

DERLEME

Çevre ve insan sağlığı yönünden ilaç atıklarının önemi

Şahan Saygı¹, Dilek Battal², Nefise Özlen Şahin³

ÖZET: Nüfus artışına bağlı ortaya çıkan yüksek yoğunluklu kentler, ürettikleri atık sular ve çöp döküm alanları ile çevre ve insan sağlığı problemlerine neden olmaktadır. Bu atıkların içerisinde bulunan ilaç ve ilaçlardan kaynaklanan kimyasallar son zamanlarda sağlık ve çevre açısından endişe kaynağı olarak önem kazanmaktadır. Bu derlemede, ilaçların ve metabolitlerinin vücuttan atılarak kanalizasyon sistemine karışması, kullanım dışı kalmış ilaçların evsel çöp olarak atılması ve ilaç fabrikalarından salınan atık maddelerin ortaya çıkarabilecekleri sağlık ve çevre sorunları yapılmış çalışmalar doğrultusunda değerlendirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: İlaç atıkları, çevre kirliliği, insan sağlığı

1. GİRİŞ

Dünya nüfusundaki artış, nüfusun yoğunlaşmasına neden olmuştur. Öte yandan, hızla gelişen teknoloji, günlük yaşamı büyük ölçüde etkileyerek tüketimin artmasına yol açmıştır. Sanayileşme, yerleşim alanlarının hızla gelişmesine neden olmaktadır. Üretim ve tüketimin yoğun olduğu bu sanayiden, kurumlardan ve konutlardan kaynaklanan atıkların oluşması ise kaçınılmazdır.

Yeni teknolojiler, toplumsal ve bireysel yaşama kazandırdığı üstünlüklere rağmen, eko sistem açısından büyük sorunları da beraberinde getirmektedir. Atıkların niteliği ve oranı gittikçe tehlikeli bir boyuta ulaşmaktadır. Bu da küresel anlamda çevre kirliliğinin artmasına neden olmaktadır. Yaşadığımız gezegeni, karanlık bir geleceğe doğru sürükleyen bu büyük sorun, son yıllarda bilim adamlarının bu konuya daha fazla odaklanmasına sebep olmuştur (1).

Atıklar, fiziki özelliklerine göre; katı ve sıvı atıklar olarak sınıflandırılabilir. Üretim birimlerinden oluşan atık sular ile hastane, bakım evleri, çeşitli işyerleri ve konutların kanalizasyon suları sıvı atıklar; bunun dışındaki atıklar da katı atıklar olarak değerlendirilebilir. Atıkların bir kısmı doğal ortamda hızla parçalanarak zararsız bileşikler haline dönüşürken, ağır metaller ve bazı organik yapıdaki bileşikler ise, yıllarca bozunmadan yapılarını muhafaza edebilmektedir. Bu da, insan ve ekosistem üzerinde zararlı etkilerini sürdürmelerine yol açar (2).

İlaç sektörü, son 40 yılda hızla gelişme gösteren bir endüstri koludur. Ancak, ilaçların üretildiği

veya tüketildiği alanlarda oluşan ilaç-kaynaklı atıklar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, atık yönetiminde hak ettiği önemi kazanmamıştır. Hastaneler, poliklinikler, laboratuvarlar, veteriner klinikleri ve diğer sağlık birimleri, ilaç-kaynaklı atıkların yönetimi ile ilgili birimler oluşturarak bu konuyu özenle ele almalıdır.

İlaçlar, kolay içilebilmeleri ve uzun süre depolanabilmeleri amacı ile mümkün olduğu kadar dayanıklı ve sıvı fazda hareketlilikleri yüksek olacak şekilde üretilirler. Bu özelliklerinden dolayı, ilaç içindeki aktif maddeler ve biyotransformasyon ürünleri, ekosistemde birikerek çeşitli etkilere sebep olabilirler. Antibiyotikler, antibakteriyel ilaçlar, ağrı kesiciler ve ateş düşürücü ilaçlar, betablockerler, kolesterol ilaçları, sitostatik ilaçlar, sentetik steroidler v.b. çeşitli araştırmalarla ekosistemde tespit edilen ilaçlardır (2,3).

İlaçların, ilaç üretim aşamasında kullanılan veya sentezlerde yan ürün olarak elde edilen birtakım kimyasalların atık olarak çevreye geçtiklerinde ortaya çıkabilecek olası zararlı etkilerinin değerlendirilmesi, bu maddelerin yerüstü ve yeraltı su kaynaklarına geçen miktarlarının izlenmesi yakın gelecekte ciddi problemlerin önlenmesi açısından önem verilmesi gereken bir konudur (4). Zira; kullanılmayan veya raf ömrü dolmuş ilaçlar çöp kutusuna ya da tuvaletlere dökülerek (5); topikal kullanılan ilaçlar banyo yapılırken yıkama suyuna karışarak; oral alınmış ilaçların bir kısmı ise, bağırsaklardan emilmeden; emilen ilaçların kendileri veya metabolitleri de idrar ya da feçes

KURUM

¹Near East University Faculty of Pharmacy, Toxicology, Lefkosa, KKTC

²Mersin University Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Toxicology, Mersin, Türkiye

³Mersin University Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Biotechnology, Mersin, Türkiye

İLETİŞİM

Şahan Saygı

E-posta:

sahansaygi@yahoo.com

Gönderilme:

07.12.2011

Revizyon:

04.01.2012

Kabul:

04.01.2012

TABLO 1. EPA P- ve U-Listesindeki bazı ilaçlar.

| Tehlikeli Atık Kodu | P 001 | P 042 | P 046 | P 075 | P 081 | P 188 | P 204 |
|---------------------|----------------|-------------------|-----------|-----------|---------------|-----------------------|-----------------|
| İlaç Etkin Maddesi | Varfarin >%0.3 | Epinefrin | Fentermin | Nikotin | Nitroglicerin | Fizostigmin Salisilat | Fizostigmin |
| Tehlikeli Atık Kodu | U 034 | U 089 | U 129 | U 187 | U 200 | U 202 | U 248 |
| İlaç Etkin Maddesi | Kloral- hidrat | Dietilstilbestrol | Lindan | Fenasetin | Rezerpin | Sakarın | Varfarin < %0.3 |

ile kanalizasyon suyuna karışarak ekosistem açısından tehlikeli bir bulaşan halini alır.

Diğer atıklar gibi ilaç-kaynaklı atıkların yönetimi hususu da, bu konuda farkındalık yaratılmamış olması, bu konuda yetişmiş elemanın olmayışı ve finansal kaynakların yetersizliği nedeniyle sorun teşkil etmektedir. Bu tip atıkların toplanması ve imhası, hem halk sağlığı, hem de çevre üzerine doğrudan etkileri nedeniyle önemlidir (6).

Toksik maddeler içermesi nedeniyle ilaç atıklarının oluşması, depolanması, işlem görmesi, nakliye ve imhası, halk sağlığını büyük ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda, ilaç atıklarının sağlığa yönelik negatif etkisini azaltmak amacıyla bir takım imha ve atık arındırma işlemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin optimize edilmesi açısından, ülkemizde mevcut ilaç atıklarının niteliği ve miktarının bilinmesi faydalı olacaktır. Ne yazık ki ülkemizde, özellikle tıbbi atık imhası ile ilgili yasal düzenleneler, bu konuda çalışacak yetişmiş personel sayısı ve bu konuya ayrılmış mali kaynaklar yetersizdir. Dolayısıyla, bu çalışmada, ilaç atıklarının niteliği ve niceliği ile çevre ve halk sağlığı üzerine etkileri; uygulanan atık imha yöntemleri veya programlarının dünya-daki örneklerle kıyaslanarak ele alınması amaçlanmıştır.

