

Antidepresanların Biyoakümülyasyonuna Bağlı Ekotoksisite Riski: Sistematik Derleme

Risk of Ecotoxicity Due to Bioaccumulation of Antidepressants: Systematic Review

^{ID} Hande YÜCE^a, ^{ID} Songül ÜNÜVAR^a

^aİnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

ÖZET İlaçlar, önemli çevresel kirleticiler arasında yer almaktadırlar. Antidepresan ilaçlar, hem yer altı hem de yer üstü sularında sıklıkla rastlanan kontaminantlardır. Antidepresan ilaçların su canlılarında tespit edilmesinin 2 nedeni vardır. Birincisi dünya genelinde yaygın kullanımları, ikincisi ise su canlılarının farklı dokularında birikmeleridir. Bazı balıklar ve yumuşakçalar gibi endemik su hayvanları, dokularında biyolojik olarak farklı antidepresanları biriktirmektedirler. Bu nedenle hedef olmayan birçok organizmayı etkileme potansiyeline sahiptirler. Antidepresanlar, dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitterlerle etkileşime girerek santral sinir sistemini doğrudan etkileyen ilaçlardır. Su canlılarında, bu etkilerinin dışında da etkileri gözlenmektedir. Bu ilaçların dünya çapında artan kullanımına bağlı olarak, kentsel sularda, yer altı sularında, nehirlerde ve okyanuslarda yaygın tespit edilmektedirler. Ayrıca şu anda mevcut olan atık su arıtma tesisleri, ilaç kalıntılarını uzaklaştıracak şekilde dizayn edilmemiştir. Sulardaki ilaç kontaminasyonu, önümüzdeki yıllarda artacak gibi görünmektedir. Çünkü mevcut koronavirüs hastalığı-2019 pandemisi, dünya çapında genel depresyon ve anksiyeteyi tetikleyerek, antidepresan kullanımını ve dolayısıyla çevrede tespit edilen konsantrasyonlarını artırmıştır. Çevresel ilaç kontaminasyonu, bilimsel belirsizliklerin eşlik ettiği yaygın bir sorundur. Olası çözümler arasında, ilaçları akılcı kullanmak, çevre dostu ilaçlar reçete etmek, biyolojik olarak daha kolay parçalanabilen farmasötikler tasarlamak, çevre ve sağlık bilimleri arasındaki koordinasyonu ve iş birliğini geliştirmek sayılabilir. Bu derlemede, bazı antidepresanların yer altı ve yer üstü sulardaki kontaminasyonuna bağlı su canlıları üzerindeki biyoakümülyasyonundan ve ekotoksikolojik etkilerinden bahsedilmektedir.

ABSTRACT Drugs are among the important environmental pollutants. Antidepressant drugs are frequently found contaminants in both ground and surface waters. There are 2 reasons why antidepressant drugs are detected in aquatic organisms. The first is their widespread use throughout the world, and the second is their accumulation in different tissues of aquatic organisms. Endemic aquatic animals, such as some fish and mollusks, accumulate biologically different antidepressants in their tissues. Therefore, they have the potential to affect many non-target organisms. Antidepressants are drugs that directly affect the central nervous system by interacting with neurotransmitters such as dopamine, norepinephrine, and serotonin. Apart from these effects, effects are also observed in aquatic organisms. Due to the increasing use of these drugs worldwide, they are widely detected in urban waters, groundwater, rivers and oceans. In addition, currently existing wastewater treatment plants are not designed to remove drug residues. Drug contamination in waters is likely to increase in the coming years. Because the current coronavirus disease-2019 pandemic has triggered general depression and anxiety worldwide, increasing the use of antidepressants and thus their concentrations detected in the environment. Environmental drug contamination is a common problem accompanied by scientific uncertainties. Possible solutions include using drugs rationally, prescribing environmentally friendly drugs, designing more biodegradable pharmaceuticals, and improving coordination and collaboration between environmental and health sciences. In this review, the bioaccumulation and ecotoxicological effects of some antidepressants on aquatic organisms due to the contamination of underground and surface waters are mentioned.

Anahtar Kelimeler: Antidepresanlar; çevre kirleticileri; ilaç kontaminasyonu; biyoakümülyasyon

Keywords: Antidepressants; environmental pollutants; drug contamination; bioaccumulation

Dünya genelinde antidepresanların kullanımı çok yaygındır. Bu durumun sonucu olarak ilaç kalıntıları yer altı ve yüzey sularında geniş bir dağılım göz-

termektedirler. Kanalizasyon arıtma tesislerinden gelen arıtılmış atık sular, su ortamına giren aktif farmasötik bileşiklerin ana kaynağıdır.¹ Farmasötiklerin

Correspondence: Songül ÜNÜVAR

İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Malatya, Türkiye

E-mail: songul.unuvar@inonu.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 22 Dec 2022

