonem ve ark., 2025
Kortikosteroidler	Prednizon Prednizolon	Farmasötik	Chen ve ark., 2022
Fitoestrogenler	Genistein Daidzein	Soya, keten tohumu, baklagiller (nohut, mercimek, fasulye), tam tahıllar, kırmızı yonca, meyveler (elma, nar)	Patisaul, 2017

DEHP; Di(2-etilheksil) ftalat, **DBP**; Dibütil ftalat, **BBP**; Benzil bütil ftalat, **DDT**; Diklorodifeniltrikloroetan, **PCB**; Poliklorlu bifeniller, **PBDE**; Polibromlu difenil eterler, **PFOA**; Perflorooktanoik asit, **PFOS**; Perflorooktan sülfonat

Hormonlar ve endokrin bozucular insan vücudunda hormon reseptörleri (estrogen, androjen, tiroid reseptörleri vb.) üzerinde agonistik ya da antagonistik etki göstererek endokrin dengeyi değiştirebilmektedirler. Steroidogenezde görevli enzimleri (aromataz, 17 β -HSD vb.) inhibe ederek veya uyararak hormon sentezini bozabilirler. Kan dolaşımındaki taşıyıcı proteinlere bağlanarak serbest hormon düzeyini değiştirebilirler. Karaciğerdeki sitokrom P450 enzimlerini etkileyerek hormon metabolizmasını bozabilirler. Hipotalamus-hipofiz-gonad/tiroid/adrenal eksenlerini santral düzeyde bozarak GnRH, TRH, ACTH gibi hormonların

salıverilmesini etkilerler. Hücre içi sinyal yollarını doğrudan değiştirebilirler. DNA metilasyonu ile histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler yoluyla gen ifadesini kalıcı ve hatta nesiller arası şekilde bozabilirler (La Merrill ve ark., 2020).

Hormon ve endokrin bozuculara özellikle fetal dönemde, bebeklikte veya pubertede maruziyet yetişkinlikte ortaya çıkan hastalıklara (erken puberte, üreme bozukluğu, kanser) zemin hazırlayabilir ve etki maruziyetten yıllar sonra görülür (Heindel & Vandenberg, 2015).

Tablo 4.7’de hormon ve endokrin bozucuların insan sağlığı üzerindeki potansiyel riskleri verilmiştir. Çevre ve besin zinciri yoluyla bu maddelere maruz kalınması insan ve diğer canlıların sağlığı açısından çok yüksek risk taşımaktadır.

1994 yılında Purdom ve ark. İngiltere’de arıtma tesisi atık sularındaki estrogenik bileşiklerin balıklarda cinsel gelişimi bozabileceğini ilk kez bildirdiler. Daha sonraki çalışmalar bu etkinin doğal estrogenler (estron, 17 β -estradiol) ile oral kontraseptiflerde bulunan sentetik estrogen 17 α -etinilestradiole bağlı olduğunu gösterdi (Jobling ve ark., 2006). Günümüzde sadece hormonların

değil endokrin bozucu maddelerin de çevredeki canlılarda ciddi toksik etkiler oluşturduğu net olarak bilinmektedir. Sentetik estrogenlerin erkek balıklarda feminizasyona, vitellogenin üretimine ve popülasyonda cinsiyet oranının bozulmasına neden olduğu tespit edilmiştir (Andersen ve ark., 2003). Herbisit olan atrazinin erkek kurbağalarda tam feminizasyon ve kimyasal kastrasyona yol açtığı gösterilmiştir (Hayes ve ark., 2010). Kutup ayıları ve deniz memelilerinde PCB'ler ve dioksinler gibi kalıcı organik kirleticilerin bağışıklık sisteminin baskılanmasına, tümör oluşumuna, üreme başarısında düşüşe ve yavru ölüm oranlarında artışa yol açtığı bildirilmiştir (Dietz ve ark., 2019).

Tablo 4.7. Hormonlar ve Endokrin Bozucuların İnsan Sağlığındaki Potansiyel Riskleri

Kategori	İnsandaki Potansiyel Riskler	Kaynak
Doğal Hormonlar Estron (E1) 17 β -estradiol (E2) Estriol (E3) Sentetik Hormonlar 17 α -Ethinilestradiol (EE2)	Meme, endometrium ve over kanseri riskinde artış, erken puberte, üreme sistemi bozuklukları	Gore ve ark., 2015
Fenolik Kimyasallar Bisfenol A (BPA) Nonilfenol (NP) Oktilfenol (OP)	BPA Obezite, insülin direnci/tip 2 diyabet, üreme bozuklukları, kardiyovasküler risk, nörogelişimsel etkiler NP Estrojenik aktivite, sperm sayısında azalma, hepatotoksitesi OP Estrojenik etki, üreme toksisitesi	Chen ve ark., 2020 Gałazka & Jankiewicz, 2022
Ftalatlar DEHP DBP	DEHP	Wang & Qian, 2021

BBP	Erkek üreme sistemi bozuklukları (testosteron azalması, kriptorşidizm), hepatotoksisite, astım DBP Anti-androjenik etki, fetal üreme sistemi gelişim bozuklukları BBP Üreme toksisitesi, alerji, astım	
Organoklorlu Bileşikler DDT PCB'ler Dioksinler Furanlar	DDT Üreme toksisitesi, meme kanseri riski PCB'ler Nörogelişimsel bozukluk, tiroid disfonksiyonu, kanserojen, immün baskılanma Dioksinler Güçlü kanserojen, immün ve üreme toksisitesi Furanlar Genotoksisite, hepatotoksisite, immünötoksisite	Lauby-Secretan ve ark., 2013 Guo ve ark., 2019
Alev Geciktiriciler PBDE'ler	Tiroid bozukluğu, nörogelişimsel ve üreme toksisitesi	Gao ve ark., 2024
Per/Polifloroalkiller PFOA PFOS	PFOA Karaciğer toksisitesi, kolesterol yüksekliği, böbrek/testis kanseri riski, immün baskılanma PFOS Tiroid disfonksiyonu, gelişimsel toksite, kolesterol artışı	Fenton ve ark., 2021
Kişisel Bakım Ürünleri Parabenler Oksibenzon Triklolan	Parabenler Zayıf östrojenik etki, meme kanseri riski Oksibenzon Hormon düzeylerinde değişiklik, alerjik kontakt dermatit, olası üreme etkisi Triklolan Tiroid hormon bozukluğu, antibiyotik direncine katkı, alerjik duyarlılaşma	Tomar ve ark., 2026
Ağır Metaller Kadmiyum Kurşun Cıva	Kadmiyum Böbrek toksisitesi, kemik yoğunluğu kaybı, akciğer kanseri, endokrin bozucu etki Kurşun Nörotoksosite (özellikle çocuklarda IQ düşüklüğü), üreme toksisitesi, hipertansiyon Cıva Nörotoksosite (fetal beyin gelişimi), böbrek hasarı, kardiyovasküler etkiler	Balali-Mood ve ark., 2021
Kortikosteroidler Prednizon Prednizolon	Adrenal supresyon, Cushing sendromu bulguları, kemik yoğunluğu kaybı, immün baskılanma	Koshi ve ark., 2022
Fitoestrogenler Genistein Daidzein	Zayıf östrojenik etki	Tamaya, 2005

4.4. Antihiperlipidemik İlaçlar

Fibratlar (bezafibrat, fenofibrat, fenofibrik asit, gemfibrozil, klofibrat ve klofibrik asit) ve statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin ve simvastatin) grubu antihiperlipidemik ilaçlar kolesterol ve trigliserid seviyelerini düşürmek için dünya genelinde en sık reçetelenen ilaç gruplarından biridir. Fibratlar PPAR- α (Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Olan Reseptör- α) reseptörlerini uyararak trigliseridleri parçalayan lipoprotein lipaz enziminin üretimini artırır ve Apo C-III sentezini baskırlar. Statinler ise karaciğerde kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-CoA redüktazı kompetitif olarak inhibe ederler ve kolesterol sentezini azaltırlar (Kayaalp, 2018).

Fibratların çevresel davranışları lipofiliklik farklarına göre şekillenmektedir. Fenofibrat yüksek log K_{ow} değeri ile sedimente güçlü afinite gösterir. Klofibrik asit ise nispeten düşük log K_{ow} değeri ile toprak tutunumu zayıftır ve yeraltı, yüzey ve hatta içme suyunda tespit edilmiştir (Buser ve ark., 1998). Klofibrik asit klofibrat'ın aktif metabolitidir. Klofibrik asit bilinen en kalıcı farmasötiklerden biri olarak kabul edilmektedir, suda kalma süresinin 1-2 yıl olduğu bildirilmiştir (Runnalls ve

ark., 2007). Fibratların balıklarda gelişimsel ve davranışsal toksisiteye yol açabildiği bildirilmiştir. Özellikle klofibrat ve gemfibrozilin zebra balığı embriyolarında embriyonik malabsorpsiyon sendromuna, larva boyutunda küçülmeye, gelişimsel ve morfolojik bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (Raldúa ve ark., 2008). Fibratların ve metabolitlerin balıklarda gonadal steroidogenezi ve spermatogenezi bozabildiği, androjen düzeylerinde ve sperm parametrelerinde değişikliklere yol açarak üremeyi olumsuz etkileyebileceği de bildirilmiştir (Blonç ve ark., 2023).

Statinler, özellikle atorvastatin ve rosuvastatin, dünya genelinde en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer aldıklarından atık su ve yüzey sularında yaygın olarak tespit edilmektedir. Arıtma tesislerindeki giderim verimi bileşiğe göre büyük farklılık göstermekte, atorvastatin için medyan giderimin %66 iken rosuvastatin için sadece %22 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca statinlerin atık suda oldukça kalıcı olduğu, 21-62 günlük depolama sonrasında bile konsantrasyonlarında sadece hafif bir azalma gözlemlendiği rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2009). Statinlerin zebra balıklarında kalp kasılmaları ve kalsiyum iyonu bağlanmasında görevli genlerin ekspresyonunu değiştirdikleri, kalp ve omurga deformasyonlarına yol

açtığı bildirilmiştir (Zhao ve ark., 2024). Bezafibrat ve atorvastatin maruziyetinin embriyo/larvalarda yumurtadan çıkma oranını, vücut uzunluğunu, kalp atış hızı ve spontan hareket gibi gelişimsel parametreleri bozduğu bildirilmiştir (Ping ve ark., 2022). Atorvastatinin insanlardaki miyopati mekanizmasına benzer olarak balıklarda kas kasılma kuvvetini azalttığı belirlenmiştir (Yezerski ve ark., 2024).

4.5. Antineoplastik İlaçlar

Antineoplastik ilaçlar tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engellemek üzere tasarlanmış güçlü biyokimyasal ajanlardır. Terapötik etki mekanizmasına göre genel olarak alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, bitki alkaloidleri, sitotoksik antibiyotikler, tirozin kinaz inhibitörleri, hormonlar ve monoklonal antikorlar olarak sınıflandırılırlar. Hayat kurtarıcı ve tedavi edici özelliklerine karşın sitotoksik, mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkilere sahiptirler. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar günümüzde yeni ortaya çıkan çevresel kirleticiler arasında en yüksek biyolojik risk taşıyan gruplardan biri olarak kabul edilmektedir.

Çevrede tespit edilen antineoplastik ilaçların başlıca kaynağı hastaneler, ilaç endüstrisi ve evsel atık sularıdır. Hastanelerin atık suları, onkoloji klinikleri, kemoterapi üniteleri, ilaç hazırlama alanları, ilaç üretim tesisleri, ilaç ambalajları, infüzyon setleri ve kontamine tıbbi materyaller, evsel hasta dışkı ve idrarı antineoplastik ilaçların çevreye girişine neden olan kaynaklardır (Wormington ve ark., 2020).

Antineoplastik ilaçlar çevrede yüzey suları, toprak, sediment ve yeraltı sularında tespit edilmiştir. 5-Florourasil, kapesitabin ve sitarabin gibi düşük $\log K_{ow}$ 'a sahip antineoplastik ilaçlar suda yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu özellik ilaçların kanalizasyon hatları ve arıtma tesislerinden kolayca geçip nehirlerle ve yeraltı sularına kadar taşınmasına imkan tanır. Paklitaksel ise hidrofobik yapıda olduğundan arıtma çamuru ve sedimente tutunur (Tripathi ve ark., 2020).

Antineoplastik ilaçların çevredeki bozunması yavaş ve zorlu bir süreç olup hem biyotik hem de abiyotik mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Su ve toprakta bulunan mikroorganizmalar tarafından yürütülen biyolojik parçalanma sürecinde ifosfamid, siklofosfamid ve 5-florourasil gibi moleküller biyodegradasyona karşı oldukça dirençlidirler. Abiyotik bozunmada ise güneş ışığının etkisiyle gerçekleşen fotoliz ve platin bazlı ilaçlarda sıkça görülen hidroliz tepkimeleri rol oynasa da metotreksat gibi bazı hassas ilaçlar dışında pek çok

bileşik tamamen yok edilemez (Tripathi ve ark., 2020; Wormington ve ark., 2020).

Antineoplastik ilaçlar atık su arıtma tesislerinde konvansiyonel biyolojik süreçlerle yeterince giderilememektedir. Siklofosamid, ifosamid ve 5-florourasil gibi antineoplastik ilaçlar sitotoksik olduklarından arıtma tanklarındaki bakteriler için toksik etki yapmakta ve bakteri popülasyonunun gelişmesini engellemektedir. Siklofosamid, ifosamid ve sitarabinin arıtma giderimi düşüktür, tamoksifen ise arıtmadan değişmeden çıkmaktadır (Tripathi ve ark., 2020; Wormington ve ark., 2020). Arıtma tesislerindeki bu düşük giderim nedeni ile ileri arıtma sistemlerinin kullanılması gerekmektedir.

Tablo 4.8. Antineoplastik İlaçların Çevresel Profili ve Riskleri

Çevredeki Antineoplastik İlaçlar		Açıklama	Kaynak
Aktif Farmasötik Bileşen	Alkilleyici Ajanlar Siklofosamid, ifosamid, busulfan Antimetabolitler 5-Florourasil, kapesitabin, sitarabin, metotreksat, gemesitabin, tegafur, doksifluridin Hormonal Ajanlar Tamoksifen Platin Bazlı Ajanlar Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin Topoizomeraz İnhibitörleri Etoposid Sitotoksik Antibiyotikler Doksorubisin, bleomisin	Yüzey suyu, yeraltı suyu, atık sular, arıtma tesisi çıkışları, toprak ve sedimentte tespit edilmişlerdir.	Wormington ve ark., 2020

	Bitkisel Antineoplastikler Paklitaksel, dosetaksel, irinotekan, vinkristin, vinorelbin Tirozin Kinaz İnhibitörleri İmatinib, erlotinib		
Toprağa Tutunma	Değişken	Tamoksifen, imatinib, paklitaksel yüksek oranda toprağa tutunur.	Tripathi ve ark., 2020 Mihçioğur, 2021
Biyobozunurluk	Değişken	Vinkristin, vinblastin, daunorubisin, doksorubisin, irinotekan suda hızlı bozunur. Melfalan, etoposid fotolize duyarlıdır. Sitarabin, ifosfamid, siklofosfamid biyobozunmaya dirençlidir.	Franquet-Griell ve ark., 2017
Arıtma Tesis Verimi	Değişken	Siklofosfamid, ifosfamid ve sitarabin dirençlidir. Tamoksifen arıtmadan değişmeden çıkıyor.	Ferrando-Climent ve ark., 2014 Çesen ve ark., 2015
Çevresel kalıcılık	Değişken	Siklofosfamid ve ifosfamid uzun süre suda kalmaktadır. Tamoksifen, vinkristin ve imatinib toprakta ve sedimentte kalıcıdır.	Tripathi ve ark., 2020 Wormington ve ark., 2020
En Çok Etkilenen Canlılar	Kabuklular Zooplanktonlar Algler Fitoplanktonlar Balık embriyo ve larvaları Balıklar	Kabuklu canlılarda duyarlılık yüksektir.	Li ve ark., 2022b Hema ve ark., 2023 Parrella ve ark., 2015

Antineoplastik ilaçlar DNA sentezini bozacak ve hücrel çoğalmayı engelleyecek şekilde geliştirildiğinden, algler, kabuklular ve balıklar gibi hedef olmayan organizmalarda sitotoksosite, genotoksosite, mutajenite ve teratojenite gibi çoklu

etkilere yol açabilmektedir. Siklofosamid maruziyetinin zebra balıklarında böbrek ve karaciğer dokularında histopatolojik değişikliklere, stres ve bağışıklıkla ilişkili genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olabildiği gösterilmiştir (Hema ve ark., 2023). Erişkin bireylerde ise davranış değişikliklerine yol açtığı, bu etkinin nörotransmitter düzeyleri ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2022b). Benzer şekilde 5-FU ve sisplatinin su piresi türlerinde DNA zincir kırıklarına yol açtığı gösterilmiştir (Parrella ve ark., 2015).

