

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



MUNZUR
ÜNİVERSİTESİ
2008

***Gammarus pulex*'in FARKLI İLAÇLARA KARŞI BİYOKİMYASAL YANITININ
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Şenay BAŞARAN

Anabilim Dalı: Çevre Mühendisliği

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuran ÇIKCIKOĞLU YILDIRIM

II. DANIŞMAN
Arş. Gör. Dr. Osman SERDAR

TUNCELİ – 2019

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

***Gammarus pulex*'in FARKLI İLAÇLARA KARŞI BİYOKİMYASAL
YANITININ ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Şenay BAŞARAN
(12881003)

Anabilim Dalı: Çevre Mühendisliği

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuran ÇIKCIKOĞLU YILDIRIM

II. DANIŞMAN
Arş. Gör. Dr. Osman SERDAR

TUNCELİ – 2019

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

***Gammarus pulex*'in FARKLI İLAÇLARA KARŞI BİYOKİMYASAL YANITININ
ARAŞTIRILMASI**

**Şenay BAŞARAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
ÇEVRE MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

Bu tez / / 2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **oybirliği/ oyçokluğu** ile kabul edilmiştir.

İmza:.....

Prof. Dr. Nuran
CIKCIKOĞLU YILDIRIM
(Munzur Üniversitesi)

DANIŞMAN

İmza:.....

Doç. Dr. Emine Işıl
ARSLAN TOPAL
(Fırat Üniversitesi)

ÜYE

İmza:.....

Dr. Öğ. Üyesi Şule TATAR
(Munzur Üniversitesi)

ÜYE

Bu tez, Enstitümüz Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Olcay KAPLAN İNCE
Enstitü Müdürü
İmza ve Mühür

Bu çalışma, Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: YLMUB018-18

NOT: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı “Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu”ndaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Bu çalışmada, farklı (sertralin, ibuprofen ve propranolol) ilaçların sucul bir organizma olan *Gammarus pulex*'teki biyokimyasal yanıtının araştırılması amaçlanmıştır. *G. pulex* 96 saat süreyle farklı konsantrasyonlarda ilaçlara maruz bırakılarak LC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Probit analizi sonucunda sertralin, ibuprofen ve propranolol LC₅₀ değerleri sırasıyla $0,0087 \pm 0,002 \mu\text{gL}^{-1}$, $3,18 \pm 0,3 \mu\text{gL}^{-1}$ ve $0,72 \pm 0,08 \mu\text{gL}^{-1}$ olarak belirlenmiştir.

G. pulex organizmaları her bir ilaç için, belirlenen LC değerlerinin 1/4 (A), 1/8 (B) ve 1/16 (C) oranlarında sertralin, ibuprofen ve propranolola maruz bırakılmıştır. Kontrol grubu dahil 4 grupta süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT) ve asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitelerindeki değişimler ELISA kitleri kullanılarak belirlenmiştir.

Sertraline maruz bırakılan *G. pulex*'in SOD enzim aktivitesinde 24. saat uygulamasına bağlı olarak her üç konsantrasyonda da istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma olmuştur ($p < 0.05$). KAT enzim aktivitesi ise; 24. saat ve 96. saat sonunda da her uygulama konsantrasyonunda anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.05$). AChE enzim aktivitesinde ise; sertralin uygulaması sonrası genel olarak önemli bir artış bulunmuştur ($p < 0.05$).

İbuprofen uygulamasına bağlı olarak SOD enzim aktivitesinde 24. saat sonunda her bir uygulama konsantrasyonunda da anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0.05$). 96. saat sonunda ise SOD enzim aktivitesi artmıştır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). KAT enzim aktivitesi ise; 24 ve 96. saatlerin sonrasında her üç uygulama grubunda da kontrol ile kıyaslandığında anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.05$). AChE enzim aktivitesi ise; 24. saat sonrasında genel anlamda azalma gösterirken, 96. saat sonunda artmıştır ($p < 0.05$).

Propranolol uygulamasına bağlı olarak 24. saat sonunda SOD enzim aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterirken ($p > 0.05$), 96. saatte anlamlı düzeyde artmıştır ($p < 0.05$). KAT enzim aktivitesi ise; 24.saat sonrasında genel olarak artmıştır. 96. saatte ise; azalma göstermiştir ($p > 0.05$). AChE enzim aktivitesi ise; propranolol uygulamasına bağlı olarak 24. saat sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma varken 96. saat sonundaki azalış anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Sertralin, ibuprofen ve propranolol ilaçlarına karşı *G. pulex*'te SOD, KAT ve AChE enzim aktivitelerinde meydana gelen değişikliklere bakıldığında bu enzimlerin yararlı birer biyobelirteç olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Gammarus pulex*, Sertralin, İbuprofen, Propranolol, Biyobelirteç

ABSTRACT

Investigation of the Biochemical Response of *Gammarus pulex* to Different Pharmaceuticals

The aim of this study was to determine the biochemical response of different Pharmaceuticals (sertraline, ibuprofen, propranolol) on an aquatic organism *Gammarus pulex*. LC₅₀ values were determined by exposing *G. pulex* to drugs at different concentrations for 96 hours. As a result of probit analysis, sertraline, Ibuprofen and propranolol LC₅₀ values were determined as $0.0087 \pm 0.002 \mu\text{gL}^{-1}$, $3.18 \pm 0.3 \mu\text{gL}^{-1}$ and $0.72 \pm 0.08 \mu\text{gL}^{-1}$, respectively.

G. pulex organisms were exposed to sublethal concentrations of sertralin 1/4 (A), propranolol 1/8 (B) and ibuprofen 1/16 (C) of LC values. Superoxide dismutase (SOD), catalase (KAT) enzyme activities and acetylcholinesterase (AChE) enzyme activities were determined in four groups including control group by using ELISA kits.

There was a statistically significant decrease in SOD enzyme activity in all three doses depending on 24 hour sertraline administration ($p>0.05$). CAT enzyme activity was significantly increased of each administration dose at the of the 24 and 96 hours ($p>0.05$). A significant increase was found in AChE enzyme activity after sertraline administration ($p>0.05$).

There was a significant decrease in SOD enzyme activity for each administration doses at the end of 24 hours depending on the administration of ibuprofen ($p<0.05$). SOD enzyme activity increased after 96 hours, but this increase was not statistically significant ($p>0.05$). CAT enzyme activity after 24 and 96 hours for all three application groups increased significantly compared to control. ($p<0.05$). AChE enzyme activity showed a general decline at the end of the 24 hour, but increased at the end of the 96th hour ($p<0.05$).

SOD enzyme activity showed a statistically insignificant decrease at the end of 24 hours depending on propranolol administration ($p>0.05$), but increased significantly at 96 hour ($p<0.05$). CAT enzyme activity; generally decreased after 24 hours but decreased 96 hours. There was a statistically significant decrease in AChE enzyme activity after 24 hours depending on propanol administration. At the end of 96th hour, the decrease was not significant ($p>0.05$).

When the changes in SOD, KAT and AChE enzyme activities against sertraline, ibuprofen and propranolol drugs in *G. pulex* were considered, these enzymes could be used as useful biomarkers.

Key Words: *Gammarus pulex*, Sertralin, Ibuprofen, Propranolol, Biomarker

TEŞEKKÜRLER

Yüksek Lisans Tezimin her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarıyla beni yönlendiren destekleyen, sabır gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Nuran CİKCIKOĞLU YILDIRIM' a ve deney ve tez yazım aşamasında bilgi ve desteğiyle yanımda olan değerli II. Danışman hocam Arş. Gör. Dr. Osman SERDAR' a katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Numan YILDIRIM' a, laboratuvar çalışması başta olmak üzere tezin her aşamasında yardımlarıyla yanımda olan değerli hocam Dr. Öğ. Üyesi Şule TATAR' a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Son olarak çalışmalarım boyunca destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim ve hayatım boyunca her zaman destekleriyle yanımda olan sevgili aileme TEŞEKKÜR ederim.

Şenay BAŞARAN
TUNCELİ-2019

....../....../20....

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

İmza
Şenay BAŞARAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	III
ABSTRACT	IV
TEŞEKKÜRLER	V
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
RESİMLER LİSTESİ.....	XI
SEMBOLLER LİSTESİ.....	XII
KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Mikro Kirleticiler	1
1.2. İlaç ve İlaçların Çevre Üzerindeki Etkileri	1
1.2.1. İlaçlar.....	1
1.2.2. İlaçların Çevre Üzerindeki Etkileri	2
1.2.3. Sucul Ortamlarda İlaçlar	3
1.3. Sertralin	6
1.4. İbuprofen	7
1.5. Propranolol	8
1.4. Biyobelirteçler.....	9
1.4.1. Oksidatif Stres ve Biyobelirteç	9
1.4.2. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	10
1.4.3. Katalaz (KAT).....	11
1.4.4. Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibitörleri	12
1.5. <i>Gammarus pulex</i>	12
2. MATERYAL VE METOT.....	15
2.1. Model Canlının Doğadan Temini.....	15
2.2. <i>G. pulex</i> 'lerin Laboratuvar Koşullarına Adaptasyonu	15
2.3. <i>G. pulex</i> LC ₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi	16
2.4. Subletal Konsantrasyon Uygulamaları.....	17
2.5. Diseksiyon İşlemleri ve Süpernatantların Hazırlanması	17
2.6. Biyokimyasal Yanıtın Belirlenmesi	17
2.6.1. SOD Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	18
2.6.2. KAT Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	18

2.6.3. AChE Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi	18
2.7. İstatistiksel Analizler.....	18
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	19
3.1. LC ₅₀ Bulguları	19
3.2. Biyokimyasal Bulgular.....	19
3.2.1. SOD Aktivitesi	20
3.2.2. KAT Aktivitesi.....	23
3.2.3. AChE Aktivitesi	25
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ	43



SEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Sertralinin kimyasal formülü	6
Şekil 1.2. İbuprofenin kimyasal formülü	7
Şekil 1.3. Propranololun kimyasal formülü	8
Şekil 3.1. Sertralinin <i>G. pulex</i> 'teki SOD enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	21
Şekil 3.2. İbuprofenin <i>G. pulex</i> 'teki SOD enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	22
Şekil 3.3. Sertralinin <i>G. pulex</i> 'teki SOD enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	22
Şekil 3.4. Sertralinin <i>G. pulex</i> 'teki KAT enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	23
Şekil 3.5. İbuprofenin <i>G. pulex</i> 'teki KAT enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	24
Şekil 3.6. Propranololun <i>G. pulex</i> 'teki KAT enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	24
Şekil 3.7. Sertralinin <i>G. pulex</i> 'teki AChE enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	25
Şekil 3.8. İbuprofenin <i>G. pulex</i> 'teki AChE enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	26
Şekil 3.9. Propranololun <i>G. pulex</i> 'teki AChE enzim aktivitesi üzerindeki etkisi.....	26

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Deney konsantrasyonları.....	16
Tablo 3.1. <i>G. pulex</i> 'e uygulanan ilaçların LC ₅₀ değerleri	19
Tablo 3.2. Sertralinin uygulamasına bağlı olarak <i>G. pulex</i> 'te bazı antioksidan ve detoksifikasyon enzim aktivitesi üzerindeki değişiklikler.....	20



RESİMLER LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1.1. <i>Gammarus pulex</i> (orijinal)	13
Resim 2.1. Stok <i>G. pulex</i> akvaryumları	16



SEMBOLLER LİSTESİ

Mm	:Mikrometre
Mg	:Miligram
Kg	:Kilogram
L	:Litre
µg	:Mikrogram
ng	:Nanogram
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit

KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
BDT	: Bilişsel Davranışçı Terapi
BMWP	: Biological Monitoring Working Party
BOİ₅	: Biyolojik Oksijen İhtiyacı
CAT	: Katalaz
CYP1A1	: Sitokrom P450
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FEDESA	: European Federation of Animal Health
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S-transferaz
İKBÜ	: İlaç ve Kimyasal Bakım Ürünleri
KOİ	: Kimyasal Oksijen İhtiyacı
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NSAİD	: Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz
PhAC	: Farmasötik Olarak Aktif Olan Bileşikler
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
rpm	: Dakikadaki devir sayısı

1. GİRİŞ

1.1. Mikro Kirleticiler

Biyolojik ayrışmaya dirençli olan mikro kirleticiler, atıksu arıtma tesislerinde kısmen arıtılarak veya hiçbir arıtım gerçekleştirilmeden alıcı ortamlara verilmektedirler. Mikro kirleticiler, doğada genellikle çok düşük konsantrasyonlarda (pg/L-ng/L) bulunmaktadır. Kısmen arıtılmış olan ya da hiçbir arıtım gerçekleştirilmeden alıcı ortamlara deşarj edilen tıbbi ilaçlar çoğunlukla yeraltı suları ve içme sularının kirlenmesine neden olmaktadır (Dereci, 2010).

Hastane atıksuları, ilaç kullanan hastalardan kaynaklanan ve evsel atıksu gibi birçok kaynaktan gelen geniş konsantrasyonlara sahip mikro kirleticileri içermektedirler. Makro kirleticilerden (BOİ₅, KOİ, azot ve fosfor) daha küçük miktarda olan mikro kirleticiler, atıksu arıtma tesislerinde adsorplanabilirlik, biyoparçalanabilirlik, çözünürlük, uçuculuk, polarite ve stabilite gibi özellikleri etkileyen bileşiklerdir. Esas kaynağı hastaneler olan mikro kirleticilerin doğada ilk bulunuş tarihi 1970'lerdir. Mikro kirleticiler, 1990'lı yılların başında, endokrin sistemi ilaçları ve lipid düşürücü ilaçlar olarak tanıtılmıştır. Bu mikro kirleticilerin atıksu, yüzey suları ve içme suyunda bulunup bulunmadığı hakkında dünyada birçok araştırma yapılmıştır ve bu araştırmalar sonucu su sistemlerinde seksen çeşit tıbbi ilaç olduğu bilgisine ulaşılmıştır (Yaşar ve ark., 2013).

1.2. İlaç ve İlaçların Çevre Üzerindeki Etkileri

1.2.1. İlaçlar

İlaçlar; insanlarda, hayvanlarda veya bitkilerde, hastalıkların önlenmesinde ya da iyileştirilmesinde kullanılan kimyasal bileşiklerdir. İlaçlar dört ana kaynaktan elde edilir:

- Hayvansal kaynaklı ilaçlar: İnsülin
- Bitkisel kaynaklı ilaçlar: Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar
- Mineral kaynaklı ilaçlar: Kalsiyum, demir ve magnezyum gibi minerallerden oluşan ilaçlar.
- Sentetik kaynaklı ilaçlar: Günümüzde pazarlanan ilaçların çoğu.