2. TEHLİKELİ ATIKLAR

Yasalarla tanımlanmış, listelenmiş ve aşağıdaki karakterlerden en az bir tanesine sahip olan maddeler tehlikeli atıklar olarak kabul edilirler. Bu özellikler;

- Yanıcılık (parlayıcı)
- Korozivite
- Reaktivite (patlayıcı)
- Toksikite.

Bu özelliklere göre, ilaçlar toksik özellikleri nedeniyle tehlikeli atık maddeler sınıfında değerlendirilirler. Her ne kadar çok düşük miktarlardaki ilaçların zararsız olabileceği düşünülse de, usulüne uygun imha edilmeyen ilaçlar, insan sağlığı ve çevre açısından çok ciddi sorunlara yol açabilirler (7). Örneğin; ilaç atıkları, pek çok sağlık sorununun yanı sıra infertilite sorununa da yol açmaktadır. 24 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada, mikroenjeksiyonla döllenmenin 1997'den 2002'ye değin %43'den %52'ye çıktığını bildirmiştir. Bu, halk sağlığı açısından oldukça önemli bir artıştır.

Atık ilaçlar: Farmasötik ürünler, yasadışı ilaçlar, ilaç prekürsörleri ve ilaç formülasyonuna giren diğer maddeler olarak da kategorize edilebilir.

2.1. Tehlikeli atık grubunda değerlendirilen ilaçlar

Uygun arıtma, depolama, taşıma ve imha yapılmadığı zaman insanların ölümüne, yaralanmasına ve hastalıklara ya da çevrenin zarar görmesine neden olabilecek katı, sıvı ve gaz halindeki atıklar "Tehlikeli Atıklar" olarak adlandırılır. Bir atığın tehlikeli olup olmadığına karar verirken esas alınan kriterler; atığın bileşimi, atık içindeki bileşenlerin miktarları ve kimya-

sal reaktifleri, atığın fiziksel durumu, çevredeki etkileri ve kalıcılığı şeklinde özetlenebilir.

Tehlikeli atık karakterlerinden en az bir veya daha çoğuna sahip olan maddeler, Amerikan Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından (8) tehlike derecelerine göre sınıflandırılarak P (akut olarak son derece toksik veya reaktif özellik gösterebilen) ve U listeleri oluşturulmuştur (Tablo 1).

3. EVLERDE BULUNAN İLAÇLAR VE BİRİKİMİ

Çeşitli nedenlerle evlerde biriken ilaçların kazaen veya istemli zehirlenmelere neden olduğu bilinen bir gerçektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre her 7 dakikada bir zehirlenme şüphesiyle acil servislere bir pediatrik hasta getirilmektedir. Bu hastaların da 78.000'i 5 yaşından küçük çocuklardan oluşmaktadır. Bu çocukların zehirlenmelerine neden olan etkenler ise; evlerde bulunan ilaçlar ve diğer amaçlar (temizlik vs.) için kullanılan maddelerdir. Ülkemizdeki ilaçlardan kaynaklanan zehirlenme olgularının varlığı ve sıklığını sorgulayan pek çok çalışma mevcuttur (9). Örneğin; bir çalışmada, Türkiye'nin değişik bölgelerindeki 38 sağlık kuruluşundan bildirilen 5077 çocuk zehirlenme olgusunun en sık 13 ay - 4 yaş grubunda, erkeklerde ve ilkbahar ile yaz aylarında görüldüğü belirtilmiştir. Zehirlenme nedeni olarak ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Bölgesel olarak yapılan bazı çalışmalarda da 13 ay - 4 yaş grubunda çocuk acil polikliniğine getirilen zehirlenme olgularında da ilk sırayı ilaçtan kaynaklanan olgular oluşturmaktadır (10-13).

İspanya'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, 227 eczane müşterisi, 8 gün içerisinde evlerinde kullanmadıkları 1176 paket ilacı geri getirmişlerdir. Bu ilaçların toplam değeri: 8.540 € olup bunun 6.464 € bedeli devlet tarafından ödenmektedir. Bu ilaçların geri getirilme nedenleri ve hangi tedavi grubunda oldukları Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir (14).

TABLO 2. İlaçların geri getirilme nedenleri.

| İlaçların Geri Getirilme Nedenleri (n=1176) | % |
|---|----|
| Son kullanma tarihinin geçmesi | 28 |
| Hastanın iyileşmesi | 25 |
| Hastanın ölümü | 21 |
| Tedavi şeklinde değişiklik yapılması | 12 |
| Diğer nedenler | 14 |

TABLO 3. Kullanım alanlarına göre geri dönen ilaçların durumu.

| İlaçların Kullanım Alanları (n=1176) | % |
|---|----|
| Gastro-intestinal sistem ve metabolizma | 18 |
| Sinir sistemi | 18 |
| Kardiyovasküler | 12 |
| Solunum | 9 |
| Kas iskelet | 8 |
| Dermatolojik | 7 |
| Sistemik anti-enfeksiyon | 7 |
| Ürogenital sistem ve seks hormonları | 4 |
| Antineoplastik ve immünomodülatörler | 2 |

Türkiye’de de çeşitli nedenlerle evlerde kullanılmayan ilaçlar biriktirmektedir. Zaman zaman kampanyalar düzenlenerek ihtiyacı olan dar gelirli insanlara bu ilaçlar dağıtılmaktadır. Benzer bir çalışma, 2008 yılında, Eskişehir’de yapılmış, 2 aylık sürede 500.000 YTL değerinde 16.000 kutu ilaç toplanmıştır. Toplanan ilaçların 5.500 kutusunun kullanılmayacak durumda oldukları belirtilmiş, diğerleri ise İl Sağlık Müdürlüğü aracılığı ile ihtiyaç sahiplerine ulaştırıldığı belirtilmiştir. İlaçların evlerde birikimi sonucu çöpe atılmalarının yanı sıra diğer nedenlerle de toplu halde çevreye atıldığı olaylar mevcuttur (15). Bu bağlamda, Eylül 2007 yılında Muğla’nın Ortaca ilçesinde kapanan bir eczanedeki 1.500 kutu ilacın cadde üzerindeki çöp bidonlarına atıldığı, yine benzer şekilde Mayıs 2008 yılında Muğla’nın Milas ilçesinde 350 kutu ilacın sokağa atıldığı belirtilmiştir (16). Bu bilgiler ışığında yukarıdaki olaylar değerlendirilecek olursa, başta, evlerde kullanım dışı biriken ilaçlar olmak üzere çeşitli nedenlerle ülkemizde de atık ilaç sorunu önemli bir boyuta ulaşmıştır.

