



## Yedi aktif farmasötik bileşenin *Aliivibrio fischeri* toksisite testi ile su ortamına olan etkilerinin değerlendirilmesi

Süheyla TONGUR<sup>1\*</sup>  ve Sevil YILDIZ<sup>1</sup>

<sup>1\*</sup> Konya Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Çevre Mühendisliği Bölümü, 42250, Konya, Türkiye

Sorumlu Yazar: [stongur@ktun.edu.tr](mailto:stongur@ktun.edu.tr)

### Özet

Aktif farmasötik bileşenlerin çevresel kalıntıları, çevresel riskler ve sağlık sorunları ile ilişkilidir. Bunların çevreye olan etkileri toplumsal bir endişe konusu haline gelmiştir. Bu çalışmada; flurbiprofen, naproksen Na, propranolol HCl, karbamazepin, azitromisin, doksisisiklin ve klindamisin ilaç etken maddelerinin toksisite testleri *Aliivibrio fischeri* toksisite testi kullanılarak belirlenmiştir. *Aliivibrio fischeri* toksisite testi deneyinde, ilaç etken maddelerinin 5. ve 15. dakika sonunda okunan değerlerine göre EC<sub>50</sub> (mg/L) ve toksik birim (TB) hesaplanmıştır. 15. dk sonunda elde edilen EC<sub>50</sub> değerlerine bakıldığında, EC<sub>50</sub> değerleri en düşük çıkan ilaç aktif bileşenleri “doksisisiklin, azitromisin ve klindamisin” dir. Bu antibiyotik grubu ilaç etken maddeleri “doksisisiklin, azitromisin ve klindamisin” için EC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla; 0.10, 0.12 ve 0.76 mg/L olarak bulunmuştur. Farmasötiklerin *Aliivibrio fischeri*'ye akut toksisite testleri hakkında elde edilen veriler, ortaya çıkan kirlenmelerle ilişkili çevresel risklerin değerlendirilmesini kolaylaştırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut toksisite, farmasötikler, *Aliivibrio fischeri*, Microtox<sup>®</sup>, toksik birim, ekotoksikoloji.

### Evaluation of the effects of seven active pharmaceutical ingredients on the aquatic environment with the *Aliivibrio fischeri* toxicity test

#### Abstract

Environmental residues of active pharmaceutical ingredients are associated with environmental risks and health issues. Their environmental impact has become a social concern. In this study; The toxicity of flurbiprofen, naproxen Na, propranolol HCl, carbamazepine, azithromycin, doxycycline and clindamycin drug active ingredients were determined using the *Aliivibrio fischeri* toxicity test. In the *Aliivibrio fischeri* toxicity test experiment, EC<sub>50</sub> (mg/L) and toxic unit (TU) were calculated according to the values read at the end of the 5<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> minutes of the pharmaceutical active ingredients. When the EC<sub>50</sub> (mg/L) values obtained at the end of the 15<sup>th</sup> minute are examined, the active drug components with the lowest EC<sub>50</sub> (mg/L) values are "doxycycline, azithromycin and clindamycin". EC<sub>50</sub> (mg/L) values for "doxycycline, azithromycin and clindamycin" are respectively; It was found to be 0.10, 0.12 and 0.76 mg/L. The obtained data of the acute toxicities of pharmaceuticals to *Aliivibrio fischeri* can facilitate the evaluation of the environmental risks associated with emerging pollutants.