1.2.2. İlaçların Çevre Üzerindeki Etkileri

İlaç sektörü, son 35-40 yıl içinde gelişen bir endüstri kolu olmuştur. İlaçlar, içilebilme kolaylığı ve uzun bir süre depolanabilmesi amacı ile mümkün olduğunca dayanıklı ve sıvı fazda yüksek hareketliliğe sahip olacak bir şekilde üretilirler. İlaçların bu özellikleri nedeniyle, içlerinde bulunan aktif maddeler ve biyotransformasyon ürünleri, ekosistemde birikerek birçok etkiye neden olurlar. Antibiyotikler, antibakteriyel ilaçlar, ağrı kesiciler ve ateş düşürücüler, kolesterol ve sitostatik ilaçlar, betablokerler ve sentetik steroidler, yapılan birçok araştırma sonucunda ekosistemde var olduğu ortaya çıkan ilaç türleridir (Saygı ve ark., 2012).

İlaç ve kişisel bakım ürünlerinden kaynaklanan çevre kirliliğinin meydana getireceği sağlık sorunlarını dünyada meydana gelen diğer sağlık sorunlarının bir parçası olarak görmek gereklidir. 2007 yılında yapılan araştırmalara göre yaklaşık olarak 30 milyon kimyasal madde belgelenmiştir ve bu ilaçların yaklaşık olarak 14 milyonu ticari olarak temin edilebilmekte ve bu sayı her yıl %40 artmaktadır (Ashton ve ark., 2004).

Spesifik metabolik ve moleküler yollar hedeflenerek geliştirilmiş olan ilaçların, insan ve hayvanlar üzerinde önemli yan etkileri de bulunmaktadır. İlaçlar çevreye verildikleri zaman hayvanların organlarını, dokularını, hücrelerini veya biyomoleküllerini etkileyebilirler. İlaç metabolitlerinin çevrede oluşturduğu toksik etki, etken maddenin toksik etkisinden daha yüksektir. Naproksenin fototransformasyon ürünlerinin, aktif bileşenin toksisitesinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Isidori ve ark., 2005).

İlaçların ve ilaçların yapım sürecinde kullanılan ve yan ürün olarak elde edilmiş bazı kimyasalların atık olarak çevreye verildiklerinde oluşabilecek bazı zararlı etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Belirlenen bu zararlı maddelerin su kaynaklarına geçen miktarlarının bilinmesi, gelecekte oluşabilecek ciddi sorunların önüne geçilebilmesi için dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur (Larsson ve ark., 2007).

İlaçlar karaciğer, bağırsak, böbrek, akciğer gibi organlarda birtakım enzimatik transformasyonlara uğrarlar. Vücut, bu yabancı maddeleri detoksifiye etmek için metabolize ederek reaksiyona girer ve bu reaksiyonun önemli bir bölümü karaciğerde meydana gelir. Aktif muhtevanın ilaç aktivitesinin bir kısmını veya tamamını çıkarmak için tüm ilaçlar vücutta farklı seviyelerde polaritelere dönüştürülür.

İlaçların düşük moleküler ağırlıklara sahip olması ve çoğunun polar yapıda olması ölçümlerini zorlaştırabilmektedir. İleri ölçüm tekniklerinin (GC-MS/MS, LC-MS/MS gibi)

kullanımı, ilaçların çevresel sulardaki oranlarının belirlenmesinde kolaylık sağlar. Çok düşük ng/L seviyesinde ekolojik etkiye sahip olan ilaç ve hormonların, ölçüm limitlerinin de yine aynı seviyede olması beklenir. İlaç ve hormon analizlerinde daha önceleri GC-MS ve GCMS/MS sistemleri kullanılmış olmasına rağmen, teknolojinin de ilerlemesiyle, hassasiyeti yükselten başka bir madde kullanılmasına da gerek olmayan LC-MS/MS sistemleri bu çalışmalar için sıklıkla tercih edilmektedir (Aydın., 2012).

Kullandığımız kişisel bakım ürünleri ve ilaçlar tüm kanalizasyon sistemleri ve atıksu taşıyan sistemlerde bulunmaktadır. Bu sistemlerde görülen farklılıklar bölgelere göre ve ilaç ve kişisel bakım ürünleri (İKBÜ)'nin miktarlarına göre çeşitlilik gösterir. İKBÜ'den kaynaklanan kirlilik su ekosisteminde geri dönüşü olmayan zararlara neden olmaktadır. Bu kirliliğin günümüzde ne gibi bilinmeyen etkilerinin olabileceği tartışılmakta olan bir konudur. Bu konuyla alakalı ileri sürülen yaklaşımlar ve açıklığa kavuşmamış cevap bekleyen bazı hususlar şöyledir;

Çoğunluğu İKBÜ'den kaynaklanan kirliliğin çok düşük dozlarda ve kronik kullanımda insan sağlığını nasıl etkileyeceği, bebekler, hamileler ve yaşlılar gibi risk gruplarının etkilenim dozlarının yetişkinlere oranla nasıl değiştiği halen bilinmemektedir.

Sağlık riski oluşturan İKBÜ risk seviyelerinin belirlenmesine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Metabolitlerine ayrılmayan bazı İKBÜ'ler, su yoluyla ulaştığı canlı ortamlarda uzun süre varlıklarını ve etkilerini sürdürmektedirler (Cumurcu ve ark., 2009).

Biyolojik etki oluşturacak şekilde tasarlanan ilaçların, ekosistemleri ve canlı organizmaları olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. İlaçlar ayrıca besin zinciri veya içme suyu yoluyla doğrudan insan sağlığını tehdit edebilir.

Bir tür üzerinde yapılan deneyler genel olarak çevrebilimle ilgili etki belirleme çalışmaları için kullanılır. Ancak bu deneylerde sadece bir türün kullanılması türler arasındaki etkileşim hakkında minimum bilgi vermektedir. Bu nedenle besin etki mekanizmalarının doğru bir şekilde belirlenebilmesi için bu besin zincirinin farklı seviyelerinde farklı türlerin kullanılması gerekmektedir (Aydın., 2012).

1.2.3. Sucul Ortamlarda İlaçlar

Antibiyotikler, biyolojik veya sentetik olarak türetilen ve mikroorganizmaların büyümesini engelleyen veya öldüren yüksek etkili biyoaktif maddelerdir. Hem insanlar tarafından hem de veterinerlikte antibiyotik kullanımı bu ilaçların alıcı ortamlardan

ekosistemlere çeşitli şekillerde girmesine sebep olur (Mackie ve ark., 2006; Golet ve ark., 2002). Biyolojik aktiviteleri nedeniyle, antibiyotikler potansiyel mikro kirleticilerdir (Halling-Senrensen ve ark., 1998). Antibiyotiklerin sucul sistemlerde düşük konsantrasyonlarda varoluşu, antibiyotiğe dirençli bakterilerin yaygın şekilde gelişmesini teşvik eder ve atıksu ve atık çamurdaki mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı dirençli hale geldiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Kümmerer, 2001; Hamscher ve ark., 2003).

Günümüzün en önemli sağlık sorunlarından olan ve önümüzdeki dönemlerde de öneminin devam edeceği varsayılan antibiyotik direncinin gelişiminde, sularda bulunan antibiyotiklerin etkisi olduğu düşünülmektedir. Antibiyotiklerin düşük konsantrasyonlarda var olmasının dahi halk sağlığı açısından kaygı duyulacak bir durumdur (Yaşar ve ark., 2013).

Atık antibiyotiklerin ana kaynakları, kanalizasyonlar, tıbbi atıklar, endüstriyel faaliyetler, antibiyotik ve ilaç üretim endüstrileri, gıda ve hayvancılık üretimi fabrikaları ve balık çiftlikleridir. Bugün, çok çeşitli kullanımlara sahip antibiyotiklerin dünyada yıllık 100.000-200.000 ton aralığında tüketildiği varsayılmaktadır. European Federation of Animal Health FEDESA (2001) verilerine göre, 1999 yılında Avrupa Birliğinde 13288 ton antibiyotik tüketildiği belirlenmiştir. Bu miktarın %65'i insan tıbbında, %29'u veteriner tıbbında ve %6'sı büyümeyi teşvik eden maddeler içerisinde kullanılmıştır.

Kullanım sıklıkları nedeniyle, tedaviye yardımcı antibiyotiklerin konsantrasyonları çevrede sürekli bulunmaktadır. Antibiyotikler ekosistemde bulunan organizmalarda ve biyolojik arıtma sistemlerinde bulunan mikroorganizmalarda toksik etki yaratırlar ve bu durumda ekolojik dengenin bozulmasına yol açar (Sukul ve ark., 2007; Cho ve ark., 2007). Kanalizasyon giriş ve çıkış sularından, yüzey suyundan, yer altı sularından ve içme suyundan alınan numunelerde 30'dan fazla antibiyotik madde bulunmuştur. Suda bulunan bu antibiyotiklere Linkomisin, Klaritromisin, Eritromisin, Roksitromisin, Tilosin, Sülfodiazin, Sülfometazin, Ciprofloksazin, Norfloksazin, Tetrasiklin, Oksitetrasiklin, Klortetrasiklin örnek olarak verilebilir (Kemper, 2008). Sucul ortamlarda antibiyotiklerin varlığı, dünya çapındaki birçok araştırmayla gösterilmiştir (Kolpin ve ark., 2002; Hamscher ve ark., 2006; Battal ve ark., 2006). Antibiyotiklerin ayrışmasına birçok faktör neden olur. Fotopeptitasyon, florokinolonlar, tetrasiklinler ve sülfonamidler için tarif edilmiş faktörlerdir (Yıldırım ve ark., 2015).

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, sucul organizmalara zarar verebilecek etkiye sahip konsantrasyonların su ortamlarının çeşitli bölümlerinde farmasötikler ve İKBÜ'lerin varlığı

konusunda farkındalık artmaktadır. Sucul ortamda ilaçların varolması ve etkileri, Halling-Sorensen ve ark., tarafından 1998 de incelenmiştir.

Su ortamındaki ilaçların askıda katı maddelere adsorpsiyonu ve biyolojik olarak parçalanması önemlidir. Adsorpsiyon parçacıkları ve mikroorganizmaları, ilaçların hem hidrofobik hem de elektrostatik çekim özelliklerine bağlıdır. Bu bileşikler hidrofilik olduklarından, su ortamına girebilir veya katı parçacık üzerinde adsorbe edilmiş kalabilirler. Bazı farmasötik ilaçların hidrofilik ve hidrofobik sınıflandırılması aşağıda verilmiştir (Halling-Sorensen ve ark., 1998).

a) Hidrofilik: İyonlaştırıcı kontrast ajanları, Florlu kinolonlar, Lipid düzenleyiciler, B-blokerleri, NSAID (Nonsteroidal antienflamatuar) ilaçlar, Sülfonamidler, makrolid grubu antibiyotikler, Antiepileptikler; Karbamazepin, Antidepresan Östrojenleri

b) Hidrofobik

İngiltere’de yürütülen bir çalışmada atıksu arıtma tesislerinden ve yüzeysel sulardan alınan örnekler, 12 farklı ilaç ve bu ilaçlara ait kalıntılar açısından değerlendirilmiştir. Analiz edilen numunelerde, 12 ilaçtan 10 tanesi ya da metabolitinin varlığı tespit edilmiştir. Su arıtma tesislerinde varlığı tespit edilen ilaçlar sıklık sırasına göre şöyledir; propranolol, diklofenak, ibuprofen, mefenamik asit, dekstropoksifen, trimethoprim, asetil-sulfametoksazol, sulfametoksazol, tamoksifendir. Yüzeysel sularda da benzer bir durum tespit edilmiş olup, burada da propranololün en sık tespit edilen ilaç olarak öne çıktığı görülmüştür (Ashton ve ark., 2004).

Sonuç olarak; hastaneler, arıtılmamış atıksularla su ortamına salınan, antibiyotiklere karşı direnç gösteren antimikrobiyal maddelerin ve mikroorganizmaların salınımının kaynağı haline gelmektedir. Bu nedenle, atıksu arıtma tesislerine sahip olmayan belediyelerin, hastane atık suları için mutlaka özel bir arıtma işlemi uyguladıktan sonra kanalizasyona verilmesi sağlanmalıdır (Saygı ve ark., 2012). Hastane atıksularında bulunan antibiyotik konsantrasyonları; β -lactam antibiyotikleri için 20-80 $\mu\text{g/L}$, siprofloksasin için 2-83 $\mu\text{g/L}$ aralığında bildirilmiştir. Bu değer, belediye atıksularında 50 $\mu\text{g/L}$ ’ye yaklaşmaktadır. Antibiyotiklerin bazıları arıtma tesislerindeki aktif çamura adsorplanarak, biyolojik arıtmada bozukluğa ve dirence neden olabilmektedirler. Hücre gelişimine engel olan ve hasta idrarında yüksek oranda bulunan sitostatikler, çevre ve insandaki risk potansiyeli açısından bakıldığında ilaçların en önemli grubunu oluştururlar. Hastanelerde ayakta tedavi ve pratik cerrahi amaçlı kullanılan maddelerin genellikle kanserojenik, mutajenik ve fetotoksik özelliklerinin olduğu yapılan araştırmalarla kanıtlanmış (Kümmerer, 2001) olup, kullanım

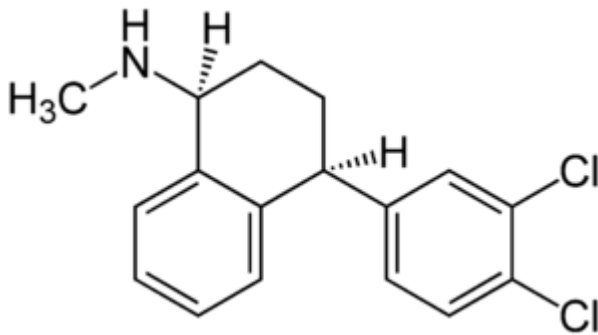
miktarları hastanelere göre değişmektedir. Hastane atıksularında bu maddelerin beklenen yıllık ortalama konsantrasyonu 5-50 µg/L'dir, ancak yüzey sularında 1 ng/L'den az olabilir (Kümmerer, 2001; Yaşar ve ark., 2013). Anesteziye kullanılan organik floro / kloro bileşikleri atmosfere yayılarak ozonun tükenmesine ve küresel ısınmaya neden olur (Kümmerer, 2001).

1.3. Çalışmada Kullanılan İlaçlar

Su ortamında bulunan ilaçların varlığı, sudaki organizmalar için önemli bir tehdit unsurudur. Sucul organizmalarda en toksik serotonin geri alım inhibitörleri olarak bilinen Sertralin, çevresel kirlenici olarak düşük konsantrasyonlarda dahi toksik etkisi yüksek olan İbuprofen ve Propranolol bu çalışma kullanılan ilaçlardır.