3.1. Artık ve atık ilaçların potansiyel riskleri

İlaçların ekosisteme geçişi çeşitli yollarla olmaktadır. İnsanlar ve hayvanlardan başlayan bu döngüde ilaç aktif maddeleri yeterli arıtım yapılmadığı takdirde içme sularımıza kadar ulaşır. Beşeri ve veteriner ilaç kalıntılarının çevreye geçişi Şekil 1’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. İçme sularına karışarak potansiyel risk oluşturan ilaçlar, beşeri ve veteriner ilaçları olmak üzere kabaca ikiye ayrılabilir. Veteriner ilaçları, çiftlik hayvanı ve kümes hayvanı üreticiliğinde verimi artırmak veya tedavi amaçlı kullanım yolu ile çevreye karışırlar. Beşeri ilaçlar üre ve dışkı yolu ile kanalizasyona ve oradan da atık su arıtma tesisine ulaşır. Geleneksel olarak ise, evlerde, ilaç imhası tuvalete dökme veya çöp kutusuna atma şeklinde olur. Tuvalete dökülen ilaç, şehir kanalizasyon sistemine geçerek, arıtma tesislerindeki yararlı bakterileri etkileyebilir. Çöp kutusuna atılan ilaçlar, çocukların veya hayvanların zehirlenmelerine neden olabilir. İlaç atıkları çöp döküm alanından yeraltı sularına karışabilir.

FDA yetkililerine göre, insanlar evlerindeki ilaç dolaplarında bulunan kullanım süresi dolmuş veya kullanımına ihtiyaç kalmamış ilaçları çöp kutularına atarken dikkatli davranmalıdır. Pek az ilaç grubu tuvalete dökülerek imha edilebilirken, geri dönüşüm programının uygulandığı yerlerde bu ilaçların güvenli bir şekilde imha edilmesinin sağlanması gerekir (17,18).

Ülkemizde, atık yönetimi yerel yönetimlerin sorumluluğudur. Belediyeler, tıbbi atık yönetimini “Tıbbi Atık Kontrol Yönetmeliği” (1993)’e göre yapmaktadır. Bu yönetmelik, atıkların toplanması, nakli, geri dönüşüm işlemleri, yeniden kullanımı, geri kazanımı ve imhasını kapsamaktadır. Yönetmeliğe göre; atıklar, bu maddeler için ayrılmış özel alanlarda yok edilmelidir. Ayrıca, halk sağlığı ve çevre açısından tehlikeli atıklar, tehlikeli olmayanlarla ayrı yerlerde, farklı yöntemler kullanılarak imha edilmelidir.

İmha işlemlerinin yapıldığı alanlar da bu iş için uygulanacak yöntemlere uygun olacak biçimde özenle seçilmelidir. Aksi takdirde, toprak, hava ve su gibi önemli yaşamsal kaynaklar atıklarla kontamine olacaktır. İmhada kullanılacak yakma işlemi, havayı kirletirken, lineer sistemlerin kullanılmaması halinde atıklar yüzey ve yer altı su kaynaklarına karışıp halk sağlığını tehdit eder hale gelmektedir.

Avrupa Birliği’ne (AB) üyeliğe aday bir ülke olması sebebiyle Türkiye, kendi yasal düzenlemelerini AB’nin bu konuyla ilgili “Çevre Yönetmeliği” (2005)’ne uygun hale getirmelidir. Bu yönetmelik, tıbbi atıkların üretildiği ve tüketildiği kurumlarda toplanması, nakliye ve geçici olarak depolanması ile ilgili uygulamalara temel teşkil eden ilkeleri kapsamaktadır. Buna göre atıklar:

- a. Yerel yönetimlere ait genel atıklar
- b. Tıbbi atıklar:
 - Enfeksiyöz atıklar
 - Patolojik atıklar
 - Keskin nesnelere
- c. Zararlı atıklar (sitotoksikler, genotoksikler, farmasötikler)
- d. Radyoaktif atıklar (radyofarmasötikler) olmak üzere 4 gruba ayrılır.

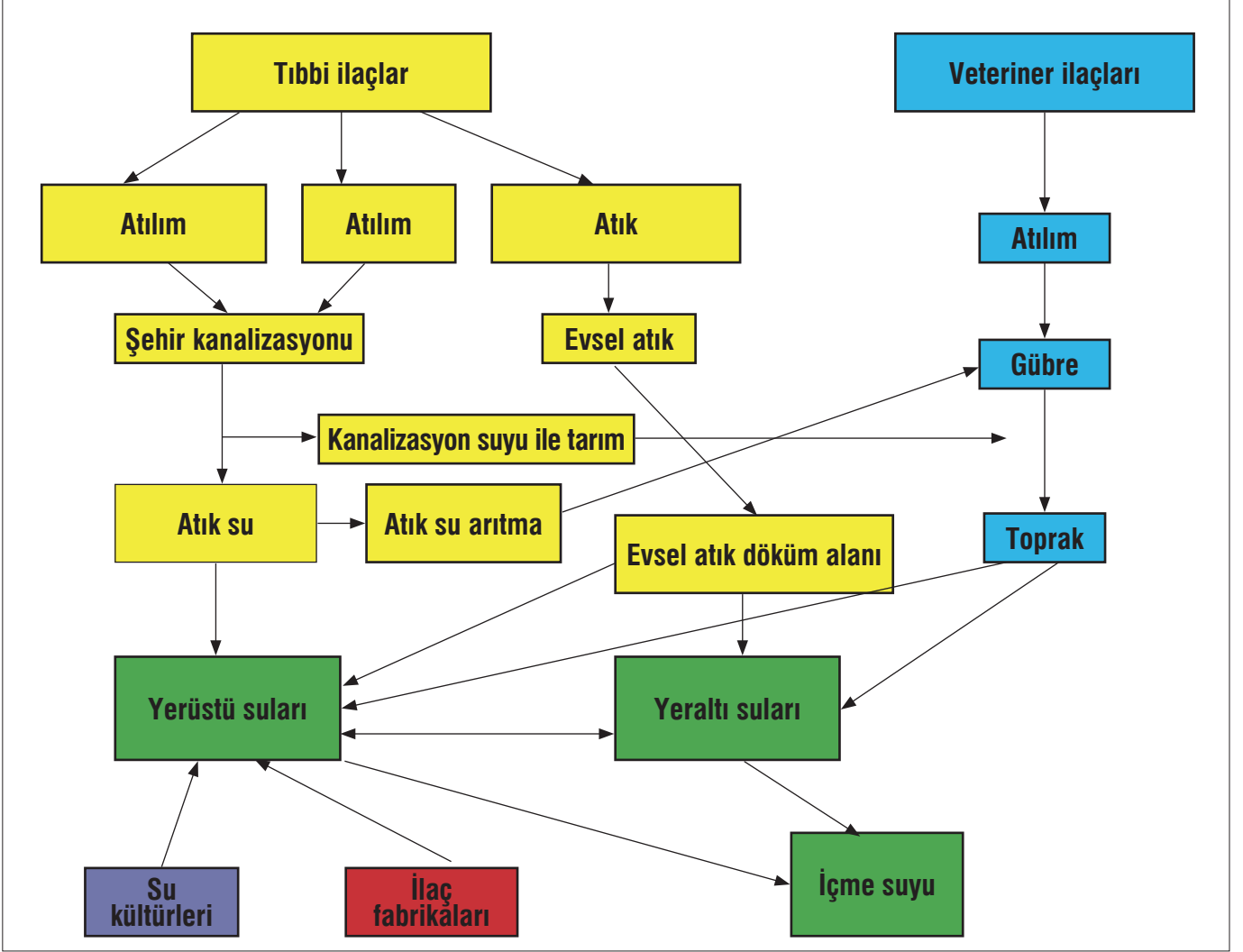
Patolojik, non-patolojik ve enfeksiyöz atıklar, en az 100 µm kalınlığında ve 10 kg kapasitesinde kırmızı torbalara toplanmaktadır. Zararlı kimyasallar, farmasötik atıklar ve ağır metallerin toplanmasında ise; “Zararlı Atık Yönetimi Yönetmeliği”ne uyulmalıdır. Radyofarmasötikleri de kapsayan radyoaktif atıklar da Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Kanunu’na (2005) göre; toplanıp imha edilmelidir.