4.6. Nöropsikiyatrik İlaçlar

4.6.1. Antidepresanlar

Antidepresanlar depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan, dünya genelinde reçeteleme oranı hızla artan bir farmasötik sınıftır. Antidepresanlar başlıca farmakolojik etki mekanizmalarına göre seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI; fluoksetin, sertralin, sitalopram, paroksetin ve fluvoksamin), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI; venlafaksin ve duloksetin), trisiklik antidepresanlar (TCA; amitriptilin, imipramin, klomipramin ve nortriptilin), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI; tranilsipromin, fenelzin,

selejinin, izokarboksazid) ve diğer/atipik antidepresanlar (mirtazapin, bupropion ve trazodon) olarak sınıflandırılabilir (Richelson, 2001). Bu yapısal çeşitlilik bileşiklerin çevredeki fizikokimyasal davranışını, taşınma potansiyelini ve arıtılabilirliğini doğrudan etkiler. Antidepresanlar sürekli tüketimleri ve insan metabolizmasından sonra büyük ölçüde kanalizasyon sistemine ulaşmaları nedeniyle sucul çevrede yaygın olarak saptanan farmasötik kirleticiler arasındadır (Liu ve ark., 2025).

Antidepresanlar zayıf baz karakterleri, orta-yüksek lipofiliteleri ve yapısal kararlılıkları nedeniyle çevrede sürekli girişi (psödo-kalıcı) kirleticiler olarak davranış sergilerler. Baskın katyonik formları elektrostatik mekanizmalarla arıtma çamuru ve sedimentte birikir. Sertralin, fluoksetin, klomipramin ve amitriptilin gibi bileşikler biyobirikim potansiyeli taşır. Antidepresanların çevreye girişindeki en önemli kaynak insan kullanımıdır. Ayrıca hastanelerden ve arıtma tesislerinden çevreye giriş olmaktadır. Genel olarak bu bileşik sınıfı yapısal karmaşıklığı (aromatik halkalar, halojen grupları, siklik amin yapıları) nedeniyle metabolik olarak kararlı kabul edilir, konvansiyonel arıtma ve çevresel koşullarda yavaş bozunma gösterirler (Liu ve ark., 2025).

Serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter sistemleri evrimsel süreçte insanlardan balıklara, kabuklulardan yumuşakçalara kadar pek çok canlı grubunda büyük ölçüde korunmuştur. Bu nedenle insanlar için tasarlanmış antidepresanlar hedef dışı organizmalarda da farmakolojik etki gösterebilmektedir (Fong & Ford, 2014). Literatürdeki en belirgin ve üzerinde en çok çalışılan etki antidepresanların sucul canlıların doğal davranışlarını bozmasıdır. Fluoksetine maruz kalan balıkların yırtıcılara karşı gösterdikleri doğal kaçma ve saklanma reflekslerinin zayıfladığı gözlenmiştir (Weinberger & Klaper, 2014; Correia ve ark., 2023). Brooks ve ark. (2005) arıtma tesisi deşarj bölgelerindeki balıkların beyin, karaciğer ve kas dokularında sertralin, fluoksetin ve bunların aktif metabolitlerinin biriktiğini göstermiştir. Antidepresanların alglerde büyümeyi baskıladığı ve klorofil sentezini bozduğu da rapor edilmiştir (Machado & Soares, 2025).

4.6.2. Antipsikotikler

Antipsikotikler psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılan santral sinir sistemindeki dopaminerjik (özellikle D₂ reseptörleri), serotonerjik (5-HT_{2A/2C}) ve adrenerjik (α_1/α_2) reseptör sistemlerini hedef alan geniş bir

farmasötik gruptur. Amisülpirid, aripiprazol, flufenazin, flupentiksol, haloperidol, ketiapin, klozapin, klorpromazin, klorprotiksen, olanzapin, paliperidon, pimozid, pipamperon, risperidon, sülpirid ve ziprasidon yüzey sularında, yer altı sularında, arıtma suyunda ve çamurunda tespit edilmişlerdir (Escudero ve ark., 2021; Wronski & Brooks, 2023).

Antipsikotiklerin hedef aldığı monoaminerjik sistemler balıklarda da işlevsel olarak korunmuştur (Gunnarsson ve ark., 2008). Bu durum çok düşük çevresel konsantrasyonlar da dahi davranışsal etkilerin ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Yüzme aktivitesi, risk algısı, avcıdan kaçınma ve besin arama davranışlarının değişmesi hayatta kalma ve üremeyi olumsuz etkilemektedir. Zebra balığı embriyolarının risperidona maruz kalmasının larvalarda hiperaktiviteye neden olduğu bildirilmiştir. Hiperaktivitenin avcılara karşı savunmasızlığı artırabileceği ileri sürülmüştü (Kalichak ve ark., 2017). Wasser-Bennett ve ark. (2025), klozapin ve risperidonun zebra balığında anksiyeteyi azaltıp risk algısını bozduğunu, aripiprazolün ise avcıdan kaçınma davranışını körelttiğini bildirmiştir. Yabani balıklarda yapılan araştırmalarda risperidonun beyin, karaciğer ve

kas dokusunda birikebildiği gösterilmiştir (Duarte ve ark., 2023).

4.6.3. Antikonvülsanlar

Karbamazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrijin, levetirasetam ve valproik asit çevresel açıdan dikkat çeken antiepileptikler olmasına rağmen büyük çoğunluğunun ekotoksikolojik etkileri halen sistematik olarak karakterize edilmemiştir. Bu grubun dikkat çeken üyesi karbamazepin olup kalıcılığı nedeniyle "antropojenik kirlilik belirteci" olarak kabul edilir. Biyolojik olarak parçalanmaya dirençli olması nedeniyle arıtma tesisi çıkış sularında ve yüzeysel sularda sürekli olarak tespit edilebilmektedir (Clara ve ark., 2004). Yapılan bir modelleme çalışmasında karbamazepinin denizde yarılanma ömrü 10 °C'de 3.5 yıl olarak hesaplanmıştır (Björlenius ve ark., 2018). Karbamazepinin konvansiyonel arıtma verimi de düşüktür, ileri arıtma teknolojilerinin uygulanması gerekmektedir (Clara ve ark., 2004).

Antikonvülsanlar insanlarda voltaj bağlı sodyum/kalsiyum kanallarını, GABA veya glutamat reseptörlerini hedef alarak nöronal iletimi baskırlar. Bu kanallar ve reseptörler omurgasızlar ve balıklarda da

bulunmaktadır. (Salahinejad ve ark., 2023). Karbamazepinin balıklarda davranış ve üremeyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (da Silva Santos ve ark., 2018). Gabapentin nörotransmisyonu etkileyerek balıklarda duyuusal-motor yanıtlarda değişikliklere neden olabilir (Henry ve ark., 2022). Zebra balığı embriyolarında valproik asit maruziyetinin embriyonik mortalite artışı, morfolojik anomaliler ve nörogelişimsel bozuklukların yanı sıra nöronlarla ilişkili genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Flores-Prieto ve ark., 2024).

4.6.4. Anksiyolitikler

Anksiyolitikler arasında çevresel açıdan özellikle benzodiazepinler (diazepam, oksazepam, alprazolam, klonazepam, lorazepam, bromazepam vb.) öne çıkmaktadır. Bu ilaçlar atık su arıtma tesislerinin giriş ve çıkışlarında, yüzey sularında ve bazı durumlarda sucul organizmalarda tespit edilmektedir. Grisotto ve ark. (2026) diazepam, oksazepam, lorazepam, temazepam ve alprazolamın çevrede en sık araştırılan ve tespit edilen benzodiazepinler arasında yer aldığı bildirilmektedir. GABAerjik sistem sucul omurgalılarda da bulunduğu için benzodiazepinler bu canlılarda davranış değişikliklerine

neden olmaktadır. Oksazepamın çevresel olarak gerçekçi konsantrasyonlarda balıklarda yüzme aktivitesini, risk alma ve keşif davranışını artırdığı, sosyal davranışı azalttığı ve besin alım hızını yükselttiği gösterilmiştir. Bu davranışsal değişikliklerin besin ağı etkileşimlerini değiştirebileceği belirtilmiştir (Brodin ve ark., 2013). Diazepam da çevrede yaygın olarak tespit edilen bir diğer türevidir ve balıklarda davranışsal ve nörolojik toksik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2021). Oksazepamın sucul omurgasızlarda birikerek daha sonra balıklara aktarılabilmesi trofik transfer açısından önem taşımaktadır (Heynen ve ark., 2016).

4.7. Psikoaktif Maddeler

Psikoaktif maddeler ve metabolitlerinin su sistemlerinde artan oranda tespit edilmesi çevresel ve halk sağlığı açısından önemli bir sorundur. Genellikle yeni ortaya çıkan kirleticiler olarak sınıflandırılan bu maddeler doğrudan kanalizasyon, atık su deşarjı ve kentsel alanlardan diğer kaynaklardan gelen akıntı yoluyla su kütlelerine karışmaktadır (Verma ve ark., 2025).

Çin’de yapılan çalışmalar da nehirlerde metamfetamin, ketamin, kokain, kodein, metadon, morfin

ve bunların çeşitli metabolitleri tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2016). New York'ta atık sularsa kokain, benzoilekgonin, kotinin, amfetamin, morfin ve esrar metabolitleri ölçülmüştür (Centazzo ve ark., 2019). Psikoaktif maddeler dünya çapındaki su ekosistemlerinde çevresel kirleticiler olarak giderek daha fazla tespit edilmektedir (Zergui & Nkontcheu Kenko, 2024).

Psikoaktif maddelerin çevresel kaderi, sorpsiyon, fotoliz, mikrobiyal bozunma ve biyobirikim gibi karmaşık süreçlerin etkileşimiyle belirlenir. Bu nedenle her bir psikoaktif maddenin çevredeki davranışı kendi fizikokimyasal özelliklerine göre çeşitlilik gösterir. Amfetamin, metamfetamin ve 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA) gibi maddeler sulu fazda kalma eğilimindedir. Kokain, ekgonin metil esteri ve benzoilekgonin düşük adsorpsiyona eğilimine sahiptir (Verma ve ark., 2025). Güneş ışığı ana bileşikleri daha toksik yan ürünlere dönüştürebilmektedir (Mohan ve ark., 2021).

Psikoaktif maddelerin genel özellikleri ve hedef dışı canlılar için toksik etkileri Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Psikoaktif Maddelerin Çevresel Profili ve Riskleri

Psikoaktif Maddeler	Çevresel özellikleri	Ekotoksikolojik Risk	Kaynak
Kafein	Suda çok iyi çözünür. Su fazında bulunur. Biyolojik olarak görece kolay parçalanabilir ancak sürekli evsel atık su girdisi nedeniyle yüzey sularında yaygın olarak tespit edilir.	Balık ve diğer organizmalarda oksidatif stres, davranış ve metabolik değişiklikler oluşturabilir.	Korekar ve ark., 2020
Nikotin	Suda çok iyi çözünür. pH'ya bağlı olarak iyonlaşır. Atık su, sigara izmaritleri ve tütün ürünlerinden çevreye ulaşabilir. Kotinin ana metabolitidir.	Balık ve omurgasızlarda nörotoksite, oksidatif stres, gelişimsel ve davranışsal değişiklikler oluşturabilir. Kotinin evsel atık su izleyicisi olarak kullanılır.	Buerge ve ark., 2008 Slaughter ve ark., 2011 Borrego-Soto & Eberhart, 2022
Kokain	Kokain sulu ortamlarda hızla benzoilekonine dönüşür. Çevrede büyük ölçüde benzoilekonin olarak bulunur. Risk değerlendirmesi metabolit üzerinden yapılmalıdır.	Balıklarda oksidatif stres, nörolojik ve davranışsal değişiklikler, büyüme ve üreme üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir.	Bisceglia & Lippa, 2014 Parolini ve ark., 2017
Amfetamin	Suda çözünürlüğü yüksektir; iyonik yapısı nedeniyle çoğunlukla su fazında taşınabilir.	Sucul organizmalarda lokomotor aktivite, davranış, oksidatif stres ve nörotransmisyon üzerinde etkiler oluşturabilir. Nehir biyofilmlerindeki mikrobiyal toplulukları değiştirebilir.	Lee ve ark., 2016 Parolini ve ark., 2016
Metamfetamin	Atık suların önemli bileşenlerinden biridir ve konvansiyonel arıtma ile tamamen giderilemeyebilir. Bazı yüzey sularında ekolojik risk oluşturabilecek düzeylere ulaşabilir.	Balıklarda davranışsal ve nörolojik etkiler oluşturabilir.	Sancho Santos ve ark., 2023
MDMA (Ekstazi)	Atık su kaynaklıdır ve yüzey sularında tespit edilebilir.	Nörodavranışsal etkiler, oksidatif stres ve gelişimsel değişiklikler oluşturabilir.	Barenys ve ark., 2022 Ribeiro ve ark., 2024
Ketamin	Yüzey sularında ve sucul organizmalarda tespit edilmiştir.	Zebra balığı beyin dokusunda birikim, nörodavranışsal ve gelişimsel etkiler. Kullanım artışı nedeniyle yükselen risk.	Félix ve ark., 2017

4.8. Opioid Türevleri

Opioid türevleri ağrı tedavisinde kullanılan farmasötiklerin yanı sıra kötüye kullanılan psikoaktif maddeleri (eroin) de içeren ve kullanım sonrasında büyük ölçüde idrar ve dışkı yoluyla atık su sistemlerine ulaşabilen bileşiklerdir. Morfin, kodein, tramadol, metadon, oksikodon, fentanil ve metabolitleri kentsel atık sularda, arıtma tesisi giriş ve çıkış sularında ve yüzeysel sularda tespit edilmiştir (Campos-Mañas ve ark., 2018).

Tramadol en yaygın tespit edilen opioid türevidir ve yüzey sularında miktarı $\mu\text{g/L}$ 'ye ulaşabilir (Campos-Mañas ve ark., 2018). Metadon ve ana metaboliti EDDP (2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin) atık su ve yüzeysel sularda tespit edilebilen opioidlerdir. EDDP insanlarda metadon metabolizmasının özgül ürünü olması ve daha yüksek atılım oranı nedeniyle metadon tüketiminin daha güvenilir izleyicisi olarak önerilmektedir (Thai ve ark., 2016).