1.3.1. Sertralin

Sertralin, şizofreni hastalarının remisyon dönemlerinde karşılaşılan majör depresif atakların tedavisinde kullanılan bir antidepresif ilaçtır (Hancı ve ark., 2015). Pfizer ilaç firması Sertralini, 1991 yılında tanıtmıştır. Sertralin, özellikle yetişkinlerde ve majör depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve genel ve sosyal anksiyete bozukluğu olan yetişkin ve çocuklarda kullanılan bir antidepresandır. Sertralin obsesif kompulsif bozukluk için Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) gibi bir etkiye sahip olmadığı ancak Sosyal fobi ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (URL-1, 2018)

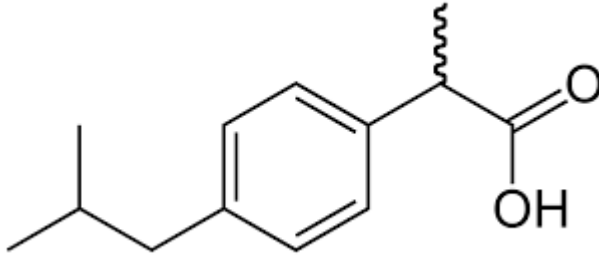


Şekil 1.1. Sertralinin kimyasal formülü (URL-2, 2019)

Sertralin, zihinsel hastalıklar, depresyon, akli dengesizlik, premenstrüel disforik bozukluk gibi hastalıkların ve semptomların tedavisinde, bu semptomların kontrol altına alınmasında iyileştirilmesinde kullanılır.

1.3.2. İbuprofen

İbuprofen, steroidal olmayan bir anti-enflamatuar ilaç aktif bileşenidir. İbuprofen, 2-propanoik asit, siklooksijenaz içeren zayıf bir asittir ve yaygın olarak artritte ağrıyı hafifletmek, iltihap ve ateş ile ilgili durumlar için kullanılır.



Şekil 1.2. İbuprofenin kimyasal formülü (URL-3, 2019)

Dünya çapındaki satış sıralamasına göre en yüksek tüketimli reçeteli ilaçlardan biridir. Tüketimi yüksek bir ilaç olması nedeniyle de birkaç deşarj şekliyle dahil su ortamını kirletebilir. İbuprofen'in çevresel kirletici olarak kilit yönü toksik etkisiyle alakalıdır ve düşük konsantrasyonlarda bile toksik etkisi oldukça yüksektir (Sousa ve ark., 2013).

İbuprofen, Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ana ilaç listesinde steroid olmayan ağrı kesiciler grubunda yer almakta olup, romatoid artrit, osteoartrit gibi hastalıkların tedavisinde ve grip semptomlarının hafifletilmesi için kullanılır. 1950'li yıllarda keşfedilen ilaç, anti-enflamatuar özelliklerine ek olarak, yüksek dozlarda antipiretik özelliklere sahiptir. Bir takım yardımcı maddeler kullanılarak etken maddenin ilaç formuna gelmesi sağlanır. İlaçların bazıları tek başına bazıları da değişik etken maddelerle birlikte kullanılır. Bu ilaçlar hastanın durumu ve hastalığın yerine göre doktor önerisi ile kullanılır (URL-4, 2019).

İbuprofen şu durumlarda kullanılır:

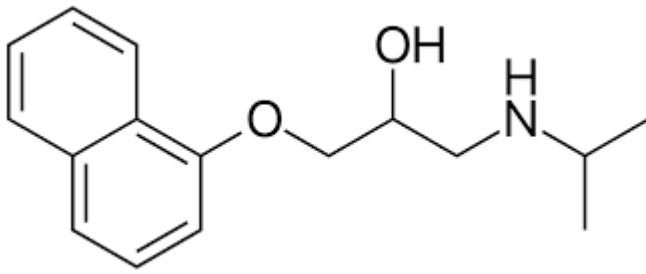
- Eklemlerde romatizmal iltihabi hastalıkların (romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit) iyileştirilmeside,
- Gut (damla) hastalığında görülen eklem iltihabınında,

- Akut kas-iskelet ağrılarının rahatlatılmasında,
- Cerrahi operasyondan sonrası karşılaşılan ağrılarda,
- Adet dönemi ağrılarının giderilmesi.

Çok nadiren, aşırı duyarlılık reaksiyonları, karaciğer fonksiyon testi anomalileri, böbrek fonksiyon bozukluğu, agranülositoz ve trombositopeni bildirilmiştir (URL-4, 2018).

1.3.3 Propranolol

Propranolol, genellikle hipertansiyon tedavisinde kullanılan, seçici olmayan bir beta blokerin tıbbi adıdır. Yurtdışında ticari adı Inderal olup Türkiye pazarında Dideral ismiyle satılmaktadır. Propranolol; kalbin iş yükünü azaltan ve daha düzenli çalışmasına yardımcı olan ağızdan alınan bir ilaçtır. Hipertansiyon tedavisinde kalp ritmini kontrol altında tutmak ve göğüs ağrısını azaltmak için kullanılır. Hidroklorik formda kullanılır. Kimyasal açılımı $C_{16}H_{21}NO_2$ dir (URL-5, 2018).



Şekil 1.3. Propranololün kimyasal formülü (URL-6, 2019)

Propranolol, şimdiye kadar geliştirilen ilk başarılı beta blokör olmuştur. 1960'lı yıllarda İskoç bilim adamı James W. Black tarafından geliştirilmiş ve bu keşfi ona George H. Hitchins ve Gertrude B. Elion ile birlikte 1988 yılında Nobel Tıp Ödülünü kazandırmıştır. Bilinen ilk kullanımı 1964 yılındadır. Piyasada genellikle oral tabletler halinde bulunan propranolol aynı zamanda kapsül ve sıvı solüsyon halinde farklı doz ve formlarda da üretilmektedir. Propranolol, genellikle A sınıfı beta blokerler adı verilen bir ilaç sınıfına aittir. A sınıfı, benzer şekilde çalışan ilaçlar anlamına gelmektedir. Benzer bir kimyasal yapıya sahip ve aynı durumları tedavi etmek için kullanılırlar. Propranolol, seçici olmayan bir p reseptörü bloke edici maddedir. Bu kalp, akciğerler ve vücudun diğer bölgelerinde de benzer şekilde çalıştığı anlamına gelir. Beta blokerlerin özellikleri; kalp ritmini kontrol altına alıp

göğüs ağrısı başlangıcını geciktirme, migreni önleme ve titremeleri kontrol altına almaktır. Ancak propranololun bu sorunları tedavi etmek için nasıl çalıştığı anlaşılamamıştır.

Etki mekanizması henüz anlaşılamayan propranololun, antihipertansif etkisine katkıda bulunan etmenler şunlardır:

Kardiyak çıkışı azalması,

Böbrekler tarafından renin salınımı engellenmesi,

Beyindeki vazomotor merkezlerinden tonik sempatik sinir çıkışı azalması.

Toplam periferal dirençte artış olsada propranolol kronik kullanım ile tedavi öncesi seviyesinin altına düşürür. Propranolol göğüs ağrısı sırasında kalp hızını, sistolik kan basıncını ve miyokard kasılma hızını düşürerek kalbin oksijen gereksinimini azaltır.

Propranololün yaygın görülen yan etkileri, ishal, kuru göz, saç dökülmesi, bulantı ve halsizlik veya yorgunluk olarak sıralanabilir. Özellikle diyabet hastaları ve kemik erimesi bulunan bireylerin kullanımına uygun değildir.

1.4. Biyobelirteçler

Biyobelirteçler çoğunlukla sucul kirliliğin olduğu ortamlarda prognoz veri sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Bu veriler moleküler, hücresel, genetik, immünolojik ve fizyolojik ölçümleri içermektedir. Örneğin enzimler gibi biyokimyasal ve fizyolojik belirteçler, sucul organizmaların sağlığını etkileyecek su kalitesi değişimlerine neden olan çevresel kirlleticilerin tespitinde kullanılabilir (Vural ve ark., 2010). Ekolojik çalışmalarda özellikle incelenmesi gereken bazı biyobelirteçler vardır. Bunların başlıcaları, kondisyon faktörü, sitokrom p-450 enzimleri (organik kirleticilerin varlığında) DNA hasarı, astilkolinesteraz enzimi aktivitesi, etallotiyonein sentezi, antioksidan enzimler, lipid peroksidasyonu, vitellojenin düzeyleri ve histopatolojik incelemelerdir (Souid ve ark., 2018).

1.4.1. Oksidatif Stres ve Biyobelirteç

Oksidatif stres, hücresel metabolizma sırasında oluşan hidroksil ve süperoksit radikal ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) artmasıyla organizmanın kendisine zararlı olan toksik maddelerden temizlenen antioksidanların yetersizli olmaması sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır.

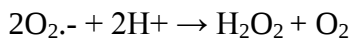
Serbest radikaller, besinlerin oksijen kullanarak enerjiye dönüştürüldüğünde oluşan moleküllerdir. “Protein oksidasyonu”, “Lipid peroksidasyonu” ve önemlisi DNA hasarı (8 hidroksi deoksiguanozin tayini) testleri oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kullanılır. Yapısal doku hasarıyla birlikte nekroz, apoptoz yoluyla hücre ölümü ve makromoleküllerin oksidatif modifikasyonunu içerir. Hücreler normal koşullarda orta dereceli oksidatif stresi, antioksidan savunma mekanizmalarının sentezini gen ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla düzenleyerek ortadan kaldırabilir. Fakat oksidatif stres yüksek düzeylere ulaştığında oksidasyon ürünlerine karşı adaptasyon sağlanamazsa hücrede hasar oluşabilir. DNA, protein ve lipidleri içeren tüm biyomoleküllerin oksidatif hasarı birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Çeşitli kanser tipleri, kardiyovasküler hastalıklar, alkolik karaciğer hastalığı, diyabet, ağır metal toksisitesi, radyasyon hasarı, vitamin eksikliği, bilinen tedavilerin toksisitesi, inflamasyon, sigaranın toksik etkileri, katarakt, amfizem ve Parkinson ile Alzheimer hastalığını da kapsayan nörodejeneratif hastalıkların gelişimi ile oksidatif stres arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Mackie ve ark., 2006).

Sudaki organizmalarda artan üretim nedeniyle "reaktif" oksidatif strese yol açan reaktif oksijen türleri (ROS) kirlilik toksisitesini oluşturabilir (Kankaya ve ark., 2017).

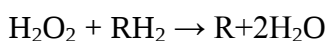
Analiz edilen oksidatif stres biyobelirteçleri arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), asetilkolinesteraz (AChE) bulunmaktadır.

1.4.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

O₂⁻ anyonunun H₂O₂'ye dismutasyonunu gerçekleştiren enzimdir (Atasoy ve ark., 2016).



Bu tepkime oksidatif strese karşı savunmayı ilk olarak başlatmaktadır (Yıldırım ve ark., 2015). Bu tepkime sonucunda oluşan ürünler ya lizozomlardaki KAT tarafından ya da mitokondrideki glutatyon peroksidaz tarafından H₂O'ye detoksifiye edilir (Ekberli ve ark., 2012).



SOD reaktif oksijen türlerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadır ve hücreleri yeniden canlandırmayı sağlayan güçlü bir antioksidandır (Mackay ve ark., 2006). SOD,

süperoksit radikalini ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) katalizleyen enzimatik bir antioksidandır. Hidrojen peroksit daha sonra, KAT ile ortamdan uzaklaştırılır.

SOD enzimi reaksiyon hızını yükseltmekte yeterince güçlüdür. Süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$) da, H_2O_2 gibi bir oksidan olarak çoğu organik bileşikle direkt olarak reaktif değildir fakat daha reaktif ve yüksek toksisitesi olan oksijen türlerinin oluşumuna sebep olur (Larson, 1988).

1.4.3. Katalaz (KAT)

KAT en yüksek turnover hızına sahip enzimdir. Bir molekül KAT bir dakikada ~6 milyon molekül H_2O_2 'i oksijen ve suya dönüştürebilir.

KAT yaklaşık 240 kDa moleküler ağırlığa sahip ve aktif kısmında dört Fe^{+3} içeren bir hemoproteindir. Her alt birim, enzimi substrat H_2O 'ya karşı koruyan ve aktivitesini artıran NADPH içerir (Biçim ve ark., 2013). KAT, SOD'a benzer bir ayrılma mekanizmasıyla, hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene parçalayarak biyolojik sistemleri H_2O_2 hasarlarına karşı korumuş olurlar (Yanar ve ark., 2019; Halliwell ve ark., 1999).

KAT ayrıca, hidrojen peroksit ikiye katlayarak fenol ve alkol gibi farklı substratları detoksifiye eder.

Birçok KAT da NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkıca bağlı bulunmaktadır. KAT, peroksizomlar gibi hücre içi organellerde daha fazla bir oranda bulunurken, mitokondri ve endoplazmik retikulumda daha az bir oranda bulunurlar. KAT, Hidrojen peroksitin, H_2O ve O_2 'ye dönüşümünü katalize eder. Süperoksit radikali SOD ile H_2O 'ya dönüştürülür. Oksijen türü olan hidroksil radikali ($OH\cdot$) oluşumunda bir ön madde olarak rol alırlar. Her ne kadar hidrojen peroksit radikal olmasa ve biyolojik olarak en önemli moleküllerle reaksiyona girmese de, Cu ve Fe katalizi, Fenton reaksiyonu ile en reaktif oksijen türü olan hidroksil radikalının ($OH\cdot$) oluşumunda öncü bir rol oynar.

Bir metalloenzim olarak bilinen KAT enzimi redoks reaksiyonuna yön veren etkili protein katalistlerinden birisidir (Larson, 1988). SOD etkinlikleri sonunda ortaya çıkan toksik hidrojen peroksit (H_2O_2), “KAT” enziminin de etkisiyle su ve oksijene dönüştürülür (Yanar ve ark., 2019). $2 H_2 O_2 \rightarrow 2 H_2 O + O_2$ Hidrojen peroksit ($H_2 O_2$), biyolojik olarak önemli moleküllerin birçoğu spesifik olarak reaksiyona girmese de, OH radikalleri gibi daha reaktif oksidanların oluşumu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Larson, 1988).

1.4.4. Asetilkolinesteraz (AChE) İnhibitörleri

İnhibitörler, bir nörotransmitter olan asetilkolin (ACh)'nin hidrolizini katalize eder. Vücutta iki kolinesteraz enzimi vardır, AChE ve butirilkolinesteraz. AChE'yi inhibe eden ilaçlara kolinesteraz inhibitörleri veya AChE'ler denir. Kolinesteraz inhibitörleri, AChE degradasyonunu inhibe ederek merkezi ve periferik kolinerjik fonksiyonu artırır. AChE, serin hidrolaz süper ailesine dahil bu enzim ailesi, insan proteomundaki genlerin %1'ini yani yaklaşık 200 enzimi içeren bir büyüklüktedir. Bu grubun en önemli karakteristiği; substratların hidrolizi için kullanılan nükleofilik serine sahip bir aktif site bulundurmalarıdır. Diğer non katalitiklerin aksine bu hidrolazların nükleofilik serini bir asidik (aspartat veya glutamat) veya bazik (genellikle histidin) kalıntı içeren proton çarkı ile aktive edilir (Simon ve ark., 2010). AChE, çok yüksek katalitik aktiviteye sahip (saniyede 25000 AChE molekülü) bir enzimdir (Mantar ve ark., 2011). Enzimin aktif bölgesi iki anyonik ve katyonik kısımdan oluşur (Biberoğlu ve ark., 2014).