Farmasötik atıkların imhasında kullanılan yöntemler de çıktıları açısından halk sağlığı ve çevreyi tehdit edebilecek durumlar arz edebilmektedir. Örneğin; serum ve kan ürünlerinin ambalajlanmasında kullanılan polivinil klorür (PVC), 800°C’de yakılarak imha edildiğinde dioksin ve furan gibi toksik maddelerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu maddeler, ekosistemde biyobirikime yol açar. Bu maddelerle kontamine olmuş gıdaların tüketimi de halk sağlığını önemli ölçüde tehlikeye sokmaktadır. Uzun süreyle, düşük dozda dioksin ve furana maruz kalan kişilerde bağışıklık sistemi zayıflamakta, sinir sistemi, endokrin sistem ve üreme fonksiyonlarında gelişme bozuklukları meydana gelmektedir. Bu maddelere yüksek dozda ve kısa süreyle maruz kalınması halinde ise; deride lezyonlar oluşmakta; karaciğer fonksiyonları bozulmaktadır. Hayvanlarda ise, kansere yol açtığı tespit edilmiştir.

Dioksin, bilindiği üzere, Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (IARC) tarafından “kanserojen” bir madde olarak tanımlanmaktadır. Ancak, farmasötik atıklar nedeniyle, kontamine olmuş gıdaları yiyen kişilerde dioksin sebebiyle ortaya çıkan kanser olgularının sayısı tam olarak bilinmemektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tüm bu nedenlerle, kan ürünlerinin ambalaj materyalleri, perfüzyon çözeltilerinin plastik torbaları, intravenöz kullanılan PVC tüpler ve cıva gibi ağır metalleri içeren farmasötik ürünlerin imhasında yakma işleminin uygulanmamasını; farmasötik ürünlerin ambalajlanmasında PVC içermeyen materyallerin kullanılmasını önermektedir.

Bu çalışmada, yaygın kullanımları ve çevresel atıklarda sık gözlenmeleri nedeni ile analjezik-antiinflamatuar ilaçlar ile antibiyotikler-antibakteriyel ilaçların çevreye yayılma profilleri aşağıda daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Şekil 1).



ŞEKİL 1. İlaç kalıntılarının çevreye yayılma profili.

4. ANALJEZİK VE ANTI-ENFLAMATUAR İLAÇ ATIKLARININ ÇEVRESEL ETKİLERİ

Analjezikler; yaygın kullanımlarından dolayı vazgeçilmez ilaçlar grubundandır. Ağrı tedavisinde ilaç kullanımının olası tolerans gelişmesi veya suistimalinin önlenmesi açısından Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerdiği basamaklar sırasıyla;

1. Non-opiyatlar (Asetaminofen, aspirin, vs.)
2. Zayıf opiyatlar (Kodein)
3. Kuvvetli opiyatlar (Morfin, vs.) şeklindedir.

Ancak ağrı kesici ilaçların evde aile bireyleri tarafından suistimal edilmesi veya çalınmaları sonucunda amaç dışı kullanıldıklarına ait kuşku vardır. Reçeteli satılan ağrı kesici ilaçların gençler ve yetişkinler tarafından suistimal edilme yaygınlığında artış görülmekte, bu maddelerin kullanım sıklığı Amerika Birleşik Devletlerinde esrardan sonra ilk ikiye yükselmiş bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre; Türkiye'de, 11 milyon kişi opiyat sınıfı analjezikleri medikal amacı dışında

kullanmaktadır. Bu şekilde ağrı kesicilere bağımlılığı olan insanların %60'ı söz konusu ilaçları arkadaşları veya yakınlarından parasız olarak temin etmektedirler. Opiyatlar (kodein, hidrokodon, metadon ve oksokodon gibi), hırsızlık, sahtecilik, hekim, eczacı, hastane ve bakım evlerinin karıştığı yasa dışı satışlar ile de yasadışı kullanıma sahiptir (19).

Çevre Koruma Ajansı (EPA: U.S. Environmental Protection Agency), HHS (Department of Health and Human Service) ve Beyaz Saray Ulusal Uyuşturucu Kontrol Yönetmeliği (ONDCP: The White House Office of The National Drug Control Policy) ortak çalışmayla 2007'de bir yönetmelik hazırlamış, reçeteye tabi ilaçların suistimalini önleyecek şekilde vatandaşların bu ilaçları nasıl imha etmeleri gerektiğini belirlemiştir. Amaç, bu grup ilaçların kullanım amacı dışına çıkılmasının ve çevre sorunlarının önüne geçmektir (17,20). Bu yönetmeliğe göre, bir nedenle kullanılmamış, ihtiyaç dışı kalmış veya raf ömrü dolmuş ilaçlar sırasıyla;

1. İlaç ambalajı üzerinde bariz imha etme talimatı varsa, ona uyulur. Özel bilgi yoksa, ilaç kesinlikle tuvalete dökülmez.

TABLO 4. Kanalizasyon sularında arıtma öncesi ve sonrası ölçülen analjezik ve antiinflamatuar ilaç düzeyleri (farklı cihazlarla, farklı ülkelerde, farklı dönemlerde yapılan ölçümler).

| İlaç | Atık suda bulunan ilaç miktarı (µg/L) | Atık suda arıtma sonrası bulunan ilaç miktarı (µg/L) | Arıtma Yüzdesi (maksimum) (%) | Referans |
|----------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------|----------|
| Asetilsalisilik asit | 3.2 | 0.6 | 81 | a |
| Salisilik asit | 57 | 0.05 | 99 | b |
| | 330 | 3.6 | - | c |
| Dekstropoksifen | 0.03 | 0.06 | 0 | d |
| Diklofenak | 3 | 2.5 | 17 | e |
| Ibuprofen | 28 | 3 | 98 | d |
| Naproksen | 1.8-4.6 | 0.8-2.6 | 40-55 | c |
| | 40.7 | 12.5 | 40-100 | b |
| Parasetamol | 6.9 | 0 | 100 | d |

a. Ternes ve ark., Almanya 1999 (24), b. Metcalfe ve ark., Kanada 2003 (25), c. Carballa ve ark., İspanya 2004 (26), e. Heberer, Almanya 2002 (28), d. Roberts, Thomas, İngiltere 2005 (27).

2. Her hangi bir talimat yoksa ilaçlar evdeki çöp kutusuna atılabilir. Ancak, bu işlemden önce;

- Orijinal kutularından çıkarılır,
- İlaç kutusu üzerindeki etiket ve ilaç ismi okunamayacak şekilde kazınır veya karalanır,
- Çay, granüle kahve veya kedi kumu ile karıştırılarak, sızdırmaz, ağız kapanabilen poşet veya konserve kutusuna konur.
- Ağız kapatılan poşet/kutu çöp kutusuna atılır.
- İlacın imhası ile ilgili kuşku olduğunda mutlaka eczacıya danışılır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kuvvetli ağrı kesici ve kontrol tabi ilaçların ambalajları üzerine uyarı etiketleri konarak, gerektiğinde bu ilaçların tuvaletlere dökülerek imha edilmesi istenmektedir. Ancak; güvenlik nedeniyle yapılan bu uygulamanın, nehirler, göller gibi yer üstü ve yeraltı sularının kirlenmesine neden olabileceği düşünülmektedir (21-23).