**Keywords:** Acute toxicity, pharmaceuticals, *Aliivibrio fischeri*, Microtox<sup>®</sup>, toxic unit, ecotoxicology.

## **Giriş**

Kimya ve ilaç endüstrisinin başarıları, sağlığımıza ve yaşam standardımıza önemli katkılar sağlamaktadır. Bunların kullanımları genellikle çevre kirliliği ile ilişkilidir (Kümmerer, 2011). Atıksularda pestisitler, biyositler, farmasötikler, endüstriyel kimyasallar ve tüketici ürünlerinden gelen kimyasallar dahil olmak üzere binlerce kimyasal ve diğer kaynaklardan gelen su bulunmaktadır (Escher ve Fenner, 2011). İlaç ve kişisel bakım ürünlerinin (PPCP'ler) artan tüketimi ve üretimi, bunların atıksu ve çevrede sık sık bulunmalarına neden olmuştur (Marugan ve ark., 2012). PPCP'lerin çevreye girişinin ana yolu, arıtılmış ve arıtılmamış evsel veya hastane atıksularının bertaraf edilmesidir. İkinci çevresel kaynak, veterinerlik faaliyetleri sonucunda hayvanlarda kullanılan ilaçlarla bağlantılı olarak yüzey ve yeraltı sularına sızması şeklindedir (Ellis, 2006). Yaygın olarak kullanılan arıtım yöntemleri PPCP'lerin gideriminde yeterli değildir ve günümüzde yeni teknikler geliştirilmekte ve uygulaması test edilmektedir (Gültekin ve İnce, 2007). PPCP atıksularının geleneksel arıtımının düşük etkinliği; (i) PPCP'lerin aktif çamur içindeki organizmalarla minimal etkileşimi (ii) PPCP'lerin su organizmaları üzerindeki toksisitesi ve (iii) geleneksel atıksu arıtımı sırasında PPCP'lerin düşük biyobozunabilirliği gibi nedenlere bağlıdır (Schnell ve ark., 2009). PPCP'lerin çevresel ortamlarda varlığı, yüzey ve yeraltı sularında ng/L ile µg/L arasında değişen seviyelerde kaydedilmiştir (Qin ve ark., 2012). Çevresel ortamlarda bulunan bu farmasötik bileşikler, suda ve karada yaşayan organizmalar üzerinde özellikle uzun vadeli sürekli atıksu çıkışına maruz kaldıklarından bazı etkiler yaratabilir. Bu mikrokirleticilerin çoğu, özellikle karmaşık karışımların bileşenleri olarak mevcut olduklarında, önemli ekotoksikolojik endişelere sebep olmaktadır (Schwarzenbach ve ark., 2006). Ekotoksikolojik araştırmanın ana odağı, çevre için yüksek risk potansiyeli oluşturan maddelerin tanımlanmasıdır. Atıksuyun toksisitesinin bilinmesi arıtma tesislerinin randımanlı bir şekilde işletilebilmesi, alıcı ortamın korunması için oldukça önemlidir. Çevresel risk değerlendirmeleri ve su kalite kontrol uygulamalarında ekotoksikitenin tespit edilebilmesi için biyoanalizlerin yapılması önem taşımaktadır ve gereklidir (Tongur ve ark., 2019). Atıksu arıtımı sırasında toksik bileşiklerin değerlendirilmesi için ekotoksikolojik testler faydalı bir araç olarak kullanılabilir (Fisher ve ark., 2010). Bu nedenle, çevresel risk değerlendirmesi için güvenilir ve anlamlı veriler üreten hızlı ve basit test yöntemlerine fazlasıyla ihtiyaç vardır. Biyotestler, yüzey ve yeraltı suları, kentsel atıksular ve sedimentler gibi çok çeşitli çevresel ve endüstriyel numuneler için geçerlidir (Parvez ve ark., 2006). *Aliivibrio fischeri* toksisite testi bu bağlamda sıklıkla uygulanan bir yöntemdir ve basit prosedür, yüksek hassasiyet ve düşük maliyetler nedeniyle ön plana çıkmıştır (Gellert, 2000). Işık veren bir deniz bakterisi olan *Aliivibrio fischeri*, organik veya inorganik tekli ya da karışım olarak bileşiklerin akut toksik etkilerinin araştırılması için uygulanan biyolojik test yöntemlerinde kullanılmaktadır. Biyoluminesans (ışık yayan) bakteriler ile yapılan bu testlerde kullanılan mikroorganizmalar; *Aliivibrio fischeri*, *Vibrio harveyi* ve *Pseudomonas fluorescens*dir. En yaygın olarak kullanılanı gram-negatif bir deniz bakterisi olan *Aliivibrio fischeri* test organizması ile yapılan toksisite testidir. Biyoluminesans inhibisyonu, direkt olarak hücrenin metabolik durumu ile orantılıdır. Toksik durumlar, hücresel metabolik durumun değişmesine sebep olur. Bu değişimler hızlı bir şekilde biyoluminesansın azalmasını sağlar (Farre ve ark., 2001).

Bu çalışmada; evsel atıksu, endüstriyel atıksu ve yüzeysel sularda en çok tespit edilen farklı terapötik sınıflardan seçilen; antibiyotik, analjezik-anti-inflamatuvar, betabloker ve anti-epileptik ilaçlara ait yedi ilaç etken maddesinin *Aliivibrio fischeri* toksisite testi ile su ortamına olan akut toksisite testleri değerlendirilmiştir.

## **Materyal ve Metot**

### **Sentetik Atıksu Numunesinin Hazırlanması**

Tüm ilaçların stok çözeltisi 2 g/L konsantrasyonunda hazırlanmıştır. Bu hazırlanan ana stok çözeltiler kullanılarak farklı konsantrasyonlarda (1000 mg/L, 500 mg/L, 250 mg/L, 125 mg/L, 62.50 mg/L, 31.25 mg/L, 15.625 mg/L, 7.8125 mg/L, 3.91 mg/L) seyreltilen test çözeltileri kullanılmıştır. Sentetik ilaç atıksularının hazırlanmasında direkt olarak deiyonize su kullanılmıştır. Suda çözünürlüğü düşük olan ilaç etken maddeleri için hidroalkolik (< % 1 etanol) çözeltiden 1-2 damla eklenerek numuneler hazırlanmıştır. Etanol konsantrasyonu % 1'den fazla olmadığı için, akut toksisite testinde kullanılan mikroorganizmalar açısından uluslararası prosedürlere göre toksik olmadığı belirtilmektedir (ISO 11348/1-2-3. 2007).

### **Aliivibrio fischeri Toksikite Test Prosedürü**

Microtox® reaktifi, akut toksisiteyi belirlemek için özel olarak formüle edilmiştir. Bu nedenle toksik maddelere geniş konsantrasyon aralıklarında duyarlıdır. *Aliivibrio fischeri* test prosedürü, temel test olarak uygulanmaktadır (Azur, 1997), ve suda az çözünür maddeler için adapte olmuştur. Çalışmalarda sıkça kullanılan ekotoksikolojik bir biyodeneji olan Microtox® akut toksisite testi, *Aliivibrio fischeri* bakterilerinin biyoluminesans ışık ölçümlerine dayalıdır (Cotou ve ark., 2002).

Microtox® testi üretici firma tarafından belirtilen standart metotlara göre yapılmıştır. Deneyde, derin dondurucuda saklanan luminesent bakteri *Aliivibrio fischeri* test öncesinde 2 dakika süreyle su banyosunda tutularak oda sıcaklığına ulaşması sağlanmıştır. Reaktivasyon solüsyonu bakteriler üzerine dökülerek 15 dakika süre ile 15°C'de bekletilerek, bakterilerin testte kullanılabilmesi için aktive edilmiştir. *Aliivibrio fischeri* bir deniz mikroorganizması olduğu için osmolaritesinin % 2 olması için analizi yapılacak çözelti numunelerinin 2.5 mL'sine 250 µg OAA (okzaloasetik asit) eklenmiştir. İlaç konsantrasyonları ise (1000 mg/L, 500 mg/L, 250 mg/L, 125 mg/L, 62.50 mg/L, 31.25 mg/L, 15.625 mg/L, 7.8125 mg/L, 3.91 mg/L) farklı konsantrasyonlarda, doğrudan örneklerin her biri için bir seyreltici yardımıyla başlangıçtaki konsantrasyonun test vialleri içerisinde seyrelme serileri şeklinde hazırlanmıştır. Hazırlanan bakterili solüsyon bir seri küvete, toksisite testinin gerçekleştirileceği ilaç solüsyonları bir başka seri küvete aktarılmıştır. Bakterili solüsyon içeren her bir küvet, ilaç solüsyonu içeren çözelti üzerine aktarılmadan önce ışık yayma şiddeti (I<sub>0</sub>) ölçülmüştür. Daha sonra, bakterili solüsyon, ilaç solüsyonlarını içeren çözelti küvetlerine test prosedürüne göre aktarılmıştır. Deney 15 °C sıcaklık ve lüminesansı 490 nm dalga boyunda gerçekleştirilmiştir. *Aliivibrio fischeri* bakteri kültürlerinin, toksik maddelerin varlığında ışık yayma özelliklerinin azalmasıyla toksisite ölçülmüştür. Sonuçlar, 5. (I<sub>5</sub>) ve 15. (I<sub>15</sub>) dakikada ışık yayılımının % 50'sinin kaybolduğu (EC<sub>50</sub>) konsantrasyon olarak ifade edilmektedir (Gottlieb, 1976).

Temel testten sonra çalışılan ilaçların, etki yüzdesinin hesaplanması için bir matematiksel denklem kullanılmıştır. % değer, I<sub>0</sub>, I<sub>5</sub>, I<sub>15</sub> kullanılarak bilgisayar tarafından hesaplanır.

$$\% \text{ Değer} = 100 - \{ 100 * [(fk * I_c) - I_t] / I_c \} \quad \text{Eşitlik (1)}$$

I<sub>c</sub>; kontrol ışık emisyonu ve I<sub>t</sub>; örneklerin (I<sub>5</sub>, I<sub>15</sub>) ışık emisyonudur. fk değeri (5 veya 15 dk) I<sub>k</sub>/I<sub>0</sub> oranı ile hesaplanır. I<sub>0</sub> ve I<sub>k</sub> biyoluminesans değeri sırasıyla bakteri inkübasyonundan önce ve sonraki değerlerdir.

## Veri Analizi

Belirli bir zaman periyodunda test popülasyonunun % 50'sinin etkilendiği konsantrasyona EC<sub>50</sub> değeri denilmektedir. Toksikite testinden hesaplanarak elde edilen EC<sub>50</sub> değerleri esas alınarak “Toksik Birim (TB)” değerleri *Eşitlik (2)*'de belirtilen formüle göre bulunur. Sonuçların sınıflandırılabilmesi için toksisite test sonuçları, “toksik birim ” olarak ifade edilmiştir. Toksik birim sonuçları Persoonee ve ark., (1993), yapmış oldukları TB=0 ise “toksik değil”, 0<TB<1 aralığında ise “hafif toksik”, 1<TB<10 aralığında “toksik” ve 11<TB<100 aralığında “çok toksik” şeklindeki sınıflandırmaya göre toksisite seviyeleri belirlenmiştir.

$$TB = \left[ \frac{1}{EC_{50}} \right] \times 100 \quad \text{Eşitlik (2)}$$

## Sonuçlar

Çalışmada; flurbiprofen, naproksen Na, propranolol HCl, karbamazepin, azitromisin, doksisisiklin ve klindamisin ilaç etken maddelerine sahip dört farklı ilaç türünün farklı konsantrasyonlardaki numuneleri için *Aliivibrio fischeri* toksisite testi kullanılarak akut toksisite belirlenmiştir.

Farklı konsantrasyonlarda seyreltilmiş ilaç etken maddelerine maruz bırakılan *Aliivibrio fischeri* bakterilerinin Microtox® toksisite test süresine göre 5. ve 15. dakika sonunda elde edilen EC<sub>50</sub> değerlerine göre flurbiprofen, naproksen Na, propranolol HCl, karbamazepin, azitromisin, doksisisiklin ve klindamisin ilaç etken maddelerine ait numunelerin hepsi için 15. dakika sonunda elde edilen EC<sub>50</sub> değerleri 5. dakika sonunda elde edilen EC<sub>50</sub> değerlerinden daha düşük çıkmıştır. EC<sub>50</sub> değerlerinin daha düşük çıkması toksisite ile ters orantılıdır. Buna göre, ilaç etken maddelerinin konsantrasyonlarının sabit kalmasına rağmen, mikroorganizmaya olan temas süresinin artması toksisitenin artmasına da sebep olmuştur. *Aliivibrio fischeri* toksisite test sonucuna göre 5. ve 15. dakikada okunan EC<sub>50</sub> değerleri (Tablo 1) ve toksik birimleri (Tablo 2) aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. *Aliivibrio fischeri* toksisite test sonuçlarına göre EC<sub>50</sub> değerleri (mg/L).

EC <sub>50</sub>	Azitromisin	Doksisisiklin	Klindamisin	Flurbiprofen	Naproksen Na	Propranolol HCl	Karbamazepin
5. dk sonunda alınan değerler (mg/L)	0.24	0.16	1.06	3.97	9.61	51.7	62.5
15. dk sonunda alınan değerler (mg/L)	0.12	0.1	0.76	1.90	8.13	33.9	36.1

Tablo 2. *Aliivibrio fischeri* toksisite testi ilaç etken maddelerine ait toksik birim(TB) değerleri.

TB	Azitromisin	Doksisisiklin	Klindamisin	Flurbiprofen	Naproksen Na	Propranolol HCl	Karbamazepin
5. dk sonundaki değerlere göre	417	625	94	25.1	10.4	1.9	1.5
15. dk sonundaki değerlere göre	833	1000	132	52.4	12.2	2.9	2.7

Personee ve ark., (1993) yapmış olduğu toksik birim sınıflandırmasına göre 5. ve 15. dakika test süresi sonunda elde edilen toksik birim sonuçlarına göre, azitromisin ve doksisisiklin etken maddeleri ( $TB_{\text{azitromisin}(5\text{dk})}:417$ ,  $TB_{\text{azitromisin}(15\text{dk})}:833$  ve  $TB_{\text{doksisisiklin}(5\text{dk})}:625$ ,  $TB_{\text{doksisisiklin}(15\text{dk})}:1000$ ) sınır değerlerin üzerinde toksik birimlere sahip olduğu belirlenmiştir. Klindamisin ilaç etken maddesi ise ( $TB_{\text{klindamisin}(5\text{dk})}:94$ ) toksik birim sınıflandırmasına göre “çok toksik” olarak tespit edilmiştir. Diğer ilaç etken maddeleri için toksik birim sınıflandırması yapıldığında 5. dakika için test sonuçları, flurbiprofen ve naproksen Na ilaç etken maddeleri “çok toksik”; propranolol HCl ve karbamazepin ilaç etken maddeleri ise “toksik” çıkmıştır. Aynı şekilde 15. dakika sonunda elde edilen değerlere göre toksik birim sınıflandırması yapıldığında 5.dakikada yapılan sınıflandırma sonuçlarının aynısı alınmıştır. 5. ve 15. dakika sonunda elde edilen değerlere göre yapılan toksik birim sıralaması  $TB_{\text{doksisisiklin}} > TB_{\text{azitromisin}} > TB_{\text{klindamisin}} > TB_{\text{flurbiprofen}} > TB_{\text{naproksen Na}} > TB_{\text{propranolol HCl}} > TB_{\text{karmamazepin}}$  şeklindedir. Çalışmada incelenen yedi ilaç etken maddesi arasında antibiyotik grubu ilaç etken maddeleri (azitromisin, doksisisiklin ve klindamisin) ve analjezik-anti-inflamatuvar gruptan flurbiprofenin diğer ilaç etken maddelerinden daha toksik olduğu tespit edilmiştir.

### **Tartışma**

Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, antibiyotik ilaç etken maddelerinin *Aliivibrio fischeri* bakterileri üzerinde “çok toksik” etki göstermesinin ve bu bileşenlerin atıksu arıtma tesisi çıkış sularında bulunmasının, çevre için olumsuz etkileri olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara göre, antibiyotiklerin gideriminin oldukça önemli olduğu anlaşılmaktadır. Antibiyotik kullanımının gün geçtikçe artması ve bu farmasötiklerin insanlar ve hayvanlar tarafından kullanıldıktan sonra kısmen metabolize (yaklaşık olarak %30 ) olabilmeleri (Hamscher ve ark., 2006) konvansiyonel atıksu arıtma tesislerinin biyolojik olarak bozunamayan antibiyotik türlerinin gideriminde yetersiz olması (Rickman ve Mezyk, 2010), atıksu arıtma tesisi çıkış sularında antibiyotiklerin tespit edilmesinin ve bunların çeşitli akuatik türler üzerinde toksik etkilere neden olduğu ve doğal ortamda bulunan bakteri popülasyonları arasında direnç artışına sebep olması (Le-Minh ve ark., 2012) ve yapılan çalışmada sentetik atıksuların toksik etki göstermesi, doğal çevrenin kullanılan antibiyotikler ve diğer terapötik ilaç grupları tarafından tehdit altında olduğunun bir göstergesidir. Ayrıca flurbiprofen ilaç etken maddesinin “çok toksik” etki göstermesi literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde, flurbiprofene hem kimyasal yapı olarak benzeyen flurbiprofen gibi bir propiyonik asit türevi olan hem de aynı terapötik ilaç grubu içerisinde yer alan “İbuprofen” ilaç aktif bileşeninin, (Farre ve ark., 2001) yüksek bir antimikrobiyal aktivite potansiyeline sahip olmasından dolayı fungilerin ve *Aliivibrio fischeri* gibi gram-negatif bir bakterinin büyümesini inhibe etmesidir. Buna bağlı olarak, “flurbiprofen” ilaç etken maddesinin yüksek bir potansiyelde bakteri inhibisyonuna sebep olması *Aliivibrio fischeri* bakterisi ile yapılan toksisite testinde daha toksik çıkmasının nedeni olarak açıklanabilir.

Sonuç olarak, çalışmada ilaç aktif bileşenlerinin *Aliivibrio fischeri* üzerinde akut toksik etkileri olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzden, çevrede “iz seviyelerde” bulunan farmasötiklerin ekosistemlerdeki oluşumlarının insan, hayvan ve akuatik canlılar üzerinde meydana getirebilecekleri etkilerin ekotoksikolojik testlerle araştırılması gerekmektedir. *Aliivibrio fischeri* gibi akut toksisite testleri ile yapılan çalışmalar, deneysel hızlılık, tekrarlanabilirlik ve etkili maliyet özellikleri nedeniyle önemlidir (Conforti ve ark., 2008). Son olarak, mikrokirleticilerin gideriminde geleneksel atıksu arıtım yöntemlerinin yetersiz olduğu göz önünde bulundurulursa daha iyi giderim verimleri için ileri arıtım teknolojilerinin uygulanması önerilmektedir (Nas ve ark., 2017).

## **Kaynaklar**

- Azur. (1997). Microtox manual, Azur Environmental (formely microbics corporation), 2232 Rutherford Road, Carlsbad, CA.
- Conforti, F., Ioele, G., Statti, G., A., Marrelly, M., Ragno, G., Menichini, F. (2008). Antiproferative activity aganist human tumor cell lines and toxicity test on mediterranean dietary plants. Food Chem. Toxicol. 46, 3325-3332.
- Cotou, E., Papathanassiou, E., Tsangaris, C. (2002). Assessing the quality of marine coastal environments; Comparion of scope for growth and Microtox bioassay results of pollution gradient areas in eastern mediterranean (Greece), Environ. Pollut. 119, 141-149.
- Ellis, J. B. (2006). Pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in urban receiving waters. Environ. Pollut. 144, 184-189.
- Escher, B.I., Fenner, K. (2011). Recent advances in environmental risk assessment of transformation products. Environ. Toxicol.
- Farré, M., Ferrer, I., Ginebreda, A., Figueras, M., Olivella, L., Tirapu, L., Vilanova, M., Barceló, D. (2001). Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: Methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. Journal Of Chromatography A. 958, 187-197.
- Fisher, J. C., Belden, J. B., Bidwell, J. R. (2010). Can site-specific heuristic models predict the toxicity of produced water. Chemosphere. 80, 542-547.
- Gellert, G. (2000). Sensitivity and significance of luminescent bacteria in chronic toxicity testing based on growth and bioluminescence. Ecotox. Environ. Safe.
- Gottlieb, D. (1976). The production and role of antibiotics in soil. J. Antibiot. 29, 987- 1000.
- Gultekin, I., Ince, N. H. (2007). Synthetic endocrine disruptors in the environment and water remediation by advanced oxidation processes. J. Environ. Manage. 85, 816-832.
- Hamscher, G., Priess, B., Nau, H. (2006). A survey of the occurrence of various sulfonamides and tetracyclines in water and sediment samples originating from aquaculture systems in Northern Germany in summer 2005. Arch. Lebensmittelhyg. 57, 97-101.
- Kümmerer, K. (2011). Emerging contaminants. In: Frimmel, F. (Ed.), Treatise on Water Science, Elsevier, Oxford, Vol. 3 pp. 69–88.
- Le-Minh, N., Stuetz, R.M., Khan, S.J. (2012). Determination of six sulfonamide antibiotics, two metabolites and trimethoprim in wastewater by isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Talanta, 89, 407-416.
- Marugan, J., Bru, D., Pablos, C., Catala, M. (2012). Comparative evaluation of acute toxicity by *Vibrio fischeri* and fern spore based bioassay in the follow-up of toxic chemicals degradation by photocatalysis. J. Hazard. Mater. 213-214, 117-122.
- Nas, B., Dolu, T., Ateş, H., Argun, M. E., Yel, E. (2017), Treatment alternatives for micropollutant removal in wastewater. Selçuk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi. 5 (2), 133-141.
- Parvez, S., Venkataraman, C., Mukherji, S. (2006). A review on advantages of implementing luminescence inhibition test (*Vibrio fischeri*) for acute toxicity prediction of chemicals. Environ. Int.
- Persoonee, G., Goyvaerts, M.P., Janssen, C.R., de Coen W. And Vangheluwe, M. (1993). Cost-effective acute hazard monitirin of polluted waters and waste drums with the aid of Toxkits. Final Report, CEC Contract ACE 89/BE 2/D3, VABRAP, University of Ghent, Belgium, 600 pages.

Qin, M., Yang, H., Chen, S., Xie, H., Guan, J. (2012). Photochemical characteristics of diclofenac and its photodegradation of inclusion complexes with  $\beta$ -cyclodextrins. *Quim. Nova.* 35, 559-562.

Rickman, K.A., Mezyk, S.P. (2010). Kinetics and mechanisms of sulfate radical oxidation of b-lactam antibiotics in water. *Chemosphere*, 81, 359-365.

Schnell, Bols, S. N. C., Barata, C., Porte, C. (2009). Single and combined toxicity of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) on the rainbow trout liver cell line RTL-W1. *Aquat. Toxicol.* 93, 244-252.

Schwarzenbach, R.P., Escher, B.I., Fenner, K., Hofstetter, T.B., Johnson, C.A., von Gunten, U., Wehrli, B. (2006). The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*.

Tongur, S., Yıldız, S., Yıldırım, R. (2019). Bazı ilaç gruplarının su ortamına olan etkilerinin akut toksisite testleri ile değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 23, 71-75. doi: 10.19113/sdufenbed.435089.

Dergiye başvuru tarihi: 17.12.2020

Yayınlanmaya kabul edilme tarihi: 22.06.2021