Kolinesterazlar, vücut sıvılarında, kolinerjik ve kolinerjik olmayan dokularda geniş bir yeri olan enzimdir. Substrat spesifikliğine, aşırı substrat varlığında davranışa ve inhibitörlere duyarlılığa göre iki gruba ayrılır. Farmakolojik özelliklerinde farklılık gösteren tüm AChE inhibitörlerinin tümü, AChE'nin bozulmasının inhibisyonunu sağlamak için birlikte işlev görür.

AChE, beyin ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. AChE'nin G1,G2 ve G4 olmak üzere üç izoformu olduğu bilinmektedir.

1.5. *Gammarus pulex*

Gammaridler tatlı-sert ve temiz sularda yaşayan, Gammaridae ailesine ait bir kabuklu (Malacostraca), amphipod türüdür (Resim 1.1). Gammarid türleri, hem deniz hem de tatlı sular için önemli bir biyogösterge canlılarıdır (Demirci, 2018). Tatlı su amfipodları uzun yıllardır sucul toksikolojide test organizması olarak kullanılmıştır. *G. pulex* ise, tatlı su amfipodları içinde toksikolojik çalışmalarda kullanılan en popüler canlılardan biridir. Dünyanın birçok bölgesinde yaygın olarak bu canlı türünün kullanılmasının nedeni, elde edilme ve toplama kolaylığı, laboratuvar koşullarında yaşatılabilmesi avantajlarının yanında birçok toksik maddeye karşı duyarlı olmasıdır (Kutlu ve ark., 2002).



Resim 1.1. *Gammarus pulex* (orijinal)

Gammarus pulex türünün sistematikteki yeri,

Alem: Animalia

Şube : Arthropoda

Altşube : Crustacea

Sınıf : Malacostraca

Takım : Amphipoda

Aile : Gammaridae

Cins : Gammarus

Tür : *Gammarus pulex*

Gammarus cinsi çeşitli ekotoksikolojik araştırmalarda kullanılmıştır. Avrupa'da, *Gammarus* cinsinin 100 türünün, *Gammarus locusta* (L., 1758) (Hupalo ve ark., 2018) olduğu tahmin edilmektedir. *Gammarus pulex*, biyoizleme çalışmaları kullanım için birçok özelliğe sahiptir. *Gammarus pulex*, tatlı su omurgasızları, balıklar ve kuşlar için besin zincirlerinde besin kaynağı olarak önemli rol oynar (Miller ve ark., 2015).

Bir ilacın sucul organizmalar üzerindeki etkisi büyük ölçüde konsantrasyon ve maruz kalma süresi ile ilgilidir. İlaçların, yüksek konsantrasyonlarda ve birkaç doğal su ortamında, zararlı etkileri olduğu gözlenmiştir (İşeri ve ark., 2019).

Gammaridler tatlı sularda oldukça yaygın olarak dağılım gösteren ve bentik bölgede büyük omurgasızların büyük çoğunluğunu oluşturan türler olup, hem etobur hem de otoburdur olarak beslenirler (Macneil ve ark., 1999). Gammarid türleri, hem deniz hem de tatlı sular için önemli biyogösterge canlılarıdır. Çevre toksikolojisi alanında memelilerin kullanıldığı

Çalışmalardaki kısıtlamalar nedeniyle Gammarus gibi birçok amfipod omurgasız hayvanlar son zamanlarda daha fazla ilgi çekmektedir (Demirci, 2018). Yapılan son çalışmalarda *Gammarus kischineffensis* test organizması olarak kullanılmıştır (Demirci ve ark., 2015; Uğurlu ve ark., 2015).

Gammarus cinsine ait bireylere akarsu ortamlarının temiz, sucul bitkiler bakımından zengin kısımlarında, genellikle çakıl taşlı habitatlarda sıklıkla rastlanır. Belirli derecede organik kirliliğe dayanıklılık gösterebilirler ve BMWP (Biological Monitoring Working Party) skor sisteminde orta derecede kirlenmiş sucul ortamların indikatörü olarak gösterilirler (Gaffney ve ark., 2019).

Yapılan bu çalışmada, model organizma olarak *Gammarus pulex* kullanarak bazı farmasötiklerin sucul ortamlardaki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla *Gammarus pulex*'deki bazı biyokimyasal parametreler (SOD, KAT ve AChE)'deki değışiklikler değerlendirilmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Model Canlının Doğadan Temini

Çalışmada kullanılan model canlı *G. pulex* (L., 1758) örnekleri, Tunceli İli Munzur Akarsuyu yan kollarından (39.156820 N, 39.499640 E) temin edilmiştir.

G. pulex'ler Haziran 2019 – Temmuz 2019 döneminde, örnekleme noktasının akıntılı kısımlarından dip kepçesi yardımıyla, toplanarak, hava takviye edilmiş tanklarla Munzur Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Akuatik Toksikoloji Araştırma Laboratuvarına canlı olarak getirilmiştir.

2.2. *G. pulex*'lerin Laboratuvar Koşullarına Adaptasyonu

Laboratuvara canlı olarak getirilen *G. pulex* örnekleri doğal ortamına benzer şekilde hazırlanmış akvaryumlara yerleştirilmiştir. Bu amaçla canlı materyalin yaşam ortamından getirilen sedimentler distile su ile yıkanarak 80x40x25 cm ebatlarındaki stok akvaryumlarına ilave edilmiştir (Resim 2.1). Akvaryumlara örneklerin temin edildiği doğal ortamlardan alınan dinlenmiş su konulmuştur. Laboratuvar aydınlatmasında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde fotoperiyot uygulanmıştır (Welton ve ark., 1980). Ortam sıcaklığı termostatlı klima sayesinde hem adaptasyon hem de test aşamalarında 18°C'ye ayarlanarak sabit tutulmuştur. *G. pulex*'lerin beslenmeleri için doğal ortamlarından toplanan söğüt ağaç yaprakları cam bir kapta, su içerisinde çürümeye bırakılmıştır (Cold ve ark., 2004).

Stok akvaryumlarında su sirkülasyonu için harici filtre, *G. pulex*'lerin oksijen ihtiyacını karşılamak için hava motoru kullanılmıştır. Akvaryumlardaki suların %70'i canlıların doğal ortamından temin edilen dinlenmiş suyla haftada bir değiştirilerek yenilenmiştir. Adaptasyon süresince canlıların beslenmesi ve hareketliliği gözlemlenmiştir.



Resim 2.1. Stok *G. pulex* akvaryumları (Orijinal)

2.3. Kullanılan İlaçların *G. pulex*'teki LC₅₀ Değerlerinin Belirlenmesi

Çalışmada kullanılan her bir kirletici ilaç (sertralin, ibuprofen ve propranolol) etken maddesinin *G. pulex*'lerin üzerindeki akut toksisitesini belirlemek için 96 saatlik statik LC₅₀ testi uygulandı. Bu amaçla organizmalara aralık belirleme testi uygulanmıştır. Aralık belirleme testi sonuçlarına göre Sertralin etkenli ilaç konsantrasyonları 0,000 (kontrol), 0,0005, 0,0025, 0,0125 ve 0,0625 µg/L, ibuprofen etkenli ilaç konsantrasyonları 0,000 (kontrol), 0,125, 0,250, 0,500, 1,000 µg/L ve propranolol etkenli ilaç konsantrasyonları 0,000 (kontrol), 0,156, 0,312, 0,625, 1,250 µg/L olarak belirlendi (Tablo 2.1). LC₅₀ değeri için belirlenen konsantrasyonlarda 1 litre hacme sahip cam akvaryumlara 10'ar adet *G. pulex* kullanılarak akut toksisite testi uygulanmıştır. Akut toksisite testlerinin, aralık belirleme testleri dahil tüm aşamaları üç tekerrürlü olarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2.1. Deney konsantrasyonları

Kirleticiler	Kontrol	Akut Toksisite Grupları (µg/L)			
Sertralin	0,000	0,0005	0,0025	0,0125	0,0625
İbuprofen	0,000	0, 125	0,250	0,500	1,000
Propranolol	0,000	0,156	0,312	0,625	1,250

Yapılan deneysel çalışmada 96 saat süre içerisinde organizmalara besleme yapılmamıştır. Deneme süresince her bir konsantrasyon grubu 24, 48, 72 ve 96. saatlerde gözlemlenmiştir. Ölü bireyler deneme ortamından uzaklaştırılarak not edilip kayıt altına alınmıştır. Elde edilen verilerden probit analizi kullanılarak LC₅₀ toksisite değerleri hesaplanmıştır.

2.4. Subletal Konsantrasyon Uygulamaları

Sertralin, ibuprofen ve propranolol ilaçlarının LC 50 değerleri Sertralin: $3,19 \pm 0,3$; İbuprofen: $0,0083 \pm 0,002$, Propranol: $0,72 \pm 0,08$ olarak bulunmuştur. Deney grupları ise; bu LC50 değerlerinin 1/4 (A grubu), 1/8 (B grubu) ve 1/16 (C grubu)'sı olacak şekilde 3 uygulama grubu ve kontrol grubundan oluşmuştur. Her bir gruptaki organizmalara 24 ve 96 saat boyunca ilaç uygulaması yapılarak, biyokimyasal yanıtları tespit edilmiştir.

2.5. Diseksiyon İşlemleri ve Süpernatantların Hazırlanması

Bu kısımda yapılacak tüm çalışmalar Munzur Üniversitesi Merkezi AR-GE Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada model canlı olarak *G. pulex* kullanılmıştır. Test organizma bireyleri 0,5 g tartılmış ve 1/5 w/v oranında PBS tamponu (fosfat ile tamponlanmış tuz çözeltisi) eklenerek, buz ile birlikte homojenizatör kullanılarak homojenize edilmiştir. Homojenize edilen bu örnekler soğutmalı santrifüjde 17000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek ve elde edilen süpernatantlar -86 °C' de derin dondurucuda ölçüm işlemleri tamamlanıncaya kadar muhafaza edilmiştir.

2.6. Biyokimyasal Yanıtın Belirlenmesi

Çalışmamızda biyokimyasal yanıtın belirlenmesi için, SOD, KAT, AChE seviyeleri belirlendi.

Çalışmada kullanılan SOD ve KAT CAYMAN, AChE kitleri ise CUSABIO firmasından satın alınmıştır. Katalog numaraları sırasıyla (KAT: 707002, SOD: 706002, AChE: CSB-E17001Fh) gibidir.

2.6.1. SOD Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Kit içeriğinin belirlediği bu yöntem, ksantin oksidaz ve hipoksantin ürettiği süperoksit radikallerinin belirlenmesi için tetrazolium tuzunu kullanılır. Bir ünite SOD Süperoksit radikalının %50'sinin dismutasyonunu gösteren enzim miktarı olarak tanımlanmaktadır. Bu yöntem üç tip SOD'un aktivitesini de belirlemektedir (Cu/Zn, Mn, Fe-SOD).

2.6.2. KAT Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi

Kullandığımız kit enzim aktivitesinin belirlenmesi için KAT'nin peroksidatik fonksiyonunu kullanır. Yöntem enzimin optimal bir H₂O₂ konsantrasyonunun varlığında metanol ile reaksiyona girmesine dayanır. Üretilen formaldehit, 4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol (Purpald) ile kromojen olarak spektrofotometrik olarak ölçülür. 1,2 Purpald, özellikle aldehitlerle bisiklik bir heterosikl oluşturur; oksidasyon değişimine bağlı olarak renksizden mor renge doğru bir değişim gözlenir.

2.6.3. AChE Aktivitesinin Belirlenmesi

Hazırlanan homojenatlar 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar alınarak AChE enzim aktivitesi CUSABIO marka CSB-E17001Fh katalog numaralı kitlerle ELISA yöntemine göre mikropate okuyucu ile belirlendi.

2.7. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda var olan verilerin istatistiksel analizleri SPSS 24.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir ilacın *G. pulex*'teki LC₅₀ değeri Probit analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Aynı uygulama süre içinde farklı gruplar arasındaki istatistiksel fark (A, B, C ve kontrol) DUNCAN testi ile belirlenmiştir. Uygulama süreleri (24 ve 96 saat) arasındaki fark ise bağımsız t testi ile belirlenmiştir. (Sümbüloğlu, 1998; Kalaycı, 2010).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. LC₅₀ Bulguları

Aralık belirleme testlerinden sonra *G. pulex* bireyleri için sertralin, ibuprofen ve propranol ilaçlarına ait LC₅₀ değerleri belirlenmiştir (Tablo 3.1.)

Tablo 3.1. *G. pulex*'e uygulanan ilaçların LC₅₀ değerleri

İlaçlar	LC ₅₀ Değeri (µg L ⁻¹)
Sertralin	3,19 ± 0,3
İbuprofen	0,0083 ± 0,002
Propranol	0,72 ± 0,08

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Bu çalışmada sertralin, ibuprofen ve propranolol ilaçların farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *G. pulex*'te SOD, KAT AchE enzim aktiviteleri üzerine etkileri belirlenmiş olup elde edilen sonuçlar Tablo 3.2.' de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Sertralinin uygulamasına bağlı olarak *G. pulex*'te bazı antioksidan ve detoksifikasyon enzim aktivitesi üzerindeki değişiklikler

	Sertralin		İbuprofen		Propranolol		
	Grup	24. saat	96. saat	24. saat	96. saat	24. saat	96. saat
SOD	Knt.	0,02±0,001 ^a	0,0123±0,004 ^a	0,020±0,0001 ^a	0,012±0,004 ^a	0,020±0,0001 ^a	0,0090±0,001 ^b
	A	0,0043±0,001 ^b	0,0153±0,004 ^a	0,0103±0,0008 ^a	0,008±0,004 ^a	0,0097±0,0003 ^a	0,026±0,006 ^a
	B	0,0158±0,006 ^{ab}	0,0150±0,0005 ^{a*}	0,0080±0,005 ^b	0,017±0,0031 ^{a*}	0,0079±0,006 ^a	0,0307±0,001 ^{a*}
	C	0,0087±0,002 ^{ab}	0,0130±0,006 ^a	0,0067±0,0016 ^b	0,016±0,0073 ^a	0,0103±0,005 ^a	0,0233±0,0006 ^{ab}
KAT	Knt.	4,14±0,24 ^c	8,12±1,12 ^{c*}	4,13±0,24 ^b	8,12±1,12 ^{c*}	4,13±0,24 ^a	8,12±1,12 ^{a*}
	A	12,41±1,19 ^a	7,10±0,89 ^{c*}	11,74±0,83 ^a	14,91±0,69 ^a	9,37±0,26 ^a	7,47±0,38 ^{a*}
	B	8,23±0,34 ^b	21,4±0,91 ^{a*}	13,57±2,03 ^a	12,10±1,46 ^{ab}	3,92±0,97 ^b	2,09±0,053 ^b
	C	10,22±0,59 ^{ab}	13,07±1,54 ^b	12,52±1,64 ^a	5,48±1,99 ^{c*}	6,75±2,3 ^{ab}	2,55±0,13 ^b
AChE	Knt.	5.04±0,19 ^b	4,87±0,02 ^b	5,04±0,19 ^{ab}	4,87±0,01 ^b	5,04±0,19 ^a	4,87±0,01 ^a
	A	4,55±0,13 ^b	4,89±0,06 ^b	6,20±0,71 ^a	5,95±0,51 ^a	4,60±0,17 ^a	4,71±0,08 ^{a*}
	B	6,71±0,34 ^a	6,72±0,21 ^a	4,43±0,04 ^b	5,08±0,13 ^{ab*}	3,95±0,15 ^b	4,66±3,04 ^{a*}
	C	6,62±0,13 ^a	6,33±0,7 ^a	4,31±0,05 ^b	4,23±0,11 ^b	3,91±0,16 ^b	4,51±0,25 ^{ab}