Opioidler insanda μ , κ ve δ opioid reseptörlerine bağlanarak temel olarak analjezik ve sedatif etki gösterirler. Öforizan etkileri dolayısıyla kötüye kullanılabilirler. Opioidlerin çevresel açıdan önemli özelliği etkiledikleri opioid reseptörlerinin balıklar ve diğer omurgalılarda

evrimsel olarak korunmuş olmasıdır (Dreborg ve ark., 2008). Bu durum çevresel konsantrasyonlar da bile sucul organizmalarda davranışsal, nörolojik ve fizyolojik değişikliklere yol açabilir. Deneysel olarak morfinin sucul organizmalarda nörolojik ve davranışsal süreçleri etkileyebileceği özellikle balıklarda lokomotor aktivite, stres yanıtı ve diğer davranışsal özellikler üzerinde değişiklik oluşturabileceği bildirilmektedir (Malik ve ark., 2023). Tramadol, çevresel farmakoloji açısından en fazla dikkat çeken opioidlerden biridir. Yaygın terapötik kullanımı nedeniyle sürekli olarak atık su sistemlerine ulaşmakta ve atık su arıtma tesislerinin çıkış sularında ve yüzey sularında tespit edilebilmektedir. Tramadol maruziyetinin balıklarda davranış değişikliklerine ve oksidatif strese neden olabildiği bildirilmiştir (Ogili ve ark., 2021).

4.9. Kişisel Bakım Ürünleri

Kozmetik ürünler, parfümler, deodorantlar, şampuanlar, sabunlar, güneş koruyucular, diş macunları ve antiseptik ürünlerde bulunan çeşitli koruyucular, UV filtreleri, yüzey aktif maddeler, koku maddeleri, antimikrobiyal bileşikler ve plastikleştiriciler son yıllarda

farmasötiklerle birlikte “farmasötik ve kişisel bakım ürünleri” olarak adlandırılmaktadır. Kişisel bakım ürünlerinin büyük bölümü vücut yüzeyine uygulanır ve metabolik dönüşüme uğramadan doğrudan su ile kanalizasyon sistemine ulaşır. Bu durum çevreye ulaşan bileşiğin büyük ölçüde ana bileşik formunda olması anlamına gelir ve önceki bölümlerde tartışılan metabolit sorunu bu grup için büyük ölçüde ortadan kalkar. Buna karşılık kullanım hacimlerinin yüksek ve sürekli olması söz konusu bileşiklere psödo-kalıcılık özelliği kazandırmaktadır (Daughton ve Ternes, 1999).

4.9.1. UV Filtreler (Güneş Koruyucular)

UV filtreleri (ultraviyole filtreleri), güneş ışığındaki UVA ve UVB radyasyonuna karşı cildi koruyan aktif maddelerdir. Güneş kremlerinin yanı sıra kozmetiklerde, plastiklerde, boyalarda ve tekstil ürünlerinde de kullanılabilirler. Avobenzon, homosalat, oktinoksat, oktisalat, oktokrilen ve oksibenzon organik filtreler UVA ve UVB'yi absorbe ederek güneşten korurlar. Titanyum dioksit ve çinko oksit gibi inorganik filtreler ise fiziksel bariyer oluşturarak UV'yi hem absorbe eder hem de yansıtır (Bilal ve ark., 2020).

UV filtrelerinin çevreye girişinde en önemli kaynaklardan biri güneş kremlerinin doğrudan suya salınmasıdır. Bu nedenle UV filtreleri nehir, göl, deniz ve kıyısularda, sedimentlerde ve sucul organizmalarda tespit edilmiştir. Çevresel açıdan özellikle organik UV filtreleri yaygın kullanımları, lipofilik özellikleri, biyolojik parçalanmaya dirençleri ve bazı türlerde biyobirikim potansiyelleri nedeniyle önemli bir kişisel bakım ürünü kaynaklı kirletici grubu olarak değerlendirilmektedir (Bilal ve ark., 2020). Oksibenzon ve oktinoksat gibi organik UV filtrelerinin mercan ekosistemleri üzerindeki olası etkileri son yıllarda yoğun biçimde araştırılmaktadır. Bu bileşiklere maruziyetin mercanlarda özellikle larval gelişim ve yerleşme, büyüme, fotosentetik performans ve mercan ağarması gibi olumsuz etkiler oluşturabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte mevcut toksikolojik verilerin deneysel koşullar ve kullanılan konsantrasyonlar açısından önemli farklılıklar göstermesi nedeniyle bu maddelerin çevredeki gerçek risk düzeyi konusunda belirsizlikler bulunmaktadır (Mitchellmore ve ark., 2021). İnorganik UV filtreleri olan titanyum dioksit ve çinko oksit ise nanopartikül formunda iyon salınımı ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu yoluyla sucul organizmalar üzerinde toksik etkilere neden olabilmektedir (Bilal ve ark., 2020).

4.9.2. Koruyucular

Parabenler, izotiyazolinonlar ve formaldehit salıcılar kişisel bakım ürünlerinde kullanılan koruyucu maddelerdir ve evsel atık sular aracılığıyla çevreye ulaşabilmektedir.

Parabenler kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde bakteri ve mantar gelişimini önlemek amacıyla kullanılan p-hidroksibenzoik asit esterleridir. Çevrede en sık incelenenleri metilparaben, etilparaben, propilparaben, bütılparaben ve izobütılparabendir. Parabenler özellikle şampuan ve saç bakım ürünleri, kremler ve losyonlar, makyaj ürünleri, sıvı sabunlar, güneş kremleri ve deodorantların kullanımı sonrasında duş ve evsel atık sularla kanalizasyon sistemine ulaşır. Arıtma tesislerinde tamamen uzaklaştırılamazlar ve arıtma çamurundan toprağa taşınabilirler. Parabenler özellikle sucul organizmalar açısından önemlidir. Laboratuvar çalışmalarında alglerde büyüme inhibisyonu, zooplanktonlarda toksisite, balıklarda oksidatif stres, gelişimsel ve üreme üzerine etkiler bildirilmiştir. Parabenlerin ayrıca östrojenik/endokrin bozucu aktivite gösterebildiğine ve kanserojenik olduğuna ilişkin deneysel

kanıtlar bulunmaktadır (Bilal ve ark., 2020; Mukherjee ve ark., 2024).

Metilizotiyazolinon ve metilkloroizotiyazolinon gibi biyosidal/antimikrobiyal etkili sentetik heterosiklik bileşikler kişisel bakım ürünlerinde ve kozmetiklerde bulunmaktadır. Metilizotiyazolinonun düşük dozlarda bile algları olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018).

Diazolidinil üre, DMDM hidantoin, imidazolidinil üre gibi formaldehit salıcı koruyucuların temel özelliği ürün içerisinde zamanla formaldehit açığa çıkararak antimikrobiyal koruma sağlamalarıdır. Formaldehit kendisi genotoksik ve kanserojendir, sucul ortamda hızlı parçalanır ancak sürekli salınım nedeniyle kronik düşük-doz maruziyet riski oluşturur (Bilal ve ark., 2020).

4.9.3. Dezenfektan Bileşenler

Triklosan, triklokarban ve benzalkonyum klorür kişisel bakım ürünleri, antiseptikler ve dezenfektanlar aracılığıyla çevreye ulaşan önemli antimikrobiyal bileşiklerdir. Triklosan geniş spektrumlu sentetik bir antimikrobiyal ajandır. Geçmişte sabun, diş macunu, kozmetik, deodorant, tıbbi ürün ve çeşitli evsel ürünlerde

yaygın olarak kullanılmıştır. Günümüzde kullanımı birçok ülkede sınırlandırılmıştır. Triklosan oldukça lipofilik bir bileşiktir ve sediment, askıda katı maddeler ve biyolojik dokulara geçme eğilimi gösterir. Sucul organizmalarda biyobirikim potansiyeli de bildirilmiştir. Triklosan özellikle algler, sucul omurgasızlar ve balıklar açısından önemlidir. Balıklarda oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, DNA hasarı, gelişimsel bozukluklar, üreme fonksiyonlarında ve hormon düzeylerinde değişiklikler bildirilmiştir. Triklosan potansiyel endokrin bozucu olarak değerlendirilmektedir (Bilal ve ark., 2020). Triklokarban ve benzalkonyum klorür de antimikrobiyal özellikleri nedeniyle hedef dışı mikroorganizmalar ve sucul organizmalar üzerinde toksik etkilere yol açabilir (Bilal ve ark., 2020).

4.9.4. Sentetik Misk Bileşenleri

Sentetik misk bileşenleri parfüm, kozmetik, sabun, deterjan ve kişisel bakım ürünlerinde koku verici olarak kullanılan lipofilik organik bileşiklerdir. Başlıca grupları fizikokimyasal özelliklerine göre polisiklik miskler, nitro-miskler, alifatik miskler ve makrosiklik misklerdir. Polisiklik miskler yağda çözünürler ve biyobirikimleri

yüksektir. Galaksolid ve tonalid çevresel örneklerde en sık bildirilen polisklik misk bileşenleri arasındadır. Endokrin bozucu etki gösterebilirler (van der Burg ve ark., 2008). Nitro miskler eski nesil sentetik misklerdir ve daha yüksek toksisite profiline sahip olduğundan çoğu ülkede kullanımı büyük ölçüde azaltılmış ya da yasaklanmıştır. Nitro misklerin fotodegradasyon ürünleri sucul organizmalarda toksik olabilir (Gao ve ark., 2019). Sentetik misklere maruziyetin algler, sucul omurgasızlar ve balıklarda büyüme, metabolizma, oksidatif stres ve endokrin sistem üzerinde çeşitli etkiler oluşturabildiği bildirilmiştir (Diao ve ark., 2024).

4.9.5. Yüzey Aktif Maddeler

Yüzey aktif maddeler (sürfaktanlar) suyun yüzey gerilimini azaltan ve su ile yağ gibi birbirine karışmayan fazların etkileşimini kolaylaştıran bileşiklerdir. Deterjan, şampuan, sabun, kozmetik ve temizlik ürünlerinin temel bileşenleri arasında yer alırlar. Çevre açısından özellikle sürekli ve yüksek miktarlarda kullanılmaları nedeniyle önemlidir. Sodyum lauril sülfat (SLS), sodyum laureth sülfat (SLES) ve alkilfenol etoksilatlar (APEO) bu grupta yer alan bileşiklerdir. SLS ve SLES biyolojik olarak

parçalanabilir ancak sürekli giriş ve kısa süreli yüksek konsantrasyonlar nedeniyle ekolojik açıdan önem taşıyabilir. Her ikisi de yüksek konsantrasyonlarda sucul organizmalara toksik etki gösterebilmektedir. Özellikle APEO'ların bozunma ürünü olan nonilfenol güçlü bir endokrin bozucu olarak bilinir ve balıklarda feminizasyona yol açabilir (Jardak ve ark., 2016).

4.9.6. Mikroplastikler

Mikroplastikler genel olarak 5 mm'den küçük plastik parçacıklar olarak tanımlanır. Kişisel bakım ve kozmetik ürünlerinde polietilen mikrobuncuklar aşındırıcı ve peeling ajanı olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır ancak çevresel kaygılar ve mikroplastiklere yönelik düzenlemeler nedeniyle birçok ülkede kullanımları sınırlandırılmış veya yasaklanmıştır. Polipropilen, naylon ve çeşitli akrilat kopolimerleri kıvam artırıcı, film oluşturucu, aşındırıcı veya tekstür düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Polietilen mikrobuncuklar kozmetik ürünlerden doğrudan atık suya taşınmaktadır. Polipropilen ve naylon gibi polimerler daha çok plastik materyallerin parçalanması veya sentetik tekstillerden kopan mikroelyaflar yoluyla çevreye ulaşmaktadır.

Biyolojik olarak parçalanmadıkları için çevrede çok uzun süre kalıcılık gösterirler. Sucul organizmalar tarafından alınmaları sonucunda gastrointestinal sistemde fiziksel hasar, oksidatif stres, inflamasyon ve enerji metabolizmasında değişikliklere neden olabilirler. Ayrıca yüzeylerinde ilaçlar, UV filtreleri, parabenler, pestisitler ve ağır metaller gibi diğer çevresel kirleticileri adsorbe ederek bu maddelerin çevresel taşınımına ve biyobirikimine neden olurlar (Bilal ve ark., 2020).

4.9.7. Plastikleştiriciler

Ftalatlar plastikleri daha esnek ve dayanıklı hâle getirmek amacıyla kullanılan ester yapısındaki bileşiklerdir. Bunun yanında kozmetik ve kişisel bakım ürünlerinde koku tutucu, çözücü, film oluşturun ve formülasyon yardımcısı olarak da kullanılmışlardır. Çevresel açıdan özellikle dietil ftalat (DEP), dibütil ftalat (DBP) ve di(2-etilheksil) ftalat (DEHP) önem taşır. Ftalatlar çevrede biyolojik olarak parçalanabilmekle birlikte sürekli antropojenik giriş nedeniyle su, sediment ve toprakta yaygın olarak bulunabilmektedir. Ftalatların çevresel açıdan en önemli özelliklerinden biri endokrin sistem üzerindeki etkileridir. Özellikle DBP ve DEHP'nin

androjenik sinyallemeyi bozması, steroidogenez üzerinde etkili olması, üremeyi bozması, tiroid ve diğer hormonal sistemleri etkileyebilmesi söz konusudur. DEHP özellikle güçlü bir endokrin bozucu ve olası kanserojen olarak sınıflandırılır (Puri ve ark., 2023).

4.10. Kaynaklar

- Abdelmonem, B. H., Kamal, L. T., Elbaz, R. M., Khalifa, M. R., & Abdelnaser, A. (2025). From contamination to detection: The growing threat of heavy metals. *Heliyon*, 11(1), e41713. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41713>
- Ahmad, S. (2026). Sulfonamide resistance as a global One Health challenge. *The Journal of Antibiotics*, 79, 493-497. <https://doi.org/10.1038/s41429-026-00933-z>
- Amangelsin, Y., Semenova, Y., Dadar, M., Aljofan, M., & Björklund, G. (2023). The impact of tetracycline pollution on the aquatic environment and removal strategies. *Antibiotics*, 12(3), 440. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030440>
- Andersen, L., Holbech, H., Gessbo, Å., Norrgren, L., & Petersen, G. I. (2003). Effects of exposure to 17 α -ethinylestradiol during early development on sexual differentiation and induction of vitellogenin in zebrafish (*Danio rerio*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 134(3), 365-374. [https://doi.org/10.1016/S1532-0456\(03\)00006-1](https://doi.org/10.1016/S1532-0456(03)00006-1)
- Asgari Lajayer, B., Sethi, D., Singh, S. I., Abdoli, S., Shu, W., & Price, G. W. (2025). Emerging technologies and key factors in PFAS removal from wastewater and biosolids: Focus on PFOA and PFOS. *Reviews of Environmental*

Contamination and Toxicology, 263(1), 21.
<https://doi.org/10.1007/s44169-025-00095-3>

Avetta, P., Fabbri, D., Minella, M., Brigante, M., Maurino, V., Minero, C., Pazzi, M., & Vione, D. (2016). Assessing the phototransformation of diclofenac, clofibric acid and naproxen in surface waters: Model predictions and comparison with field data. *Water Research*, 105, 383-394.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.08.058>

Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic mechanisms of five heavy metals: Mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 643972.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

Baran, W., Adamek, E., Ziemiańska, J., & Sobczak, A. (2011). Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. *Journal of Hazardous Materials*, 196, 1-15.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.082>

Barenys, M., Álvarez, S., Santamaria, A., Teixidó, E., & Gómez-Catalán, J. (2022). Developmental exposure to MDMA (ecstasy) in zebrafish embryos reproduces the neurotoxicity adverse outcome “lower motor activity” described in humans. *NeuroToxicology*, 88, 116-123.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.11.001>