Received in revised form: 02 Mar 2022

Accepted: 28 Mar 2022

Available online: 06 Apr 2022

2630-5569 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

artırılmış atık sularda, yer altı sularında ve yüzey sularında kontaminasyonu küresel bir sorun hâline gelmiştir. Bugüne kadar dünya çapında su ekosistemlerinde ve vahşi yaşam canlılarının dokularında 600'den fazla farklı farmasötik tespit edilmiştir. Artan şehirleşme, farmasötik ürünlerin üretiminde ve çeşitliliğinde artış farmasötiklerin çevreye salınımının artmasının nedenleri arasında yer almaktadır.² Farmasötiklerin çevredeki konsantrasyonlarının düşük olmasına rağmen suda yaşayan organizmaların dokularında birikebilirler. Bu nedenle su canlılarının dokularında tespit edilen konsantrasyon ($\mu\text{g/L}$) sudaki konsantrasyondan (ng/L) daha yüksek tespit edilmektedir.³ Antidepresanlar, su canlılarının farklı organlarında değişen konsantrasyonlarda tespit edilmişlerdir. En yüksek biyoakümülyasyon karaciğer ve beyin gibi yüksek lipid içeriğine sahip organlarda gözlenmiştir.¹

Su canlıları, farmasötiklerin biyoakümülyasyonunu azaltarak adaptasyon sağlayabilirler. Yapılan bazı çalışmalarda, tüm organizmaların aynı anda maruz kaldığı farmasötiklerin, sucul canlılarda besin zincirinin alt kısmındaki omurgasızlarda en yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu gözlenmiştir. Bu durum, gıda zincirinin farmasötiklerin biyolojik birikimini etkilemediğini göstermektedir.⁴

Avrupa Birliği Yüzey Suyu İzleme Listesi (EU 2020), su ortamı için oluşturdukları riskleri belirleyip, Avrupa Birliği Çevresel Kalite Standartları'nın belirlenmesi için potansiyel su kirleticilerini listeler. Bu liste, her iki yılda bir güncellenir. Güncellenen 2020 izleme listesinde, sülfametoksazol ve trimetoprim antibiyotikleri, antidepresan venlafaksin ve metaboliti O-desmetilvenlafaksin, klotrimazol, fluokonazol ve mikonazol gibi ilaçlar yer almaktadır.⁵

FLUOKSETİN

Prozac® (Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş., Türkiye) olarak bilinen ve seçici serotonin geri alım inhibitörü [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)] olarak etki eden fluoksetin, anksiyete bozuklukları, depresyon ve obsesif-kompulsif bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır.⁶ Fluoksetinin suda yaşayan pek çok organizmada düşük konsantrasyonlarda bile toksik etki gösterdiği ve potansiyel bir endokrin bozucu ol-

duğu bildirilmiştir. Düşük konsantrasyonlarda, fluoksetine kronik maruziyet balıklarda biyoakümülyasyona neden olur. Atık suların yüzey sularına karıştığı bir bölgeden alınan balık örneklerinde, fluoksetin biyoakümülyasyonunun en çok kas, karaciğer ve beyin dokularında olduğu tespit edilmiştir.⁷

Fluoksetinin yarı ömrü, güneş ışığı ile temas eden sularda yaklaşık 7 gündür.⁸ Kanalizasyon sularda $0,01\text{-}35 \mu\text{g/L}$, atık su arıtma bölgelerinde $0,007\text{-}0,93 \mu\text{g/L}$ ve yüzey sularında $0,004\text{-}0,14 \mu\text{g/L}$ arasında değişen konsantrasyonlarda su ortamında en yaygın tespit edilen SSRI'lardan biridir.⁹ Su ortamına kontamine olan ilaç kalıntıları gibi fluoksetin de su florası ve faunası üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Ayrıca hedef olmayan organizmalarda en çok akut toksisiteye neden olan ilaçlardan biridir.¹⁰

Fluoksetinin suda yaşayan organizmalarda fizyolojik ve davranışsal etkileri tespit edilmiştir. Çalışmalarda, fluoksetinin bazı kabuklu ve çift kabuklu türlerde yumurtlamayı uyarabildiği, midyelerde büyüme ve üreme potansiyelini azalttığı, erkek siyam savaşı balıklarda saldırganlığı azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca çevresel fluoksetine maruz kalmanın, lepesteslerde hayatta kalmayı azalttığı, anormal davranışları artırdığı ve yırtıcı hayvan kaçış tepkilerini geciktirdiği bulunmuştur.¹¹ Fluoksetinin davranışsal etkilerini değerlendirmek için erişkin medaka balıklarına fluoksetinin kronik uygulanmasından sonra kaygıyla ilgili ve sosyal davranışlarla ilgili gözlemler yapılmıştır. Kronik fluoksetinin uygulamasının balıklarda anksiyolitik tepkilere neden olduğu gözlenmiştir.¹² Omurgasızlarla ilgili yapılan çalışmalarda ise fluoksetinin yumuşakçalar ve kabuklularda üreme, gelişme ve hareket kabiliyetini etkileyebileceği gösterilmiştir.¹³ *Daphnia magna*, tatlı su ortamında yaşayan ve toksikoloji çalışmalarında *in vivo* model olarak kullanılan bir organizmadır. Kırk sekiz saatlik fluoksetin maruziyetinin akut medyan öldürücü konsantrasyonunun (LC_{50}) *D. magna* için $820 \mu\text{g/L}$ olduğu belirlenmiştir. Bir akut toksisite çalışması olan hareketsizleştirme testinde, 48 saatlik maruziyet sonrasında, *D. magna*'daki fluoksetinin yarı maksimum etkili konsantrasyonu (EC_{50}) $5,91 \text{ mg/L}$ tespit edilmiştir.¹⁴ *D. magna*'nın fluoksetin enantiyomerlerine kronik (21 gün) maruziyeti sonrasında en düşük gözlemlenen etki konsantrasyonu $429\text{-}444$