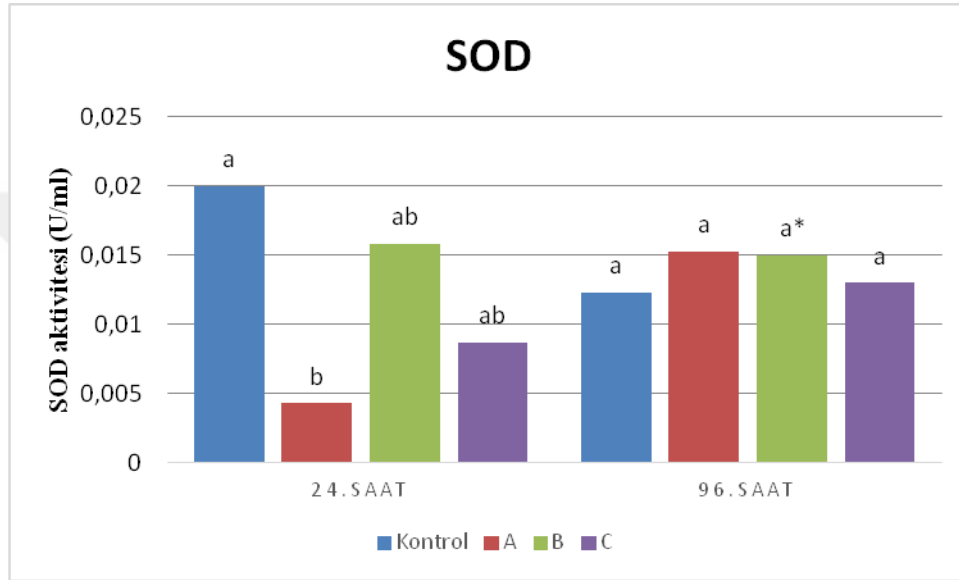
*Üst simgedeki a, b ve c harfleri aynı saatteki farklı gruplar arasındaki ve alt simgedeki * ise aynı grubun farklı saatleri (24. ve 96. saatler) arasındaki istatistiksel farkları göstermektedir.

3.2.1. SOD aktivitesi

Farklı konsantrasyonlarda sertralin'e maruz kalan *G. pulex*'te SOD aktivitesi

araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.1.' de gösterilmiştir. SOD aktivitesinin kontrol ile kıyaslandığında 24 saatte A, B ve C gruplarında azaldığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Yine kontrol grubu ile kıyaslandığında A, B ve C gruplarında 96 saatte bir azalma saptanmış fakat bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

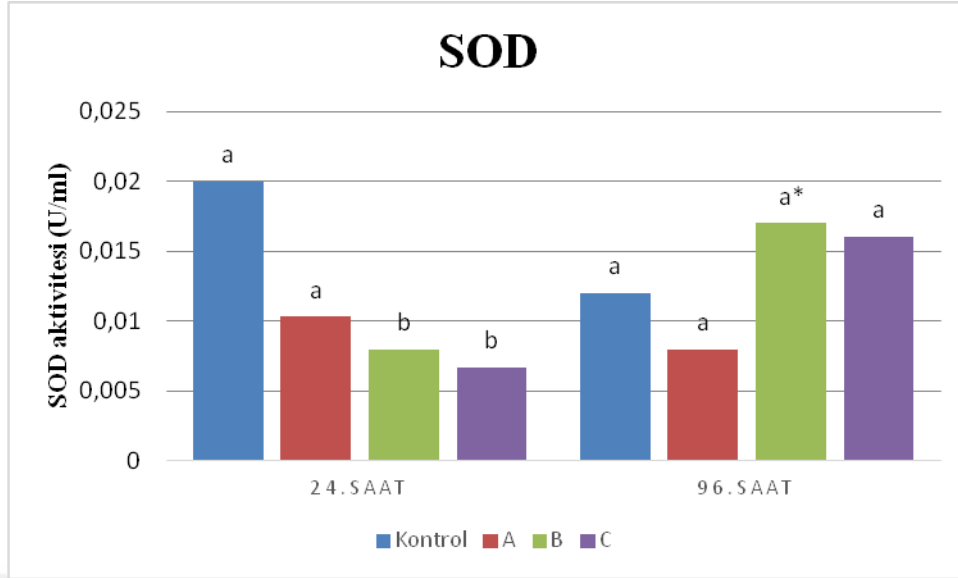
Maruz kalma süreleri karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak gruplar arasında önemli farklılıklar olmadığı bulunmuştur (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Sertralinin *G. pulex*'teki SOD enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Farklı konsantrasyonlarda ibuprofen'e maruz kalan *G.pulex*'de SOD aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.2.'de gösterilmiştir. SOD aktivitesinin kontrol ile kıyaslandığında 24 saatte A, B ve C gruplarında azaldığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Yine kontrol grubu ile kıyaslandığında A, B ve C gruplarında 96 saatte bir azalma saptanmış fakat bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

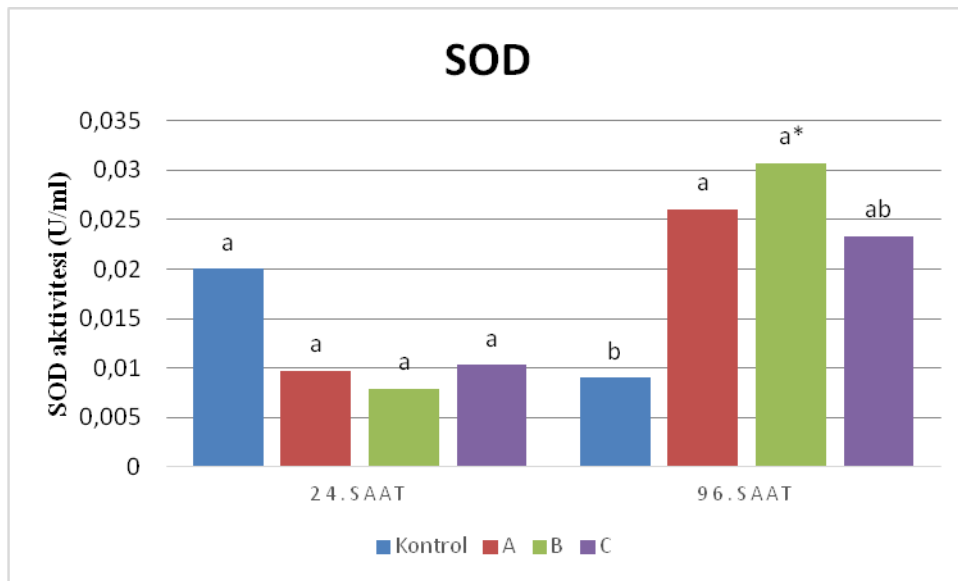
Maruz kalma süreleri karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak gruplar arasında önemli farklılıklar olmadığı bulunmuştur (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Ibuprofenin *G. pulex*'teki SOD enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Farklı konsanstrasyonlarda propranolol'a maruz kalan *G.pulex*'de SOD aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.3.'de gösterilmiştir. SOD aktivitesinin kontrol ile kıyaslandığında 24 saatte A B ve C gruplarında azaldığı gözlenmiştir ($p>0.05$). Yine kontrol grubu ile kıyaslandığında A B ve C gruplarında 96 saatte bir azalma saptanmış fakat bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Maruz kalma süreleri karşılaştırıldığında ise; istatistiksel olarak gruplar arasında önemli farklılıklar olmadığı bulunmuştur (Şekil 3.3).

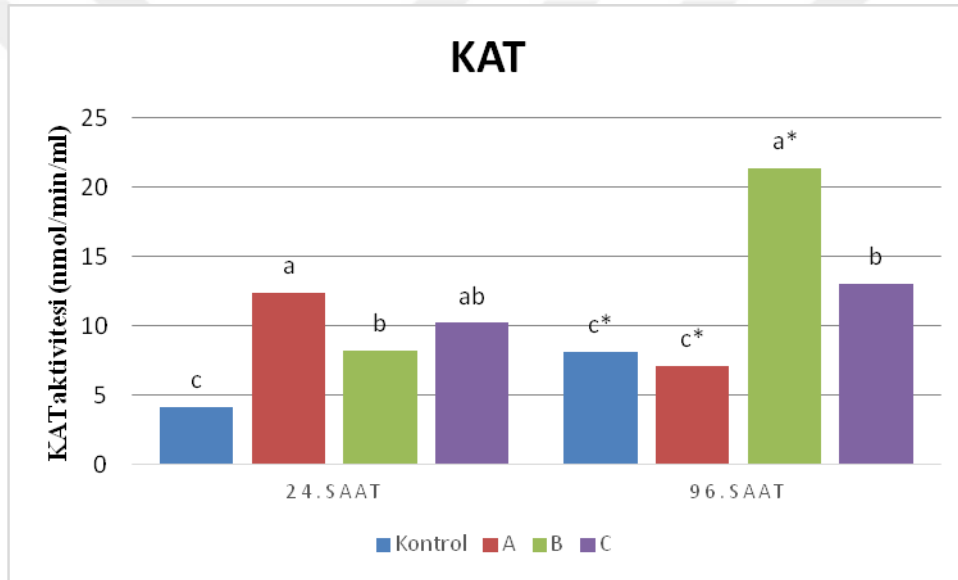


Şekil 3.3. Sertralinin *G. pulex*'teki SOD enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

3.2.2. KAT Aktivitesi

Farklı konsanstrasyonlarda sertralin'e maruz kalan *G.pulex*'de KAT aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.4.'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı konsantrasyonda sertralin'e maruz kalan tüm gruplarda KAT aktiviteleri 24 saat sonrasında azalmış ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). 96 saate bakıldığında KAT aktivitesinin A grubunda azalma görülmüş ($p<0.05$) B ve C gruplarında arttığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

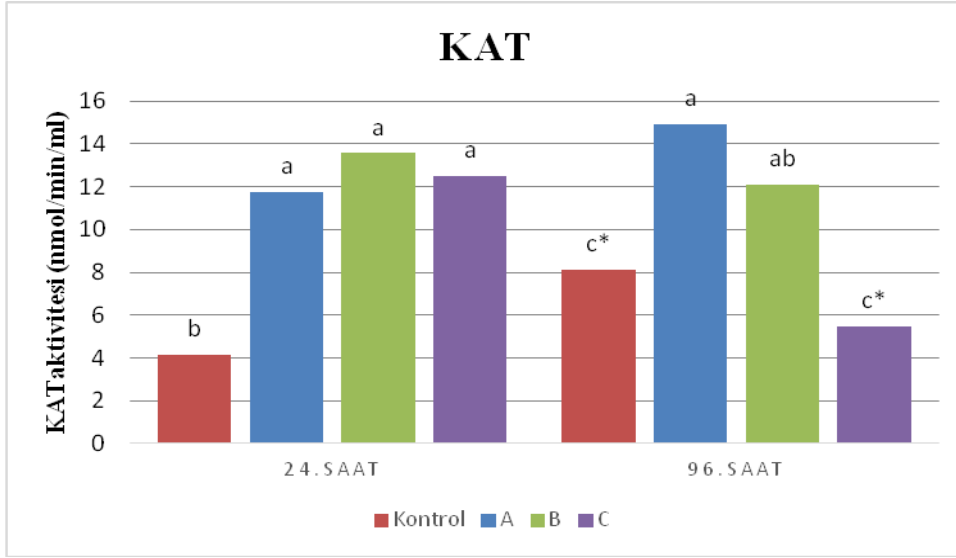
Farklı uygulama sürelerinin KAT aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir farklılığa neden olmadığı saptanmadı Şekil 3.4 ($p>0.05$).



Şekil 3.4. Sertralinin *G. pulex*'teki KAT enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Farklı konsanstrasyonlarda ibuprofen'e maruz kalan *G. pulex*'de KAT aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.5'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı konsantrasyonda ibuprofen'e maruz kalan tüm gruplarda KAT aktiviteleri 24 saat sonrasında azalmış ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). 96 saate bakıldığında KAT aktivitesinin A ve B gruplarında azaldığı ($p<0.05$) C grubunda ise arttığı ($p<0.05$) bulunmuştur.

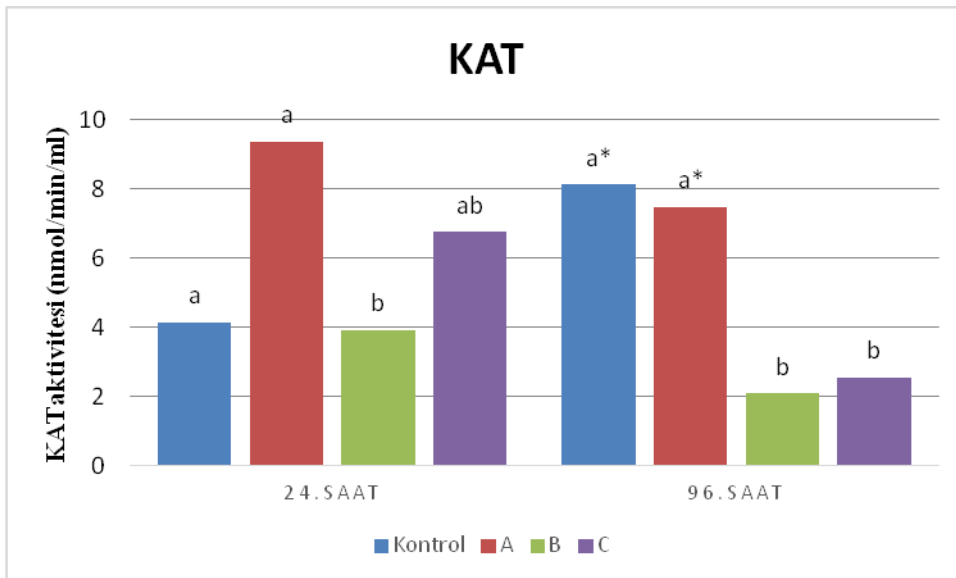
Farklı uygulama sürelerinin KAT aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir farklılığa neden olmadığı saptanmadı Şekil 3.5 ($p>0.05$).



Şekil 3.5. İbuprofenin *G. pulex*'teki KAT enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Farklı konsantrasyonlarda propranolol'a maruz kalan *G.pulex*'de KAT aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.6' de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı konsantrasyonda propranolol'a maruz kalan tüm gruplarda KAT aktiviteleri 24 saat sonrasında azalmış ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). 96 saate bakıldığında KAT aktivitesinin A ve B gruplarında azaldığı ($p<0.05$) C grubunda ise arttığı ($p<0.05$) bulunmuştur.