Literatürde yer alan bazı çalışmalardaki kanalizasyon sularında arıtma öncesi ve sonrası ölçülen analjezik ve antiinflamatuar ilaç düzeyleri (farklı cihazlarla, farklı ülkelerde, farklı dönemlerde yapılan ölçümler) Tablo 4'de gösterilmiştir.

5. ANTİBİYOTİKLER VE ANTİBAKTERİYEL İLAÇ ATIKLARININ ÇEVRESEL ETKİLERİ

Antibiyotikler mikroorganizmaların büyümesini durduran ya da öldüren biyolojik kaynaklı ya da sentetik olarak elde edilen çok etkili biyoaktif maddelerdir.

Hem insanlar tarafından hem de veterinerlik alanında antibiyotiklerin kullanımı, bu ilaçların alıcı ortamlarla değişik yollardan ekosistemlere girmesine neden olur (29,30). Kanalizasyon, tıbbi atıklar, endüstrideki aktiviteler, antibiyotik ve ilaç üreten endüstriler, gıda üretimi, ev gereçleri, ürünler üzerine spreyleme, çiftlik hayvanlarının üretimi, balık çiftlikleri gibi faaliyetler antibiyotiklerin

temel kaynaklarını oluşturmaktadır. Günümüzde geniş bir kullanım aralığına sahip antibiyotiklerin, dünya genelinde yıllık 100.000-200.000 ton arasında tüketiminin olduğu tahmin edilmektedir. Avrupa Hayvan Sağlığı Federasyonu (FE-DESA -2001) verilerine göre; 1999 yılında Avrupa Birliğinde

yaklaşık 13288 ton antibiyotik tüketilmiştir. Bu miktarın %65'i insan ilaçlarında, %29'u veteriner ilaçlarında ve %6'sı da büyümeyi destekleyici maddelerde kullanılmıştır. Sık kullanımından dolayı, tedavi edici antibiyotiklerin kalıcı konsantrasyonları çevrede bulunur. Antibiyotikler konvansiyonel aerobik çamur sistemleri ile arıtılmadığından arıtma tesisi çıkış sularında ve alıcı ortamlarda bulunmaktadır. Böylece ekosistemdeki organizmalara ve biyolojik arıtma sistemlerindeki mikroorganizmalarda toksisite meydana getirerek ekolojik dengeyi bozmaktadırlar (31-33). Hanoi Hastaneleri'nden kaynaklanan atık suların izole edilen E. Coli üzerinde yapılan minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) çalışmaları sonucuna göre; atık su arıtması olan yerlerdeki E.Coli'nin daha duyarlı, arıtma sistemi olmayan yerlerden izole edilen bakterilerin ise (15 izolattan 8 inde) hem siprofloksasin (CIP) ve hem de norfloksasin (NOR)'a rezistan oldukları gösterilmiştir. Sonuç olarak; hastaneler hem antimikrobiyal maddelerin ve hem de antibiyotiğe dirençli gen taşıyan mikroorganizmaların arıtılmayan atık sular vasıtasıyla ambiyant akuatik ortama salınım kaynağı haline almaktadır (3). Ancak, florokinolonlar için mevcut teknoloji ile çalışan atık su arıtma tesisleri önemli derecede arıtım görevi yapabilmektedir. Bu nedenle, belediyelerin atık su arıtma tesisi yoksa, hastane atık sularının mutlaka özel arıtma işlemi yapıldıktan sonra genel kanalizasyona verilmesi sağlanmalıdır.

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda belirlenen atık su antibiyotik miktarları Tablo 5'de gösterilmiştir. En sık kullanılan antibiyotiklerden olan ampisilin ve eritromisin, atık sularda en çok görülen antibakteriyel ilaçlardır. Elde edilen veriler, norfloksazin arıtma tesislerinde tamamen imhasının sağlanmadığını göstermektedir.

6. İLAÇ FABRİKALARINDAN ÇEVREYE ATILAN FARMASÖTİK AKTİF MADDELER

İstanbul Su ve Kanalizasyon İdaresi (İSKİ) verilerine göre, İstanbul'da 8 bin 827 atık su üreten tesis mevcuttur. Bunların 7 bin 45'inde arıtma tesisi bulunmaktadır. İSKİ 2007 yılında yaptığı incelemelerde arıtma tesisi olan işletmelerden 525'inin atık su arıtma tesisini çalıştırmadığını tespit etmiştir.

Diğer ülkeler incelendiğinde de benzer durumlarla karşılaşmaktadır. Haydarabat (Hindistan) yakınlarında 90 ilaç fabrikasının atık sularının arıtıldığı bir arıtma tesisinden çıkan arıtılmış sularda farmasötik maddeler araştırılmıştır.

TABLO 5. Çeşitli çalışmalarda belirlenen atık su antibiyotik miktarları.

| İlaç | Belirlenen Miktar | Bulunduğu Yer | Referans |
|--------------------|-------------------|-----------------------------------|----------|
| Ampisilin | 20-80 µg/L | Hastahane Atıksuyu | a |
| Kloramfenikol | 0.06 µg/L (max) | Yüzeysel Su | b |
| Siprofloksasin | 0.7-124.5 µg/L | Hastahane Atıksuyu | c |
| Klaritromisin | 0.24 µg/L (max) | Evsel Atıksu Arıtma Tesisi Çıkışı | b |
| Eritromisin | 47.4 ng/L (med) | Evsel Atıksu Arıtma Tesisi Çıkışı | d |
| Norfloksasin | 45-120 ng/L | Arıtma Tesisi Çıkışı | e |
| Penisilin Grupları | > 10 ng/L | Kullanma Suyu | f |
| Sülfametazin | 0.16 µg/L (max) | Yeraltı Suyu | b |
| Tetrasiklin | 0.2 µg/kg | Toprak | a |
| Tetrasiklin | ~1 µg/L | Nehir Suyu | f |
| Trimetopirim | 0.66 µg/L (max) | Evsel Atıksu Arıtma Tesisi Çıkışı | b |

a. Kümmerer, 2001 (34), b. Hirsch ve ark., 1999 (35), c. Kümmerer, 2003 (36), d. Zuccato ve ark., 2005 (37), e. Heberer, 2002 (28), f. Halling, Sorensen ve ark., 1998 (38).

Tablo.6'da de görüldüğü gibi, Ciprofloksazinin 31.000 ug/L düzeyindeki atık su konsantrasyonu, terapötik ilaç kan konsantrasyonu olan 4.000-6.000 ug/L değerinin üzerindedir. Ekotoksikolojik bağlamda; CIP düzeyi *Microcystis aeruginosa* için verilen 17 ug/L ve Lemna minor için verilen 203 ug/L EC50 toksisite değerlerinin çok üzerindedir. Bu bölgedeki atık sulara atılan CIP miktarı yaklaşık 45 kg/gün'e eşdeğer olup, bu miktar 9 milyon nüfuslu İsveç'in 5 günlük tüketimi kadardır. CIP, 5-10 ug/L gibi düşük konsantrasyonlarında dahi genotoksik özelliğine bağlı olarak rezistans bakteri türlerinin oluşmasına, bu değişimin farklı tür bakterilere de transferine neden olabilmektedir. Bu durum ise, biyolojik arıtma işlemi gören mikroorganizmalar üzerinde verimliliğin düşmesine neden olma riski taşımaktadır (4,39).