$\mu\text{g/L}$ olarak bildirilmiştir. Ayrıca $36 \mu\text{g/L}$ fluoksetine kronik (30 gün) maruziyet, *D. magna*'nın doğurganlığını önemli ölçüde artırmıştır. Fluoksetinin enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, *D. magna*'da asetilkolinesteraz [acetylcholinesterase (AChE)] aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur.¹⁵ Bu da fluoksetinin suda yaşayan omurgasızlar üzerinde nörotoksositeye neden olabileceğini düşündürmektedir. Antioksidan enzimler üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, süperoksit dismutaz aktivitesi ve malondialdehit içeriğinde bazı değişiklikler gözlenmesine rağmen $0,5-5 \mu\text{g/L}$ konsantrasyonlarda fluoksetin maruziyetinin *D. magna*'da oksidatif hasara neden olmadığı bildirilmiştir.¹⁶

Karides (*Gammarus pulex*), su kayıkçısı (*Notonecta glauca*), solucan (*Lumbriculus variegatus*) gibi omurgasızlarda, salyangoz (*Planorbis sp.*) ve midyeler gibi kabuklularda yapılan çalışmalarda fluoksetinin farklı su canlılarında biyoakümülyasyonu kanıtlanmıştır.¹⁷ Fluoksetinin akut maruziyeti bile davranışsal, endokrin ve nöroendokrin etkilere neden olduğu için su canlılarının fluoksetine maruziyeti önemlidir.¹⁸

VENLAFAKSİN

Venlafaksin, hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe eden yeni, çift etkili bir antidepresandır. Panik bozukluk, majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilen ve devam eden tedaviyle birlikte azalan yan etkileri olan venlafaksin, SSRI'lara önemli bir alternatiftir.¹⁹ Venlafaksinin etkileri, çoğunlukla balıklarda, nadiren midyelerde incelenmiştir.²⁰

Venlafaksin kıyı sularında en yaygın tespit edilen ilaç kalıntıları arasında yer alır.²¹ Yapılan bir çalışmada, balıkların venlafaksine yüksek konsantrasyonlarda (5 ay) maruziyeti kas dokusunda da birikebileceğini göstermiştir. Ancak bazı literatürlerde karaciğer ve böbrek gibi organlarda kas dokusuna göre daha yüksek bir birikime işaret edilmektedir. Yağda çözünürlüğünün düşük olmasına bağlı olarak beyin dokusunda düşük birikim eğilimi gösterir.²²

Yapılan bir diğer çalışmada, venlafaksine 1 hafta maruz kalan deniz midyelerinde (*Mytilus gallopro-*

vincialis) venlafaksin biyobirikim kinetiği ve biyo-konsantrasyon faktörü [bioconcentration factor (BCF)] değerlendirilmiştir. Deniz midyelerinde önemli bir biyobirikim gözlenmesede, bu organizmaların venlafaksine sürekli maruz kalması olumsuz etkilere yol açacaktır. Son çalışmalarda, venlafaksin maruziyetinin midye hemositlerinde immünomodülasyona ve DNA hasarına yol açtığı bulunmuştur.²³

SİTALOPRAM

Sitalopram, seçici bir SSRI'dır. "Food and Drug Administration (FDA)" onaylı birincil klinik kullanımı, erişkinlerdeki depresyon tedavisidir. FDA tarafından onaylanmayan kullanımları arasında alkol kullanım bozukluğu, koroner arterioskleroz, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluk, menopoza sonrası kızarma ve adet öncesi disforik bozukluklar yer almaktadır.²⁴

Sitalopram, yüzey sularında $4-219 \text{ ng/L}$ arasında bulunurken, atık su arıtma tesislerinin farklı bölümlerinde $44-431 \text{ ng/L}$ arasında değişen konsantrasyonlarda bulunmuştur.^{25,26} Farklı bir çalışmada ise sitalopram yüzey suyunda $76 \mu\text{g/L}$, ilaç üretim fabrikasının atık suyunda $840 \mu\text{g/L}$ konsantrasyonda tespit edilmiştir. Fick ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sitalopramın kritik etki konsantrasyonu (141 ng/L), fluoksetin (489 ng/L) ve venlafaksin (6.112 ng/L) gibi diğer antidepresanlara kıyasla daha düşük tespit edilmiştir.²⁷

Sitalopram en sık reçete edilen antidepresanlardan biri olmasına ve yüzey sularında sıklıkla saptanmasına rağmen balıklarda SSRI'ların etkileri ile ilgili çalışmaların çoğu fluoksetin ve diğer ilaçlarla yapılmıştır.²⁸ Sitalopramın balıklar üzerindeki etkileri yeterince bilinmemektedir. Yirmi bir gün boyunca $1,5 \mu\text{g/L}$ sitaloprama maruziyet sonrasında, balıklardaki yüzme aktivitesinde artış ve akvaryumun üst kısmında geçirilen sürenin uzaması gibi anksiyete ile ilgili davranışlarda azalmanın olduğu görülmüştür. Ayrıca 21 gün boyunca sırasıyla 15 ve $1,5 \mu\text{g/L}$ sitaloprama maruz kalan balıklarda anksiyolitik etkiler gözlenmiştir.²⁹ Sitaloprama maruz kalan yavru balıklarda kortizol seviyesinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Kortizol, balıklarda hidro-mineral dengesi ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi

gibi çeşitli etkileri olan bir glukokortikoid hormondur ve stres göstergesi olarak kullanılır. Çalışmanın sonucunda sitalopramın kortizol seviyesini değiştirmedeği bulunmuştur.³⁰

AMİTRİPTİLİN

Amitriptilin, depresyon ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Diğer trisiklik antidepresanlar gibi amitriptilinin de santral sinir sisteminde norepinefrin ve/veya serotonin geri alımını inhibe eder. Amitriptilin, atık su arıtımı sırasında önemli ölçüde uzaklaştırılmasına rağmen yüzey sularında 72 ng/L ve atık su arıtma tesisi atıklarında 223 ng/L konsantrasyonlarda saptanmıştır.³¹ Balıklardaki amitriptilin biyokonsantrasyon faktörünü, doku dağılımını ve metabolit oluşumunu değerlendirmek için 7 gün boyunca çipura (*Sparus aurata*) balıkları 0,2 µg/L ve 10 µg/L konsantrasyonlarda amitriptiline maruz bırakılmıştır. Biyokonsantrasyon faktörleri sırasıyla kasta 10 µg/L, beyinde 0,2 µg/L bulunmuştur. Amitriptilinin nispi doku dağılımı, beyin>solungaç>karaciğer>plazma>safra>>kas şeklinde sıralanmıştır.³²

Suda yaşayan türlerde, amitriptilin 10 ng/L konsantrasyonlarda bağışıklık sistemi, üreme, gelişme ve büyüme üzerine olumsuz etkiler göstermiştir.³³ Suda yaşayan canlılardaki amitriptilinin doku dağılımı konusunda henüz sistematik bir araştırma yapılmamıştır. 3,7 ng/L amitriptiline maruz kalan dere alabalığının (*Salvelinus fontinalis*) karaciğerinde 0,29 ng/g konsantrasyonda tespit edilen amitriptiline kas ve beyin dokularında rastlanmamıştır.³⁴ Daha önceki çalışmalarda ise farklı sonuçlar bulunmuştur. Amitriptilinin beyinde ve ardından karaciğerde dağılım eğilimi gösterdiği gözlenmiştir.³⁵

SERTRALİN

Seçici SSRI antidepresanlar sınıfında yer alan sertraline, depresyon ve kompulsif bozuklukların tedavisinde en sık kullanılan antidepresanlardan biridir.³⁶ Sertraline, su ortamlarında en yaygın tespit edilen antidepresanlardan biri olmasına rağmen balık davranışı ve büyümesi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Sertraline maruz kalan sarı yayın balıklarında (*Tachysurus fulvidraco*), sertraline dav-

ranış ve büyüme üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Su canlılarındaki toksisite mekanizmalarını belirlemek için AChE aktivitesi, büyüme ve beslenme ile ilgili göstergeler değerlendirilmiştir. 10 ve 100 µg/L sertraline maruz kalan balıklarda, AChE aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Sertraline maruziyetinin ardından beyinde nöropeptid Y (NPY), somatostatin (SST), büyüme hormonu ve insülin büyüme faktörü 1'in seviyeleri azalmıştır. Beyinde ve karaciğerde RNA sekansı, beyindeki leptin ekspresyon ağları ve karaciğerdeki insülin sinyal yolları gibi beslenme ve büyüme ile ilişkili gen ağlarında değişiklikler tespit edilmiştir. Ayrıca beyinde nörodavranışsal tepkilere neden olabilecek düzeyde sertraline biriktiği tespit edilmiştir.³⁷

Sertraline, kanalizasyon ve yüzey sularında ng/L-µg/L aralığındaki konsantrasyonlarda bulunmuştur. Bazı nehirlerde sertraline konsantrasyonunun 219 ng/L'nin üzerinde, akıntıda 0,13-997 ng/L, kanalizasyon arıtma tesislerinin atık suyunda 1.930 ng/L'ye kadar olduğu bildirilmiştir.³⁸ Danimarka'daki psikiyatri hastanesi atık suyunda 17,1 µg/L tespit edilmiştir.³⁹ Balıklarda sertraline maruziyetine bağlı nörotoksik ve nöromodülatör etkiler gözlenmiştir.⁴⁰ Balıklardaki çeşitli biyolojik fonksiyonlar (üreme, metabolizma, tüy dökme) serotoninin kontrolü altındadır. Bu nedenle ilaçlara bağlı serotonin düzeyindeki değişiklikler canlıların yaşamını sürdürebilmesi açısından önemlidir. Sertraline ekotoksitesitesi ile ilgili daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekir.⁴¹

Balıklarda besin alımı, NPY, SST, ghrelin gibi farklı nöropeptidler ve nörohormonlar tarafından düzenlenir. Çin'de yapılan bir çalışmada, sarı yayın balığı *T. fulvidraco*'da subkronik sertraline maruziyeti değerlendirilmiştir. Juvenil sarı yayın balığı ilk olarak 14 gün boyunca sertraline maruz bırakılmış, AChE, beslenme peptitlerinin (NPY ve SST) seviyeleri, büyüme ve insülin benzeri büyüme faktörü düzeyleri ölçülmüştür. Sertraline maruz kalmanın beslenme davranışı ve büyüme ile ilgili olayları değiştirdiği gözlenmiştir.⁴²

Sitalopram, klomipramin, haloperidol, hidroksizin, levomepromazin, mianserin, mirtazapin, paroksetin, sertraline, tramadol ve venlafaksin balık dokularındaki biyoakümüülasyonunu araştıran bir ça-

lışmada; ilaç kalıntılarının en fazla tespit edildiği organların karaciğer ve böbrek olduğu bulunmuştur. Sertralin, yüksek lipofilikliği ve spesifik etki şekli nedeniyle diğer tüm bileşiklerden farklı olarak balık beyinde tespit edilen tek bileşiktir.¹

TRAMADOL

Tramadol, analjezik etki gösteren sentetik bir opioiddir. Bir μ -opioid reseptör agonisti olan tramadol, sinaptik terminallerde norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe eder. Bu nedenle akut ve kronik ağrılarda ağrı kesici, anestezi, anksiyolitik ve antidepresan olarak kullanılmaktadır.⁴³ Tramadolün opioid olmayan analjeziklerle kombine kullanımı, İspanya'da 2008'den 2015 yılına kadar olan dönemde 1,8'den 5,3 DDD'ye [günlük 1.000 kişi başına tanımlanan günlük doz (defined daily dose per 1,000 inhabitants per day)] çıkmıştır. Çek Cumhuriyeti'nde, 2008-2019 yılları arasında oran 5,3'ten 9,5 DDD'ye yükselmiştir. Ayrıca suistimal potansiyeli nedeniyle bu ilacın yasa dışı ticareti de bildirilmiştir. Tramadolün, kanalizasyon arıtma tesislerinde yeterince uzaklaştırılmaması ve zamanla artan kullanımının bir sonucu olarak yüzey sularında $\mu\text{g/L}$ konsantrasyonlara ulaştığı rapor edilmiştir.⁴⁴ Bir çalışmada, Avrupa kefalleri (*Squalius cephalus*), 42 gün boyunca 1 $\mu\text{g/L}$ tramadole maruz bırakılmış ve ardından 14 gün depurasyon (arındırma) yapılmıştır. Tramadole maruz kalan kefallerin davranışlarında kontrol grubuna göre değişiklikler ve anksiyolitik etkiler gözlenmiştir. Ayrıca davranış değişikliklerinin derecesi, ilacın beyindeki konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur.⁴⁵

Tramadolün suda yaşayan omurgasızlardaki davranışsal etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, yusuçuk larvaları (*Aeshna cyanea*) 7 gün boyunca 1 $\mu\text{g/L}$ tramadole maruz bırakılmış ve beslenme davranışında bozulmalar gözlenmiştir.⁴⁶ Mermer kerevitlerin (*Procambarus virginalis*) 7 gün boyunca 1 $\mu\text{g/L}$ tramadole maruziyeti sonucu, bu canlıların barınaklarda daha fazla zaman geçirdiği ve hareket kabiliyetlerinin azaldığı gözlenmiştir. Yine benzer şekilde 7 gün boyunca 1 $\mu\text{g/L}$ tramadole maruz kalan kırmızı batak kerevitlerinin (*Procambarus clarkii*), oyuk açma davranışında cinsiyete bağlı bir değişiklik görülmüştür. Yirmi bir gün boyunca 1 $\mu\text{g/L}$ tramadole maruz kalan sinyal kerevitlerinde (*Pacifastacus*

leniusculus) hareket ve kalp hızında değişiklikler tespit edilmiştir.⁴⁷ Zebra balıklarının (*Danio rerio*) tramadole maruziyeti sonrasında yumurtadan çıkmanın gecikmesi, gelişim bozuklukları ve anksiyolitik etkiler kaydedilmiştir. Ayrıca balıklardaki tramadol metabolizmasının insanlardakine çok benzer olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Avrupa kefalli (*S. cephalus*), Avrupa tatlı sularında yaygın olarak bulunduğu için deneysel çalışmalarda tercih edilen bir türdür. Douda ve ark.nın yaptığı çalışmada, 1 $\mu\text{g/L}$ tramadole maruz kalan Avrupa kefallerinde zaman içinde davranış değişiklikleri izlenmiştir. İlacın özellikle beyindeki konsantrasyonuna bağlı olarak balıklarda anksiyolitik etkiler gözlenmiştir.⁴⁷ Sudaki 1 $\mu\text{g/L}$ tramadol Avrupa yerli balıklarının bireysel davranışlarını bozabilecek düzeydedir. Kırk iki gün boyunca tramadole maruz kalma, kefallerin aktivite, cesaret, keşif ve sosyal davranışlarında azalmayı tetiklemiştir.⁴⁹

MİANSERİN

Mianserin, majör depresif bozuklukların tedavisinde kullanılan atipik, tetrasiklik bir antidepresandır. Bazı araştırmacılar, mianserin *Thamnocephalus platyurus* için LC_{50} değerini 1,8 mg/L bildirirken, bazı araştırmacılar ise mianserin *D. magna* için EC_{50} değerini 7,81 mg/L bulmuşlardır.⁵⁰ En yüksek BCF değeri sertralin ve mianserin için elde edilmiştir. Ancak her ilaç ve her konsantrasyon için farklı biyobirikim kinetikleri gözlemlenebilir.⁵¹

SONUÇ

Çevre üzerindeki potansiyel etkileri göz önüne alındığında, ilaç kalıntıları sulardaki potansiyel kirleticiler arasında yer almaktadır. Diğer ilaçlar gibi antidepresanlar da yeterince uzaklaştırılmamaları nedeniyle nanogramdan mikrograma kadar değişen konsantrasyonlarda sularda tespit edilmektedirler. Bunun yanı sıra su canlılarının maruz kaldığı farmasötiklerin çoğunun ekotoksikite potansiyeli tam olarak bilinmemektedir. Antidepresanların, omurgasızların yüzme ve kriptik davranışlarının yanı sıra onların gelişimi ve üremesi üzerinde de potansiyel etkileri bulunmaktadır. Antidepresan kullanımı 2000-2017 yılları arasında "Organisation for Economic Co-operation and Development" ülkelerinde 2 katına çıkmış ve su canlılarının maruziyeti de buna bağlı olarak

artış göstermiştir. Bu nedenle canlılarda bu ilaç kalıntılarının doz-yanıt ilişkisini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Su ortamında antidepressanlara maruziyetin, deniz canlıları üzerindeki olumsuz etkileri göz ardı edilmemelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyesi veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Grabicova K, Grabic R, Fedorova G, Fick J, Cerveny D, Kolarova J, et al. Bioaccumulation of psychoactive pharmaceuticals in fish in an effluent dominated stream. *Water Res.* 2017;124:654-62. [Crossref] [PubMed]
- Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JI, Barron LP. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environ Pollut.* 2018;239:129-46. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fatta-Kassinos D, Meric S, Nikolaou A. Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Anal Bioanal Chem.* 2011;399(1):251-75. [Crossref] [PubMed]
- Rossi A, Barraco A, Donda P. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Ann Gen Hosp Psychiatry.* 2004;3(1):2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- EU (2020). Commission Implementing Decision (EU) 2020/1161 of 4 August 2020 establishing a watch list of substances for union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Union L*, 257/32. 2020. [Link]
- Silva VH, Dos Santos Batista AP, Silva Costa Teixeira AC, Borrelly SI. Degradation and acute toxicity removal of the antidepressant Fluoxetine (Prozac®) in aqueous systems by electron beam irradiation. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016;23(12):11927-36. [Crossref] [PubMed]
- Lajeunesse A, Smyth SA, Barclay K, Sauvé S, Gagnon C. Distribution of antidepressant residues in wastewater and biosolids following different treatment processes by municipal wastewater treatment plants in Canada. *Water Res.* 2012;46(17):5600-12. [Crossref] [PubMed]
- Kostich MS, Batt AL, Lazorchak JM. Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. *Environ Pollut.* 2014;184:354-9. [Crossref] [PubMed]
- González Alonso S, Catalá M, Maroto RR, Gil JL, de Miguel AG, Valcárcel Y. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain). *Environ Int.* 2010;36(2):195-201. [Crossref] [PubMed]
- Oakes KD, Coors A, Escher BI, Fenner K, Garric J, Gust M, et al. Environmental risk assessment for the serotonin re-uptake inhibitor fluoxetine: Case study using the European risk assessment framework. *Integr Environ Assess Manag.* 2010;6 Suppl:524-39. [Crossref] [PubMed]
- Grzesiuk M, Pawelec A. Fluoxetine results in misleading conclusions on fish behavior. *Ecol Evol.* 2021;11(14):9707-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ansai S, Hosokawa H, Maegawa S, Kinoshita M. Chronic fluoxetine treatment induces anxiolytic responses and altered social behaviors in medaka, *Oryzias latipes*. *Behav Brain Res.* 2016;303:126-36. [Crossref] [PubMed]
- Campos B, Rivetti C, Kress T, Barata C, Dirksen H. Depressing antidepressant: fluoxetine affects serotonin neurons causing adverse reproductive responses in daphnia magna. *Environ Sci Technol.* 2016;50(11):6000-7. [Crossref] [PubMed]
- Minguez L, Farcy E, Ballandonne C, Lepailleur A, Serpentine A, Lebel JM, et al. Acute toxicity of 8 antidepressants: what are their modes of action? *Chemosphere.* 2014;108:314-9. [Crossref] [PubMed]
- Flaherty CM, Dodson SI. Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. *Chemosphere.* 2005;61(2):200-7. [Crossref] [PubMed]
- Ding J, Zou H, Liu Q, Zhang S, Mamitiana Razanajatovo R. Bioconcentration of the antidepressant fluoxetine and its effects on the physiological and biochemical status in *Daphnia magna*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2017;142:102-9. [Crossref] [PubMed]
- Meredith-Williams M, Carter LJ, Fussell R, Raffaelli D, Ashauer R, Boxall AB. Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environ Pollut.* 2012;165:250-8. [Crossref] [PubMed]
- Mesquita SR, Guilhermino L, Guimarães L. Biochemical and locomotor responses of *Carcinus maenas* exposed to the serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Chemosphere.* 2011;85(6):967-76. [Crossref] [PubMed]
- Katzman MA, Jacobs L. Venlafaxine in the treatment of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(1):59-67. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ziegler M, Eckstein H, Ottmann S, Reinelt L, Stepinski S, Köhler HR. Biochemical and cellular biomarkers in brown trout (*Salmo trutta f. fario*) in response to the antidepressants citalopram and venlafaxine. *Environ Sci Eur.* 2020;32(1):1-15. [Crossref]
- Fernández-Rubio J, Rodríguez-Gil JL, Postigo C, Mastroianni N, López de Alda M, Barceló D, et al. Psychoactive pharmaceuticals and illicit drugs in coastal waters of North-Western Spain: Environmental exposure and risk assessment. *Chemosphere.* 2019;224:379-89. [Crossref] [PubMed]
- DrugBank [Internet]. [Cited:]. Venlafaxine. Available from: [Link]

23. Lacaze E, Pédelucq J, Fortier M, Brousseau P, Auffret M, Budzinski H, et al. Genotoxic and immunotoxic potential effects of selected psychotropic drugs and antibiotics on blue mussel (*Mytilus edulis*) hemocytes. *Environ Pollut*. 2015;202:177-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Sharbat Shoar N, Fariba KA, Padyh RK. Citalopram. 2021. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [[PubMed](#)]
25. Schultz MM, Furlong ET, Kolpin DW, Werner SL, Schoenfuss HL, Barber LB, et al. Antidepressant pharmaceuticals in two U.S. effluent-impacted streams: occurrence and fate in water and sediment, and selective uptake in fish neural tissue. *Environ Sci Technol*. 2010;44(6):1918-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Silva LJ, Pereira AM, Meisel LM, Lino CM, Pena A. A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment. *Sci Total Environ*. 2014;490:279-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M, Larsson DG. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ Toxicol Chem*. 2009;28(12):2522-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Martin JM, Saaristo M, Bertram MG, Lewis PJ, Coggan TL, Clarke BO, et al. The psychoactive pollutant fluoxetine compromises antipredator behaviour in fish. *Environ Pollut*. 2017;222:592-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Kellner M, Porseryd T, Porsch-Hällström I, Borg B, Roufidou C, Olsén KH. Developmental exposure to the SSRI citalopram causes long-lasting behavioural effects in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Ecotoxicology*. 2018;27(1):12-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
30. Ziegler M, Knoll S, Köhler HR, Tisler S, Huhn C, Zwiener C, et al. Impact of the antidepressant citalopram on the behaviour of two different life stages of brown trout. *PeerJ*. 2020;8:e8765. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Ma LD, Li J, Li JJ, Liu M, Yan DZ, Shi WY, et al. Occurrence and source analysis of selected antidepressants and their metabolites in municipal wastewater and receiving surface water. *Environ Sci Process Impacts*. 2018;20(7):1020-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Ziarrusta H, Mijangos L, Izagirre U, Plassmann MM, Benskin JP, Anakabe E, et al. Bioconcentration and Biotransformation of Amitriptyline in Gilt-Head Bream. *Environ Sci Technol*. 2017;51(4):2464-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Zenker A, Cicero MR, Prestinaci F, Bottoni P, Carere M. Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *J Environ Manage*. 2014;133:378-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Lajeunesse A, Gagnon C, Gagné F, Louis S, Cejka P, Sauvé S. Distribution of antidepressants and their metabolites in brook trout exposed to municipal wastewaters before and after ozone treatment—evidence of biological effects. *Chemosphere*. 2011;83(4):564-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Uhr M, Grauer MT, Yassouridis A, Ebinger M. Blood-brain barrier penetration and pharmacokinetics of amitriptyline and its metabolites in p-glycoprotein (abcb1ab) knock-out mice and controls. *J Psychiatr Res*. 2007;41(1-2):179-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Guo W, Hossain MS, Kubec J, Grabicová K, Randák T, Buřič M, et al. Psychoactive compounds at environmental concentration alter burrowing behavior in the freshwater crayfish. *Sci Total Environ*. 2020;711:135138. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Chen H, Liang X, Gu X, Zeng Q, Mao Z, Martyniuk CJ. Environmentally relevant concentrations of sertraline disrupts behavior and the brain and liver transcriptome of juvenile yellow catfish (*Tachysurus fulvidraco*): Implications for the feeding and growth axis. *J Hazard Mater*. 2021;409:124974. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Mole RA, Brooks BW. Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. *Environ Pollut*. 2019;250:1019-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Styrrishave B, Halling-Sørensen B, Ingerslev F. Environmental risk assessment of three selective serotonin reuptake inhibitors in the aquatic environment: a case study including a cocktail scenario. *Environ Toxicol Chem*. 2011;30(1):254-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Valenti TW, Gould GG, Berninger JP, Connors KA, Keele NB, Prosser KN, et al. Human therapeutic plasma levels of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) sertraline decrease serotonin reuptake transporter binding and shelter-seeking behavior in adult male fathead minnows. *Environ Sci Technol*. 2012;46(4):2427-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Bossus MC, Guler YZ, Short SJ, Morrison ER, Ford AT. Behavioural and transcriptional changes in the amphipod *Echinogammarus marinus* exposed to two antidepressants, fluoxetine and sertraline. *Aquat Toxicol*. 2014;151:46-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Dorelle LS, Da Cu-a RH, Sganga DE, Rey Vázquez G, López Greco L, Lo Nostro FL. Fluoxetine exposure disrupts food intake and energy storage in the cichlid fish *Cichlasoma dimerus* (Teleostei, Cichliformes). *Chemosphere*. 2020;238:124609. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg*. 2017;124(1):44-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Bigal LM, Bibeau K, Dunbar S. Tramadol prescription over a 4-year period in the USA. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(10):76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Grabicová K, Grabic R, Fedorova G, Vojs Staňová A, Bláha M, Randák T, et al. Water reuse and aquaculture: Pharmaceutical bioaccumulation by fish during tertiary treatment in a wastewater stabilization pond. *Environ Pollut*. 2020;267:115593. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Bláha M, Grabicova K, Shalutina O, Kubec J, Randák T, Zlabek V, et al. Foraging behaviour of top predators mediated by pollution of psychoactive pharmaceuticals and effects on ecosystem stability. *Sci Total Environ*. 2019;662:655-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Douda K, Zhao S, Vodáková B, Horký P, Grabicová K, Božková K, et al. Host-parasite interaction as a toxicity test endpoint using asymmetrical exposures. *Aquat Toxicol*. 2019;211:173-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Sehonova P, Plhalova L, Blahova J, Doubkova V, Prokes M, Tichy F, et al. Toxicity of naproxen sodium and its mixture with tramadol hydrochloride on fish early life stages. *Chemosphere*. 2017;188:414-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Santos MES, Horký P, Grabicová K, Hubená P, Slavík O, Grabic R, et al. Traces of tramadol in water impact behaviour in a native European fish. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;212:111999. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Wawryniuk M, Pietrzak A, Nałęcz-Jawecki G. Evaluation of direct and indirect photodegradation of mianserin with high-performance liquid chromatography and short-term bioassays. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2015;115:144-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Nałęcz-Jawecki G, Wawryniuk M, Giebułtowicz J, Olkowski A, Drobnińska A. Influence of Selected Antidepressants on the Ciliated Protozoan *Spirostomum ambiguum*: Toxicity, Bioaccumulation, and Biotransformation Products. *Molecules*. 2020;25(7):1476. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]