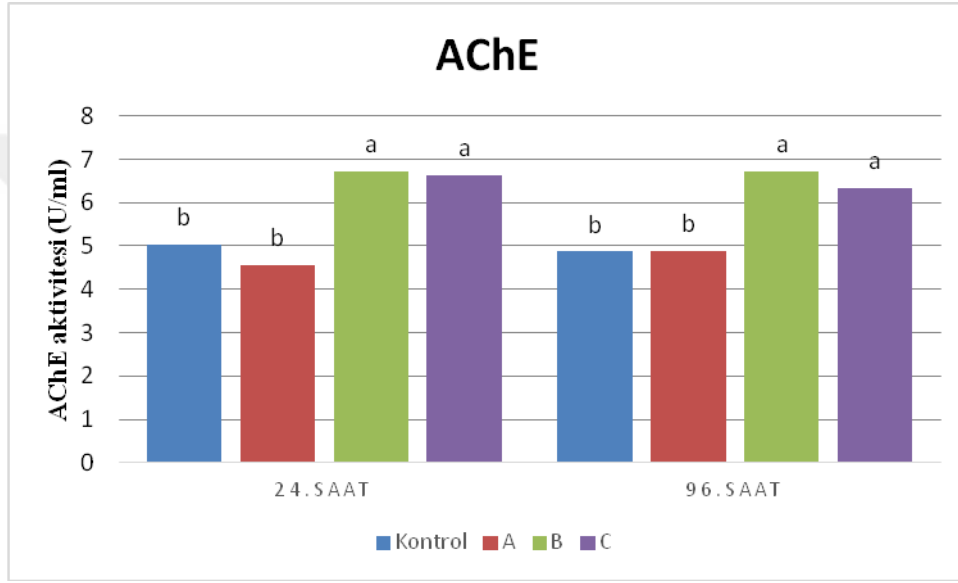
Farklı uygulama sürelerinin KAT aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir farklılığa neden olmadığı saptanmadı Şekil 3.6 ($p>0.05$).



Şekil 3.6. Propranololun *G. pulex*'teki KAT enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

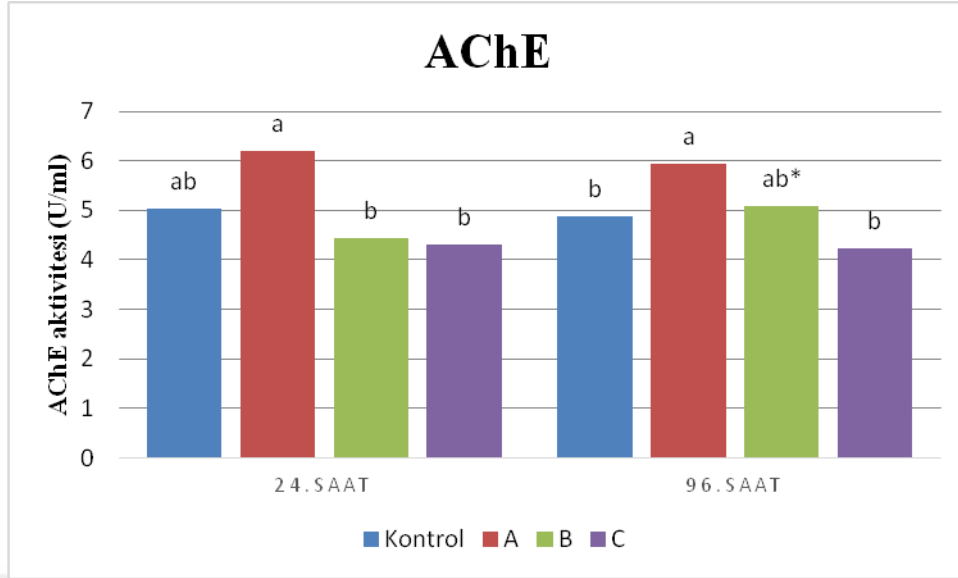
3.2.3. AChE Aktivitesi

Farklı konsanstrasyonlarda sertralin'e maruz kalan *G.pulex*'de AChE aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.7.' de gösterilmiştir Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklı konsantrasyonda sertralin'e maruz kalan A grubunda azalma saptanmış, B ve C kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AChE aktiviteleri 24 saat uygulama sonrasında artmıştır. 96 saat uygulama sonrasında tüm gruplarda artış gözlenmiştir. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır Şekil 3.7 ($p>0.05$).



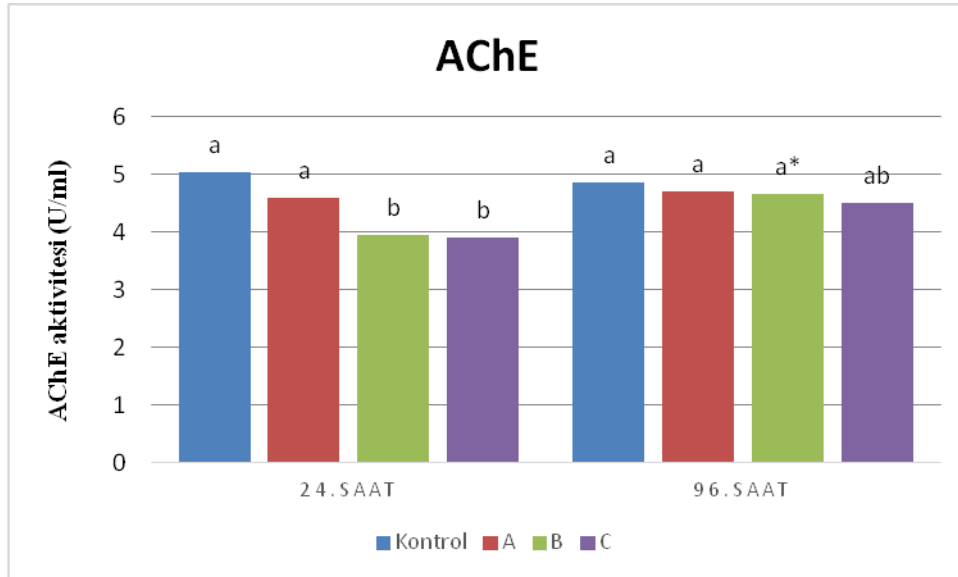
Şekil 3.7. Sertralinin *G. pulex*'teki AChE enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Farklı konsanstrasyonlarda ibuprofen'e maruz kalan *G.pulex*'de AChE aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.8.' de gösterilmiştir Farklı konsantrasyonda ibuprofen'e maruz bırakılan tüm gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AChE aktiviteleri 24 saat ve 96 saat uygulama sonrasında değişmiştir fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır Şekil 3.8 ($p>0.05$).



Şekil 3.8. İbuprofenin *G. pulex*'teki AChE enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Farklı konsantrasyonlarda propranolol'a maruz kalan *G.pulex*'de AChE aktivitesi araştırılmış olup sonuçlar Tablo 3.9' de gösterilmiştir Farklı konsantrasyonda propranolol'a maruz bırakılan tüm gruplarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AChE aktiviteleri 24 saat ve 96 saat uygulama sonrasında değişmiştir fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır Şekil 3.9 ($p>0.05$).



Şekil 3.9. Propranololun *G. pulex*'teki AChE enzim aktivitesi üzerindeki etkisi

Sucul kaynakları kontamine eden farmasötik karışımlar dünyaca yaygın bir problemdir (Stancova ve ark., 2017). İnsan kullanımı nedeniyle, büyük miktarlarda ilaç su ortamlarına boşaltılmıştır (Blair ve ark., 2013; Liu ve ark., 2013).

Bir antidepresan sınıfı olan serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), sucul sistemler bağlamında en çok incelenen farmasötiklerdir (Fent ve ark., 2006). Sertralin bir seçici merkezi serotonin geri alım inhibitörüdür. Dolayısıyla serotonerjik iletiyi artırır. Bu, sertralinin antidepresan etkisini de açıklar (Savaş ve ark., 1994). İbuprofen en çok satılan steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlardan biri olup, artirit, romatoid rahatsızlıklar, ağrı ve ateş rahatsızlıklarını gidermek için kullanılır (Parolini ve ark., 2011). İbuprofen hidrofobik kristale benzer yapısı nedeniyle tehlikeli bir bileşik olarak sınıflandırılır (Carlsson ve ark., 2006). İbuprofen, kalıcı olması, doğada birikebilme özelliği, düşük uçuculuğu ve organik maddeye adsorbsiyon eğiliminin düşük olması nedeniyle sucul ortamlarda uzun süre kalabilmektedir (Bendz ve ark., 2005). Propranolol yüksek tansiyon ve kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir beta blokerdir (Owen ve ark., 2007). Blokerler giriş ve çıkış sularında, yüzey sularında, yerltı sularında ve içme suları gibi sucul ortamlarda bulunduğu tespit edilmiştir (Ashton ve ark., 2004; Benotti ve ark., 2009; Kolpin ve ark., 2002; Santos ve ark., 2010).

Oksidatif stres, reaktif oksijen ksenobiyotik kaynaklı aşırı ROS üretilmesi ile aerobik oranzmanın antioksidan savunma mekanizmasında meydana gelen dengesizlik olarak tanımlanır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve Glutatyon S-transferaz (GST) dahil olmak üzere antioksidan ve biyotransformasyon enzimleri organizmaları ROS'a karşı korur (Eren ve ark., 2015). Birçok çevresel kirlenici oksidatif stres ile ilgili toksik etkiler gösterdiğinden, antioksidan enzim aktiviteleri (örneğin, SOD ve KAT) çevresel risk değerlendirme programlarında potansiyel biyobelirteçler olarak incelenmektedir. AChE ise; uyarıcı verici asetilkolin (ACh) 'yi hidrolize ederek sinir uyarılarının kolinerjik sinapslar boyunca geçişini kontrol eden önemli bir düzenleyici enzimdir ve organofosfatlar, polibromlanmış di fenil eterler ve farmasotikler gibi antikolinesteraz kimyasallar tarafından baskılandıkları için nörotoksisitenin bir biyobelirteçi olarak bilmektedirler (Müller ve ark., 2002).

Yapılan bu çalışmada, model organizma olarak *Gammarus pulex* kullanılarak bazı farmasotiklerin sucul ortamlardaki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla *Gammarus pulex*'deki bazı biyokimyasal parametreler (SOD, KAT ve AChE)'deki değişiklikler değerlendirilmiştir.

Yapılan bu çalışmada, SOD aktivitesi karaciğer, kan, solungaç dokularında kontrolle kıyaslandığında artmıştır. En yüksek aktivite ise; 12 saat maruziyet sonrası karaciğerde gözlenmiştir. Karaciğer ve solungaçlardaki SOD aktivitesindeki artış, ibuprofenin oksidatif metabolizmasının SOD aktivitesinin artışından sorumlu olan, süperoksit anyonunun oluşumuna neden olduğu gerçeği ile açıklanabilir. Ayrıca, ibuprofen'in hücre membranı, mitokondri ve sitoplazmada bağlanması ve birikimi hücrelerde yapısal hasar ve dejenerasyona neden olabileceği ve kan dolaşımında SOD enziminin salınımı ile sonuçlanabileceğini önermişlerdir (Asensio ve ark., 2007; Saravanan ve ark., 2012).

Mathias ve ark., (2013) tarafından yapılan benzer çalışmada KAT enzim aktivitesinde 12 sonrasında bir artış saptanmıştır. En yüksek artış yine karaciğerde saptanmıştır. Bu artışın organizmanın H_2O_2 tarafından indüklenen oksidatif hasara karşı antioksidan kapasitenin artırılmasına katkı sunduğu öne sürülmüştür. Gómez ve ark., (2010) yaptıkları çalışmada diclofenac ilaçlarına maruz kalan *Hyaella azteca*'da KAT aktivitesinde yine bir artış gözlenmiştir.

Demirci ve ark., (2015) antidepresan fluxetin'in immun parametreler ve AChE üzerine etkileri model canlı olarak deniz tarağı *Venerupis philippinarum* kullanılarak araştırılmıştır. Canlılar 7 gün boyunca fluxetin'e maruz bırakılmışlardır. 1 or $5 \mu g L^{-1}$ fluxetine maruz kalan canlıların solungaç dokularında AChE aktivitesinin düştüğü, en yüksek dozdaki maruziyet sonrası ise; tekrar kontrol değerlerine döndüğü bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada, SOD enzim aktivitesinde 24 saat sertralin uygulamasına bağlı olarak her üç dozda istatistiksel olarak önemli düzeyde azalma olmuştur ($p < 0.05$). 96. saat sonunda ise; bir artış saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. KAT enzim aktivitesi ise; 24. saat sonunda 96. saat sonunda da her uygulama dozunda anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.05$). AChE enzim aktivitesinde ise; sertralin uygulaması sonrası genel anlamda önemli bir artış bulunmuştur ($p < 0.05$).

Wu ve ark., (2019) yaptıkları çalışmada antidepresan amitriptylin'in zebra balığı (*Danio rerio*)'da antioksidan ve biyotransformasyon enzimleri mRNA düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır. SOD ifadesinin 24 saat ile kıyaslandığında 96 saat sonrasında arttığı, KAT aktivitesinin ise 96. ve 144. saatlerde azaldığı saptanmıştır. Amitriptylin'in etkilerini belirlemek için sadece CAT'ın biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.

Chen ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada *Corbicula fluminea*'da 5 ve $50 \mu g L^{-1}$ fluoxetin uygulamasına bağlı olarak solungaç SOD aktivitesinde önemli düzeyde azalma

olduğunu KAT aktivitesinin ise; arttığını bulmuşlardır. Süperoksit anyonlarındaki artışın SOD enziminin tüketilmesine neden olduğu, KAT aktivitesindeki artışın ise H_2O_2 oluşumu tarafından indüklenmesi kaynaklı olduğu önerilmiştir.

Müller ve ark., (2002) yaptıkları çalışmada antidepresan ilaçlar olan fluoxetin, sertralin ve amitriptylin'in kolinesterazlar (kolinesteraz, asetilkolinesteraz, ve bütirilkolinesteraz) üzerine etkilerini insan serumunda ve eritrosit membranında araştırmışlardır. 3 to 60 μM fluxetin ve amitriptylin uygulamasının ve 0.3 ile 12 μM sertralin uygulamasının asetilkolinesteraz aktivitesini inhibe ettiğini kanıtlamışlardır.

Ebuehi ve ark., (2009) yaptıkları çalışmada sertralin, clozapin, amitriptylin ve imipramin'nin tavşanlarda beyin serotonin, karaciğer enzimleri ve kan biyokimyası üzerine etkilerini araştırmışlar ve serum, karaciğer ve beyindeki protein, kolesterol, trigliserit seviyelerinin önemli düzeyde arttığını bulmuşlardır.