- Belay, W. Y., Getachew, M., Tegegne, B. A., Teffera, Z. H., Dagne, A., Zeleke, T. K., Abebe, R. B., Gedif, A. A., Fenta, A., Yirdaw, G., Tilahun, A., & Aschale, Y. (2024). Mechanism of antibacterial resistance, strategies and next-generation antimicrobials to contain antimicrobial resistance: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1444781. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1444781>
- Bilal, M., Mehmood, S., & Iqbal, H. M. N. (2020). The beast of beauty: Environmental and health concerns of toxic components in cosmetics. *Cosmetics*, 7(1), 13. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7010013>
- Bisceglia, K. J., & Lipka, K. A. (2014). Stability of cocaine and its metabolites in municipal wastewater-the case for using metabolite consolidation to monitor cocaine utilization. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(6), 4453-4460. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-2403-5>
- Björklén, B., Ripszám, M., Haglund, P., Lindberg, R. H., Tysklind, M., & Fick, J. (2018). Pharmaceutical residues are widespread in Baltic Sea coastal and offshore waters-Screening for pharmaceuticals and modelling of environmental concentrations of carbamazepine. *Science of the Total Environment*, 633, 1496-1509. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.276>
- Blonç, M., Lima, J., Balasch, J. C., Tort, L., Gravato, C., & Teles, M. (2023). Elucidating the effects of the lipids regulators

- fibrates and statins on the health status of finfish species: A review. *Animals*, 13(5), 792. <https://doi.org/10.3390/ani13050792>
- Blondeau, J. M. (2026). A review of fluoroquinolones with a focus on veterinary-approved agents. *Biomolecules*, 16(7), 984. <https://doi.org/10.3390/biom16070984>
- Bojarski, B., Kot, B., & Witeska, M. (2020). Antibacterials in aquatic environment and their toxicity to fish. *Pharmaceuticals*, 13(8), 189. <https://doi.org/10.3390/ph13080189>
- Borrego-Soto, G., & Eberhart, J. K. (2022). Embryonic nicotine exposure disrupts adult social behavior and craniofacial development in zebrafish. *Toxics*, 10(10), 612. <https://doi.org/10.3390/toxics10100612>
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., & Klaminder, J. (2013). Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*, 339(6121), 814-815. <https://doi.org/10.1126/science.1226850>
- Brooks, B. W., Chambliss, C. K., Stanley, J. K., Ramirez, A., Banks, K. E., Johnson, R. D., & Lewis, R. J. (2005). Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 464-469. <https://doi.org/10.1897/04-081R.1>

- Buerge, I. J., Kahle, M., Buser, H.-R., Müller, M. D., & Poiger, T. (2008). Nicotine derivatives in wastewater and surface waters: Application as chemical markers for domestic wastewater. *Environmental Science & Technology*, 42(17), 6354-6360. <https://doi.org/10.1021/es800455q>
- Buser, H.-R., Müller, M. D., & Theobald, N. (1998). Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environmental Science & Technology*, 32(1), 188-192. <https://doi.org/10.1021/es9705811>
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2016). β -Lactams and β -lactamase inhibitors: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(8), a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(2), e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
- Campos-Mañas, M. C., Ferrer, I., Thurman, E. M., & Agüera, A. (2018). Opioid occurrence in environmental water samples-A review. *Trends in Environmental Analytical Chemistry*, 20, e00059. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2018.e00059>
- Centazzo, N., Frederick, B.-M., Jacox, A., Cheng, S.-Y., & Concheiro-Guisan, M. (2019). Wastewater analysis for

- nicotine, cocaine, amphetamines, opioids and cannabis in New York City. *Forensic Sciences Research*, 4(2), 152-167. <https://doi.org/10.1080/20961790.2019.1609388>
- Česen, M., Kosjek, T., Laimou-Geraniou, M., Kompare, B., Širok, B., Lambropolou, D., & Heath, E. (2015). Occurrence of cyclophosphamide and ifosfamide in aqueous environment and their removal by biological and abiotic wastewater treatment processes. *Science of the Total Environment*, 527-528, 465-473. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.04.109>
- Chen, K., Wu, M., Chen, C., Xu, H., Wu, X., & Qiu, X. (2021). Impacts of chronic exposure to sublethal diazepam on behavioral traits of female and male zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 208, 111747. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111747>
- Chen, M.-L., Chang, C.-H., & Minatoya, M. (2020). Bisphenols and alkylphenols. In R. Kishi & P. Grandjean (Eds.), *Health impacts of developmental exposure to environmental chemicals* (pp. 405-437). *Springer Singapore*. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0520-1_16
- Chen, X., Song, Y., Ling, C., Shen, Y., Zhan, X., & Xing, B. (2024). Fate of emerging antibiotics in soil-plant systems: A case on fluoroquinolones. *Science of the Total Environment*, 951, 175487. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175487>

- Chen, Y., Yang, J., Yao, B., Zhi, D., Luo, L., & Zhou, Y. (2022). Endocrine disrupting chemicals in the environment: Environmental sources, biological effects, remediation techniques, and perspective. *Environmental Pollution*, 310, 119918. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119918>
- Ciausiu, R.-A., Nicoara, M. N., Chelaru, I.-A., Andronic, G. A., Ciobica, A. S., & Ureche, D. (2026). An overview of the presence of cephalosporin antibiotics in aquatic environments. *Pharmaceuticals*, 19(4), 650. <https://doi.org/10.3390/ph19040650>
- Clara, M., Strenn, B., & Kreuzinger, N. (2004). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: Investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Research*, 38(4), 947-954. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.10.058>
- Correia, D., Domingues, I., Faria, M., & Oliveira, M. (2023). Effects of fluoxetine on fish: What do we know and where should we focus our efforts in the future? *Science of the Total Environment*, 857(Pt. 2), 159486. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159486>
- Cycoń, M., Mrozik, A., & Piotrowska-Seget, Z. (2019). Antibiotics in the soil environment-Degradation and their impact on microbial activity and diversity. *Frontiers in Microbiology*, 10, 338. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00338>

- da Silva Santos, N., Oliveira, R., Lisboa, C. A., Mon e Pinto, J., Sousa-Moura, D., Camargo, N. S., Perillo, V., Oliveira, M., Grisolia, C. K., & Domingues, I. (2018). Chronic effects of carbamazepine on zebrafish: Behavioral, reproductive and biochemical endpoints. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 164, 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.08.015>
- Daughton, C. G., & Ruhoy, I. S. (2011). Green pharmacy and pharmEcovigilance: Prescribing and the planet. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(2), 211-232. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.6>
- Daughton, C. G., & Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, 107(Suppl. 6), 907-938. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s6907>
- De la Parra-Guerra, A. C., & Acevedo-Barrios, R. (2023). Studies of endocrine disruptors: Nonylphenol and isomers in biological models. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 42(7), 1439-1450. <https://doi.org/10.1002/etc.5633>
- Diao, Z., Zhang, X., Xu, M., Wei, F., Xie, X., Zhu, F., Hui, B., Zhang, X., Wang, S., & Yuan, X. (2024). A critical review of distribution, toxicological effects, current analytical methods and future prospects of synthetic musks in

aquatic environments. *Science of the Total Environment*, 914, 169872.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.169872>

Dietz, R., Letcher, R. J., Desforges, J.-P., Eulaers, I., Sonne, C., Wilson, S., Andersen-Ranberg, E., Basu, N., Barst, B. D., Bustnes, J. O., Bytingsvik, J., Ciesielski, T. M., Drevnick, P. E., Gabrielsen, G. W., Haarr, A., Hylland, K., Jenssen, B. M., Levin, M., McKinney, M. A., ... Vikingsson, G. (2019). Current state of knowledge on biological effects from contaminants on arctic wildlife and fish. *Science of the Total Environment*, 696, 133792.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133792>

Dreborg, S., Sundström, G., Larsson, T. A., & Larhammar, D. (2008). Evolution of vertebrate opioid receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(40):15487-92.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0803988105>

Duan, W., Cui, H., Jia, X., & Huang, X. (2022). Occurrence and ecotoxicity of sulfonamides in the aquatic environment: A review. *Science of the Total Environment*, 820, 153178.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153178>

Duarte, I. A., Reis-Santos, P., Fick, J., Cabral, H. N., Duarte, B., & Fonseca, V. F. (2023). Neuroactive pharmaceuticals in estuaries: Occurrence and tissue-specific bioaccumulation in multiple fish species. *Environmental*

Pollution, 316, 120531.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120531>

Escudero, J., Muñoz, J. L., Morera-Herreras, T., Hernandez, R., Medrano, J., Domingo-Echaburu, S., Barceló, D., Orive, G., & Lertxundi, U. (2021). Antipsychotics as environmental pollutants: An underrated threat? *Science of the Total Environment*, 769, 144634.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144634>

Félix, L. M., Serafim, C., Martins, M. J., Valentim, A. M., Antunes, L. M., Matos, M., & Coimbra, A. M. (2017). Morphological and behavioral responses of zebrafish after 24 h of ketamine embryonic exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 321, 27-36.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.02.013>

Fenton, S. E., Ducatman, A., Boobis, A., DeWitt, J. C., Lau, C., Ng, C., Smith, J. S., & Roberts, S. M. (2021). Per- and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 606-630.
<https://doi.org/10.1002/etc.4890>

Ferrando-Climent, L., Rodriguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2014). Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: From hospital effluents through urban wastewater to

- natural environment. *Environmental Pollution*, 193, 216-223. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.07.002>
- Flores-Prieto, B., Manzo-Denes, J., Hernández-Aguilar, M. E., Coria-Avila, G. A., Herrera-Covarrubias, D., Aranda-Abreu, G. E., Rojas-Durán, F., Pérez-Estudillo, C. A., Suárez-Medellín, J., & Toledo-Cárdenas, M. R. (2024). Effects of valproic acid embryonic exposure on zebrafish: A systematic review and meta-analysis. *NeuroSci*, 5(4), 650-665. <https://doi.org/10.3390/neurosci5040046>
- Fong, P. P., & Ford, A. T. (2014). The biological effects of antidepressants on the molluscs and crustaceans: A review. *Aquatic Toxicology*, 151, 4-13. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.12.003>
- Frade, V. M. F., Dias, M., Teixeira, A. C. S. C., & Palma, M. S. A. (2014). Environmental contamination by fluoroquinolones. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(1), 41-54. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000100004>
- Franquet-Griell, H., Medina, A., Sans, C., & Lacorte, S. (2017). Biological and photochemical degradation of cytostatic drugs under laboratory conditions. *Journal of Hazardous Materials*, 323(Part A), 319-328. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.06.057>
- Gałązka, A., & Jankiewicz, U. (2022). Endocrine disrupting compounds (nonylphenol and bisphenol A)-Sources,

- harmfulness and laccase-assisted degradation in the aquatic environment. *Microorganisms*, 10(11), 2236. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112236>
- Gao, J., Xie, Z., Wang, Z., Yu, Y., Qi, Z., Yu, X., Zhong, T., Wang, L., Feng, K., Peng, Y., & Xiao, Y. (2024). Human toxicity of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and their derivatives: A comprehensive review. *Current Research in Food Science*, 9, 100918. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2024.100918>
- Gao, Y., Li, G., Qin, Y., Ji, Y., Mai, B., & An, T. (2019). New theoretical insight into indirect photochemical transformation of fragrance nitro-musks: Mechanisms, eco-toxicity and health effects. *Environment International*, 129, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.020>
- García-Galán, M. J., Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2008). Identification and determination of metabolites and degradation products of sulfonamide antibiotics in the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27(11), 1008-1022. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.10.001>
- Golet, E. M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A. C., & Giger, W. (2003). Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environmental Science & Technology*, 37(15), 3243-3249. <https://doi.org/10.1021/es0264448>

- Gore, A. C., Chappell, V. A., Fenton, S. E., Flaws, J. A., Nadal, A., Prins, G. S., Toppari, J., & Zoeller, R. T. (2015). EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1-E150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- Granados-Chinchilla, F., & Rodríguez, C. (2017). Tetracyclines in food and feedingstuffs: From regulation to analytical methods, bacterial resistance, and environmental and health implications. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2017, Article 1315497. <https://doi.org/10.1155/2017/1315497>
- Grisotto, J., Cristini, I., Crisafulli, S., Ciccimarra, F., Patuzzi, F., Soardo, F., Giunco, E. M., Paolone, G., & Trifirò, G. (2026). Presence of benzodiazepines in aquatic environments: A systematic review of the literature. *Drug Safety*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s40264-026-01703-4>
- Gunnarsson, L., Jauhiainen, A., Kristiansson, E., Nerman, O., & Larsson, D. G. J. (2008). Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environmental Science & Technology*, 42(15), 5807-5813. <https://doi.org/10.1021/es8005173>
- Guo, W., Pan, B., Sakkiah, S., Yavas, G., Ge, W., Zou, W., Tong, W., & Hong, H. (2019). Persistent organic pollutants in food: Contamination sources, health effects and detection

- methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(22), 4361. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224361>
- Guo, Y., Yin, X., Zhang, H., Dong, X., Tian, H., & Wang, K. (2026). Development and application of a triplex ddPCR method for simultaneous detection of MLSB resistance genes in feces and environmental samples. *Frontiers in Microbiology*, 17, 1887402. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1887402>
- Harnisz, M., Korzeniewska, E., Ciesielski, S., & Gołaś, I. (2015). tet genes as indicators of changes in the water environment: Relationships between culture-dependent and culture-independent approaches. *Science of the Total Environment*, 505, 704-711. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.048>
- Hayes, T. B., Khoury, V., Narayan, A., Nazir, M., Park, A., Brown, T., Adame, L., Chan, E., Buchholz, D., Stueve, T., & Gallipeau, S. (2010). Atrazine induces complete feminization and chemical castration in male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(10), 4612-4617. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909519107>
- Heindel, J. J., & Vandenberg, L. N. (2015). Developmental origins of health and disease: A paradigm for understanding disease cause and prevention. *Current Opinion in*

Pediatrics, 27(2), 248-253.
<https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000191>

Hema, T., Mohanthi, S., Umamaheswari, S., Ramesh, M., Ren, Z., & Poopal, R. K. (2023). A study to assess the health effects of an anticancer drug (cyclophosphamide) in zebrafish (*Danio rerio*): Eco-toxicity of emerging contaminants. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 25(4), 870-884.
<https://doi.org/10.1039/D2EM00527A>

Henry, J., Bai, Y., Kreuder, F., Saaristo, M., Kaslin, J., & Wlodkowic, D. (2022). Sensory-motor perturbations in larval zebrafish (*Danio rerio*) induced by exposure to low levels of neuroactive micropollutants during development. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 8990. <https://doi.org/10.3390/ijms23168990>

Heynen, M., Fick, J., Jonsson, M., Klaminder, J., & Brodin, T. (2016). Effect of bioconcentration and trophic transfer on realized exposure to oxazepam in 2 predators, the dragonfly larvae (*Aeshna grandis*) and the Eurasian perch (*Perca fluviatilis*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 930-937.
<https://doi.org/10.1002/etc.3368>

Huang, F., An, Z., Moran, M. J., & Liu, F. (2020). Recognition of typical antibiotic residues in environmental media related to groundwater in China (2009-2019). *Journal of*

Hazardous Materials, 399, 122813.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122813>

Hultman, J., Tamminen, M., Pärnänen, K., Cairns, J., Karkman, A., & Virta, M. (2018). Host range of antibiotic resistance genes in wastewater treatment plant influent and effluent. *FEMS Microbiology Ecology*, 94(4), fiy038.
<https://doi.org/10.1093/femsec/fiy038>

Huynh, N. C., Nguyen, T. T. T., Nguyen, D. T. C., & Tran, T. V. (2023). Occurrence, toxicity, impact and removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A review. *Science of the Total Environment*, 898, 165317. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.165317>

Izadi, P., Izadi, P., Salem, R., Papry, S. A., Magdouli, S., Pulicharla, R., & Brar, S. K. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the environment: Where were we and how far we have come? *Environmental Pollution*, 267, 115370. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115370>

Jardak, K., Drogui, P., & Daghrir, R. (2016). Surfactants in aquatic and terrestrial environment: Occurrence, behavior, and treatment processes. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(4), 3195-3216.
<https://doi.org/10.1007/s11356-015-5803-x>