7. İLAÇ KALINTILARININ ÇEVREYE YAYILMASI VE BAZI ÜLKELERDEN ÖRNEKLER

Evlerdeki ilaçların tuvaletlere dökülerek imhası, minör problem olarak değerlendirilse de tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar ufak bir yapı değişikliği ile idrar veya feçesle atılırlar. Bu konjugatlar atık su arıtma tesislerinde kolayca aktif farmasötik bileşikler haline dönüşebilir. Atık su arıtma sistemleri bazı ilaçları elimine edebilirken, bazıları atık su arıtma tesislerinin çıkışıyla çevreye yayılabilmektedir (40-42). Genel çöplüklere dökülen ilaçlar ve ilaç fabrikalarının imalat atıkları da içme su kaynaklarının kirlenmesine neden olmaktadır. Veteriner ilaçlarının ve besin katkı maddesi olarak verilen ilaçların da yoğun kullanıldığı yerlerde çevre kirliliği kaçınılmazdır (2).

Çeşitli ülkelerde (Avusturya, Brezilya, Almanya, Amerika BD, Hollanda, İsviçre, İspanya, Hırvatistan, Yunanistan, Kanada, İtalya) farmasötik aktif maddelerin akuatik ortamdaki mevcudiyetleri araştırılmıştır. Seksenden fazla etkin madde kanalizasyon, yeraltı ve üstü sularında ug/L düzeylerine kadar ölçülebilmektedir. Almanya'da her yıl 500 ton asetil salisilik asit, 180 ton ibuprofen, 75 ton diklofenak satılmaktadır. Almanya'da yapılan bir çalışmada atık su arıtma tesisine gelen kanalizasyon suyunda 54.0ug/L salisilik asit, 6.8ug/L o-hidroksihippurik asit ve 4.6ug/L gentsik asit; atık su arıtma tesisinden çıkan sularında ise 0.22 ug/L salisilik asit ölçülmüştür. Asetaminofen, arıtma tesislerinin %10 unda saptanmış, akarsularda ise saptanmamıştır. Diklofenak, kanalizasyon ve yerüstü sularında 2.5-3ug/L düzeylerinde ölçülmüştür. 2001 Yılında yapılan bir çalışmada da Baden-Württemberg yeraltı sularında 410ng/L sulfametaksazol, 49ng/L dehidroeritromisin ve 560ng/L sota-

lol ölçülmüştür. 2002 Yılında yapılan bir çalışmada ise Berlin'de kanalizasyon ve yerüstü sularında 1075ng/L karbamazepin ve 635ng/L primidon ölçülmüştür. Buna göre arıtma tesislerinde karbamazepin %10 ve diklofenak %17 oranında arıtılabilmektedir (28,43,44).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kanalizasyon ile kirlenmiş olabileceği düşünülen 142 akarsuyun %17'sinde maksimum 10 ug/L düzeyinde asetaminofen ölçülmüştür. Avusturya, Brezilya, Yunanistan ve İspanya'da kanalizasyon ve yerüstü sularında, diklofenak ug/L düzeyinde; Avusturya, Brezilya, Almanya ve İsviçre'de kanalizasyon ve nehirlerde ibuprofen 0.9 – 85.0ug/L düzeylerinde saptanmıştır. Sitostatik ilaçlar da hastane atık sularında ug/L düzeylerinde ölçülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada; Amerika Birleşik Devletleri'nde 5.700 hastane, 45.000 bakım evinden yılda 113,5 milyon kg farmasötik madde ve bu maddeler ile kontamine olmuş ambalaj malzemesinin çöp olarak döküldüğü tespit edilmiştir. Bundan da yaklaşık 45 milyon insanın su kaynağının etkilendiği saptanmıştır. İlaç atık yönetimi açısından, iyi organize olamamış gelişmekte olan ülkelerde farmasötik madde pazarının hızla büyümesi, bu maddelerden kaynaklanabilecek çevre kirlenmesi boyutlarının değerlendirilebilmesi oldukça zordur. Bu ülkelerde, atık su arıtma tesisleri çok sınırlı sayıdadır. Genellikle, yoğun yerleşim alanlarının olduğu şehirlerde arıtılmadan atık sular akarsulara verilmektedir. Bunun sonucunda da akarsular açık birer lağım kanlına dönüşmektedir.

Alt yapısı yetersiz metropol yerleşim alanlarında bulunan sağlık kuruluşlarından şehir atık su sistemine geçen antimikrobiyal ajanlardan florokinolonlar için mevcut durumu belgeleyen bir çalışma 2007 yılında Vietnam'da yapılmıştır. Başkent Hanoi 3,5 milyon nüfuslu bir şehir olup, Kuzey Vietnam hastanelerinin büyük çoğunluğu (18 yataksız tedavi kurumu ve 12 ihtisas hastanesi) bu bölgede konuşlanmıştır. Birkaç istisna dışında, hastanelerin atık suları hiçbir arıtma işleminden geçirilmeden kanalizasyon aracılığı ile doğrudan ırmaklara atılmaktadır. Bu hali ile Hanoi'nin 4 ana ırmağı şehrin içinden geçen her biri açık birer lağım kanalı görünümüne bürünmüştür. Hanoi'nin belediye sınırları içinde atık su salınımının 450.000 m³/gün olduğu hesaplanmıştır. Söz konusu çalışmaya göre; Hanoi'deki 4 hastane ve 1 poliklinikten ortalama 0,52 m³/gün/hasta atık su oluştuğu, arıtma işlemi tabii tutulmamış atık suların da 1,1-44ug/L Ciprofloksazin (CIP) ve 0,9-17ug/L Norfloksazin (NOR) içerdiği saptanmıştır. Arıtma tesisi olan

TABLO 6. İlaç fabrikalarından çevreye yayılan kirlilik derecesi.

| Aktif Madde | İlaç Cinsi | Saptanan Aralık (ug/L) |
|----------------|--------------------------------------|------------------------|
| Ciprofloksazin | Antibiyotik | 28.000-31.000 |
| Losartan | Anjiyotensin II Reseptör Antagonisti | 2.400-2.500 |
| Cetirizine | H-1 Reseptör Antagonisti | 1.300-1.400 |
| Metoprolol | B-1 Adrenoreseptör Antagonisti | 800-950 |
| Enrofloksazin | Antibiyotik (Veterinerlik) | 780-900 |
| Citalopram | Serotonin Reuptake İnhibitörü | 770-840 |
| Norfloksazin | Antibiyotik | 390-420 |
| Lornefloksazin | " " | 150-300 |
| Enoksazin | " " | 150-300 |
| Ofloksazin | " " | 150-160 |
| Ranitidin | H-2 Reseptör Antagonisti | 90-160 |

hastanede; arıtmadan önce ve sonra CIP konsantrasyonları sırasıyla 16-44,1 ve 5,3-9,5ug/L; NOR konsantrasyonları ise yine aynı şekilde 2,5-5,5 ve 1-1,7 ug/L olarak saptanmıştır. Bu verilere göre; Hanoi'de arıtma işlemi yapılmadan hastane atık suları ile nehirlerle önemli derecede yüksek oranda antibakteriyel madde salınımı olmaktadır. Günlük maksimal CIP salınımının öğleyin 12.00 ve NOR salınımının ise öğleden sonra saat 5.0'de olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, farmakokinetik verilere göre, oral alınan CIP'in 4 saat, NOR'ın ise altı saat sonra idrara geçmesidir. CIP %55 ve NOR %30 oranında idrar ile atılır. Tüm bu verilere göre; Hanoi'deki hastanelerin özelliğine bağlı olarak antibakteriyel ilaç tüketimleri CIP için 7,6-34,3 mg/gün yatak, NOR için 7,5-30,7 mg/gün/yatak olarak hesaplanmıştır (3). Yapılan bir başka çalışmada da Zürih Üniversitesi Hastanesi'nde (İsviçre) ortalama CIP ve NOR tüketimleri sırasıyla 23,1 ve 11 mg/gün/yatak olarak belirlenmiştir. Gelişmiş İsviçre, İsveç ve Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde yapılan ölçümlerde CIP düzeyleri de sırasıyla 0,072, 0,017 ve 0,32ug/L, NOR düzeyleri de İsveç ve İsviçre'de 0,057 ile 0,020 ug/L olarak saptanmıştır. Vietnam ve diğer ülke örneklerine göre atık su arıtma işlemi ile florokinolon antibiyotikleri kanalizasyon sularından önemli derecede arıtılabilmektedir.

8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çevre sorunlarının temelinde, çevrenin korunmayıp yoğun olarak kirlenmesi ve doğal kaynakların bilinçsizce tüketilmesi yatmaktadır. Özellikle, doğal ortamların evsel, endüstriyel ve tarımsal faaliyetler sonucunda yok olma aşamasına gelmesi insanları farklı arayışlara yöneltmiştir. Örneğin; günümüzde sucul yaşamın dengesinin bozulması ile balık çiftliklerinin hızla gelişip çoğalması ve bunun sonucu olarak da çevrenin göz ardı edilmesi paralellik göstermektedir. Bu nedenle yapılan veya yapılacak olan faaliyetlerin çevre koruma bilinci ile gerçekleştirilmesi gerekmektedir (45,46).

Türkiye'nin 31Aralık 2010 tarihi itibarıyla Türkiye nüfusu 73.722.988 kişidir. Toplam nüfusun %76,3'ü (56.222.356 kişi) il ve ilçe merkezlerinde ikamet ederken, %23,7'si (17.500.632 kişi) belde ve köylerde ikamet etmektedir. Nüfusu bir milyonun üzerinde 12 şehir vardır. Tüm belediyelere uygulanan 2008 yılı Belediye Atıksu İstatistikleri Anketi sonuçlarına göre, 3225 belediyeden 2421'ine kanalizasyon şebekesi ile hizmet verildiği tespit edilmiştir. Kanalizasyon şebekeleri ile toplanan 3,26 milyar m³ atık suyun %44,7'si denize, %43,1'i akarsuya, %3,5'i baraja, %2,1'i göle-gölete, %1,5'i araziye ve %5,1'i diğer

alıcı ortamlara deşarj edilmiştir. Atıksu arıtma tesisi sayısı 236, atıksu arıtma tesisi ile hizmet verilen belediye sayısı ise 442 olarak açıklanmıştır. Atıksu arıtma tesisleri ile hizmet verilen belediye nüfusunun oranı ise Türkiye nüfusu içinde %46, toplam belediye nüfusu içinde %56 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre atık suyun büyük çoğunluğu denizlere ve akarsulara deşarj edilmektedir (47). Turistik tesislerimizin ise %81'inde arıtma tesisi bulunmamakta, atık suları denizlerimizde bırakılmaktadır.

Ülkemizde ilaç tüketimi yılda yaklaşık 1 milyar 379 milyon adettir. Antibiyotik tüketimi %17,2'lik oranla birinci sıradadır. Reçetesiz ilaç satışı yaygın bir uygulamadır. "Artık İlaç Geri Dönüşüm Kampanyaları" İl Sağlık Müdürlükleri tarafından zaman zaman düzenlenmiş, ancak bu konuda beklenen başarı sağlanamamıştır. Mevcut duruma göre eczanelerde raf ömrü dolmuş ampuller kırılarak, şurup, losyonlar tuvalete; tablet, draje ve kapsüller ise kutularından çıkarılarak çöpe atılmaktadır. Eczaneler atık veya artık ilaç kabul etmemektedirler. Eczaneleri bağlayıcı bir yasal düzenleme de yoktur.

Reçeteli ilaçlar, önemli oranda devlet tarafından ödenmektedir. Bu durum ise, ilaç tüketimini dolaylı olarak artırmaktadır. Yakın gelecekte, ülkemiz yer üstü ve yeraltı sularının ilaçlar, ilaç metabolitleri veya ilaç bileşimine giren kimyasallar tarafından kirlenmesinin engellenememesi ve bu maddelerden kaynaklanabilecek sağlık sorunlarının yaşanmaması için artık ve atık ilaç sorunu bir tehlike olarak algılanmalıdır. Konu ile ilgili gerekli yasal düzenlemeler aşağıdaki hususlar göz önüne alınarak yapılmalıdır:

- Küçük miktarlarda ilaç reçete edilerek gereksiz ilaç stoklarının oluşumu engellenmeli,
- Tekrarlanacak ilaç aralığının optimizasyonu sağlanmalı,
- Tekrarlanan ilaçların durumu yeniden değerlendirilmeli,
- Hastaların ilaç bilgi düzeyleri yükseltilmeli,
- Bilgisayar destekli reçeteleme yaygınlaştırılmalı,
- Gereksiz /uygun olmayan reçete yazımı azaltılmalı,
- Evsel, kurumsal ve ilaç endüstrisinden kaynaklanacak farmasötik aktif madde kirliliğine karşı önlemler belirlenmeli,
- Kirlenmenin boyutları saptanmalı, düzenli aralıklarla yeraltı ve üstü su kaynaklarımız kontrol altında tutulmalıdır.

Yakın zamanda kullanıma giren Medula İlaç Takip Sisteminin gereksiz ilaç kullanımını azaltacağı düşünülmektedir. Bu da ilaç-kaynaklı atık miktarını azaltacaktır.

İlaçların imha alanlarının kentlerin uzak ve erişimi güç bölgelerinde yapılması sağlanmalıdır. Gecekondu semtlerine yakın olan mevcut alanlarda çocukların oynaması, sağlık açısından önemli risklere yol açmakta ve bu konuda ivedi çözümlerin üretilmesini zorunlu kılmaktadır.

İlaç atıklarının toplanması ile ilgili olarak ülkemizde İzmir Bölgesinde EDAK Eczacı Kooperatifi ve Eczacı Odası işbirliği ile yürütülmekte olan proje; bu konuda büyük ölçüde farkındalık yaratmıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler, eğitimle

atık yönetimi arasında doğrusal bir ilişki olmadığını göstermiştir. Üniversite mezunlarının bu konuda daha pervasız davranıldığı; ilköğretim ve lise düzeyinde eğitilmiş kişilerin ise, özellikle atık ilaçların geri dönüşü konusunda daha titiz davrandıkları tespit edilmiştir.

Eczacı Odaları'nın öncülüğünde ilaç atıklarının imhası ile ilgili eğitici seminerler düzenlenerek ve/veya broşürler hazırlayıp dağıtarak evsel ilaç atıklarının yönetimi konusunda halkın bilinçlendirilmesi sağlanabilir. Evde kullanılmayan veya miadı dolmuş atık ilaçların İzmir Bölgesinin Pilot Projesinde olduğu gibi eczanelerde kurulacak özel bir sistemle geri toplanıp imhası bu konuda atılmış önemli bir adım olacaktır.

The importance of drug wastes from the standpoint of environment and human health

ABSTRACT: Population explosion and the formation of overpopulated cities have been causing environmental and human health problems via waste waters and solid waste dump areas. In those formed wastes, drugs and drug related compounds are recently becoming health and environmental concerns. In this review; potential health and environmental contamination problems originated from used drug and the metabolites entering municipal waste water systems, unused or expired drugs thrown into household garbage containers, or wastes released from drug production plants have been commented in the light of the recent publications.