Battal ve ark., (2014) akut ve kronik olarak 10, 40, 80 mg/kg dozlarında sertralin uygulamasının oksidatif stres cevabını nasıl etkilediğini wistar albino sıçanlarda araştırmışlardır. Beyin dokusunda SOD enzim aktivitesinin azaldığı ancak plazma seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. KAT enzim aktivitesinin ise; plazma ve beyin dokularında düştüğü görülmüştür. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre; yüksek dozda sertralin uygulamasının oksidatif stresi indükleyebileceği önerilmiştir. Başka bir çalışmada ise; thioacetamid ile ratlarda oluşturulan oksidatif strese karşı fluoxetin, sertralin ve imipramin'in beyin ve karaciğerde etkileri araştırılmıştır. Thioacetamid'in indüklediği karaciğer hasarını söz konusu ilaçların azaltmadığı bulunmuştur (Özdemir ve ark., 2013).

Nunes ve ark., (2017) ciprofloxacin'in *Daphnia magna*'da ekotoksikolojik etkilerini çalışmışlardır. KAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik kaydedilmediği belirtilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise; tatlı su balığı *Carassius auratus*'da sertralin'in davranışsal ve biyokimyasal olarak nasıl bir etki yaptığı araştırılmıştır. SOD enzim aktivitesinde tüm uygulama periyotlarında (1,2,4,7 gün) önemli artışlar bulunmuştur. KAT ve AChE aktivitesinde önemli artış gözlenmiştir (Eren ve ark., 2015).

Ericson ve ark., (2010) diclofenak, ibuprofen and propranolol ilaçlarının fizyolojik etkilerini Baltık Denizi mavisı midye'de çalışmışlardır. Söz konusu ilaçların hedef olmayan türlerin fizyolojisini olumsuz yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir.

Parolini ve ark., (2011) yaptıkları çalışmada *D. polymorpha*'da 0,2 $\mu g/L$ İbuprofen'e maruziyet sonrası SOD aktivitesinin arttığını bulmuşlardır.

Contardo-Jara ve ark., (2011) yaptıkları bir çalışmada *Dreissena polymorpha*'da Carbamazepin, Ibuprofen and Bezafibrat'ın moleküler etkilerini çalışmışlardır. Ibuprofen maruziyeti sonrası artan stres durumlarına yanıt olarak KAT enzim mRNA seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Yine uygulamanın 4. gününde SOD enzim aktivitesinde de artış gözlenmiştir. Bu da oksidatif stresin meydana geldiğinin bir işareti olarak yorumlanmıştır.

Gonzales-Rey ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada midyelerde ibuprofen uygulamasının 3. ve 7. günü sonrasında KAT enzim aktivitesinin iki kat arttığı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise; ibuprofen uygulamasına bağlı olarak SOD enzim aktivitesinde 24 saat sonunda her üç uygulama dozunda da anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$). 96 saat sonunda ise SOD enzim aktivitesi artmıştır ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). KAT enzim aktivitesi ise; 24 ve 96 saatler sonrasında her üç uygulama grubunda da kontrol ile kıyaslandığında anlamlı derecede artmıştır ($p<0.05$). AChE enzim aktivitesi ise; 24 saat sonrasında genel anlamda azalma gösterirken, 96 saat sonunda artmıştır ($p<0.05$).

Bartoskova ve ark., (2013) zebra balıklarında yaptıkları bir çalışmada oksidatif stres biyobelirteçlerini kullanarak ibuprofen toksisitesini değerlendirmiştir. 28 günlük bir maruziyet sonrasında ibuprofenin KAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak önemli bir değişikliğe neden olmadığını bulmuşlardır.

Gómez -Olivan ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada *Daphnia magna*'da diclofenak, ibuprofen and naproxen'in genotoksik cevabını and oksidatif stres yanıtını araştırmışlardır. SOD ve KAT aktivitelerinin ibuprofen ve naproxen uygulamalarına bağlı olarak arttığını bulmuşlardır. SOD aktivitesinin ibuprofen uygulanan grupta 48 saatte kontrol ile kıyaslandığında önemli derecede arttığı görülmüştür. Katalaz aktivitesinin ise *D. magna*'da 2,9 mg/L of ibuprofene maruziyet sonrası arttığı gözlemlenmiştir.

Özdemir ve ark., (2013), ibuprofen'in *Cyprinus carpio*'daki etkilerini oksidatif stres parametrelerini kullanarak araştırmıştır.

Zoubair ve ark., (2015), 30 mg/kg ibuprofen'in farelerde oksidatif strese girmiş farelerde koruyucu etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Ibuprofen uygulanan farelerde SOD ve KAT enzim aktivitesinin düştüğü bulunmuştur.

Proshkina ve ark., (2016), ibuprofen'in *Drosophila melanogaster*'de geroprotektif ve radyoprotektif aktivitelerini araştırmışlardır. Kısa süreli ibuprofen tüketiminin, oksidatif ve genotoksik stres koşulları altında, 30-40 günlük dişi sineklerde yaşam süresini ve sineklerin hayatta kalmasını olumlu yönde etkilediği görülmüştür.

Stancova ve ark., (2017) yaptıkları çalışmada ibuprofen, diclofenak ve karbamapezinin tek tek ve kombine etkilerini kadife balığında çalışmışlardır. Elde edilen sonuçlara göre ibuprofen ve diclofenak ilaçlarının antioksidan aktivite üzerine benzer sonuçlar gösterdikleri ve söz konusu farmasotiklerin oksidatif stresi indüklediği görülmüştür.

Yang ve ark., (2019) çevremizde sıklıkla kullandığımız ilaçlar olan Ofloxacin, sulfamethoxazole and ibuprofen'in ekotoksik olarak bir değerlendirmesini yapmıştır. Bu ilaçların tek tek ve üçlü karışım halindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla söz konusu ilaçlara 1, 2, 4 ve 7 gün maruziyet sonrası *Carassius auratus*'da AChE ve SOD aktivitelerindeki değişimleri incelemiştir. Elde edilen sonuçlara göre, 0,002–0,01 mg/L ofloxacin ve 0,0008–0,004 mg/L sulfamethoxazole uygulamasının AChE ve SOD aktivitelerinde bir değişiklik yaratmadığı, ibuprofenin ise SOD ve AChE biyobelirteçlerini indüklediğini öne sürmüşlerdir. İbuprofenin bütün uygulana dozlarda SOD aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. 0,25 ve 1,258 mg/L ofloxacin ve 0,5 mg/L sulfamethoxazol uygulamasının 4. ve 7. Günde AChE aktivitesini inhibe ettiği saptanmıştır. Aksine, ibuprofen ve karışımının AChE aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Biyolojik olarak bu aktivitenin nedenini tam olarak açıklanmamıştır ancak AChE'deki bu artışın zararlı toksikolojik etkileri telafi edebilmek için edebilmek için olduğu tahmin edilmektedir.

Sun ve ark., (2015) yaptıkları çalışmada 96 saat propranolol'a maruz kalan yetişkin zebra balıklarıyla yaptıkları bir B-blokerlara maruziyet sonrası balıklarda detoksifikasyon prosesi ve oksidatif stresin meydana geldiği ve bu bağlamda antioksidan cevap ve detoksifikasyon prosesi ile ilişkili genlerin indüklendiği görülmüştür. Propranololün Akdeniz midye, *Mytilus galloprovincialis*'da 0.3 ve 30 ng/L dozda uygulanan propranolol'un KAT aktivitesini önemli düzeyde arttırdığı bulunmuştur (Franzellitti ve ark., 2011).

Li ve ark., (2012)'nin akvaryum balıklarında yaptıkları benzer bir çalışmada 50 mg/L sulfamethoxazolün AChE aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, propranolol uygulamasına bağlı olarak 24 saat sonunda SOD enzim aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterirken ($p>0.05$), 96 saatte anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.05$). KAT enzim aktivitesi ise; 24 saat sonrasında genel olarak artmıştır. 96 saatte ise; azalma göstermiştir ($p>0.05$). AChE enzim aktivitesi ise; propranolol uygulamasına bağlı olarak 24 saat sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gösterirken 96 saat sonundaki azalış anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sole ve ark., (2010) yaptıkları çalışmada deneysel olarak propranolole maruz kalan deniz midyelerinde propranolol'ün midyelerdeki beslenme oranını etkilediği, karaciğer CbE aktivitesini arttırdığı ancak AChE aktivitesini baskıladığını bulmuşlardır. Asetaminofen'e maruz kalan midyelerde de oksidatif stres olduğu ve solungaç AChE aktivitesinin baskılandığı görülmüştür.

Franzellitti ve ark., (2011) yaptıkları çalışmada propranololün Akdeniz midye, *Mytilus galloprovincialis*'da 0,3 ve 30 ng/L dozda uygulanan propranololün KAT aktivitesini önemli düzeyde arttırdığı bulunmuştur.

.



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kirleticiler, herhangi bir canlının biyolojik sistemine girdiği zaman, o canlının üzerindeki yaşamsal işlevlerine zarar verme kapasitesine sahiptir (Hu, 2000; Kayhan, 2006). Sucul ortamlarda konsantrasyonu artan kirleticiler sucul organizmalarca alınıp besin zinciri vasıtasıyla üst trofik düzeylere taşınmaktadır. Canlılar aleminin ortak serveti olan su rezervleri ve barındırdıkları sucul organizmalar, kaliteli protein arayışında olan toplumların gıda deposudur. Tüm toplumların ana hedefi, endüstrileşmenin yanında taze ve temiz ürünlerle sağlıklı beslenmeyi korumak ve yaşam kalitesini bozmadan sürekliliğini sağlamak olmalıdır (Kayhan, 2006).

Bütün sucul ortamlar içerisinde var olan organizmalara zarar verebilecek olan her türlü yabancı maddenin karıştırılmaması insan sağlığı, çevre canlı ilişkileri, ekonomik ve organizma sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (Atamanalp ve ark., 2003). Dolayısıyla gerekli ön tedbirler ve yasal düzenlemelerin yanısıra güçlü bir denetimin olması elzemdir. Su yaşamın temel kaynaklarından biri olup yaşamın idamesi için olmazsa olmazıdır. Bu sebeple doğal su kaynaklarımızın her çeşit kirleticilerden korunması zorunludur.

Bu araştırmada elde edilen bulguların sonuçlarına göre;

- Sucul bir canlı olan *G.pulex*'in ilaçların neden olduğu kirliliğin araştırılmasında uygun bir indikatör tür olduğu görülmüştür.
- SOD, KAT ve AChE'in uygun birer biyokimyasal biyobelirteç olduğu saptanmıştır.
- Sertralin, İbuprofen ve propranolol'un düşük konsantrasyonlarda bile oksidatif stresi ve nörotoksisiteyi tekikleyebileceği görülmüştür.
- Farklı ilaçların bir sucul indikatör olan *G. pulex* bireylerine çok düşük konsantrasyonlarda dahi toksik etki yaptığı tespit edilmiştir. Bu nedenle alıcı ortamlara karışma olasılığı yüksek olan bu tür ilaçların kalıntılarının giderimi üzerine araştırmalar yapılmalıdır.
- İlaçların oluşturduğu kirliliklerin, kirliliğe duyarlı indikatör türler ve gıda zincirinin basamaklarındaki canlılar kullanılarak bu tür çalışmalar yaygınlaştırılmalıdır.

- Deneysel çalışmalarda laboratuvar ortamında toksik maddeye maruz bırakılan canlı bireylerin iç güdüsel (avlanma, beslenme, üreme vb.) davranışlarının da etkilenebileceği gözönüne alarak toksik maddelerin neden olabileceği davranışsal değişikliklerde ileriki çalışmalarda araştırılmalıdır.
- İlaçların sucul ortamlardaki canlılar üzerine genotoksik etkileri ile histopatolojik etkilerinin de çalışılması önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- Asensio, C., Levoine, N., Guillaume, C., Guerquin, M., Rouguie, K., Chrétien, F., Chapleur, Y., Netter, P., Minn, A., Lapique, F., 2007.** Irreversible inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by the coenzyme a conjugate of ketoprofen: a key to oxidative stress induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Biochem. Pharmacol*, 73:405–416.
- Asensio, C., J., Gaillard, M., E., Moreno, G., Bottero, D., Zurita, E., Rumbo, M., Hozbor, D., 2011.** Outer membrane vesicles obtained from Bordetella Pertussis Tohamia expressing the lipid a deacylase Pagl as a novel acellular vaccine candidate. *Vaccine*, 29(8); 1649-1656.
- Ashton, D., Hilton, M., Thomas, KV., 2004.** Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Sci Total Environ* 333:167–184.
- Atamanalp, M., & Yanik, T., 2003.** Alterations in hematological parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to mancozeb. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27(5), 1213-1217.
- Atalay, B., 2012.** The Effects Of Cortistatin On The Antioxidant System And Cytokine Levels In Rabbits With Acute Inflammation. In International Engineering, Science And Education Conference (Inesec) Science Proceeding Book (P. 183).
- Atasoy, N., 2016** Antioksidanların Hayatımızdaki Önemi. Organizing Committee Members, 971.
- Aydın, E., 2012.** Istanbul Technical University. Graduate School of Science Engineering and Technology.
- Battal, B., Akay, S., Karaman, B., Hamcan, S., Akgün, V., Sari, S., Taşar, M., 2014.** The relationship between the variations of sphenoid sinus and nasal septum. *Gulhane Tıp Derg*, 56, 232-237.
- Blair, J., P., Crago, C., J., Hedman, R., D., Klaper** Pharmaceuticals and personal care products found in the Great Lakes above concentrations of environmental concern *Chemosphere*, 93 (2013), pp. 2116-2123.
- Bendz, D., Paxeus, NA., Ginn., TR., Loge, FJ., 2005.** Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. *J Hazard Mater* 122:195–204.
- Benotti, MJ., Trenholm, RA., Vanderford, BJ., Holady, JC., Stanford, BD., Snyder SA., 2009.** Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water. *Environ Sci Technol* 43:597–603.

- Biberoğlu, K.,** 2014. Fetal Sığır Serum Asetilkolinesterazının Tetramerik Yapısını Organize Eden Poliprolin Peptidlerin Kütle Spektrometre ile Analizi.
- Biçim, G.,** 2013. Oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilişkili gen polimorfizmlerinin değişik yöntemlerle belirlenmesi.
- Carlsson, C., Johansson, AK., Alvan, G., Bergman, K., Kuhler, T.,** 2006. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Sci Total Environ* 364:67–87.
- Chen, H., Zha, J., Yuan, L., & Wang, Z.,** 2015. Effects of fluoxetine on behavior, antioxidant enzyme systems, and multixenobiotic resistance in the Asian clam *Corbicula fluminea*. *Chemosphere*, 119, 856-862.
- Chen , Ark, M., Boughton, P., Lauto, A., Tran, G., T., Chen, Y., Cosman, P. H., & Dunstan, C., R.,** 2016. Characterisation of a novel light activated adhesive scaffold: Potential for device attachment. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 62, 433-445.
- Cho, E., S., Jung, C., G., Sohn, S., G., Kim, C., W., & Han, S., J.,** 2007. Population genetic structure of the ark shell *Scapharca broughtonii* Schrenck from Korea, China, and Russia based on COI gene sequences. *Marine Biotechnology*, 9(2), 203-216.
- Cold, A., Forbes, V., E.,** 2004. Consequences of a short pulse of pesticide exposure for survival and reproduction of *Gammarus pulex*. *Aquatic Toxicology*, 67(3): 287-299.
- Contardo-Jara, V., Lorenz, C., Pflugmacher, S., Nützmann, G., Kloas, W., & Wiegand, C.,** 2011. Exposure to human pharmaceuticals Carbamazepine, Ibuprofen and Bezafibrate causes molecular effects in *Dreissena polymorpha*. *Aquatic toxicology*, 105(3-4), 428-437.
- Cumurcu, BE., & Dal.,** 2009. PA Bir Üniversite Hastânesinde Psikotik Bozukluk Hastalarında Atipik Antipsikotik Kullanıcıları Metabolik Etkileri.
- Demirci, Ö.,** 2018. İmidakloprit ve Asetamiprit'in *Gammarus kischineffensis* (Amphipoda: Crustacea) Üzerine Akut Toksik Etkisinin Değerlendirilmesi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(3), 85-92.
- Dereci, S., E.,** 2010, “Ranitidin ve Naproksen’in Koagülasyon ile Giderim Özelliklerinin İncelenmesi”, Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı, Adana.
- Ebuehi , Kılınçarslan, G.,** 2015. Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda quercetin'in antioksidan sistem ve bazı kan parametreleri üzerine etkisi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).