Jobling, S., Williams, R., Johnson, A., Taylor, A., Gross-Sorokin, M., Nolan, M., Tyler, C. R., van Aerle, R., Santos, E., & Brighty, G. (2006). Predicted exposures to steroid

- estrogens in U.K. rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environmental Health Perspectives*, 114(Suppl. 1), 32-39. <https://doi.org/10.1289/ehp.8050>
- Joss, A., Andersen, H., Ternes, T., Richle, P. R., & Siegrist, H. (2004). Removal of estrogens in municipal wastewater treatment under aerobic and anaerobic conditions: Consequences for plant optimization. *Environmental Science & Technology*, 38(11), 3047-3055. <https://doi.org/10.1021/es0354822>
- Juliano, C., & Magrini, G. A. (2017). Cosmetic ingredients as emerging pollutants of environmental and health concern: A mini-review. *Cosmetics*, 4(2), 11. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4020011>
- Kalichak, F., Idalencio, R., da Rosa, J. G. S., Barcellos, H. H. A., Fagundes, M., Piato, A., & Barcellos, L. J. G. (2017). Psychotropic in the environment: Risperidone residues affect the behavior of fish larvae. *Scientific Reports*, 7, 14121. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14575-7>
- Kalsi Rajashekara, N., Natarajan, M., Srinivasan, A., Babu, J., Madhunapantula, S. V., Jayshankar, B., & Nataraj, R. (2025). Role of personal care products as endocrine disruptors affecting reproductive age women. *Frontiers in Reproductive Health*, 7, 1514060. <https://doi.org/10.3389/frph.2025.1514060>

- Kayaalp, S. O. (2018). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji (13. bs.). Pelikan Yayıncılık.
- Kim, S., Zulli, A., Chan, E. M. G., Duong, D., Linfield, R. Y., McCormack, C. E. M., White, B. J., Wolfe, M. K., Boehm, A. B., & Pickering, A. J. (2026). Wastewater surveillance reveals patterns of antibiotic resistance across the United States. *Nature Communications*, 17, 4680. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-71195-4>
- Korekar, G., Kumar, A., & Ugale, C. (2020). Occurrence, fate, persistence and remediation of caffeine: A review. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(28), 34715-34733. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06998-8>
- Koshi, E. J., Young, K., Mostales, J. C., Vo, K. B., & Burgess, L. P. (2022). Complications of corticosteroid therapy: A comprehensive literature review. *Journal of Pharmacy Technology*, 38(6), 360-367. <https://doi.org/10.1177/87551225221116266>
- Kurwadkar, S., Dane, J., Kanel, S. R., Nadagouda, M. N., Cawdrey, R. W., Ambade, B., Struckhoff, G. C., & Wilkin, R. (2022). Per- and polyfluoroalkyl substances in water and wastewater: A critical review of their global occurrence and distribution. *Science of the Total Environment*, 809, 151003. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151003>

- La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Cogliano, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., & Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(1), 45-57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
- Lakshmi, D. S., Geetha, V. B., & Murali, V. (2024). From prescription to pollution: The ecological consequences of NSAIDs in aquatic ecosystems. *Toxicology Reports*, 13, 101775. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101775>
- Lauby-Secretan, B., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Baan, R., Mattock, H., & Straif, K. (2013). Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *The Lancet Oncology*, 14(4), 287-288. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70104-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70104-9)
- Lee, H. B., Peart, T. E., Svoboda, M. L., & Backus, S. (2009). Occurrence and fate of rosuvastatin, rosuvastatin lactone, and atorvastatin in Canadian sewage and surface water samples. *Chemosphere*, 77(10), 1285-1291. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.068>
- Lee, S. S., Paspalof, A., Snow, D., Richmond, E. K., Rosi, E. J., & Kelly, J. J. (2016). Occurrence and potential biological

- effects of amphetamine on stream communities. *Environmental Science & Technology*, 50(17), 9727-9735. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b03717>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65(1), 34-44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Li, D., Sun, W., Lei, H., Li, X., Hou, L., Wang, Y., Chen, H., Schlenk, D., Ying, G.-G., Mu, J., & Xie, L. (2022b). Cyclophosphamide alters the behaviors of adult zebrafish via neurotransmitters and gut microbiota. *Aquatic Toxicology*, 250, 106246. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2022.106246>
- Li, J., Li, W., Liu, K., Guo, Y., Ding, C., Han, J., & Li, P. (2022a). Global review of macrolide antibiotics in the aquatic environment: Sources, occurrence, fate, ecotoxicity, and risk assessment. *Journal of Hazardous Materials*, 439, 129628. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129628>
- Liu, Y., Lv, J., Guo, C., Jin, X., Zuo, D., & Xu, J. (2025). Environmental behavior, risks, and management of antidepressants in the aquatic environment. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 27(5), 1196-1228. <https://doi.org/10.1039/D4EM00793J>
- Luo, Y., Xu, L., Rysz, M., Wang, Y., Zhang, H., Alvarez, P. J. J., & Li, F. (2011). Occurrence and transport of tetracycline,

- sulfonamide, quinolone, and macrolide antibiotics in the Haihe River Basin, China. *Environmental Science & Technology*, 45(5), 1827-1833. <https://doi.org/10.1021/es104009s>
- Machado, M. D., & Soares, E. V. (2025). The unhappy effects of the antidepressant fluoxetine on the freshwater microalga *Raphidocelis subcapitata*. *Toxics*, 13(10), 876. <https://doi.org/10.3390/toxics13100876>
- Malik, J. A., Nanda, S., Zafar, M. A., Sehrawat, S., & Agrewala, J. N. (2023). Influence of chronic administration of morphine and its withdrawal on the behaviour of zebrafish. *Journal of Biosciences*, 48, 33. <https://doi.org/10.1007/s12038-023-00358-y>
- Mao, Y., Ye, K., Yang, S., Salam, M., Yu, W., He, Q., He, R., & Li, H. (2024). Repeated exposure enhanced toxicity of clarithromycin on *Microcystis aeruginosa* versus single exposure through photosynthesis, oxidative stress, and energy metabolism shift. *Environmental Science & Technology*, 58(9), 4070-4082. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c07008>
- Masud, M. A. A., Shin, W. S., Septian, A., Samaraweera, H., Khan, I. J., Mohamed, M. M., Billah, M. M., López-Maldonado, E. A., Rahman, M. M., Islam, A. R. M. T., & Rahman, S. (2024). Exploring the environmental pathways and challenges of fluoroquinolone antibiotics:

A state-of-the-art review. *Science of the Total Environment*, 926, 171944.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.171944>

McArdell, C. S., Molnar, E., Suter, M. J. F., & Giger, W. (2003). Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley watershed, Switzerland. *Environmental Science & Technology*, 37(24), 5479-5486.
<https://doi.org/10.1021/es034368i>

Mihçioğur, H. (2021). Environmental risk assessment of commonly used anti-cancer drugs. *Cumhuriyet Science Journal*, 42(2), 310-320.
<https://doi.org/10.17776/csj.866883>

Mitchellmore, C. L., Burns, E. E., Conway, A., Heyes, A., & Davies, I. A. (2021). A critical review of organic ultraviolet filter exposure, hazard, and risk to corals. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(4), 967-988.
<https://doi.org/10.1002/etc.4948>

Mohan, H., Rajput, S. S., Jadhav, E. B., Sankhla, M. S., Sonone, S. S., Jadhav, S., & Kumar, R. (2021). Ecotoxicity, occurrence, and removal of pharmaceuticals and illicit drugs from aquatic systems. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(5), 12530-12546.
<https://doi.org/10.33263/BRIAC115.1253012546>

- Mukherjee, S., Das, A., Chowdhury, A., Biswas, A., Roy, S., Majumdar, S., & Paul, S. (2024). Harmful effect of personal care products on ecosystem and the possible alternative approach. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 57, 103065. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2024.103065>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., Shivaprasad, H. L., Ahmed, S., Chaudhry, M. J. I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., & Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633. <https://doi.org/10.1038/nature02317>
- Ogili, F. I., Ali, D., Attamah, G. N., Aletan, U., Kelle, H. I., Chukwu, M. N., & Nwani, C. D. (2021). Morphometric, hematological and oxidative stress changes in *Clarias gariepinus* following sub-chronic exposure to tramadol. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 248, 109096. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109096>
- Pain, D. J., Cunningham, A. A., Donald, P. F., Duckworth, J. W., Houston, D. C., Katzner, T., Parry-Jones, J., Poole, C., Prakash, V., Round, P., & Timmins, R. (2003). Causes and effects of temporospatial declines of Gyps vultures in Asia. *Conservation Biology*, 17(3), 661-671. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1739.2003.01740.x>

- Parolini, M., Ghilardi, A., Della Torre, C., Magni, S., Prosperi, L., Calvagno, M., Del Giacco, L., & Binelli, A. (2017). Environmental concentrations of cocaine and its main metabolites modulated antioxidant response and caused cyto-genotoxic effects in zebrafish embryo cells. *Environmental Pollution*, 226, 504-514. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.046>
- Parolini, M., Magni, S., Castiglioni, S., & Binelli, A. (2016). Amphetamine exposure imbalanced antioxidant activity in the bivalve *Dreissena polymorpha* causing oxidative and genetic damage. *Chemosphere*, 144, 207-213. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.08.025>
- Parrella, A., Lavorgna, M., Criscuolo, E., Russo, C., & Isidori, M. (2015). Eco-genotoxicity of six anticancer drugs using comet assay in daphnids. *Journal of Hazardous Materials*, 286, 573-580. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.01.012>
- Patisaul, H. B. (2017). Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: Impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(2), 130-144. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000677>
- Pauletto, M., & De Liguoro, M. (2024). A review on fluoroquinolones' toxicity to freshwater organisms and a risk assessment. *Journal of Xenobiotics*, 14(2), 717-752. <https://doi.org/10.3390/jox14020042>

- Perruchon, C., Katsivelou, E., Karas, P. A., Vassilakis, S., Lithourgidis, A. A., Kotsopoulos, T. A., Sotiraki, S., Vasileiadis, S., & Karpouzas, D. G. (2022). Following the route of veterinary antibiotics tiamulin and tilmicosin from livestock farms to agricultural soils. *Journal of Hazardous Materials*, 429, 128293. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.128293>
- Ping, S., Lin, W., Ming, R., He, Y., Yin, Y., & Ren, Y. (2022). Toxic effects of four cardiovascular drugs on the development and epigenetics of zebrafish (*Danio rerio*). *Science of the Total Environment*, 846, 157360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157360>
- Prakash, V. (1999). Status of vultures in Keoladeo National Park, Bharatpur, Rajasthan, with special reference to population crash in Gyps species. *Journal of the Bombay Natural History Society*, 96(3), 365-378.
- Przedpelska, L., Witczak, A., & Pokorska-Niewiada, K. (2025). Non-steroidal anti-inflammatory drugs as emerging water and food contaminants: Review. *Reviews in Environmental Science and Biotechnology*, 24(3), 571-605. <https://doi.org/10.1007/s11157-025-09735-5>
- Pulicharla, R., Hegde, K., Brar, S. K., & Surampalli, R. Y. (2017). Tetracyclines metal complexation: Significance and fate of mutual existence in the environment. *Environmental*

Pollution, 221, 1-14.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.12.017>

Puri, M., Gandhi, K., & Kumar, M. S. (2023). The occurrence, fate, toxicity, and biodegradation of phthalate esters: An overview. *Water Environment Research*, 95(1), e10832.
<https://doi.org/10.1002/wer.10832>

Raldúa, D., André, M., & Babin, P. J. (2008). Clofibrate and gemfibrozil induce an embryonic malabsorption syndrome in zebrafish. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 228(3), 301-314.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.11.016>

Ribeiro, O., Félix, L., Ribeiro, C., Torres-Ruiz, M., Tiritan, M. E., Gonçalves, V. M. F., Langa, I., & Carrola, J. S. (2024). Unveil the toxicity induced on early life stages of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its enantiomers. *Science of the Total Environment*, 955, 176906.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176906>

Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(5), 511-527.
<https://doi.org/10.4065/76.5.511>

Robinson, A. A., Belden, J. B., & Lydy, M. J. (2005). Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 423-430.
<https://doi.org/10.1897/04-210R.1>

- Runnalls, T. J., Hala, D. N., & Sumpter, J. P. (2007). Preliminary studies into the effects of the human pharmaceutical clofibric acid on sperm parameters in adult fathead minnow. *Aquatic Toxicology*, 84(1), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.06.005>
- Salahinejad, A., Meuthen, D., Attaran, A., Chivers, D. P., & Ferrari, M. C. O. (2023). Effects of common antiepileptic drugs on teleost fishes. *Science of the Total Environment*, 866, 161324. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.161324>
- Saldaña, C. M., & Woodley, C. M. (2024). Amoxicillin occurrence and toxicity in the aquatic environment and mechanisms of antibiotic resistance: A review (NOAA Technical Memorandum NOS NCCOS 337). National Centers for Coastal Ocean Science. <https://doi.org/10.25923/6d5j-t772>
- Sanchez-Cid, C., Ghaly, T. M., Gillings, M. R., & Vogel, T. M. (2023). Sub-inhibitory gentamicin pollution induces gentamicin resistance gene integration in class 1 integrons in the environment. *Scientific Reports*, 13, 8612. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35074-y>
- Sancho Santos, M. E., Horký, P., Grabicová, K., Steinbach, C., Hubená, P., Šálková, E., Slavík, O., Grabic, R., & Randák, T. (2023). From metabolism to behaviour: Multilevel effects of environmental methamphetamine

concentrations on fish. *Science of the Total Environment*, 878, 163167.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163167>

Senta, I., Terzić, S., & Ahel, M. (2021). Analysis and occurrence of macrolide residues in stream sediments and underlying alluvial aquifer downstream from a pharmaceutical plant. *Environmental Pollution*, 273, 116433.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116433>

Sharma, L., Siedlewicz, G., & Pazdro, K. (2021). The toxic effects of antibiotics on freshwater and marine photosynthetic microorganisms: State of the art. *Plants*, 10(3), 591.
<https://doi.org/10.3390/plants10030591>

Shen, M., Hu, Y., Zhao, K., Li, C., Liu, B., Li, M., Lyu, C., Sun, L., & Zhong, S. (2023). Occurrence, bioaccumulation, metabolism and ecotoxicity of fluoroquinolones in the aquatic environment: A review. *Toxics*, 11(12), 966.
<https://doi.org/10.3390/toxics11120966>

Simbo, E. B. S., Ma, Z., Fang, L., Morgan, S., Sumana, S. L., Maguru, M. C., Chakanga, M., Gondwe, H., Bundu, A. T., Qiu, L., Song, C., & Meng, S. (2025). Occurrence, dominance, and combined use of antibiotics in aquaculture ponds. *Toxics*, 13(10), 892.
<https://doi.org/10.3390/toxics13100892>

Slaughter, E., Gersberg, R. M., Watanabe, K., Rudolph, J., Stransky, C., & Novotny, T. E. (2011). Toxicity of cigarette

- butts, and their chemical components, to marine and freshwater fish. *Tobacco Control*, 20(Suppl. 1), i25-i29. <https://doi.org/10.1136/tc.2010.040170>
- Sta Ana, K. M., Madriaga, J., & Espino, M. P. (2021). β -Lactam antibiotics and antibiotic resistance in Asian lakes and rivers: An overview of contamination, sources and detection methods. *Environmental Pollution*, 275, 116624. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116624>
- Strahilevitz, J., Jacoby, G. A., Hooper, D. C., & Robicsek, A. (2009). Plasmid-mediated quinolone resistance: A multifaceted threat. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 664-689. <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-09>
- Tamaya, T. (2005). Phytoestrogens and reproductive biology. *Reproductive Medicine and Biology*, 4(4), 225-229. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0578.2005.00110.x>
- Tarek, M. H., Hubbart, J. A., & Garner, E. (2024). Tracking sources and dissemination of indicator antibiotic resistance genes at a watershed scale. *ACS ES&T Water*, 4(2), 399-409. <https://doi.org/10.1021/acsestwater.3c00394>
- Thai, P. K., Lai, F. Y., Bruno, R., van Dyken, E., Hall, W., O'Brien, J., Prichard, J., & Mueller, J. F. (2016). Refining the excretion factors of methadone and codeine for wastewater analysis-Combining data from pharmacokinetic and wastewater studies. *Environment*

International, 94, 307-314.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.033>

Thangrongthong, S., Ladda, B., & Sittisom, P. (2025). A review of antibiotic contamination in wastewater: Sources, impacts, and microbial bioremediation techniques. *Water Environment Research*, 97(7), e70118.
<https://doi.org/10.1002/wer.70118>

Timm, A., Borowska, E., Majewsky, M., Merel, S., Zwiener, C., Bräse, S., & Horn, H. (2018). Photolysis of four β -lactam antibiotics under simulated environmental conditions: Degradation, transformation products and antibacterial activity. *Science of the Total Environment*, 651, 1605-1612.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.248>

Tomar, C., Singh, P., & Yadav, S. (2026). Endocrine-disrupting chemicals in cosmetics: Mechanistic insights and their impact on human and skin health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 27(1), 123-138.
<https://doi.org/10.1007/s11154-025-10006-5>

Topp, E., Renaud, J., Sumarah, M., & Sabourin, L. (2016). Reduced persistence of the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin and azithromycin in agricultural soil following several years of exposure in the field. *Science of the Total Environment*, 562, 136-144.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.210>

- Tripathi, A. K., David, A., Govil, T., Rauniyar, S., Rathinam, N. K., Goh, K. M., & Sani, R. K. (2020). Environmental remediation of antineoplastic drugs: Present status, challenges, and future directions. *Processes*, 8(7), 747. <https://doi.org/10.3390/pr8070747>
- van der Burg, B., Schreurs, R., van der Linden, S., Seinen, W., Brouwer, A., & Sonneveld, E. (2008). Endocrine effects of polycyclic musks: Do we smell a rat? *International Journal of Andrology*, 31(2), 188-193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2007.00831.x>
- Verma, A., Ogunsola, S. S., Keith, K. A., & Jayawardana, G. D. T. L. (2025). Environmental fate of illicit drugs and new psychoactive substances in aquatic systems: Impact, critical insights, and future directions. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 120, 104880. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2025.104880>
- Vester, B., & Douthwaite, S. (2001). Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(1), 1-12. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.1.1-12.2001>
- Wang, D.-G., Zheng, Q.-D., Wang, X.-P., Du, J., Tian, C.-G., Wang, Z., & Ge, L.-K. (2016). Illicit drugs and their metabolites in 36 rivers that drain into the Bohai Sea and north Yellow Sea, north China. *Environmental Science and*

- Pollution Research*, 23(16), 16495-16503.
<https://doi.org/10.1007/s11356-016-6824-9>
- Wang, X., Zhang, T., Dao, G.-H., & Hu, H.-Y. (2018). Tolerance and resistance characteristics of microalgae *Scenedesmus* sp. LX1 to methylisothiazolinone. *Environmental Pollution*, 241, 200-211.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.05.066>
- Wang, Y., & Qian, H. (2021). Phthalates and their impacts on human health. *Healthcare*, 9(5), 603.
<https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>
- Wasser-Bennett, G., Brown, A. R., Maynard, S. K., Owen, S. F., & Tyler, C. R. (2025). Critical insights into the potential risks of antipsychotic drugs to fish, including through effects on behaviour. *Biological Reviews*, 100(5), 1994-2019.
<https://doi.org/10.1111/brv.70031>
- Weinberger, J., II, & Klaper, R. (2014). Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviors involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow). *Aquatic Toxicology*, 151, 77-83.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2013.10.012>
- Wormington, A. M., De María, M., Kurita, H. G., Bisesi, J. H., Jr., Denslow, N. D., & Martyniuk, C. J. (2020). Antineoplastic agents: Environmental prevalence and adverse outcomes

- in aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 39(5), 967-985.
<https://doi.org/10.1002/etc.4687>
- Wronski, A. R., & Brooks, B. W. (2023). Global occurrence and aquatic hazards of antipsychotics in sewage influents, effluent discharges and surface waters. *Environmental Pollution*, 320, 121042.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121042>
- Wu, Z., Shao, X., & Wang, Q. (2025). Antibiotics and antibiotic resistance genes in the environment: Dissemination, ecological risks, and remediation approaches. *Microorganisms*, 13(8), 1763.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms13081763>
- Xu, L., Zhang, H., Xiong, P., Zhu, Q., Liao, C., & Jiang, G. (2021). Occurrence, fate, and risk assessment of typical tetracycline antibiotics in the aquatic environment: A review. *Science of the Total Environment*, 753, 141975.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141975>
- Yan, Z., Huang, X., Xie, Y., Song, M., Zhu, K., & Ding, S. (2019). Macrolides induce severe cardiotoxicity and developmental toxicity in zebrafish embryos. *Science of the Total Environment*, 649, 1414-1421.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.432>
- Yezerski, A., Ni, J., Schwartz, A., Peters, L., Pavlico, M., & Kizer, A. (2024). The effects of environmental levels of

- atorvastatin on the muscle physiology of largemouth bass (*Micropterus salmoides*). *Academia Environmental Sciences and Sustainability*, 2(3), 295-304. <https://doi.org/10.20935/AcadEnvSci7895>
- Ying, G.-G., Kookana, R. S., & Dillon, P. (2003). Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material. *Water Research*, 37(15), 3785-3791. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(03\)00261-6](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(03)00261-6)
- Yuan, Q., Sui, M., Qin, C., Zhang, H., Sun, Y., Luo, S., & Zhao, J. (2022). Migration, transformation and removal of macrolide antibiotics in the environment: A review. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(18), 26045-26062. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-19128-1>
- Zergui, A., & Nkontcheu Kenko, D. B. (2024). Drugs of abuse and psychoactive pharmaceuticals in wastewater as worldwide contaminants of emerging concern: A systematic review. *Environmental Pollution and Management*, 1, 71-86. <https://doi.org/10.1016/j.epm.2024.08.001>
- Zhao, Y., Yang, H. Z., Li, H., Liang, S., Wang, M., Li, C. D., Zhuo, D., Fan, F., Guo, M., Lv, X., Zhang, L., Chen, X., Li, S. S., & Jin, X. (2024). Early statin exposure influences cardiac and skeletal development with implications for ion channel transcriptomes in zebrafish. *Comparative*

Biochemistry and Physiology Part C: *Toxicology & Pharmacology*, 280, 109905.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2024.109905>

Zhong, S.-F., Yang, B., Xiong, Q., Cai, W.-W., Lan, Z.-G., & Ying, G.-G. (2022). Hydrolytic transformation mechanism of tetracycline antibiotics: Reaction kinetics, products identification and determination in WWTPs. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 229, 113063.
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113063>

Bölüm 5

Ekofarmakolojide Sürdürülebilirlik, Uygulamalar ve Düzenlemeler

İlaçların insan ve hayvanlarda kullanımının giderek artması ve küresel ilaç endüstrisinin hızla büyümesi aktif farmasötik bileşenlerin çevresel riskini de artırmaktadır. Bu nedenle ilaç kirliliğini izleme, en aza indirme ve önleme konusunda giderek daha etkili stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ekofarmakovijilans ilaç kalıntılarının çevresel düzeylerini ve ekotoksik etkilerini izleyen, değerlendiren ve bu riskleri azaltacak önlemleri geliştirmeyi amaçlayan bir farmakovijilans dalıdır. Ekofarmakolojide sürdürülebilirlik için ekofarmakovijilans verileri oldukça önemlidir. Ayrıca laboratuvarındaki tasarımdan başlayarak üretim, akılcı tüketim, ileri arıtma ve yasal düzenlemeleri kapsayan tıp, eczacılık, veterinerlik, çevre mühendisliği ve hukuk alanlarının ortak çalışacağı bütüncül bir eylem planının oluşturulması da önem taşımaktadır. Bu dönüşüm hem ekosistemi korumayı hem de insan sağlığını güvence altına almayı hedeflemektedir.

5.1. Sürdürülebilirlik Yaklaşımları

5.1.1. Yeşil Farmasötik Uygulamaları

Yeşil farmasötik uygulamaları bir ilacın yaşam döngüsü boyunca çevresel etkisinin azaltılmasına yönelik somut stratejileri kapsamaktadır. Bu yaklaşım molekül tasarımının yapıldığı araştırma geliştirme (Ar-Ge) aşamasından başlayarak üretim, klinik kullanım, paketlenme ve kullanım sonrası imha süreçlerini kapsayan bütüncül ve sürdürülebilir bir yönetim sürecidir.

5.1.1.1. Tasarım Aşamasında Yeşil Farmasötik Uygulamaları

Geleneksel ilaç tasarımında öncelik etkin maddenin farmakokinetik kararlılığı ve vücutta yeterli süre aktif kalabilmesidir. Ancak bu kalıcılık molekülün çevresel ortama ulaştığında da bozunmadan kalmasına ve ekosistemde birikmesine yol açmaktadır. Bu paradoksu aşmayı hedefleyen tasarımla zararsızlaştırma (benign by design) yaklaşımı ilacın terapötik etkinliğini korurken çevresel kalıcılığını azaltmayı esas alır (Leder ve ark., 2015). Çevre dostu ve biyobozunur moleküller geliştirmek için uygulanan temel stratejiler şunlardır:

Moleküler kırılma noktaları eklenmesi; Molekül yapısına UV ışığı, mikrobiyal aktivite veya hidroliz ile kolayca parçalanabilecek kimyasal bağların dahil edilmesini içerir. Glufosfamid (β -D-glukozil-izofosforamid mustard), ifosfamidin alkilleyici izofosforamid mustard kısmına glukoz grubunun bağlanmasıyla elde edilir ve ifosfamide kıyasla belirgin biçimde daha yüksek biyobozunurluk gösterir (Kümmerer ve ark., 2000). Benzer şekilde yapısında şeker türevidir bulunduran sitarabin ve gempitabin gibi sitotoksik ilaçların şeker grubu taşımayan 5-florourasil'e kıyasla doğada çok daha kolay parçalandığı kanıtlanmıştır (Kümmerer & Al-Ahmad, 2006).

Hedefe yönelik formülasyon teknolojileri ile etkin maddenin sadece hedef dokuda salınmasını sağlayan akıllı taşıyıcı sistemler (örn. nanotaşıyıcılar) sayesinde hastaya verilen doz ve vücuttan değişmeden atılan farmasötik miktarı azaltılabilmektedir.

Klinik öncesi aşamada yeni molekül adaylarının çevresel toksisite profillerinin değerlendirilmesi hem deneysel hem de bilgisayar destekli yöntemlerle giderek daha sistematik hale gelmektedir. Kalıcılık, biyobirikim ve toksisite tahmini için geliştirilen derin öğrenme modelleri buna iyi bir örnektir (Evangelista ve ark., 2025). Deneysel

veri eksikliğinde ise nicel yapı-aktivite ilişkisi (QSAR/QSTR) modelleri devreye girmektedir. Farmasötiklerin piyasaya sürülmeden önce fizikokimyasal özelliklerinin ve çevre üzerindeki etkilerinin tahmin edilmesi için bu tür in silico yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (Kar ve ark., 2018). Son olarak yapay zeka modelleri bu alanda da kullanılmaktadır. Yapay zeka modelleri laboratuvar deneylerinde toksik reaksiyon gösterdiği kanıtlanmış bileşiklerin verileriyle eğitilmektedir. Böylece yüksek terapötik fayda ile düşük toksisiteyi eş zamanlı olarak sağlayan yenilikçi moleküler yapılar üretilabilmektedir (Saravanan ve ark., 2024). Gelecekte bu yaklaşımın ilaçların çevresel biyobozunurluğunu doğrudan optimize edecek şekilde uyarlanması öngörülmektedir.

Bu stratejilerin ortak amacı farmasötik bileşiğin terapötik etkinliğinden ödün vermeden çevresel ayak izini azaltmaktır. Ancak bu alandaki en büyük zorluk bir yandan klinik etkinliği korurken diğer yandan çevresel kalıcılığı azaltacak yapısal dengenin kurulmasıdır.

5.1.1.2. Üretim Aşamasında Yeşil Farmasötik Uygulamaları

Aktif farmasötik bileşenlerin (AFB) üretim sürecinde sürdürülebilirliği artırmaya yönelik uygulamaların başında sürekli akış üretimi gelir. Geleneksel kesikli üretimde maddeler bir tank içinde reaksiyona sokulur süreç tamamlandığında tank boşaltılıp yeniden doldurularak kesintili bir döngü izlenir. Sürekli akışta reaktifler bir pompa yardımıyla sürekli olarak reaktöre pompalanır. Reaksiyon reaktör içindeki dar bir kanaldan geçerken gerçekleşir ve ürün diğer uçtan kesintisiz olarak akar. Bu yöntem daha az atık oluşumu, daha düşük çözücü tüketimi ve daha yüksek enerji verimliliği sağlamaktadır. Üretim sürecinin sürekli bir akış halinde ilerlemesi ara depolama ihtiyacını azaltır ve sürecin daha iyi kontrol edilebilmesini sağlar (Horáková & Kočí, 2022).

Farmasötik atıkların büyük oranı çözücülerdir. Bu nedenle ilk adım mümkün olduğunca çözücü kullanımını tamamen ortadan kaldırmak veya en aza indirmek, zorunlu durumlarda ise standartlaştırılmış çözücü seçim kılavuzlarına başvurmaktır. Son adım ise damıtma yoluyla geri kazanım ve döngüsel kullanımdır. Böylece hem

hammadde tüketimi hem de çevreye salınan atık miktarı azaltılmış olur (Richardson ve ark., 2025).

Biyokataliz uygulamaları da üretim aşamasındaki yeşil dönüşümün önemli bir bileşenidir. Kimyasal katalizörler yerine enzim bazlı biyokatalizörlerin kullanılması daha düşük sıcaklık ve basınç koşullarında üretim yapılmasına olanak tanır ve yan ürün oluşumunu azaltır (Siedentop & Rosenthal, 2022).

Son olarak yeşil ambalajlama uygulamaları da bu kapsamda değerlendirilmelidir. Geri dönüştürülebilir veya biyobozunur ambalaj malzemelerinin kullanılması ve ambalaj hacminin azaltılması çevresel etki ve katı atık yükünü hafifletmektedir (Katyal ve ark., 2024).

5.1.1.3. Kullanım ve Klinik Aşamada Yeşil Farmasötik Uygulamaları

Sağlık kuruluşları düzeyinde sürdürülebilirlik öncelikle akılcı ilaç kullanımı (rasyonel farmakoterapi) ilkesiyle başlar. Gereksiz reçetelemenin önlenmesi ve doz optimizasyonu çevreye salınan ilaç yükünü azaltmaktadır. Özellikle onkoloji ve enfeksiyon servislerinden çıkan yoğun ilaç kalıntısı içeren atık suların kanalizasyona karışmadan önce hastane bünyesinde ön arıtmadan

geçirilmesi farmasötik kirliliği büyük ölçüde azaltabilir. Ayrıca kullanılmayan veya süresi geçmiş ilaçların evsel atıklara karışmadan özel toplama sistemleriyle imha edilmesi de önemli yöntemlerden biridir. Eczacılık ve hasta düzeyinde ise sürdürülebilirlik eczaneler aracılığıyla yürütülen ilaç geri toplama programlarıyla sağlanabilir. Türkiye'de bazı belediye ve meslek örgütü işbirlikleriyle yürütülen pilot uygulamalar buna örnek gösterilebilir. Hastaların ilaçların tuvalete veya lavaboya dökülmemesi gerektiği konusunda bilgilendirilmesine yönelik farkındalık çalışmaları oldukça yararlı olmaktadır (Paut Kusturica ve ark., 2022).

5.1.1.4. Kurumsal ve Sektörel Yeşil Farmasötik Uygulamaları

Kurumsal sürdürülebilirlik alanında öne çıkan genişletilmiş üretici sorumluluğu programları ilaç üreticilerini atık yönetiminden de sorumlu tutar. Bu yaklaşım firmaları yalnızca üretim ve satışa değil sürdürülebilir tasarıma ve atık imha altyapılarına yatırım yapmaya teşvik eder.

Bir diğer önemli araç eko-etiketleme (eco-labelling) ve çevresel risk puanlamasıdır. İlaçların ambalaj veya kısa

ürün bilgilerinde etkin maddenin çevresel kalıcılığı, biyobirikimi ve ekotoksitesini belirten derecelendirme sistemleri hem hekimlerin reçeteleme kararlarını hem de tüketici tercihlerini çevresel açıdan daha bilinçli hale getirmeyi amaçlar (Villén ve ark., 2025).

Büyük farmasötik şirketlerin çevresel etkilerini (karbon ayak izi, su tüketimi, atık miktarı) düzenli olarak kamuoyuyla paylaştığı sürdürülebilirlik raporlaması da kurumsal şeffaflığı artıran bir uygulamadır.

5.2. Kirliliği Azaltmaya Yönelik Uygulamalar

5.2.1. İleri Arıtma Teknolojileri

Geleneksel atık su arıtma tesisleri biyolojik arıtma proseslerine dayandığından AFB'leri ve metabolitlerini etkin biçimde gideremez. AFB'lerin büyük kısmı mikrobiyal parçalanmaya dirençlidir ve arıtma tesisinden geçtikten sonra da alıcı ortama ulaşabilir. Bu nedenle konvansiyonel arıtmayı tamamlayıcı nitelikte ileri arıtma teknolojilerinin de kullanılması gerekmektedir. İleri arıtma teknolojilerini kısaca aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

İleri oksidasyon prosesleri hidroksil radikalleri gibi güçlü oksidan türler üreterek farmasötik moleküllerin

kimyasal yapısını parçalamayı hedefler. Ozon/hidrojen peroksit kombinasyonları, UV/H₂O₂ sistemleri ve Fenton prosesi bu kategorinin başlıca örnekleridir. Bu yöntemler özellikle antibiyotikler ve hormonlar gibi biyolojik olarak zor parçalanan bileşiklerin giderilmesinde yüksek etkinlik göstermektedir. Ancak enerji tüketiminin yüksek olması ve bazı durumlarda toksik ara ürünler oluşabilmesi bu teknolojilerin dezavantajları arasında sayılabilir (Kanakaraju ve ark., 2025).

Membran filtrasyonu, ultrafiltrasyon, nanofiltrasyon ve ters ozmoz gibi farklı gözenek boyutlarına sahip membranlar farmasötik moleküllerin fiziksel olarak sudan ayrıştırılmasını sağlar (Shin ve ark., 2024).

UV ışığıyla aktive edilen titanyum dioksit gibi yarı iletken katalizörlerle ilaçların oksidatif olarak parçalanmasını sağlayan fotokataliz bir başka ileri arıtma yöntemidir. Düşük işletme maliyeti ve güneş ışığından yararlanabilme potansiyeli bu teknolojiyi özellikle gelişmekte olan ülkeler için cazip kılmaktadır (Murgolo ve ark., 2021).

Ozonlama ise ozon gazının güçlü oksidasyon kapasitesinden yararlanarak farmasötik moleküllerin

parçalanmasıdır. Ancak bazı farmasötiklerin ozonlama sonrası oluşan transformasyon ürünlerinin orijinal bileşikten daha toksik olabileceği yönünde bulgular literatürde yer almaktadır. Bu nedenle ozonlamayı takiben aktif karbon filtrasyonu gibi tamamlayıcı arıtma yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (Zilberman ve ark., 2023).

5.2.2. Hastane ve İlaç Fabrikası Atık Sularının Kaynağında Arıtımı

Farmasötik kirliliğin en yoğun noktasal kaynakları hastaneler ve ilaç üretim tesisleridir. Genel kanalizasyon sistemine bu kaynaklardan çıkan atık suların seyreltilmeden karışması hem arıtma tesislerinin kapasitesini zorlamaktadır. Bu nedenle kirliliğin kaynağında, yani oluştuğu noktada, arıtılması çok daha etkili olmaktadır. Hastane bünyesinde özellikle onkoloji, nükleer tıp ve enfeksiyon servisleri gibi yüksek konsantrasyonlu ve toksik ilaç kalıntısı üreten birimlerin atık sularının ayrı toplanarak yerinde ön arıtmadan geçirilmesi genel kanalizasyona karışan farmasötik miktarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu tür yerinde arıtma sistemleri genellikle ileri oksidasyon veya membran

teknolojileriyle desteklenmektedir (Pariante ve ark., 2022). İlaç üretim tesislerinde de üretim sürecinde oluşan yüksek konsantrasyonlu atık suların genel şehir şebekesine bağlanmadan önce tesis bünyesinde arıtılması gerekmektedir.

5.2.3. Geri Toplama Programları

Kullanılmayan veya son kullanma tarihi geçmiş ilaçların evsel atıkla birlikte çöpe atılması ya da lavaboya/tualete dökülmesi farmasötik kirliliğin önlenebilir kaynaklarından biridir. Geri toplama programları bu ilaçların özel toplama noktaları (genellikle eczaneler) aracılığıyla toplanarak uygun şekilde (yüksek sıcaklıkta yakma gibi) imha edilmesini sağlar. Bu programların etkinliği büyük ölçüde toplum farkındalığına ve toplama noktalarına erişim kolaylığına bağlıdır. Katılım oranı düşük kaldığında program potansiyel etkisinin oldukça altında kalabilmektedir. Bu nedenle geri toplama programları geniş katılımlı hasta eğitimleri ve düzenli kampanyalarla desteklendiğinde gerçek anlamda etkili olmaktadır.

5.2.4.Reçeteleme ve Akılcı İlaç Kullanımı Politikaları ile Tüketime Azaltılması

Farmasötik kirliliğin temelinde üretilen ve tüketilen ilaç miktarının sürekli artışı yatmaktadır. Dolayısıyla arıtma teknolojileri kadar tüketimi kaynağında azaltacak politikalar da kirliliğin önlenmesinde belirleyici bir rol oynar. Akılcı ilaç kullanımı politikaları gereksiz veya endikasyon dışı reçetelemenin önlenmesini, tedavi sürecinin hastanın gerçek ihtiyacına göre optimize edilmesini ve mümkün olduğunca çevresel etkisi daha düşük alternatif tedavilerin tercih edilmesini kapsar. Bu doğrultuda hekimlerin reçeteleme kararlarını destekleyecek klinik karar destek sistemleri, sürekli tıp eğitimi programları ve reçeteleme denetim mekanizmaları önemli araçlar arasında yer almaktadır. Ayrıca hasta düzeyinde tedaviye uyumun artırılması da dolaylı olarak tüketimin azaltılmasına katkı sağlar. Çünkü tedaviye uyumsuzluk sıklıkla kullanılmayan ilaçların birikmesine ve nihayetinde çevreye atılmasına yol açmaktadır.

5.3. İzleme ve Risk Değerlendirmesi

5.3.1. Çevresel İzleme Programları ve Biyoindikatörler

Çevresel izleme programları AFB'lerin ve metabolitlerinin yüzey suları, yeraltı suları, toprak ve sediment gibi çevresel matrislerdeki konsantrasyonlarının düzenli aralıklarla ölçülmesini kapsar. Bu programlar hem kirliliğin coğrafi dağılımını hem de zaman içindeki değişimini ortaya koyarak düzenleyici kurumlara ve arıtma tesisi işletmecilerine veri sağlar. Doğrudan kimyasal analizlerin (LC-MS/MS gibi hassas analitik yöntemlerin) (Molnarova ve ark., 2023) yanı sıra biyoindikatör organizmaların kullanımı da izleme çalışmalarına katkı sağlamaktadır. Suda anlık ölçümlerin yakalayamadığı kronik ve düşük düzeyli kirliliğin tespitinde dokularında farmasötik bileşenleri biriktirme eğilimleri nedeniyle midye, alg ve belirli balık türleri kullanılmaktadır (Grabicová ve ark., 2022). Ayrıca bu organizmalarda gözlemlenen davranışsal veya fizyolojik değişiklikler farmasötik kirliliğin ekosistem düzeyindeki etkisini gösteren erken uyarı sinyalleri olarak değerlendirilmektedir.

5.3.2. Çevresel Risk Değerlendirmesi Yöntemleri

Çevresel risk değerlendirmesi (Environmental Risk Assessment; ERA) bir ilacın piyasaya sürülmeden önce çevre üzerindeki olası etkilerinin sistematik olarak değerlendirilmesini sağlar. Avrupa'da bu süreç Avrupa İlaç Ajansı'nın (European Medicines Agency; EMA) yayımladığı kılavuzlar çerçevesinde yürütülmektedir. Bu kılavuzlar ile ilaçların çevre üzerindeki potansiyel etkilerinin incelenmesi ve belirli riskler tespit edildiğinde uygun önlemlerin alınması güvence altına alınmaktadır (European Medicines Agency, 2024). ERA süreci kademeli bir yaklaşımla ilerler. İlk aşamada (Faz I) etkin maddenin öngörülen çevresel konsantrasyonu (PEC) hesaplanır. Bu değerin belirlenen eylemlilik eşiğinin ($0,01 \mu\text{g/L}$) altında olması durumunda belirgin bir risk öngörülmez. Eşiğin aşılması halinde geçilen ikinci aşamada (Faz II) etkin maddenin kalıcılığı biyobirikimi ve ekotoksitesine yönelik detaylı testler yürütülerek ekosistem üzerinde olumsuz bir etkinin beklenmediği eşik değer olan öngörülen etkisiz konsantrasyon (PNEC) belirlenir. Hesaplanan PEC/PNEC oranının 1'i aşması durumunda ise derinleştirilmiş ileri seviye risk değerlendirmesi devreye girer (Carlsson ve ark., 2006; European Medicines Agency, 2024).

Bu alandaki güncel gelişmeler arasında antibiyotiklere özgü olarak tasarlanmış yeni bir deneysel test protokolü ile ikincil zehirlenme değerlendirmesinin ERA kılavuzlarına dahil edilmesi sayılabilir (European Medicines Agency, 2024).

5.3.3. Antimikrobiyal Direnç İzleme Sistemleri

Atık su arıtma tesisleri, hastane atıkları ve hayvancılık tesisleri düşük düzeyde antibiyotik içerdikleri için dirençli bakteri ve genlerin çoğalıp yayıldığı sıcak noktalar haline gelmektedir. Bu tehditle mücadelede geliştirilen izleme sistemleri klinik ve çevresel verileri bir araya getirmeyi amaçlar. Örneğin Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) küresel sürveyans sistemi üye ülkelerden toplanan direnç verilerini standartlaştırarak uluslararası kıyaslamaya imkan tanır (World Health Organization, 2025). Çevresel izleme tarafında ise atık ve yüzey sularındaki direnç genleri PCR, metagenomik dizileme ve CRISPR-Cas9 teknolojisi gibi ileri moleküler yöntemlerle taranabilir (Jangid ve ark., 2026). Antimikrobiyal direnç izlemenin en büyük zorluğu klinik, veterinerlik ve çevresel verilerin farklı kurumlar tarafından farklı standartlarla toplanması nedeniyle Tek Sağlık

yaklaşımıyla bütünleştirilmesinin güçlüğüdür. Bu nedenle çevresel antimikrobiyal direnç izlemesinin insan ve hayvan sağlığı sürveyans sistemleriyle entegre edilmesi ekofarmakolojik risk yönetiminin öncelikli hedefleri arasında yer almaktadır (Vallejo-Espín ve ark., 2025).

5.4. Ulusal ve Uluslararası Düzenlemeler

5.4.1. Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri Mevzuatı

Avrupa Birliği (AB) AFB'lerin sucul ve karasal ekosistemler üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek amacıyla kapsamlı ve bağlayıcı mevzuat yapısına sahiptir. Bu yapının temeli insan kullanımına yönelik ilaçların ruhsatlandırma süreçlerini düzenleyen mevzuatlardır. Mevzuat uyarınca pazara sunulacak her yeni beşeri ilacın başvuru dosyasına EMA standartları doğrultusunda hazırlanmış bir Çevresel Risk Değerlendirmesi (ERA) eklenmesi yasal zorunluluktur (European Medicines Agency, 2024).

Çevresel izleme ve su kaynaklarının korunması tarafında ise Su Çerçeve Direktifi ve Öncelikli Maddeler Direktifi kritik rol oynamaktadır. Bu mevzuatlar kapsamında oluşturulan öncelikli maddeler listesi ve bu

listeye aday maddeleri belirlemek amacıyla düzenli aralıklarla güncellenen "izleme listesi" mekanizması farmasötiklerin AB su politikasındaki takibinin temelini oluşturur (European Commission, 2022).

Ayrıca AB 2019 yılında yayımladığı İlaçların Çevredeki Risklerine İlişkin Stratejik Yaklaşım belgesiyle bu soruna bütüncül bir perspektif kazandırmıştır. Bu belge yeşil kimya prensipleriyle ilaç tasarımı, üretim ve tüketim sonrası atık yönetimini, antimikrobiyal dirençle mücadeleyi ve gelişmiş arıtma teknolojilerini kapsamaktadır (European Commission, 2019).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ise farmasötik maddelerin çevresel risk yönetimi AB'deki gibi tek ve bütüncül bir mevzuat yerine farklı kurumların yetki alanlarına dağılmış parçalı bir hukuki yapı üzerinden yürütülmektedir. İnsan ve veteriner ilaçlarının pazara sunum süreçlerini düzenleyen Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) çevresel değerlendirmelerini 1969 tarihli Ulusal Çevre Politikası Yasası (NEPA) çerçevesinde gerçekleştirmektedir (U.S. Food and Drug Administration). Bu sistemin en belirleyici özelliği geniş bir kategorik muafiyet mekanizmasına sahip olmasıdır (U.S. Food and Drug Administration, 2016). Ekosisteme karışan ilaç

kalıntılarının izlenmesi, su kalitesi standartlarının belirlenmesi ve atık yönetimi ise Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency; EPA) tarafından yürütülmektedir. EPA farmasötikler için insan sağlığı referans değerleri yayımlamaktadır (U.S. Environmental Protection Agency, 2026).

5.4.2. Türkiye'deki Mevcut Mevzuat

Türkiye'de farmasötik kaynaklı çevresel kirliliğe yönelik müstakil bir mevzuat bulunmamaktadır. Mevcut çerçeve genel çevre ve atık yönetimi mevzuatının bir parçası olarak şekillenmiştir. 2872 sayılı Çevre Kanunu alıcı su ortamlarına yapılan atık su deşarjlarına ilişkin usul ve esasların yönetmelikle belirleneceğini hükme bağlamaktadır. Bu çerçevede yürürlükte olan Ulusal Çevre Mevzuatı kapsamında çok sayıda düzenleme bulunmaktadır (Su Kirliliği Kontrolü Yönetmeliği, Kentsel Atık Su Arıtımı Yönetmeliği, Yüzeysel Sular ve Yeraltı Sularının İzlenmesine Dair Yönetmelik, Atık Yönetimi Yönetmeliği vb.) (T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı).

Ancak detaylı olan bu mevzuatta AFB'lere veya onların transformasyon ürünlerine özgü limitler ve

tanımlamalar eksiktir. AFB'lere ait kapsamlı ve zorunlu bir çevresel risk değerlendirmesi prosedürünün olması gerekmektedir. Çevresel izleme programlarının sistematik ve düzenli biçimde AFB'leri de kapsamaları önem taşımaktadır. Ayrıca hastane arıtma tesislerinde farmasötik kirleticileri yok edecek ileri arıtma teknolojileri zorunlu hale getirilebilir.

5.5. Gelecek Perspektifleri

5.5.1. Ar-Ge Yönelimleri

Biyobozunur ilaç formülasyonları ile ilgili araştırmalar önceki bölümlerde ele alınan tasarımla zararsızlaştırma (benign by design) yaklaşımını daha da ileri taşımaktadır. Bu doğrultuda geliştirilen yeni nesil formülasyonlarla AFB'ler çevrede hızlı parçalanabilmektedir. İlaç moleküllerinin yapısına biyobozunmayı kolaylaştıran fonksiyonel grupları eklemek bu formülasyonlara bir örnektir. Literatürde yan zincirlerine doğrusal alkil zincirleri ile hidroksil, karbonil, ester veya karboksilik asit grupları entegre edilen moleküllerin mikroorganizmalar tarafından çok daha hızlı tanınıp parçalandığı bildirilmektedir (Mota ve ark., 2026). İlaçların hedefe kontrollü salınmasını sağlayan

nanoparçacık, mikrokapsül ve hidrojellerde çevre dostu polimerler tercih edilmektedir. Vücutta işlevini tamamlayıp doğaya salındığında hızla su ve karbondioksit'e dönüşen bu yapılar doğal polimerler (kitosan, aljinat, jelatin, dekstran ve albümin gibi) ve bozunmaları güç olan sentetik polimerlerdir (polilaktik-ko-glolik asit, polilaktik asit ve polikaprolakton gibi). Yeşil nanoteknoloji olarak adlandırılan yaklaşım nanoparçacık sentezinde toksik çözücüler ve tehlikeli kimyasallar yerine bitki özütleri, mikroorganizmalar ve doğal polimerlerin (kitosan, aljinat, jelatin gibi) kullanılmasını öngörmekte bu sayede hem üretim sürecinin çevresel ayak izi azaltılmakta hem de elde edilen nanotaşıyıcıların biyouyumluluğu artırılmaktadır (Idrees ve ark., 2020; Shirzad ve ark., 2025). Bu tür biyobozunur nanotaşıyıcı sistemler hedefe yönelik ilaç salınımını iyileştirirken aynı zamanda çevreye ulaşan etkin madde miktarının azaltılmasına da katkı sağlamaktadır. Öte yandan mühendislik ürünü nanomalzemelerin de çevre için riskli olabileceği bildirilmektedir (Keller & Slaveykova, 2025).

İlaç adayı moleküllerin çevresel davranışını erken aşamada tahmin edebilen yapay zeka destekli modellerin gelişmesi ile çevresel kirlilik kriterleri Ar-Ge sürecinin başlangıcında ele alınabilecektir.

5.5.2. Disiplinlerarası İşbirliği İhtiyacı

İlaçların çevresel riski göz önüne alındığında tek bir disiplinin çalışmasının yeterli olmayacağı anlaşılmaktadır. Disiplinlerarası işbirliği sorunun çözümü için son derece önemlidir. Farmakoloji ve eczacılık bilimleri molekül tasarımı ve klinik etkinlik boyutunu sağlarken, çevre mühendisliği arıtma teknolojilerinin geliştirilmesi ve çevresel izleme sistemlerinin kurulmasında belirleyici rol oynamaktadır. Halk sağlığı disiplini ise akılcı ilaç kullanımı politikalarının tasarlanması, antimikrobiyal direncin toplum sağlığı boyutuyla ele alınması ve farkındalık çalışmalarının yürütülmesinde köprü işlevi görmektedir.

Bu disiplinlerin yanı sıra temel ve düzenleyici bilimler ve ayrıca hukuk da mevzuat boşluklarının giderilmesi açısından sürece dahil edilmelidir. Üniversitelerde disiplinlerarası araştırma merkezlerinin kurulması, ortak lisansüstü programların geliştirilmesi ve düzenleyici kurumlar ile akademi arasında bilgi paylaşımının sağlanması bütüncül işbirliğinin kurumsallaşmasını desteklenebilir.

5.6. Kaynaklar

Carlsson, C., Johansson, A. K., Alvan, G., Bergman, K., & Kühler, T. (2006). Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Science of the Total Environment*, 364(1-3), 67-87. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.035>

European Commission. (2019, March 11). Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee: European Union strategic approach to pharmaceuticals in the environment (COM(2019) 128 final). Publications Office of the European Union. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52019DC0128>

European Commission. (2022). Commission Implementing Decision (EU) 2022/1307 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC. Official Journal of the European Union, L197, 117-120. http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2022/1307/oj

European Medicines Agency. (2024). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific->

guideline/guideline-environmental-risk-assessment-
medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf

- Evangelista, D., Nelson, E., Skyner, R., Tehan, B., Bernetti, M., Roberti, M., Bolognesi, M. L., & Bottegoni, G. (2025). Application of deep learning to predict the persistence, bioaccumulation, and toxicity of pharmaceuticals. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 65(7), 3248-3261. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c02293>
- Grabicová, K., Vojs Staňová, A., Švecová, H., Nováková, P., Kodeš, V., Leontovyčová, D., Brooks, B. W., & Grabic, R. (2022). Invertebrates differentially bioaccumulate pharmaceuticals: Implications for routine biomonitoring. *Environmental Pollution*, 309, 119715. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119715>
- Horáková, P., & Kočí, K. (2022). Continuous-flow chemistry and photochemistry for manufacturing of active pharmaceutical ingredients. *Molecules*, 27(23), 8536. <https://doi.org/10.3390/molecules27238536>
- Idrees, H., Zaidi, S. Z. J., Sabir, A., Khan, R. U., Zhang, X., & Hassan, S.-u. (2020). A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials*, 10(10), 1970. <https://doi.org/10.3390/nano10101970>
- Jangid, H., Bhojiya, A. A., Arora, K., & Verma, A. K. (2026). One health strategies against antimicrobial resistance

- integrating artificial intelligence, genomics and environmental surveillance for planetary health. *Discover Public Health*, 23, 750. <https://doi.org/10.1186/s12982-026-02076-w>
- Kanakaraju, D., Glass, B. D., & Goh, P. S. (2025). Advanced oxidation process-mediated removal of pharmaceuticals from water: A review of recent advances. *Environmental Science and Pollution Research*, 32(24), 14316-14350. <https://doi.org/10.1007/s11356-025-36547-5>
- Kar, S., Roy, K., & Leszczynski, J. (2018). Impact of pharmaceuticals on the environment: Risk assessment using QSAR modeling approach. In O. Nicolotti (Ed.), *Methods in molecular biology* (Vol. 1800, pp. 395-443). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1_19
- Katyal, G., Pathak, A., Raghavendra Rao, N. G., Grover, P., Sharma, V., Malik, A., Tyagi, S., Rawat, A. P., Singh, S., & Maurya, A. (2024). Ecofriendly pharmaceutical packaging material: A review. *Materials Today: Proceedings*, 103, 423-431. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.09.076>
- Keller, A. A., & Slaveykova, V. I. (2025). Advances and challenges in the ecological risk assessment of engineered nanomaterials in aquatic ecosystems: A review. *Science of*

the Total Environment, 1003, 180739.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.180739>

Kümmerer, K., & Al-Ahmad, A. (2006). Biodegradability of the anti-tumour agents 5-fluorouracil, cytarabine, and gemcitabine: Impact of the chemical structure and synergistic toxicity with hospital effluent. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 25(4), 166-172.
<https://doi.org/10.1002/aheh.19970250402>

Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Bertram, B., & Wiessler, M. (2000). Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: Influence of glucosidation and of stereochemistry. *Chemosphere*, 40(7), 767-773.
[https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00451-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00451-8)

Leder, C., Rastogi, T., & Kümmerer, K. (2015). Putting benign by design into practice-Novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2, 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2015.07.001>

Molnarova, L., Halesova, T., Vaclavikova, M., & Bosakova, Z. (2023). Monitoring pharmaceuticals and personal care products in drinking water samples by the LC-MS/MS method to estimate their potential health risk. *Molecules*, 28(15), 5899.
<https://doi.org/10.3390/molecules28155899>

- Mota, S., Kümmerer, K., de Almeida, I. M., & Sousa, E. (2026). Benign by design: A paradigm shift in cosmetic ingredient development. *International Journal of Cosmetic Science*, 48(4), 1-17. <https://doi.org/10.1111/ics.70109>
- Murgolo, S., De Ceglie, C., Di Iaconi, C., & Mascolo, G. (2021). Novel TiO₂-based catalysts employed in photocatalysis and photoelectrocatalysis for effective degradation of pharmaceuticals (PhACs) in water: A short review. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 30, 100473. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100473>
- Pariente, M. I., Segura, Y., Álvarez-Torrellas, S., Casas, J. A., de Pedro, Z. M., Diaz, E., García, J., López-Muñoz, M. J., Marugán, J., Mohedano, A. F., Molina, R., Munoz, M., Pablos, C., Perdigón-Melón, J. A., Petre, A. L., Rodríguez, J. J., Tobajas, M., & Martínez, F. (2022). Critical review of technologies for the on-site treatment of hospital wastewater: From conventional to combined advanced processes. *Journal of Environmental Management*, 320, 115769. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2022.115769>
- Paut Kusturica, M., Jevtic, M., & Trifunovic Ristovski, J. (2022). Minimizing the environmental impact of unused pharmaceuticals: Review focused on prevention. *Frontiers in Environmental Science*, 10, 1077974. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.1077974>

- Richardson, P., Bryan, M. C., Diorazio, L., Gallou, F., Keily, S., Martinez, I., Plummer, S., Reed, A. B., Sheppard, R., Shields, J., Wrigley, G., Yeung, C., & Enríquez-García, Á. (2025). Solvent sustainability in drug discovery: Where are we now, and how can we improve? *Journal of Medicinal Chemistry*, 68(24), 25625-25664. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c01220>
- Saravanan, K. M., Wan, J.-F., Dai, L., Zhang, J., Zhang, J. Z. H., & Zhang, H. (2024). A deep learning based multi-model approach for predicting drug-like chemical compound's toxicity. *Methods*, 226, 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2024.04.020>
- Shin, Y., Hwang, T.-M., Nam, S.-H., Kim, E., Park, J., Choi, Y.-J., Kye, H., & Koo, J.-W. (2024). Evaluating nanofiltration and reverse osmosis membranes for pharmaceutically active compounds removal: A solution diffusion model approach. *Membranes*, 14(12), 250. <https://doi.org/10.3390/membranes14120250>
- Shirzad, M., Salahvarzi, A., Fathi-Karkan, S., Rahdar, A., Guettari, M., & Pandey, S. (2025). Green nanocarriers and biodegradable systems for sustainable drug delivery solutions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 111, 107208. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.107208>
- Siedentop, R., & Rosenthal, K. (2022). Industrially relevant enzyme cascades for drug synthesis and their ecological

assessment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3605. <https://doi.org/10.3390/ijms23073605>

T.C. Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı. Mevzuat. <https://cygm.csb.gov.tr/mevzuat-437>

U.S. Environmental Protection Agency. (2026). Human health benchmarks for pharmaceuticals in drinking water. <https://www.epa.gov/system/files/documents/2026-03/human-health-benchmarks-for-pharmaceuticals-2026-technical-document.pdf>

U.S. Food and Drug Administration. (2016). Environmental assessment: Questions and answers regarding drugs with estrogenic, androgenic, or thyroid activity: Guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/91941/download>

U.S. Food and Drug Administration. Environmental impact review at CDER. <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/environmental-impact-review-cder>

Vallejo-Espín, D., Galarza-Mayorga, J., Lalaleo, L., & Calero-Cáceres, W. (2025). Beyond clinical genomics: Addressing critical gaps in One Health AMR surveillance. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1596720. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1596720>

- Villén, J., Laux, J., Wettermark, B., Sporrøng, S. K., Nekoro, M., & Håkonsen, H. (2025). Towards greener prescribing? Swedish general practitioners' support for policies to reduce pharmaceutical pollution. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 91(6), 1623-1631. <https://doi.org/10.1002/bcp.70066>
- World Health Organization. (2025). Global antibiotic resistance surveillance report 2025. *World Health Organization*. <https://www.who.int/publications/i/item/B09585>
- Zilberman, A., Gozlan, I., & Avisar, D. (2023). Pharmaceutical transformation products formed by ozonation-Does degradation occur? *Molecules*, 28(3), 1227. <https://doi.org/10.3390/molecules28031227>

SON SÖZ

İnsan, hayvan, bitki ve çevre sağlığının birbirinden ayrılamaz biçimde iç içe olduğunu biliyoruz. Bu kapsamda moleküler tasarımdan üretim süreçlerine, klinik kullanımdan atık su arıtımına, ulusal mevzuattan uluslararası düzenlemelere kadar uzanan bu geniş uygulama yelpazesi temelde Tek Sağlık yaklaşımını desteklemektedir. Ancak Tek Sağlık yaklaşımı tek başına yeterli bir çerçeve değildir zira bu yaklaşım büyük ölçüde insan-hayvan-çevre etkileşiminin yerel ve sektörel düzeyde ele alınmasına odaklanır. Farmasötik kirliliğin gerçek boyutu ise yalnızca bir tesisin atık suyu ya da bir bölgenin su kalitesiyle sınırlı değildir. Küresel ilaç tüketiminin sürekli artışı, üretim zincirlerinin uluslararası dağılımı ve kirleticilerin sınır ötesi taşınımı sorunu Tek Gezegen ölçeğine taşımaktadır. Günümüzün gezegensel üç büyük krizi olan iklim değişikliği, biyoçeşitlilik kaybı ile kirlilik ve atık sorunu birbirinden bağımsız ele alınamayacak kadar iç içe geçmiş durumdadır. Farmasötik kirlilik de bu üçlü krizin kimyasal kirlilik boyutunun görünür ama sıklıkla göz ardı edilen bir bileşenidir.

Ekofarmakoloji kapsamında yerel ve küresel ölçekteki çabaların bir arada ele alınması gerekmektedir. Hastane atık su arıtımı, akılcı reçeteleme politikaları ve geri toplama programları gibi sektörel ve yerel müdahaleler kuşkusuz değerlidir ve sürdürülmelidir ancak bunlar tek başına yeterli değildir. Bu müdahalelerin küresel ilaç tedarik zincirlerinden iklim değişikliğinin su kaynakları üzerindeki artan baskısına, biyoçeşitlilik kaybının ekotoksikolojik risk profillerini nasıl dönüştürdüğüne kadar uzanan daha geniş sistemik dinamiklerle bütünleştirilmesi gerekmektedir. Tek Sağlık yaklaşımının Tek Gezegen perspektifiyle birlikte değerlendirilmesi ekofarmakolojinin de geleceğini şekillendirecektir.

Sonuç olarak, ekofarmakoloji yalnızca 'ilaçların çevredeki kalıntıları' sorunuyla sınırlı değildir, insan sağlığı, hayvan sağlığı, ekosistem bütünlüğü ve gezegensel sınırlar arasındaki karmaşık etkileşimin bir bileşeni olarak konumlandırılmalıdır. Türkiye'nin gelecekteki politika ve araştırma gündemi yalnızca yerel su kalitesi standartlarını iyileştirmekle sınırlı kalmamalı küresel Tek Sağlık ve Tek Gezegen girişimleriyle uyumlu, disiplinlerarası ve çok paydaşlı bir vizyonla şekillendirilmelidir. Ancak bu

bütüncül bakış açısıyla hem insan sağlığı hem de paylaştığımız tek gezegenin ekolojik bütünlüğü güvence altına alınabilir.

İLAÇLARIN ÇEVREDEKİ YOLCULUĞU

Ekofarmakolojik Yaklaşım

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-8926-47-7



9

786258

926477