KEYWORDS: Drug wastes, environmental contamination, human health

KAYNAKLAR

1. Gressitt S. Global perspective of the importance of pharmaceutical drug disposal programs. End user drug disposal conference. April 25-26, Portland, Oregon, USA 2006. <http://www.umaine.edu/mainecenteronaging/documents/globalperspectivessupple.pdf> (Erişim tarihi 15.05.2011)
2. Ruhoy IS, Daughton CG. Beyond the medicine cabinet: An analysis of where and why medications accumulate. *Environ Int* 2008; 34:1157-1169.
3. Duong HA, Pham NH, Nguyen HT, Hoang TT, Pham HV, Pham VC, Berg M, Giger W, Alder AC. Occurrence, fate and antibiotic resistance of fluoroquinolone antibacterials in hospital wastewaters in Hanoi, Vietnam. *Chemosphere* 2008; 72:968-973.
4. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Materials* 2007; 148:751-755.
5. Seehusen DA, Edwards J. Patient practices and beliefs concerning disposal of medications. *J Am Board Fam Med* 2006; 19:542-7.
6. Ekedahl ABE. Reasons why medicines are returned to Swedish Pharmacies unused. *Pharm World Sci* 2006; 28:352-358.
7. Bihari M. Proper disposal of prescription drugs. http://drugs.about.com/od/howtouseyourmedications/a/drud_disposal.htm. (Erişim tarihi: 15.05.2011).
8. EPA: Hazardous waste listings. A user-friendly reference document DRAFT, March 2008. <http://www.epa.gov/osw/hazard/wastetypes/pdfs/listing-ref.pdf> (Erişim tarihi: 03.01.2012)
9. Aydınoglu H, Aygün AD, Güngör S, Turgut M, Doğan Y. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen 176 çocuk zehirlenme olgusunun değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35:245-248.
10. Aji DY, İlater Ö. Türkiye'de Çocuk Zehirlenmeleri. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33:154-158.
11. Aji DY, Keskin S, İlater Ö. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı, acil birimince izlenen zehirlenmelerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 1998; 33:148-153.
12. Aji DY. Çocuklarda akut zehirlenmeler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Pediatrik Aciller Sempozyum Dizisi 2007; 57:147-161.
13. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ Hast Der* 2003; 46:103-113.
14. Coma A, Modamio P, Cecilia F, Lastra CF, Bouvy ML, Marino EL. Returned medicines in community pharmacies of Barcelona, Spain. *Pharm World Sci* 2008; 30:272-277.
15. http://www.nethaber.com/haber/eskisehir_de_ilac_toplama_kampanyasi.htm. (Erişim tarihi: 15.06.2011).
16. http://www.internethaber.com/news_detail.php?id=105214. (Erişim Tarihi: 15.06.2011).

17. Office of National Drug Control Policy. Proper disposal of prescription drugs. http://www.whitehousedrugpolicy.gov/publications/pdf/prescrip_disposal.pdf. (Erişim tarihi: 03.01.2012)
18. Mackridge AJ, Marriott AJ. Returned medicines: waste or a wasted opportunity? *J Public Health* 2007; 29:258-262.
19. Donn J. Narcotics the main medicines flushed. *The San Francisco Chronicle*, September 2008; 21: A-9.
20. Herring ME, Shah SK, Shah SK, Gupta AK. Current regulations and modest proposals regarding disposal of unused opioids and other controlled substances. *J Am Osteopath Assoc* 2008; 108:338-343.
21. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Resources-ForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingOver-the-CounterMedicines/ucm107163.pdf> (Erişim tarihi: 03.01.2012)
22. <http://docs.mora.org/publications/moguide11.pdf> (Erişim tarihi: 03.01.2012)
23. Kanda R, Griffin P, James HA, Fothergill J. Pharmaceutical and personal care products in swage treatment works. *J Environ Monit* 2003; 5:823-830.
24. Ternes TA, Stumpf M, Mueller J, Heberer K, Wilken RD, Servos M. Behavior and occurrence of esterogens in municipal sewage treatment plants I. Investigations in Germany, Canada and Brasil. *Sci Total Environ* 1999; 225:81-90.
25. Metcalfe CD, Koenig BG, Bennie DT, Servos M, Ternes TA, Hirsch R. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian Sewage Treatment Plants. *Environ Toxicol Chem* 2003; 22: 2872-2880.
26. Carballa M, Omil F, Lema JM, Llopart M, Garcia-Jares C, Rodriguez I, Gomez M, Ternes T. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a swage treatment plant. *Water Res* 2004; 38:2918-2926.
27. Roberts PH, Thomas KV. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the Lower Tyne Catchment. *Sci Total Environ* 2006; 356:143-153.
28. Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett* 2002; 131:5-17.
29. 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.
30. 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.
31. Sukul P, Spiteller M. Fluoroquinolone antibiotics in the environment. *Rev Environ Contam Toxicol* 2007; 191:131-62.
32. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment-a review-part I-II. *Chemosphere* 2009; 75:417-41.
33. Kim S, Aga DS. Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007; 10:559-73.
34. Kümmerer K. Drugs in Environment: Emmission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources-a review. *Chemosphere* 2001; 45:957-969.
35. Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz K. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci Total Environ* 1999; 225:109-118.
36. Kümmerer K. Significance of antibiotics in the environment. *J Antimicrobial Chem* 2003; 52:5-7.
37. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian Aquatic Environment. *J Hazard Materials* 2005; 122:205-209.
38. Halling-Sorensen B, Nors Nielsen N, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhof HC, Jorgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A Review. *Chemosphere* 1998; 36:357-393.
39. Metcalfe CD, Koenig BG, Bennie DT, Servos M, Ternes TA, Hirsch R. Occurrence of neutral and acidic drugs in the effluents of Canadian Sewage Treatment Plants. *Environ Toxicol Chem* 2003; 22:2872-2880.
40. Baquero F, Martinez JL, Canton R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotech* 2008; 19:260-265.
41. Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicol* 2006; 76: 122-159.
42. Roberts PH, Thomas KV. The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the Lower Tyne Catchment. *Sci Total Environ* 2006; 356:143-153.
43. Bottoni P, Fidente R. A pilot study for the assessment of pharmaceuticals as water contaminants. *Ann Ist Super Sanita* 2005;41:333-42.
44. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Reitano G, Bagnati R, Chiabrando C, Pomati F, Rossetti C, Calamari D. Pharmaceuticals in the environment in Italy: Causes, occurrence, effects and control. *Environ Sci Pollut Res Int* 2006;13:15-21.
45. Yamamoto H, Nakamura Y, Nakamura Y, Kitani C, Imari T, Sekizawa J, Takao Y, Yamashita N, Hirai N, Oda S, Tatarazako N. Initial ecological risk assessment of eight selected human pharmaceuticals in Japan. *Environ Sci* 2007; 14:177-93.
46. Abahussain EA, Ball DE, Matowe WC. Practice and opinion towards disposal of unused medication in Kuwait. *Med Princ Pract* 2006; 15:352-7.
47. Türkiye İstatistik Kurumu. Adrese dayalı nüfus kayıt sistemi sonuçları, 2010 dönemi. http://www.tuik.gov.tr/Kitap.do?metod=KitapDetay&KT_ID=11&KITAP_ID=139 (Erişim tarihi: 03.01.2011).