- Ekberli, İ., & Nalan.,** 2012. 2, 4-D (Diklorofenoksiasetik Asit) Herbisiti Uygulanan Kil ve Kum Bünyeli Toprakta Katalaz Aktivitesi ve Kinetiğinin İncelenmesi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 27(2), 89-100.
- Eren, S., H.,** 2015. Sıçanlarda timokinon takviyesinin tükenme egzersizine bağlı oluşan oksidatif stres ve antioksidan durum üzerine etkileri (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Ericson, H., Thorsén, G., & Kumblad, L.,** 2010. Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels. *Aquatic Toxicology*, 99(2), 223-231..
- Fent, Weston, A., & Caminada, D.,** 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, 76(2), 122-159.
- Franzellitti, Martin-Diaz, L., S., Buratti, S., Valbonesi, P., Capuzzo, A., & Fabbri, E.,** 2009. Effects of environmental concentrations of the antiepileptic drug carbamazepine on biomarkers and cAMP-mediated cell signaling in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 94(3), 177-185.
- Franzellitti, S., Buratti, S., Valbonesi, P., Capuzzo, A., & Fabbri, E.,** 2011. The β -blocker propranolol affects cAMP-dependent signaling and induces the stress response in Mediterranean mussels, *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 101(2), 299-308.
- Gaffney, G.,** 2019. Environmental change and high status water-bodies (Doctoral dissertation, Ulster University).
- Golet, EM., Alder, AC., Giger, W.,** Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Environ Sci Technol* 2002; 36:3645-51.
- Gómez-Oliván LM, Neri-Cruz N, Galar-Martínez M, Vieyra-Reyes P, García-Medina S, Razo-Estrada C, Dublán-García O, Corral-Avitia AY.** 2012 Assessing the oxidative stress induced by paracetamol spiked in artificial sediment on *Hyalella azteca*. *Water Air Soil Pollut* 223:5097–5104.
- Gonzales Rey, F., L.,** 2012. Repensar la intervención psicosocial a partir de las definiciones de sujeto y subjetividad en una perspectiva histórico-cultural. *Hincapié, Ángela Morales, MD (Comp.), Subjetividad, memoria y educación. Bogotá: Universidad Pontificia Bolivariana.*
- Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky PF., Ingerslev, F., Luthoft, HC., Jorgensen SE.,** 1998. Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment a Review. *Chemosphere*, 36:357–93.
- Hancı, N., Eker, Ö.Ç., Miraloğlu, Ö., Uslu, M.A., Özkaya, G., & Eker, S.S.,** 2015. Şizofreni Tedavisinde Antidepresan Kullanım Sıklığının Şizofreni Hastalarının Hastalık Özellikleri ile İlişkisi ve Sonuçları.

- Hamscher, G., Pawelzick, H.T., Sczesny, S., Nau, H., & Hartung, J.,** 2003. Antibiotics in dust originating from a pig-fattening farm: a new source of health hazard for farmers?. *Environmental Health Perspectives*, 111(13), 1590-1594.
- Hu, H.,** 2000. Exposure to metals. Primary care: clinics in office practice, 27(4): 983-996.
- Hupalo, K., Mamos, T., Wrzesińska, W., & Grabowski, M.,** 2018. First endemic freshwater Gammarus from Crete and its evolutionary history—an integrative taxonomy approach. *Peerj*, 6, e4457.
- İşeri, İ., & Arıman, S.,** 2019. Sedimandaki Ağır Metal Konsantrasyonunun Çoklu Değişken Regresyon Modelleri ve Çok Katmanlı Algılayıcı Ağ Modeli ile Tahmini. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 389-397.
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Parrella, A., Previtera, L., Rubino, M.,** 2005. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Sci. Total Environ.* 348 (1–3):93–101).
- Kankaya, E., & Kaptaner, B.,** 2017. Formaldehitin Subletal Konsantrasyonlarının Sazan (Cyprinus carpio L., 1758) Balığı Üzerindeki Toksik Etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 27(3), 406-415.
- Kayhan, F.E.,** 2006. Su Ürünlerinde Kadmiyumun Biyobirikimi ve Toksisitesi. *Su Ürünleri Dergisi*, 23(1), 215-220.
- Kayhan, F.E., Muşlu, M.N., & Koç, N.D.,** 2009. Bazı Ağır Metallerin Sucul Organizmalar Üzerinde Yarattığı Stres Ve Biyolojik Yanıtlar. *Journal of fisheriessciences. Com*, 3(2), 153-162.
- Kemper, N.,** (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological indicators*, 8(1), 1-13.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T.,** 2002. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol* 36:1202–1211.
- Kutlu, M., Düzen, A., Bayçu, C., & Özata, A.,** 2002. A transmission electron microscope investigation of the effect of lead acetate on the hepatopancreatic ceca of Gammarus pulex. *Environmental toxicology and pharmacology*, 12(3), 181-187.
- 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.
- Larson, M., & Kraus, N.C.,** 1988. Prediction of initial profile adjustment of nourished beaches to wave action. *Beach Preservation Technology*, 88, 125-138.

- Larsson DGJ., de Pedro, C., Paxeus, N.,** 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Materials* 2007; 148:751–755.
- Li, Z., Lu, G., Yang, X., & Wang, C.,** 2012. Single and combined effects of selected pharmaceuticals at sublethal concentrations on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. *Ecotoxicology*, 21(2), 353-361.
- Liu, J.L., & Wong, M.H.,** 2013. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): a review on environmental contamination in China. *Environment international*, 59, 208-224.
- Mackay, D., Shiuwy, Ma, KC., Lee, SC.,** Handbook of physicalchemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. Second Edition. Boca Raton: CRC Press; 2006. P. 2-3.
- Mackie, RI, Koike, S, Krapac, I, Chee-Sanford, J, Maxwell, S, Aminov, RI,** Tetracycline residues and tetracycline resistance genes in groundwater impacted by swine production facilities. *Animal Biotech* 2006; 17:157 – 176.
- Macneil, C., Dick, J. T., & Elwood, R., W.,** 1999. The dynamics of predation on *Gammarus* spp.(Crustacea: Amphipoda). *Biological Reviews*, 74(4), 375-395.
- Mantar, A., Yemez, B., & Alkın, T.,** 2011. Anksiyete duyarlılığı ve psikiyatrik bozukluklardaki yeri. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 22(3), 187-193.
- Mathias, FT, Fockink, DH, Disner, GR, Prodocimo, V., Ribas, JLC, Ramos, LP, Assis, HCS.,** 2018. Düşük ibuprofen konsantrasyonlarının tatlı su balıkları *Rhamdia quelen*'e etkisi. *Çevresel toksikoloji ve farmakoloji* , 59 , 105-113.
- Miller, T. H., mceneff, G. L., Brown, R. J., Owen, S. F., Bury, N. R., & Barron, L.P.,** 2015. Pharmaceuticals in the freshwater invertebrate, *Gammarus pulex*, determined using pulverised liquid extraction, solid phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Science of the Total Environment*, 511, 153-160.
- Müller , S., Wilck, N., Kleinewietfeld, M., Haase, D. N., & Linker, R. A.,** 2019. Sodium chloride triggers Th17 mediated autoimmunity. *Journal of neuroimmunology*, 329, 9-13.
- Nunes, A.,** 2017. Heaven Is Not For Real: Reconciling a Physicalist Framework of the Human Self with Christian Eschatology.
- Owen, SF., Giltrow E., Hugett DB, Hutchinson TH, Saye, J., Winter MJ, Sumpter JP.** 2007. *Aquat Toxicol* 82:145–162.
- Özdemir, A., & Güngör, O.,** 2018. Güneş panellerinde hibrit ve YSA tabanlı algoritmalar ile güç takibi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21(3), 258-266.

- Parolini, M., Binelli, A., & Provini, A.,** 2011. Chronic effects induced by ibuprofen on the freshwater bivalve *Dreissena polymorpha*. *Ecotoxicology and environmental safety*, 74(6), 1586-1594.
- Proshkina, E., Lashmanova, E., Dobrovolskaya, E., Zemskaya, N., Kudryavtseva, A., Shaposhnikov, M., & Moskalev, A.,** 2016. Geroprotective and radioprotective activity of quercetin,(-)-epicatechin, and ibuprofen in *Drosophila melanogaster*. *Frontiers in pharmacology*, 7, 505.
- Santos, LHMLM, Araujo, AN., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., Montenegro MCBSM.,** 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *J Hazard Mater* 175:45–95.
- Saravanan, M., Prabhu Kumar, K., Ramesh, M.,** 2011. Haematological and biochemical responses of freshwater teleost fish *Cyprinus carpio* (Actinopterygii: Cypriniformes) during acute and chronic sublethal exposure to lindane. *Pestic Biochem Physiol* 100:206–211.
- Savaş, H. A., Coşkun, A., & Arkonaç, O.,** Yeni Bir Antidepresan: *Sertralin* (Bir inceleme).
- Saygı, Ş., Battal, D., & Şahin, N.,** 2012. Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(2), 82-90.
- Sole, M., Shaw, J. P., Frickers, P. E., Readman, J. W., & Hutchinson, T. H.,** 2010. Effects on feeding rate and biomarker responses of marine mussels experimentally exposed to propranolol and acetaminophen. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 396(2), 649-656.
- Soud, G., Souayed, N., Haouas, Z., & Maaroufi, K.,** 2018. Does the phycotoxin Okadaic acid cause oxidative stress damages and histological alterations to seabream (*Sparus aurata*)?. *Toxicon*, 144, 55-60.
- Sousa, T. F. A., Amorim, C. G., Montenegro, M. C. B. S. M., & Araújo, A. N.,** 2013. Cyclodextrin based potentiometric sensor for determination of ibuprofen in pharmaceuticals and waters. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 176, 660-666.
- Stancova, V., Plhalova, L., Blahova, J., Zivna, D., Bartoskova, M., Siroka, Z., & Svobodova, Z.,** 2017. Effects of the pharmaceutical contaminants ibuprofen, diclofenac, and carbamazepine alone, and in combination, on oxidative stress parameters in early life stages of tench (*Tinca tinca*). *Veterinární medicína*, 62(2), 90-97.
- Sukul P, Spiteller M.,** 2007. Fluoroquinolone antibiotics in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 2007; 191:131-62.
- Sun, L., Liu, F., Chen, H., Wang, S., Lin, X., Chi, J., ... & Fu, Z.,** 2015. Transcriptional responses in adult zebrafish (*Danio rerio*) exposed to propranolol and metoprolol. *Ecotoxicology*, 24(6), 1352-1361.

- Sümbüloğlu, K., & Sümbüloğlu, V.,** 1998. Biostatistics. *Ankara, Hatiboğlu Yayınevi*, 76-86.
- URL-1,** 2018. <https://www.google.com/search?q=vikipedi&oq=viki&aqs=chrome> 07.11.2018
- URL-2,** 2019. <http://www.bursapsikiyatri.com/makale.php?id=74> 04.12.2019
- URL-3,** 2019. <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Ibuprofen> 04.12.2019
- URL-4,** 2018. <https://www.google.com/search?q=vikipedi&oq=viki&aqs=chrome> 09.11.2018
- URL-5,** 2018. <https://www.google.com/search?q=vikipedi&oq=viki&aqs=chrome> 12.11.2018
- URL-6,** 2019. <https://www.wikidata.org/wiki/Q423364> 04.12.2019
- Vural, H., Solmaz, Ali Osman.,** 2010. *Çağatay Türkçesi*.
- Yanar, O.,** 2019. *Bacillus thuringiensis* subsp. kurstaki tarafından enfekte edilen *Malacosoma neustria* larvalarının hayatta kalmasına ve bazı bağışıklık enzimlerine bitkideki metal iyonlarının etkisi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 34(1), 84-92.
- Yang, X., Xu, X., Wei, X., Wan, J., & Zhang, Y.,** 2019. Biomarker Effects in *Carassius auratus* Exposure to Ofloxacin, Sulfamethoxazole and Ibuprofen. *International journal of environmental research and public health*, 16(9), 1628.
- Yaşar, A., Doğan, E. C., & Arslan, A.,** 2013. Hastane atıksularında makro ve mikro kirlenimler ve arıtma seçenekleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 29(2), 144-158.
- Yıldırım, R.,** 2015. Antibiyotik ilaçların su ortamına olan etkilerinin akut toksisite testleri yardımıyla değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Welton, J.S., Clarke, R.T.,** 1980. Laboratory studies on the reproduction and growth of the amphipod, *Gammarus pulex* (L.). *The Journal of Animal Ecology*, 581-592.
- World Health Organization.,** 2002. *Monitoring antimicrobial usage in food animals for the protection of human health: report of a WHO consultation, Oslo, Norway, 10-13 September 2001* (No. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.11). Geneva: World Health Organization.
- Wu, X. M., & Tan, R. X.,** 2019. Interaction between gut microbiota and ethnomedicine constituents. *Natural product reports*.

Zoubair, B., Azzahra, L. F., Fouzia, H., & Mohammed, L ,Brahim, B. E. N. A. J. I., & Noureddine, B. O. U. R. H. I. M., 2013. Evaluation of acetaminophen effect on oxidative stressed mice by peroxide hydrogen. *American Journal of Biomedical Research*, 1(4), 75-79.

Zoubair, B., Azzahra, L. F., Fouzia, H., & Mohammed, L., 2016. Evaluation of bupropion acid effect on oxidative stressed mice. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(1), 382-388.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şenay BAŞARAN
Yabancı Dil : İngilizce
Doğum Yeri ve Yılı :Tunceli /15.05.1984
E-Posta : basaran.62@hotmail.com

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2007/2009 Anadolu Üniversitesi/Açıköğretim Fakültesi, Halkla ilişkiler
- 2009/2012 Anadolu Üniversitesi /İktisat Fakültesi, İktisat
- 2012/2016 Tunceli Üniversitesi/Mühendislik Fakültesi Çevre Mündisliği
- 2016/2019 Munzur Üniversitesi/Çevre Mühendisliği, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü