

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ

HALİÇ’TE SU, BİOTA VE SEDİMENTTE
FARMASÖTİK VE HORMON DAĞILIMLARININ
İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Araş. Gör. Nagihan KORKMAZ
Kimyasal Oşinografi Ana Bilim Dalı

Danışman
Prof. Dr. Nuray ÇAĞLAR

EYLÜL, 2020



Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FDK-2018-31466”.

ETİK BEYAN

İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu kurallarına uygun olarak hazırladığım “HALİÇ’TE SU, BİOTA VE SEDİMENTTE FARMASÖTİK VE HORMON DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ” başlıklı DOKTORA tez çalışmasında bilimsel etik ve akademik kurallara riayet ettiğimi;

- Çalışma konusunun özgün olduğunu,
- Tez içinde sunmuş olduğum tüm veri ve belgeleri etik ve ahlak kuralları çerçevesinde elde ettiğimi,
- Çalışmamın bulgularında tahrifat yapmadığımı ve yanıltıcı davranmadığımı,
- Tez kapsamında yararlandığım tüm eserlere ve doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya atıfta bulunduğumu,
- Yararlandığım tüm eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu,
- Kullandığım tüm eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu,
- Patent ve telif haklarını ihlal etmediğimi

bildirir, aksinin vuku bulması durumunda yasal sonuç/sonuçları ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabul ettiğimi beyan ederim.

04.09.2020



Nagihan KORKMAZ

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında Haliç'teki suda, biotada ve sedimentte farmasötik ve hormon dağılımları araştırılmıştır.

Tez çalışmamı planlayan ve yürütülmesi sürecinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve her konuda destek olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nuray ÇAĞLAR'a desteklerinden ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmalarım ve tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen tez izleme komitesi üyesi hocam Sayın Prof. Dr. Filiz KÜÇÜKSEZGİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmalarım sırasında, laboratuvar çalışmaları ve tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen tez izleme komitesi üyesi hocam Sayın Doç. Dr. Abdullah AKSU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında sonuçlarımın istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğretim Üyesi Hande ÇAVUŞ ASLAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Arazi çalışması sırasında yardımlarını esirgemeyen mesai arkadaşlarım Doç. Dr. Ömer Suat TAŞKIN ve Dr. Öğr. Üyesi Esra Billur BALCIOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Tuba ÜNSAL ve Araş. Gör. Mehmet Emre ÇETİNTAŞOĞLU'na ve değerli arkadaşım Ertuğrul ARSLAN'a teşekkür ederim.

Arazi çalışması sırasında bizlere sağlamış oldukları imkânlardan dolayı T.C. İstanbul Büyükşehir Belediye Başkanlığı Çevre Koruma ve Kontrol Daire Başkanlığı, Deniz Hizmetleri Müdürlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve dostluğunu esirgemeyen sevgili arkadaşım Nurtaç KAPUDAN' a sonsuz teşekkürler.

Tüm mutluluk ve sıkıntımı paylaştığım, desteğini her zaman arkamda hissettiğim sevgili eşim Alp Koray KORKMAZ'a ve bugünlere gelmemi sağlayan ve her konuda desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme ve sevgili oğluma teşekkür ederim.

Çalışmalarımı destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliği'ne teşekkür ederim (Proje numarası: 31466).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
SİMGE LİSTESİ	ix
KISALTMA LİSTESİ	x
EK LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	1
1.2. Farmasötiklerin Tanımı ve Sınıflandırılması	3
1.2.1. Ağrı kesiciler (Analjezik) ve antienflamatuvar	3
1.2.2. Antibiyotikler	4
1.2.3. Antiepileptikler	4
1.2.4. Kalp damar ilaçları (β- blokerler)	4
1.2.5. Lipid düzenleyiciler (Hipolipidemik ilaçlar)	5
1.2.6. Kemoterapi ilaçları	5
1.2.7. Hormonlar ve steroidler	5
1.2.8. Diğer ilaçlar (Psikiyatri, şeker vb.)	6
1.3. Çalışmada İncelenen Farmasötik ve Hormonların Özellikleri	6
1.3.1. Diklofenak	6
1.3.2. Ketoprofen	7
1.3.3. İbuprofen	8
1.3.4. Fenoprofen	9
1.3.5. Naproksen	10
1.3.6.	11
1.3.7. Gemfibrozil	11
1.3.8. Klobrik Asit	12
1.3.9. Estron	13
1.3.10. 17β-estradiol	14
1.3.11. 17α-etinilestradiol	15
1.4. Farmasötik Maddelerin Tüketim Oranları	16
1.5. Çevrede Yaygın Olarak Bulunan Farmasötikler	19
1.6. Farmasötik Maddelerin Çevreye Dağılım Yolları	20
1.7. Farmasötiklerin Analiz Yöntemleri	20
1.8. Literatür Özeti	23
2. MATERYAL VE METOT	30
2.1. Çalışma Alanı	30
2.2. Örneklem	35
2.3. Farmasötik ve Hormon Analizleri	41
2.3.1. Farmasötik ve hormon analizlerinde kullanılan kimyasallar	41
2.3.2. Farmasötik ve hormon analizleri ön işlemleri	42
2.3.2.1. Su numunelerinin ön işlemleri	42
2.3.2.2. Biota numunelerinin ön işlemleri	43

2.3.2.3. Sediment numunelerinin ön işlemleri	44
2.3.3. Farmasötik ve hormonların HPLC-DAD analizleri	44
2.3.3.1. Farmasötik ve hormon analizleri için kalibrasyon eğrilerinin oluşturulması ...	44
2.3.3.2. Farmasötik ve hormon analizleri için HPLC-DAD analizleri	47
2.4. İstatiksel Analizler	50
3. BULGULAR.....	51
3.1. Fiziko-kimyasal Parametreler	51
3.2. Yüzey Sedimentlerinde Toplam İnorganik ve Organik Karbon Dağılımları.....	66
3.3. Suda Farmasötik ve Hormon İçerikleri	67
3.3.1. Diklofenak	67
3.3.2. Fenoprofen.....	67
3.3.3. Ketoprofen	68
3.3.4. Naproksen.....	70
3.3.5. İbuprofen	70
3.3.6. Karbamazepin.....	71
3.3.7. Klobrik Asit.....	71
3.3.8. Gemfibrozil.....	73
3.3.9. Estron.....	73
3.3.10. 17 β -estradiol	74
3.3.11. 17 α -etinilestradiol.....	74
3.4. Suda Farmasötik ve Hormon Gruplarının Mevsimsel Dağılımı	75
3.4.1. Ağrı Kesiciler (Antienflamatuvar)	75
3.4.2. Antiepileptikler.....	77
3.4.3. Lipit Düzenleyiciler.....	79
3.4.4. Hormonlar.....	80
3.5. Suda Farmasötik ve Hormon Gruplarının Bölgesel Dağılımı.....	82
3.6. Yüzey Sedimentinde Farmasötik ve Hormonların Dağılımları	88
3.7. Biotada Farmasötik ve Hormonların Dağılımları	91
3.7.1. Balık türlerinde farmasötik ve hormon içerikleri	91
3.7.2. Makro algde farmasötik ve hormon içerikleri	92
3.7.3. Midyede farmasötik ve hormon içerikleri	93
4. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	97
4.1. Suda Farmasötik ve Hormon Dağılımları	97
4.2. Yüzey Sedimentinde Farmasötik ve Hormon Dağılımları.....	113
4.3. Biotada Farmasötik ve Hormon Dağılımları.....	119
4.4. Sonuç ve Öneriler.....	130
KAYNAKLAR	133
EKLER.....	153
ÖZGEÇMİŞ	165
FORMLAR	
Tez Çalışması Benzerlik Raporu Uygunluk Yazısı ve Eki	

ÖZET

HALIÇ'TE SU, BİOTA VE SEDİMENTTE FARMASÖTİK VE HORMON DAĞILIMLARININ İNCELENMESİ

Nagihan KORKMAZ

Bu çalışma kapsamında Haliç'ten toplanan su, sediment ve biota (makro alg, midye ve balık türleri) örneklerinde farklı tedavi gruplarında yaygın olarak kullanılan farmasötik bileşiklerden diklofenak, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, karbamazepin, gemfibrozil ve klofibril asit, 17 α -etinilestradiol, 17 β -estradiol, estron varlıkları ve dağılımları incelenmiştir.

Haliç'te belirlenen dokuz istasyondan yüzey ve dip olmak üzere iki derinlikten bir yıl süreyle mevsimsel olarak su örneği alınmıştır. Ayrıca yılda bir kez dört istasyondan yüzey sediment örneği toplanmıştır. Su numunelerine sırasıyla sıvı-sıvı ekstraksiyon ve katı faz ekstraksiyon (SPE) yöntemi uygulanmıştır. Sediment ve biota örnekleri ise ultrasonik ekstraksiyon yöntemi ile ekstrakte edilip, SPE yöntemi ile clean-up işleminden geçirilmiştir. Ardından tüm örnekler HPLC-DAD cihazında analiz edilmiştir.

Haliç genelinde farmasötik ve hormon seviyeleri dip sularda yüzey sularına göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kış mevsimindeki dağılımları diğer mevsimlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Suda en çok gemfibrozil bileşiği (<0,016-7,41 μ g/L) izlenmiştir. Haliç suyunda yüksek seviyelerde saptanan diğer farmasötikler ise fenoprofen (<0,017-1,28 μ g/L), ibuprofen (<0,015-3,00 μ g/L) ve 17 α -etinilestradiol (<0,011-1,65 μ g/L)'dür. Haliç yüzey sedimentlerinde 17 α -etinilestradiol (319 ng/g), ibuprofen (215 ng/g), fenoprofen (242 ng/g), gemfibrozil (124 ng/g), karbamazepin (118 ng/g) saptanmıştır. Biotada gemfibrozil (56,0-9136 ng/g) örneklerin çoğunda ölçülmüştür. Diğer biota türlerine göre, farmasötik ve hormonların birikimi en çok midyede bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Farmasötik, hormon, Haliç, su, sediment, biota, HPLC

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PHARMACEUTICAL AND HORMONE DISTRIBUTIONS IN WATER, BIOTA AND SURFACE SEDIMENTS FROM THE GOLDEN HORN ESTUARY (MARMARA SEA, TURKEY)

Nagihan KORKMAZ

In this study, it was investigated that the presence and distribution of diclofenac, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, carbamazepine, gemfibrozil, clofibric acid, 17 α -ethinylestradiol, 17 β -estradiol and estrone in water, sediment and biota (macro algae, mussels, fish species) samples collected from the Golden Horn Estuary.

Water samples were taken seasonally from two different depths as bottom and top surface from each stations in the Golden Horn. Also, surface sediment samples were collected from four stations once a year. Liquid-liquid and solid phase extraction (SPE) methods were applied for the water samples. Sediment and biota samples were extracted with ultrasonic extraction and cleaned-up with SPE methods. Finally, all samples were analyzed by HPLC with DAD detector.

It was determined that the compounds were found to be higher in bottom water than surface water. Also, it was found that concentrations measured in winter period was higher than the other sampling periods. The most dominant compound was found as gemfibrozil (<0.016-7.41 $\mu\text{g/L}$) in water samples. Other pharmaceuticals found at high levels in water samples were fenoprofen (<0.017-1.28 $\mu\text{g/L}$), ibuprofen (<0.015-3.00 $\mu\text{g/L}$) and 17 α -ethinylestradiol (<0.011-1.65 $\mu\text{g/L}$). Furthermore, 17 α -ethinylestradiol (319 ng/g), ibuprofen (215 ng/g), fenoprofen (242 ng/g), gemfibrozil (124 ng/g), carbamazepine (118 ng/g) were determined in the surface sediments. Gemfibrozil (56.0-9136 ng/g) were detected in the most of the biota samples. Compared with other biota species, the accumulation of pharmaceutical compounds were higher in mussels.

Keywords: Pharmaceuticals, hormones, Golden Horn estuary, water, sediment, biota, HPLC

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Diklofenak ile ilgili genel bilgiler	7
Tablo 2. Ketoprofen ile ilgili genel bilgiler	8
Tablo 3. İbuprofen ile ilgili genel bilgiler.....	9
Tablo 4. Fenoprofen ile ilgili genel bilgiler	10
Tablo 5. Naproksen ile ilgili genel bilgiler	10
Tablo 6. Karbamazepin ile ilgili genel bilgiler	11
Tablo 7. Gemfibrozil ile ilgili genel bilgiler	12
Tablo 8. Klofibril asit ile ilgili genel bilgiler	13
Tablo 9. Estron ile ilgili genel bilgiler	14
Tablo 10. 17 β -estradiol ile ilgili genel bilgiler	15
Tablo 11. 17 α -etinilestradiol ile ilgili genel bilgiler	16
Tablo 12. Örnekleme noktaları, koordinatları ve derinlikleri	34
Tablo 13. Farmasötik ve hormon analizlerinde kullanılan kimyasalların listesi	41
Tablo 14. HPLC-DAD gradient programı.	47
Tablo 15. Farmasötik ve hormonların HPLC-DAD cihazındaki dalga boyları.	48
Tablo 16. Farmasötik ve hormonların su, biota ve sediment için MLD ve MQL değerleri.....	49
Tablo 17. Farmasötik ve hormonların su, biota ve sediment için yüzde geri kazanım değerleri.....	50
Tablo 18. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Nisan 2019)	51
Tablo 19. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Nisan 2019)	54
Tablo 20. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Haziran 2019).....	55
Tablo 21. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Haziran 2019)	56
Tablo 22. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ekim 2019).....	57
Tablo 23. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ekim 2019)	58
Tablo 24. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ocak 2020).....	59
Tablo 25. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ocak 2020)	60
Tablo 26. Dünya genelinde suda tespit edilen bazı antienflamatuvar farmasötik maddelerin konsantrasyonları	102
Tablo 27. Dünya genelinde suda tespit edilen antiepileptik grubu farmasötik maddenin konsantrasyonları	105
Tablo 28. Dünya genelinde suda tespit edilen bazı lipit düzenleyici farmasötik maddelerinin konsantrasyonları	108
Tablo 29. Dünya genelinde suda tespit edilen bazı steroid hormon farmasötik maddelerinin konsantrasyonları	110
Tablo 30. Dünya genelinde (koy, körfez ve haliç) yüzey sedimentlerinde tespit edilen farmasötik ve hormonların konsantrasyonları.....	117
Tablo 31. Dünya genelinde biotada (balık kas dokuları, midye ve alg) tespit edilen farmasötik ve hormonların konsantrasyonları.....	124

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Farmasötiklerin, farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılması	3
Şekil 2. Diklofenak'ın kimyasal yapısı	7
Şekil 3. Ketoprofen'in kimyasal yapısı	8
Şekil 4. İbuprofen'in kimyasal yapısı	9
Şekil 5. Fenoprofen'in kimyasal yapısı.	9
Şekil 6. Naproksen'in kimyasal yapısı.	10
Şekil 7. Karbamazepin'in kimyasal yapısı.	11
Şekil 8. Gemfibrozil'in kimyasal formülü.	12
Şekil 9. Klobrik asit'in kimyasal yapısı	13
Şekil 10. Estron'un kimyasal yapısı	14
Şekil 11. 17β-estradiol'ün kimyasal yapısı.	15
Şekil 12. 17α-etinilestradiol'ün kimyasal yapısı.	16
Şekil 13. Dünya İlaç Pazarı.....	17
Şekil 14. Türkiye İlaç Pazarı.....	17
Şekil 15. Tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketimi.....	18
Şekil 16. Tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi.....	18
Şekil 17. Çevrede yaygın olarak bulunan farmasötikler.....	19
Şekil 18. Farmasötik bileşiklerin analiz basamakları ve analiz için kullanılan yöntemler.....	21
Şekil 19. Haliç uydu görüntüsü.....	30
Şekil 20. Çalışma alanı ve örnekleme istasyonları	35
Şekil 21. Çalışma alanının görüntüsü	36
Şekil 22. Haliç orta bölge	36
Şekil 23. Haliç dış bölge	37
Şekil 24. Haliç tersane bölgesi Kasımpaşa istasyonu	37
Şekil 25. Haliç iç bölge.....	38
Şekil 26. Kış örnekleme su numunesi alımı.....	38
Şekil 27. Haliç'in Eyüp- Söğüt bölgesinden alınan makro alg (<i>Ulva lactuca</i>).....	39
Şekil 28. Farmasötik ve hormonların kalibrasyon eğrileri	45
Şekil 29. Yüzey sedimentlerinde toplam inorganik karbon yüzdeleri (CaCO ₃ eşdeğeri)	66
Şekil 30. Yüzey sedimentlerinde toplam organik karbon yüzdeleri	66
Şekil 31. Haliç yüzey ve dip suyunda diklofenak konsantrasyonlarının mevsimsel konsantrasyonları.....	67
Şekil 32. Haliç yüzey ve dip suyunda fenoprofen'in mevsimsel konsantrasyonları.....	68
Şekil 33. Haliç yüzey ve dip suyunda ketoprofen'in mevsimsel konsantrasyonları.....	69
Şekil 34. Haliç yüzey ve dip suyunda naproksen'in mevsimsel konsantrasyonları.....	69
Şekil 35. Haliç yüzey ve dip suyunda ibuprofen'in mevsimsel konsantrasyonları.....	70
Şekil 36. Haliç yüzey ve dip suyunda karbamazepin'in mevsimsel konsantrasyonları.....	71
Şekil 37. Haliç yüzey ve dip suyunda klobrik asit'in mevsimsel konsantrasyonları.....	72
Şekil 38. Haliç yüzey ve dip suyunda gemfibrozil'in mevsimsel konsantrasyonları	72
Şekil 39. Haliç yüzey ve dip suyunda estron'un mevsimsel konsantrasyonları	73
Şekil 40. Haliç yüzey ve dip suyunda 17β-estradiol'ün mevsimsel konsantrasyonları	74

Şekil 41. Haliç yüzey ve dip suyunda 17 α -etinilestradiol'ün mevsimsel konsantasyonları	75
Şekil 42. Haliç yüzey suyunda antienflamatuvar grupların mevsimsel dağılımları	76
Şekil 43. Haliç dip suyunda antienflamatuvar grupların mevsimsel dağılımları	77
Şekil 44. Haliç yüzey suyunda antiepileptik grubun mevsimsel dağılımları	78
Şekil 45. Haliç dip suyunda antiepileptik grubun mevsimsel dağılımları	78
Şekil 46. Haliç yüzey suyunda lipit düzenleyici grupların mevsimsel dağılımları	79
Şekil 47. Haliç dip suyunda lipit düzenleyici grupların mevsimsel dağılımları	80
Şekil 48. Haliç yüzey suyunda hormon grupların mevsimsel dağılımları	81
Şekil 49. Haliç dip suyunda hormon grupların mevsimsel dağılımları	81
Şekil 50. Haliç yüzey suyu ilkbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	82
Şekil 51. Haliç dip suyu ilkbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	83
Şekil 52. Haliç yüzey suyu yaz mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	84
Şekil 53. Haliç dip suyu yaz mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	85
Şekil 54. Haliç yüzey suyu sonbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	85
Şekil 55. Haliç dip suyu sonbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	86
Şekil 56. Haliç yüzey suyu kış mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	87
Şekil 57. Haliç dip suyu kış mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	88
Şekil 58. Haliç sedimentinde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları	89
Şekil 59. Galata Köprüsü'nden alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	89
Şekil 60. Unkapanı'ndan alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	90
Şekil 61. Camialtı'ndan alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	90
Şekil 62. Haliç Köprüsü'nden alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	91
Şekil 63. Haliç'te bulunan balık türlerinde farmasötik ve hormon konsantrasyonları	92
Şekil 64. Haliç makro alginde farmasötik ve hormon konsantrasyonları	92
Şekil 65. Makro algde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	93
Şekil 66. Haliç midyelerinde farmasötik ve hormon konsantrasyonları	94
Şekil 67. Galata Köprüsü'nden toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	94
Şekil 68. Unkapanı'ndan toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	95
Şekil 69. Kasımpaşa'dan toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları	95

SİMGE LİSTESİ

pK _a	: Asitlik Sabiti
α	: Alfa
β	: Beta
‰	: Binde
dk	: Dakika
g	: Gram
g/mol	: Gram/mol
km	: Kilometre
km ²	: Kilometre kare
L	: Litre
λ_{abs}	: Maksimum absorbansın gerçekleştiği dalga boyu
m	: Metre
m ³	: Metreküp
m ³ /s	: Metreküp/saniye
µg/L	: Mikrogram/litre
µm	: Mikrometre
mg	: Miligram
mg/kg	: Miligram/kilogram
mg/L	: Miligram/litre
mL	: Mililitre
mL/dk	: Mililitre/dakika
mm	: Milimetre
Mm	: Milimolar
ng/g	: Nanogram/gram
ng/L	: Nanogram/litre
ng/ mL	: Nanogram/mililitre
nm	: Nanometre
logK _{ow}	: n-Octanol/Water Partition Coefficient (Oktanöl-su bölme katsayısı)
ppm	: Parts per million (milyonda bir)
ppt	: Parts per trillion (Trilyonda bir)
°C	: Santigrat derece
v/v	: Volume/völüm (hacim/hacim)
t _{1/2}	: Yarılanma ömrü
%	: Yüzde

KISALTMA LİSTESİ

AKM	: Askıda Katı Madde
AB	: Avrupa Birliği
Corg	: Organik Karbon
ÇO	: Çözülmüş Oksijen
EDCs	: Endocrine Disrupting Compounds (Endokrin Bozucu Bileşikler)
FL	: Floresans
GC-MS	: Gas Chromatography-Mass Spectroscopy (Gaz Kromatografi-Kütle Spektroskopisi)
HPLC-DAD	: High Performance Liquid Chromatography- Diode Array Detector (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi- DAD dedektör)
İEİS	: İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası
İSKİ	: İstanbul Su ve Kanalizasyon İdaresi
LLE	: Liquid-Liquid Extraction (Sıvı-sıvı Ekstraksiyon)
LC-MS	: Liquid Chromatography-Mass Spectroscopy (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi)
LC-MS/MS	: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry / Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometresi/Kütle Spektrometresi)
LOD	: Limit of Detection (Dedeksiyon Limiti)
LOQ	: Limit of Quantitation (Ölçme Sınırı)
MAK-ÇKS	: En Yüksek İzin Verilebilir- Çevre Kalite Standartları
MDL	: Method Detection Limits (Method Algılama Limitleri)
MQL	: Method Quantification Limits (Method Kantitatif Ölçme Sınırları)
MAME	: Microwave-Assisted Micellar Extraction (Mikrodalga Destekli Misel Ekstraksiyonu)
NIH	: National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
NSAID	: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (Non Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar)
NTU	: Nephelometric Turbidity Units (Nefelometrik Bulanıklık Birimleri)
PLE	: Pressurized Liquid Extraction (Basınçlı Sıvı Ekstraksiyon)
SPE	: Solid Phase Extraction (Katı Faz Ekstraksiyonu)
UAE	: Ultrasonic Assisted Extraction (Ultrasonik Yardımlı Ekstraksiyon)
UV	: Ultraviyole
YO-ÇKS	: Yıllık Ortalama- Çevre Kalite Standartları

EK LİSTESİ

Sayfa

EK 1. Farmasötik ve hormonların ilkbahar mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$).....	153
EK 2. Farmasötik ve hormonların yaz mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$).....	154
EK 3. Farmasötik ve hormonların sonbahar mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$).....	155
EK 4. Farmasötik ve hormonların kış mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları ($\mu\text{g/L}$).....	156
EK 5. Farmasötik ve hormonların Haliç yüzey sedimentindeki konsantrasyonları (ng/g).....	157
EK 6. Farmasötik ve hormonların biotadaki konsantrasyonları (ng/g)	157
EK 7a. Farmasötik ve hormonlara ait HPLC kromotogramı	158
EK 7b. Farmasötik ve hormonlara ait HPLC kromotogramı.....	159
EK 8. 2019-2020 yılları arası kış mevsimi Valide Sultan Köprüsü istasyonu yüzey suyuna ait HPLC kromotogramı.....	160
EK 9. 2019-2020 yılları arası sonbahar mevsimi Kasımpaşa istasyonu dip suyuna ait HPLC kromotogramı.....	161
EK 10. 2019-2020 yılları arası yaz mevsimi Unkapanı istasyonu yüzey suyuna ait HPLC kromotogramı.....	162
EK 11. 2019-2020 yılları arası ilkbahar mevsimi Camialtı istasyonu dip suyuna ait HPLC kromotogramı.....	163
EK 12. Unkapanı'ndan toplanan midyelere ait HPLC kromotogramı.....	164

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Endokrin bozucu bileşikler (EDCs), çevrede yaygın olarak bulunmaları ve hormonal sistemlere müdahale etme yetenekleri nedeniyle son on yılda bilimsel araştırmacılar arasında büyük ilgi görmektedir (Omar ve diğerleri, 2016). Endokrin bozucu bileşikler; androjen, östrojen ve tiroid hormonu gibi vücutta doğal olarak oluşan hormonları taklit edebilir veya kısmen taklit edebilirler, bazıları ise antagonist olarak davranırlar. Endojen hormonların reseptörünü bağlayan hücreler içinde hareket ederler ki bu da hormon reseptöründeki sinyalin bir arızasına yol açarak vücutta bir bozukluğa neden olabilmektedir (Barrios-Estrada ve diğerleri, 2018).

EDCs; doğal östrojenler, doğal androjenler ve fitoestrogen gibi doğal olarak üretilen bileşiklerin yanı sıra, sentetik hormonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, poliklorlu bileşikler (poliklorlu bifeniller, dioksinler ve furanlar), alkilfenolik bileşikler, farmasötikler ve pestisitleri içeren çok çeşitli endüstriyel kimyasallar ve ev ürünlerinde bulunmaktadır (Omar ve diğerleri, 2016).

EDCs'ler, tehlikeli özelliklere sahip olan ve organizmaları biyolojik olarak bozabilen, biyolojik olarak ayırabilen, kalıcı ve çok toksik olan yeni kirleticilerdir; hayvanlar, bitkiler ve insanlarda biyolojik süreci engelleyebilirler. Konsantrasyon büyüklüğüne bakılmaksızın EDCs'lerin uzun süreli kullanımı hayvanlarda birikip, kısmen hayvan atıkları yoluyla çevreye salınabilmektedir. Bu nedenle, bu maddeler gıda zinciri yolu ile potansiyel olarak insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Hormon kalıntıları, organizmaların biyolojik aktiviteleri üzerinde bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Steroid hormonları (östrojenler, progesteronlar, androjenler ve kortikosteroidler), ortamda bulunan en güçlü aktif EDCs'ler olarak sınıflandırılmıştır (Ismail ve diğerleri, 2017).

Farmasötikler, endokrin bozucu bileşiklere dâhil olan ve hastalıkları önlemek, teşhis veya tedavi etmek, düzeltmek için insanlar tarafından kullanılan aktif maddelerdir. Çoğu farmasötik oral olarak vücuda alındıktan sonra bazıları metabolize olurken, bazıları

değişmeden kalır (Beausse, 2004). Farmasötiklerin vücuttan atılması neticesinde bu kimyasal maddeler veya onların metabolit ürünleri idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyon sistemine ulaşmaktadır (Winker ve diğerleri, 2008). Ayrıca farmasötiklerin bir kısmı insan tarafından tüketilmeden doğrudan kanalizasyon sistemine boşaltılmaktadır. Farmasötiklerin kalıcılıkları ve suda çözünme özelliklerine göre ve bazıları da arıtma tesislerinde tamamen giderilemediği için, evsel, endüstriyel ve hastane atık sularıyla çevresel ortamlara ulaşmaktadır. Son zamanlarda çevresel ortamlardaki farmasötik kalıntıları ve onların etkileri ile ilgili endişeler giderek artmıştır. Bu endişelerin artmasının asıl nedeni, kullanımlarının sürekli olması ve dünya çapında günden güne artması ile beraber birden çok farmasötik maddenin alıcı ortamlarda birlikte bulunmaları halinde nasıl etkileşeceklerinin ve bu maddelere uzun süre, düşük dozlarda maruz kalındığında ne çeşit etkiler göstereceğinin bilinmemesidir. Bu yüzden çevresel ortamlardaki farmasötik kalıntıları canlılarda birikim yapabilmekte ve sucul çevreye zarar verebilmektedirler (Halling-Sorensen ve diğerleri, 1998; Vergili ve diğerleri, 2005; Ginebreda ve diğerleri, 2009).

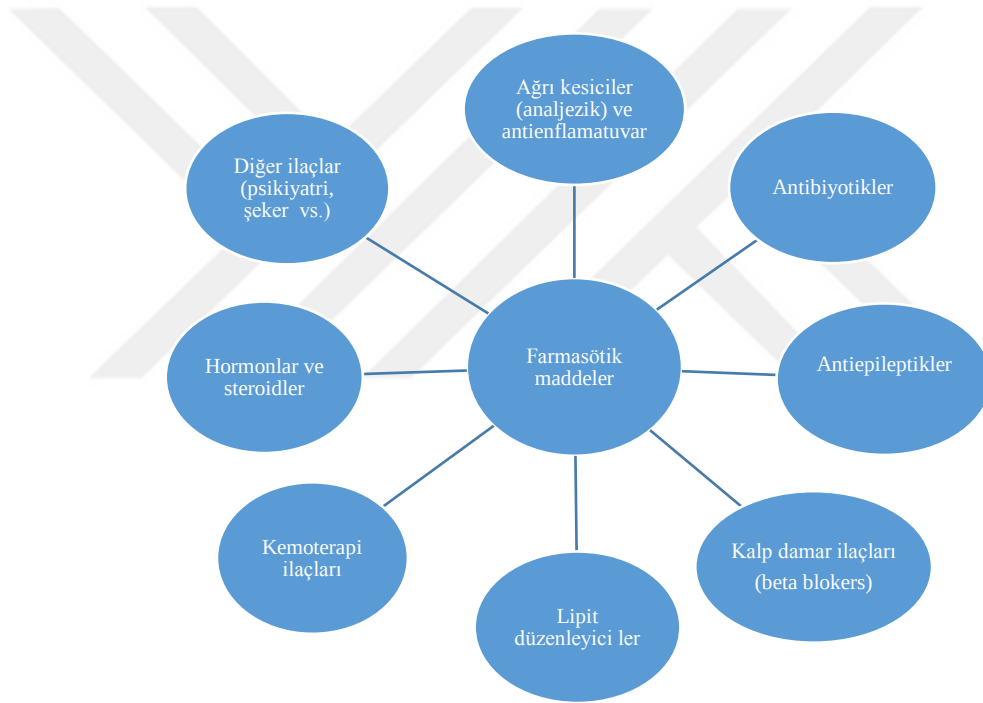
30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği’ne göre, diklofenak, klofibrik asit, 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol için nehirler, göller, kıyı ve geçiş sularındaki yıllık ortalama çevresel kalite standartları (YO-ÇKS) ve en yüksek izin verilebilir çevresel kalite standartları (MAK-ÇKS) belirlenmiştir (Yerüstü su kalitesi yönetmeliği, 2012). 2013/39/EU Sayılı Direktifi, 2000/60/EC Su Çerçeve Direktifi ve 2008/105/EC Çevresel Kalite Standartları Direktifi ile belirlenen ilkelere bağlı kalarak, öncelikli kirleticiler listesi ve bazı kirleticiler için çevresel kalite standartlarının güncellenmesi için yürürlüğe girmiştir. Bu direktife göre, diklofenak, 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol parametreleri ilk izleme listesinde olmalıdır. Bu nedenlerden dolayı, farmasötiklerin sucul ortamdaki miktarı, dağılımı, yayılımı ve canlılar üzerine etkisini araştırmak bir gereklilik haline gelmektedir (2013/39/EU Sayılı Direktif, 2013).

Türkiye’de doğal sular, hastane atık suları, evsel atık sularda endokrin bozucular (hormonlar bu gruba dâhildir) ve farmasötiklerin varlığı ve giderilmesi ile ilgili çalışmaların sayısı çok azdır. Özellikle de denizlerde (koy, körfez, haliç vb.) yapılmış olan bir çalışma bulunmamaktadır. Haliç özellikle 1994 yılından itibaren ayrıntılı ve düzenli bir şekilde iyileştirme çalışmaları yapılmasına rağmen kontrolsüz karasal (antropojenik) girdilerin halen engellenemediği bir ortam özelliğini de taşımaktadır. Bu nedenle Haliç su, sediment ve

biotasında farmasötik ve hormonların yüksek miktarlarda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, farmasötik ve hormonlar için gelecekteki çevresel ve insan sağlığı risk değerlendirme çalışmalarında temel ve önemli bir kaynak olacaktır.

1.2. Farmasötiklerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Farmasötikler hastalıkları önlemek, teşhis veya tedavi etmek, düzeltmek için kullanılan aktif maddelerdir. Bunların tıp, veterinerlik ve tarım olmak üzere geniş kullanım alanları bulunmaktadır. Farmasötikler, kimyasal yapıları, farmakolojik özellikleri, etki ettiği bölge ve hedef sisteme göre dört grupta sınıflandırılmaktadır (Savcı, 2010). Şekil 1’de farmasötiklerin farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılması görülmektedir.



Şekil 1. Farmasötiklerin, farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılması (Savcı (2010)’dan alınmıştır).

1.2.1. Ağrı kesiciler (Analjezik) ve antienflamatuvar

Ağrı kesiciler (analjezikler), ağrıyı hafifletmek için kullanılan ilaçlardır. Analjezik ilaçların narkotik analjezikler (kodein, morfin), steroid olmayan antiemflamatuvar ilaçlar (NSAID’ler) ve asetaminofen (parasetamol) gibi birçok çeşidi bulunmaktadır. NSAID’ler ağrıyı hafifletmek ve aynı zamanda inflamasyonun steroidlere benzer şekilde, ancak yan etkileri olmadan bastırmak için kullanılır. NSAID’ler, değişken hidrofobikliğe sahip asidik

bileşiklerdir. Analjezikler olarak NSAID'ler düşük yoğunluklu veya orta yoğunluklu ağrıya karşı etkilidir (Monteiro ve Boxall, 2012).

En göze çarpan NSAID'ler aspirin ve naproksen hemen hemen tüm ülkelerin çoğunda kullanılmaktadır. İbuprofen, diklofenak ve naproksen gibi steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) olarak adlandırılan siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, antienflamatuvar ve analjezik özelliklere sahiptirler (Kasturi ve diğerleri, 2019).

Farmasötik gruplar arasında, steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar dünya çapında yaygın olarak kullanılmakta ve ng/L ile düşük µg/L arasında değişen konsantrasyonlarda farklı çevresel ortamlarda tespit edilmektedir (Halling-Sørensen ve diğerleri, 1998; Khetan ve Collins, 2007).

1.2.2. Antibiyotikler

Antibiyotik, bakteriler veya diğer tek hücreli mikroorganizmalar üzerinde seçici bir toksik etkiye sahip olan doğal veya sentetik herhangi bir ilacı belirtmek için kullanılan terimdir. Antibiyotikler, aktif oldukları organizmanın tipine göre sınıflandırılır. Çoğu bakteriyel enfeksiyonları (antibakteriyel ilaçlar) tedavi etmek için kullanılır ve penisilin, tetrasiklin, makrolid, kinolon ve sülfonamid sınıflarındaki maddeleri içermektedir. Diğer antibakteriyel ilaç sınıfları aminoglikozitler ve sefalosporinlerdir. Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan diğer antibiyotik ilaç kategorileri antiviral (örneğin, Asiklovir), antiprotozoal (örneğin, Pirimetamin), antinematodal (örneğin, Levamisol) ve antifungal (örneğin, Mikonazol) ilaçlardır (Monteiro ve Boxall, 2012).

1.2.3. Antiepileptikler

Epilepsi, beyin nöronlarının geçici anormal aktivitesi olarak tanımlanan nöbetlerin periyodik ve öngörülemez oluşumu ile karakterize edilen bir beyin fonksiyon bozukluğu için kullanılan terimdir. Antiepileptikler ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bileşikler, nöbet oluşmasını engellemeyi sağlamaktadır. Karbamazepin, kısmi nöbetlerin tedavisinde kullanılan birincil ilaçtır (Monteiro ve Boxall, 2012).

1.2.4. Kalp damar ilaçları (β- blokerler)

β- blokerler, kan damarları üzerinde etkili olan ve kalp kasılmalarının hızını ve kuvvetini azaltan ilaçlardır. Bu maddeler, sempatik sinir sisteminde β-adrenerjik reseptörlerin noradrenalin tarafından uyarılmasını engellemekte, böylece kan basıncını ve kalp atış hızını düşürmektedir. Çoğu β- bloker değişken hidrofobikliğe sahip bazik bileşiklerdir. β- blokerler

hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca migren baş ağrılarını önlemek için de alınabilmektedir. Betaxolol, bisoprolol, carazolol ve celiprolol β -bloker ilaçlara örnek verilebilmektedir (Monteiro ve Boxall, 2012).

1.2.5. Lipid düzenleyiciler (hipolipidemik ilaçlar)

Lipid düzenleyici ajanlar, kandaki trigliserit seviyelerini ve düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) düşürmek ve kandaki yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) seviyelerini arttırmak için kullanılan ilaçlardır. Bu maddeler kalp krizi riski taşıyan insanlar arasında kullanılmaktadır. Üç çeşit lipid düzenleyici, fibrik asit türevleri (veya fibratlar), statinler [veya 3-hidroksi-3-metilglutarylcoenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri] ve niyasin (veya nikotinik asit) bulunmaktadır. Fibratlar, trigliserit konsantrasyonlarını düşürmek ve faydalı HDL seviyelerini arttırmak için kullanılmaktadır. Lipid düzenleyiciler hidrofobik bileşiklerdir. Statinler, dislipidemi tedavi etmede en etkili lipid düzenleyicilerdir. Niyasin tüm lipid parametrelerini olumlu yönde etkiler, HDL seviyesini arttırmakta ve LDL'yi azaltmakta olup, ayrıca dislipidemi tedavisinde de kullanılmaktadır (Monteiro ve Boxall, 2012).

1.2.6. Kemoterapi ilaçları

Kanser tedavisinde kullanılan çok önemli bir bileşik grubu, sitotoksik (ilaçla tedavi, kemoterapi) ilaçlar olarak da bilinen antineoplastik (antikanser) ilaçlardan oluşmaktadır. Bu ana grup, alkilleyici ajanlar ve antimetabolitler gibi farklı sınıflara ayrılır. Alkilleyici ajanların ana farmakolojik etkisi, DNA sentezini bozmak ve hücre replikasyonunu önlemektir. Siklofosfamid alkilleyici ajanın bir örneğidir. Diğer örnekler ifosfamid, metotreksat ve tamoksifen'dir (Monteiro ve Boxall, 2012).

1.2.7. Hormonlar ve steroidler

Çoğu hormon, proteinler ve peptitler, steroidler ya da aminoasit tirozin türevleri gruplarından birine aittir. Protein ve peptit hormonları esas olarak tiroid, pankreas, paratiroidler ve hipofiz bezinin belirli hücreleri tarafından üretilmektedir. Kortizol ve seks hormonları gibi steroid hormonlar, yumurtalıklar veya testisler ve korteks veya adrenal bez tarafından salınmakta ve kolesterolden sentezlenmektedir. Tirozin türevleri, adrenal bezler tarafından üretilen adrenalin, noradrenalin ve dopamin içeren tiroid hormonları ve katekolaminlerdir. Hormonlar ilaç olarak kullanılmak üzere sentezlenebilir ve hidrofobik bileşikler olma eğilimindedirler (Monteiro ve Boxall, 2012).

Steroid hormonlar, glukokortikoidler, ineralokortikoidler, androjenler, östrojenler ve progestojenleri içeren gruplara ayrılabilir. Hepsi metabolik bir reaksiyonla ilişkilidir ve hepsi için kolesterol bir başlangıç noktasıdır. C18 steroidal gruplardan oluşan östrojenler, hem doğal hem de sentetik olabilmektedirler. En çok araştırılan doğal östrojenler, estron, 17 α -estradiol, 17 β -estradiol ve estriol iken, en popüler sentetik östrojen ise doğum kontrol haplarında yaygın olarak kullanılan 17 α -etinilestradiol'dür (Puckowski ve diğerleri, 2016).

1.2.8. Diğer ilaçlar (Psikiyatri, şeker vb.)

Antidepresanlar, klinik depresyonun tedavisi için geliştirilmiştir. Trisiklik antidepresanlar başarıyla kullanılan ilk ajanlardı. Şu anda, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) psikofarmakolojide önemli bir terapötik ilerleme olarak ortaya çıkmıştır. Düşük seviyelerde nörotransmitter serotonin, diğer bozuklukların yanı sıra klinik depresyonla ilişkilendirilmiştir. SSRI'lar, beyindeki sinirlerin nörotransmitter serotoninin miktarını artırmayı sağlar (Monteiro ve Boxall, 2012).

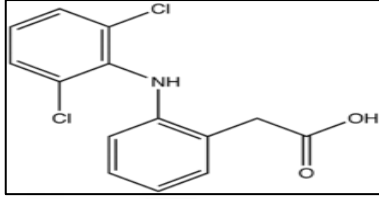
Diyabet, farklı organ sistemlerini etkileyebilen ve mikrovasküler komplikasyonlar (Nefropati, retinopati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (İskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, inme ve periferik vasküler hastalık) dâhil olmak üzere ciddi fiziksel sağlık komplikasyonlarına yol açabilen ilerleyici bir kronik hastalıktır (Khalil ve diğerleri, 2020). Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan anti diyabetik ajanlar genel olarak insülin sekresyonunu artırma, insüline duyarlılığı artırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla etki gösterirler (Çubuk ve İnce, 2015).

1.3. Çalışmada İncelenen Farmasötik ve Hormonların Özellikleri

1.3.1. Diklofenak

Steroidal olmayan antienflamatuvar ilaç grubunun bir üyesi olan diklofenak, 1970'lerden beri insan ve evcil hayvanlarda ağrı kesici olarak kullanılmaktadır (Caracciolo ve diğerleri, 2015; Barbosa ve diğerleri, 2016). Doğal çevreye sürekli girişlerinden dolayı kalıcı kirleticilerdir (Ort ve diğerleri, 2009; Sun ve diğerleri, 2016). Diklofenak genellikle “dünyanın en popüler ağrı kesicisi” olarak bilinir ve aynı zamanda en yaygın kullanılan antienflamatuvar ilaçlardandır. Bu nedenle diklofenak ve metabolitlerinin sucul ortamda bulunması muhtemeldir (McGettigan ve Henry, 2013). Diklofenak metabolitlerinin kanalizasyon arıtma tesisi atık sularında bulunması, yüzey sularına geçme ve sucul yaşam formlarını tehdit etme potansiyellerini göstermektedir (Ziylan ve İnce, 2011).

Antienflamatuvarların içinde diklofenak, sucul canlılar için en yüksek akut toksisiteye sahiptir (Fent ve diğerleri, 2006). 1 µg/L diklofenak varlığının balıklarda karaciğer ve böbrek hücresi fonksiyonlarına zarar verdiği bildirilmiştir (Triebkorn ve diğerleri, 2004). Diklofenak'ın kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiş olup, diklofenak ile ilgili genel bilgiler ise Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Diklofenak'ın kimyasal yapısı (NIH (2020a)' den alınmıştır).

Tablo 1. Diklofenak ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	Kim ve Tanaka, 2009
Molekül Ağırlığı	296,2 g/mol	Kim ve Tanaka, 2009
Erime noktası	283-285 °C	NIH, 2020a
Log K _{ow}	4,51	Kim ve Tanaka, 2009
pK _a	4,15 (20 °C)	Kim ve Tanaka, 2009

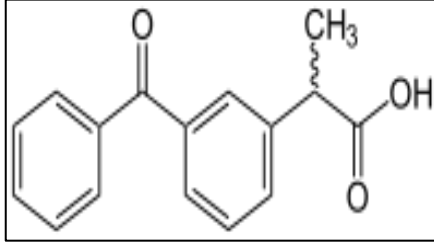
2013 yılında diklofenak, risk azaltma önlemlerinin belirlenmesi için yeterli izleme verilerinin toplanması amacıyla “AB Su Çerçeve Direktifi” izleme listesine dâhil edilmek üzere seçilmiştir. Önerilen bu kalite standartları belgesine göre, izin verilen maksimum konsantrasyonlar tatlı sularda 0,1 µg/L ve deniz sularında 0,01 µg/L'dir (Lonappan ve diğerleri, 2016).

30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete 'de yayınlanan Yerüstü su kalitesi Yönetmeliği'ne göre, diklofenak'ın nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için yıllık ortalama çevresel kalite standartları (YO-ÇKS) ve en yüksek izin verilebilir çevresel kalite standartları (MAK- ÇKS) 100 µg/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü su kalitesi yönetmeliği, 2012).

1.3.2. Ketoprofen

Ketoprofen, analjezik etkileri olan ve kimyasal yapısında bir karboksilik grubun varlığı nedeniyle asidik ilaçlar altında sınıflandırılan steroidal olmayan antienflamatuvar

ilaçtır (Kim ve Tanaka, 2009). İlaç esas olarak karboksilik asit ile konjugasyonda metabolize edilir ve idrarla atılır (%85) (Soulet ve diğerleri, 2002). Ketoprofen'in kimyasal yapısı Şekil 3'te gösterilmiş olup, ketoprofen ile ilgili genel bilgiler ise Tablo 2'de verilmiştir.



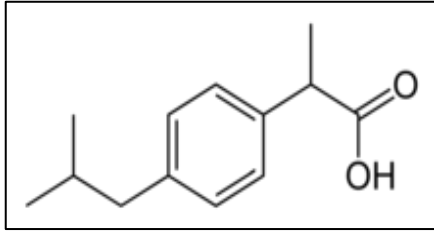
Şekil 3. Ketoprofen'in kimyasal yapısı (NIH (2020b)' den alınmıştır).

Tablo 2. Ketoprofen ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	Kim ve Tanaka, 2009
Molekül Ağırlığı	254,3 g/mol	Kim ve Tanaka, 2009
Erime noktası	94 °C	NIH, 2020a
Log K _{ow}	3,12	Kim ve Tanaka, 2009
pK _a	4,45 (20°C)	Kim ve Tanaka, 2009

1.3.3. İbuprofen

İbuprofen (α -metil-4- (2-metilpropil) benzenasetik asit, 1960 yılında İngiltere'de bir ilaç firmasındaki araştırmacılar tarafından keşfedilmiş bir steroidal olmayan antienflamatuvar ilaçtır. İbuprofen, İngiltere'de 1969'da romatoid artrit tedavisi için tablet formunda reçete ile kullanılabilir hale gelmiştir (Rainsford, 1999). İbuprofen nispeten lipofiliktir (Patel ve diğerleri, 2013). İbuprofen, sadece yüksek akut toksisiteye sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda insan ve vahşi yaşamda endokrin bozucu aktiviteden şüphelenilen çeşitli konjugatlar (Hidroksi-ibuprofen, karboksi-ibuprofen gibi) şeklinde vücuttan hızla atılır (Mendez-Arriaga ve diğerleri, 2008; Buser ve diğerleri, 1999). İbuprofenin kimyasal yapısı Şekil 4'te gösterilmiş olup, ibuprofen ile ilgili genel bilgiler ise Tablo 3'te verilmiştir.



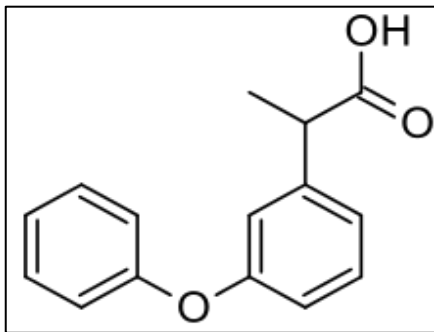
Şekil 4. İbuprofen'in kimyasal yapısı (NIH (2020c)' den alınmıştır).

Tablo 3. İbuprofen ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	Patel ve diğerleri, 2013
Molekül Ağırlığı	206,30 g/mol	Patel ve diğerleri, 2013
Erime noktası	75-77 °C	Patel ve diğerleri, 2013
Log K _{ow}	4	Patel ve diğerleri, 2013
pK _a	4,4- 5,2	Patel ve diğerleri, 2013

1.3.4. Fenoprofen

Fenoprofen, osteoartrit, romatoid artrit ve ankilosingspondilit gibi kas-iskelet sistemi ve eklem bozuklukları ile ilişkili hafif ile orta şiddette ağrı, ateş ve inflamasyonun tedavisinde kullanılan iyi bilinen bir analjezik ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçtır (Zovko ve diğerleri, 2001). Fenoprofen'in kimyasal yapısı Şekil 5'te gösterilmiş olup, fenoprofen ile ilgili genel bilgiler ise Tablo 4'te verilmiştir.



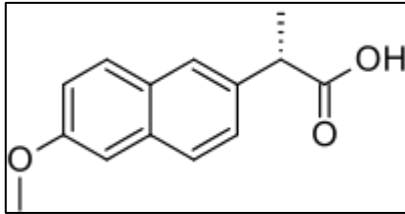
Şekil 5. Fenoprofen'in kimyasal yapısı (NIH (2020ç)' den alınmıştır).

Tablo 4. Fenoprofen ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	Kim ve Tanaka, 2009
Molekül Ağırlığı	242,3 g/mol	Kim ve Tanaka, 2009
Erime noktası	168-171°C	NIH, 2020ç
Log K _{ow}	3,1	NIH, 2020ç
pK _a	4,5	NIH, 2020ç

1.3.5. Naproksen

Naproksen (6-metoksi--metil-2-naftalin asetik asit), hafif ile orta derecede ağrı kesici ve osteoporoz, romatoid artrit, adet ve baş ağrılarınin tedavisinde yaygın olarak kullanılan steroidol olmayan antienflamatuvar ilaçtır (Boynton ve diğerleri, 1988). İlaç ayrıca veterinerlik alanında da kayda değer miktarlarda kullanılır (Ziylan ve Ince, 2011). Biyolojik tahlil testleri, naproksen'in kronik toksisitesinin akut toksisitesinden daha yüksek olduğunu ve fotodegradasyon yan ürünlerinin ise kendisinden daha toksik olduğunu göstermiştir (Isidori ve diğerleri, 2005). Naproksen'in kimyasal yapısı Şekil 6'da gösterilmiş olup, naproksen ile ilgili genel bilgileri ise Tablo 5'te verilmiştir.



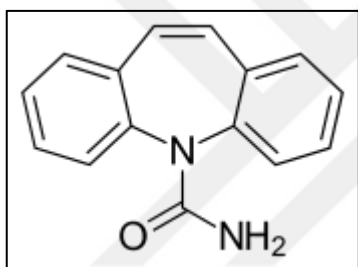
Şekil 6. Naproksen'in kimyasal yapısı (NIH (2020d)' den alınmıştır).

Tablo 5. Naproksen ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	Kim ve Tanaka, 2009
Molekül Ağırlığı	242,3 g/mol	Kim ve Tanaka, 2009
Erime noktası	152°C	NIH, 2020d
Log K _{ow}	3,18	Kim ve Tanaka, 2009
pK _a	4,15	Kim ve Tanaka, 2009

1.3.6. Karbamazepin

Karbamazepin (5H-dibenzo [b, f] azepin-5-karboksamid), Tegratol ticari ismi altında satılan bir ilaçtır. Karbamazepin, tek başına veya belirli nöbet tiplerini kontrol etmek için diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. Ayrıca trigeminal nevraljiyi (yüz sinir ağrısına neden olan bir durum) tedavi etmek için kullanılmaktadır (Mohapatra ve diğerleri, 2014). Karbamazepin, su kütlelerinde en sık saptanan farmakolojik kalıntıdır (Zhang ve diğerleri, 2008). Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çalışmalar, karbamazepin'in atık su arıtma tesisi atık sularında ve nehir suyunda en sık tespit edilen ilaçlardan biri olduğunu göstermiştir (Ternes, 1998; Ollers ve diğerleri, 2001; Metcalfe ve diğerleri, 2010). Karbamazepin'in kimyasal yapısı Şekil 7'de gösterilmiş olup, karbamazepin ile ilgili genel bilgiler ise Tablo 6'da verilmiştir.



Şekil 7. Karbamazepin'in kimyasal yapısı (NIH (2020e)' den alınmıştır).

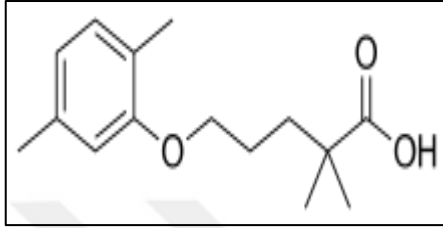
Tablo 6. Karbamazepin ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	(NIH, 2020e)
Molekül Ağırlığı	236,27 g/mol	(NIH, 2020e)
Erime noktası	189-192 °C	(NIH, 2020e)
Log K _{ow}	2,77	(NIH, 2020e)
pK _a	13,90	(NIH, 2020e)

1.3.7. Gemfibrozil

Gemfibrozil (5-[2,5-dimetilfenoksi] -2,2-dimetil-pentanoik asit), insanlarda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerini arttırırken, koroner kalp hastalığını azaltmak için plazma trigliseritleri ve toplam kolesterolü azaltmak için lipit düzenleyici olarak reçete edilen asidik bir ilaçtır. Gemfibrozil, Kuzey Amerika (Lishman ve diğerleri, 2006; Y.

Fang ve diğeri, 2012), Güney Amerika (Stumpf ve diğeri, 1999), Avrupa (Radjenovi ve diğeri, 2008) ve Asya (Zhao ve diğeri, 2010) atık sularında yaygın olarak bulunan bir farmasötiktir. Gemfibrozil suda orta derecede kalıcıdır (Ma ve diğeri, 2016). Gemfibrozil'in kimyasal yapısı Şekil 8'de gösterilmiş olup, gemfibrozil ile ilgili genel bilgiler Tablo 7'de verilmiştir.



Şekil 8. Gemfibrozil'in kimyasal formülü (NIH (2020f)' den alınmıştır).

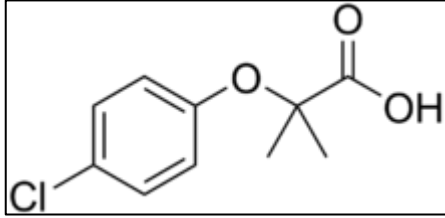
Tablo 7. Gemfibrozil ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	NIH,2020f
Molekül Ağırlığı	250,33 g/mol	NIH,2020f
Erime noktası	58-61°C	NIH,2020f
Log K _{ow}	4,77	Westerhoff ve diğeri, 2005
pK _a	4,7	Westerhoff ve diğeri, 2005

1.3.8. Klobibrik Asit

Klobibrik asit; klobibrat, etofibrat ve etofillinklobibratın aktif metaboliti olan lipid düzenleyici bir ilaçtır (R. Salgado ve diğeri, 2012). Klobibrat, şiddetli hipertrigliseridemi tedavisinde kullanılan bir fibrik asit türevidir (NIH, 2020g). Bu ilaç biyodegradasyona karşı dayanıklıdır ve çevrede çok yüksek bir kalıcılığa sahiptir. Klobibrik asit, açık sularda bulunan en yaygın ve rutin olarak bildirilen ilaç metabolitlerinden biridir. Klobibrik asit, farmasötik kirleticilerin izlendiği çoğu su sisteminde (nehirlerde vb.) tespit edilmiştir (R. Salgado ve diğeri, 2012). Yaklaşık olarak 21 yıllık bir yarı ömre sahiptir (Balcı ve diğeri, 2010). 30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete' de yayınlanan Yerüstü su kalitesi yönetmeliği'ne göre, klobibrik asit'in nehirler ve göller için YO-ÇKS 0,3 µg/L iken MAK-ÇKS 89 µg/L olarak belirtilmiştir. Ayrıca, kıyı ve geçiş suları için YO-ÇKS 0,5 µg/L iken MAK-ÇKS 89 µg/L

olduğu ifade edilmiştir (Yerüstü su kalitesi yönetmeliği, 2012). Klobibrik asit'in kimyasal yapısı Şekil 9'da gösterilmiş olup, klobibrik asit ile ilgili genel bilgiler Tablo 8'de verilmiştir.



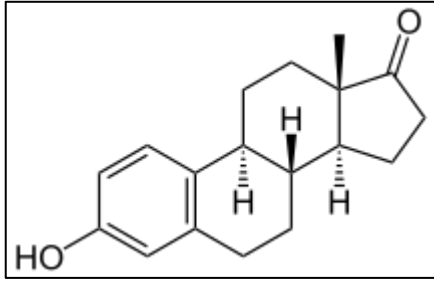
Şekil 9. Klobibrik asit'in kimyasal yapısı (NIH (2020g)' den alınmıştır).

Tablo 8. Klobibrik asit ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₁₀ H ₁₁ ClO ₃	NIH,2020g
Molekül Ağırlığı	214,64 g/mol	NIH,2020g
Erime noktası	118,5 °C	NIH,2020g
Log K _{ow}	2,84	R. Salgado ve diğerleri, 2012
pK _a	3,18	R. Salgado ve diğerleri, 2012

1.3.9. Estron

Estron tüm omurgalılar ve bazı böcekler tarafından üretilen doğal östrojendir (Chen ve diğerleri, 2017). Vücuttan salgılanan doğal östrojenler, pasif difüzyon yoluyla atmosferden bir organizmaya taşınabilir ve hücrelerde, yani plazma membranlarında birikebilir (Kwon ve diğerleri, 2006). Estron, menepoz kadınlarının baskın hormonudur (Muckter, 2006). Tedavi edici olarak kullanılan estron, doğal olarak oluşan bir östrojen estron'un sentetik formudur. Estron hücre zarından yayılır ve üreme sisteminde, meme, hipofiz, hipotalamus, karaciğer ve kemikte bulunan nükleer östrojen reseptörüne bağlanır ve aktive olur (NIH, 2020h). Estron orta derecede hidrofobiktir (Adeel ve diğerleri, 2017). Estron'un kimyasal yapısı Şekil 10'da gösterilmiş olup, estron ile ilgili genel bilgiler Tablo 9'da verilmiştir.



Şekil 10. Estron'un kimyasal yapısı (NIH (2020h)' den alınmıştır).

Tablo 9. Estron ile ilgili genel bilgiler

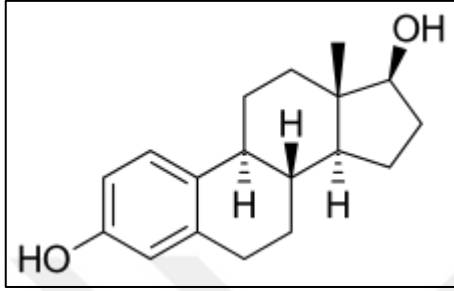
Molekül Formülü	C ₁₆ H ₂₂ O ₂	Adeel ve diğerleri, 2017
Molekül Ağırlığı	270,4 g/mol	Adeel ve diğerleri, 2017
Erime noktası	258-260 °C	Adeel ve diğerleri, 2017
Log K _{ow}	3,13	Aydın ve Talinli, 2013
pK _a	10,3	Adeel ve diğerleri, 2017

1.3.10. 17β-estradiol

Estradiol, kadınlarda doğal olarak oluşan bir hormondur. Tedavi edici olarak kullanılan 17β-estradiol, hormon replasman tedavisinde kullanılabilen, kadınlarda doğurganlığın ve ikincil cinsiyet özelliklerin korunması için hayati önem taşıyan estradiolün sentetik formudur (NIH, 2020ı). 17β-estradiol, son yıllarda hayvancılıkta yaygın olarak uygulanan, hayvan büyümesini destekleyen ve süt ineklerinin süt verimini arttıran bir steroidal östrojendir. Birçok çalışma, 17β-estradiol'ün tipik bir çevresel endokrin bozucu kimyasal olduğunu ve yüzey sularında ng/L ile mg/L seviyelerinde olduğunu bildirmiştir (Zhang ve diğerleri, 2018). Östrojenler arasında 17β-estradiol en yüksek hidrofobikliğe sahiptir (Adeel ve diğerleri, 2017). 17β-estradiol östrojen ailesinin ayırt edici bir üyesidir ve daha agresif ve zararlı endokrin bozuculardan biri olarak kabul edilir (Caliman ve Gavrilesu, 2009). Kadınlarda meme kanserine yol açan, doğada son derece kanserojenik olan bir bileşiktir (Samavat ve Kurzer, 2015). Nispeten yüksek östrojenik aktivitesi ve stabilitesi nedeniyle, su kütlelerinde yaygın olarak bulunmaktadır (L.Yang ve diğerleri, 2008).

17β-estradiol, Avrupa Birliği Su Çerçeve Direktifi tarafından öncelikli kirletici olarak kabul edilen bir östrojendir (Orozco-Hernández ve diğerleri, 2019). 30.11.2012 tarihinde

Resmi Gazete’de yayınlanan Yerüstü su kalitesi yönetmeliği’ne göre, 17 β -estradiol’ün nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için YO-ÇKS ve MAK- ÇKS değerleri 0,5 μ g/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü su kalitesi yönetmeliği, 2012). 17 β -estradiol’ün kimyasal yapısı Şekil 11’de gösterilmiş olup, 17 β -estradiol ile ilgili genel bilgiler-Tablo 10’da verilmiştir.



Şekil 11. 17 β -estradiol’ün kimyasal yapısı (NIH (2020ı)’ den alınmıştır).

Tablo 10. 17 β -estradiol ile ilgili genel bilgiler

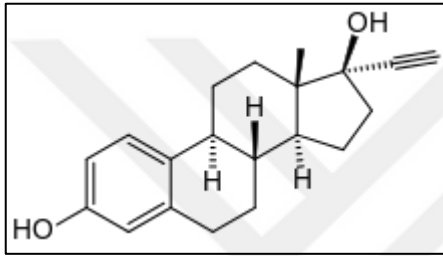
Molekül Formülü	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	Ying ve diğerleri 2002
Molekül Ağırlığı	272,4 g/mol	Ying ve diğerleri 2002
Erime noktası	173 °C	NIH, 2020ı
Log K _{ow}	4,01	Aydın ve Talinli, 2013
pK _a	10,6	Adeel ve diğerleri, 2017

1.3.11. 17 α -etinilestradiol

Sentetik östrojen 17 α -etinilestradiol, doğum kontrol hapların aktif bir bileşenidir. Kanalizasyon deşarjlarındaki insan idrarı, 17 α -etinilestradiol’ün ana kaynağı olarak kabul edilmektedir. Ayrıca şampuanlar, losyonlar ve kozmetikler gibi birçok kişisel bakım ürününde de kullanılmaktadır (Aris ve diğerleri, 2014). 17 α -etinilestradiol düşük uçuculuğa sahip bir tür polar olmayan ve hidrofobik organik bileşik olduğu ve biyobozunmaya karşı daha dirençli olduğu söylenebilir (Colman ve diğerleri, 2009; Feng ve diğerleri, 2010). Nispeten yüksek bir oktanol-su dağılım katsayısına sahiptir, yani suda çözünürlüğü düşük olduğundan askıda katı maddede ve sedimentte özellikle organik maddede birikme eğilimi gösterir (Lai ve diğerleri, 2002). 17 α -etinilestradiol balıklarda popülasyonun azalmasına, ve çarpık cinsiyet oranının ortaya çıkmasına neden olan ve ekolojik önem taşıyan olumsuz etkiler göstermektedir (Fent,

2015). 17 α -etinilestradiol'ün bozulmaya karşı yüksek direncinden dolayı, evsel atık su yoluyla çevreye yayılmakta ve bu nedenle atık su çıkış suyu ve nehir ekosistemlerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir (Aris ve diğerleri, 2014).

30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete'de yayınlanan Yerüstü su kalitesi yönetmeliği'ne göre, 17 α -etinilestradiol'ün nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için YO-ÇKS 0,5 μ g/L iken MAK-ÇKS 0,9 μ g/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü su kalitesi yönetmeliği, 2012). 17 α -etinilestradiol'ün kimyasal yapısı Şekil 12'de gösterilmiş olup, 17 α -etinilestradiol ile ilgili genel bilgiler ise Tablo 11'de verilmiştir.



Şekil 12. 17 α -etinilestradiol'ün kimyasal yapısı (NIH (2020i)' den alınmıştır).

Tablo 11. 17 α -etinilestradiol ile ilgili genel bilgiler

Molekül Formülü	C ₂₀ H ₂₄ O ₂	Ying ve diğerleri 2002
Molekül Ağırlığı	296,4 g/mol	Ying ve diğerleri 2002
Erime noktası	142-144 °C	NIH,2020i
Log K _{ow}	3,67	Aydin ve Talinli, 2013
pK _a	10,4	Adeel ve diğerleri, 2017

1.4. Farmasötik Maddelerin Tüketim Oranları

Vücutlarında meydana gelen herhangi bir bozukluğu gidermek ve yaşam standartlarını daha iyi hale getirebilmek için farmasötik bileşikler insanlar tarafından her geçen gün artan bir biçimde tüketilmektedir. Son yıllarda olumsuz ortam koşullarının artması (hava kirliliği, çevre kirliliği vb.), sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam gibi etkenlerden dolayı hastalık sayıları artmış ve buna bağlı olarak da farmasötik kullanımı artmıştır. Şekil 13'de 2018 yılında dünya ilaç pazarında ülkelerin maliyet bazında durumu gösterilmektedir. Bu verilere

göre ABD 485 milyar dolar ile ilk sırada yer alırken onu Çin ve Japonya takip etmektedir. Türkiye ise 8 milyar dolar ile 17. Sırada yer almaktadır.



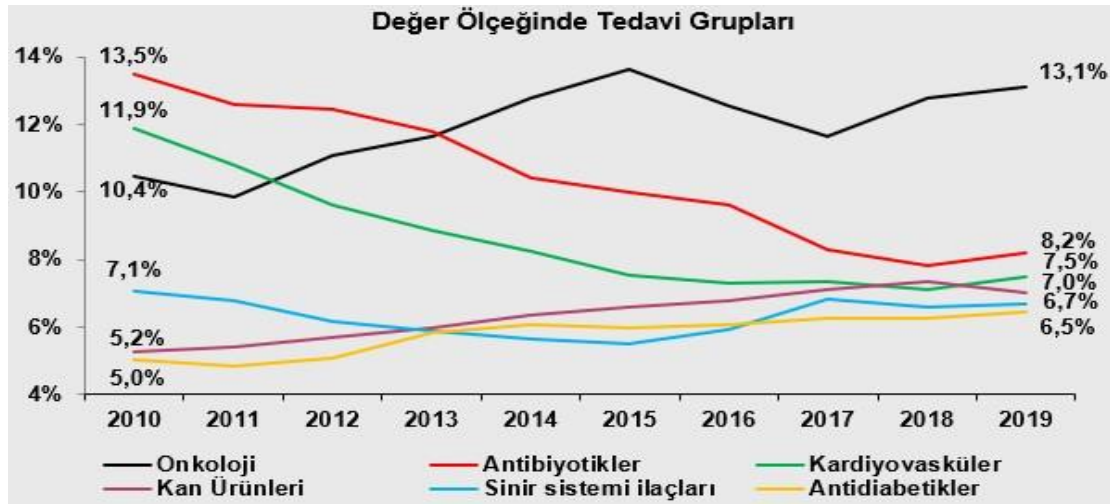
Şekil 13. Dünya İlaç Pazarı (İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS) (2018a)' den alınmıştır).

Şekil 14'te 2010 ve 2019 yılları arasında satış değeri bazında ve kutu ölçeğinde ilaç tüketim miktarları gösterilmektedir. Toplam satış değeri 2010 yılında 13,4 milyar TL iken, 2019 yılında 40,7 milyar TL'ye yükselmiştir. Kutu ölçeğinde toplam satış değeri ise 2019 yılında 2.37 milyar hacme ulaşmıştır.



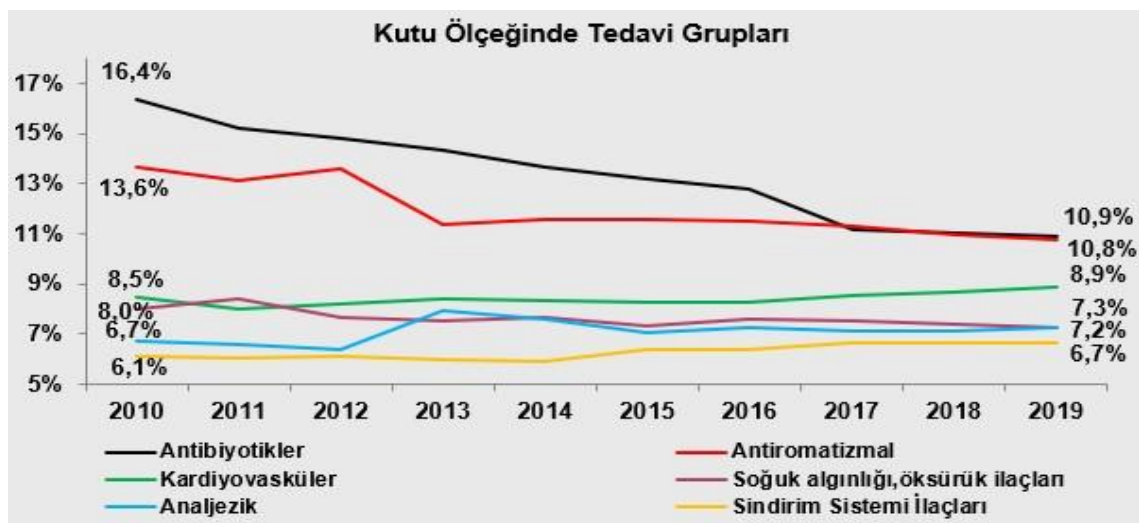
Şekil 14. Türkiye İlaç Pazarı (İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS (2019b)'den alınmıştır).

Şekil 15'te Türkiye'de tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketimi gösterilmektedir. Bu verilere göre 2019 yılında %13,1 pay ile onkoloji ilaçları ilk sırayı alırken, onu %8,2 ile antibiyotikler takip etmektedir. 2010 yılında en yüksek pay antibiyotiklere ait iken 2019 yılında yerini onkoloji ilaçlarına bırakmıştır.



Şekil 15. Tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketimi (İEİS (2019c)' den alınmıştır).

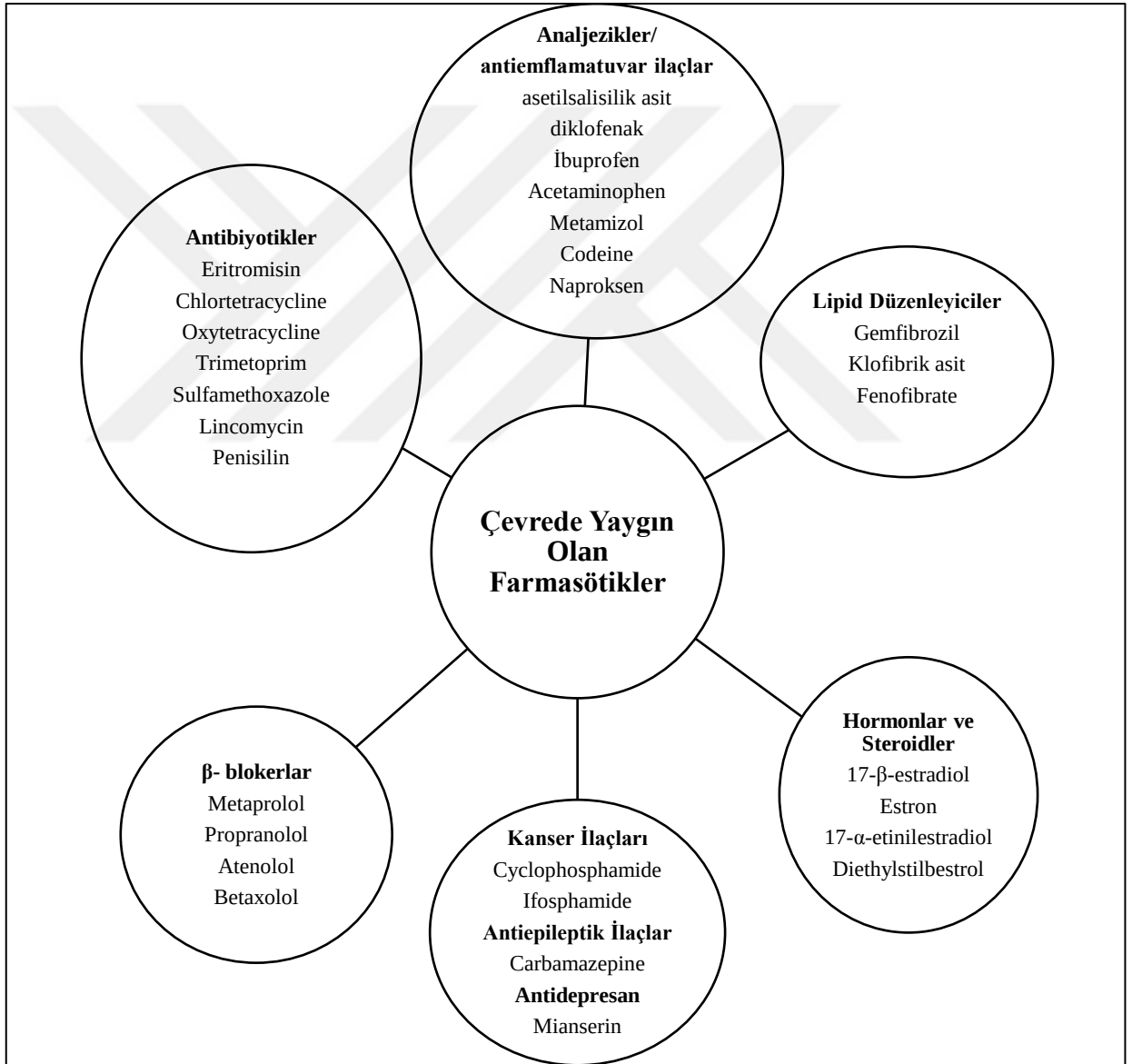
Şekil 16'da Türkiye'de tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi gösterilmektedir. 2019 yılında kutu bazında en çok tüketilen ilaç grubu %10,9 pay ile antibiyotikler olmuştur.



Şekil 16. Tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi (İEİS (2019c)' den alınmıştır).

1.5. Çevrede Yaygın Olarak Bulunan Farmasötikler

Son zamanlarda uluslararası toplulukların ilgisini çeken farmasötikler, endokrin bozucu kimyasalların önemli bir grubudur. İnsan ve veteriner hekimlikte yaygın ve giderek artan şekilde kullanılmakta olan farmasötikler, ‘yeni kirleticiler’ olarak anılmaya başlanmışlardır. İnsanlar tarafından yaygın olarak kullanılan farmasötikler Şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. Çevrede yaygın olarak bulunan farmasötikler (Nikolaou ve diğerleri, (2007)’den alınmıştır).

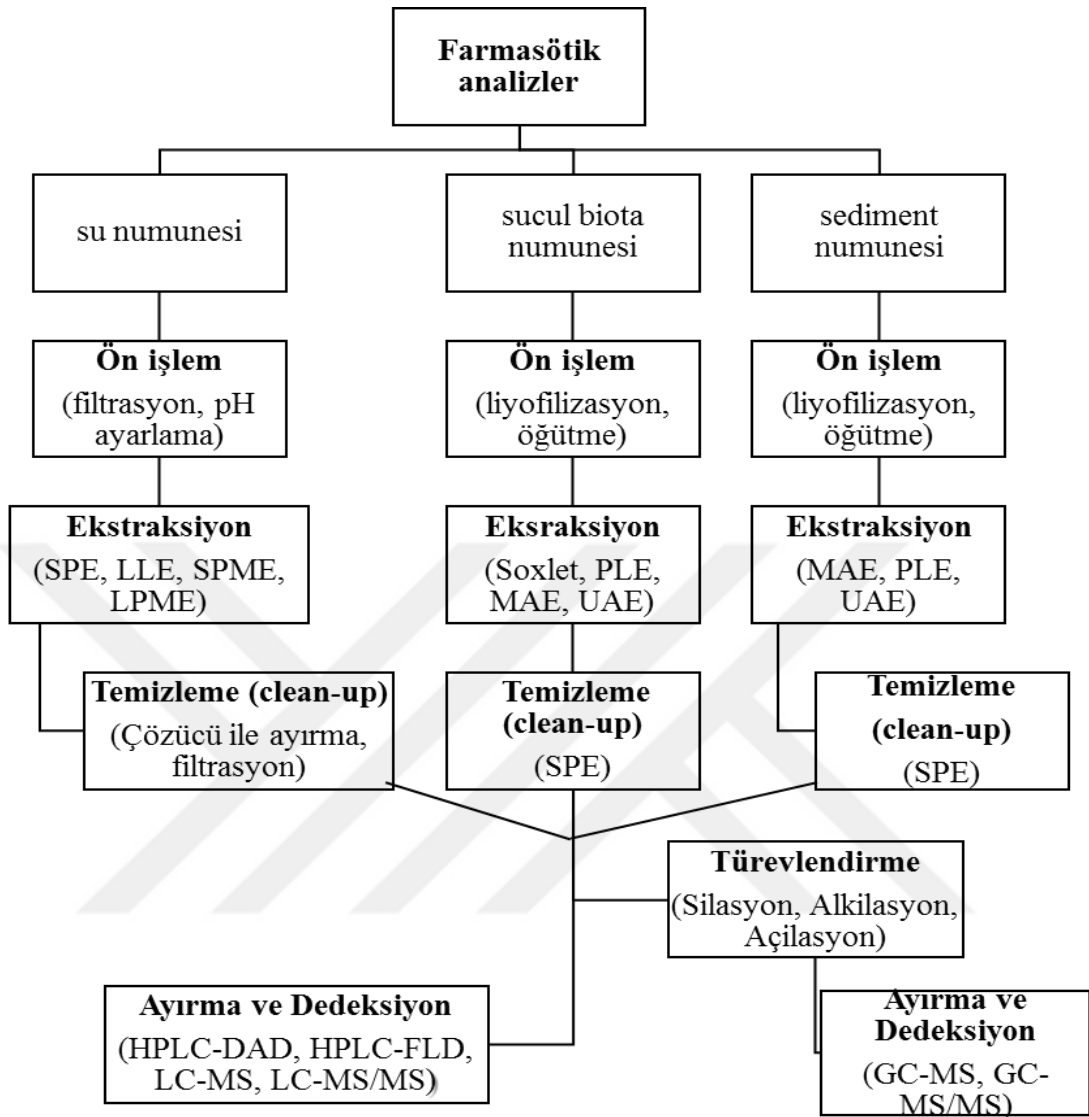
1.6. Farmasötik Maddelerin Çevreye Dağılım Yolları

Son yıllarda artan kullanımları ile birlikte, farmasötik atıkların sucul çevrede bulunabilirliği artmıştır. Farmasötiklerin kaynağı, noktasal kaynaklı kirlilik ve yayılı kirlilik olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Noktasal kaynaklı kirlilik, ayrı konumlardan kaynaklanan ve matematiksel modellemede hesaplanabilen tek bir tanımlanabilir kaynaktan oluşmaktadır. Örneğin, endüstriyel atık, hastane atık suları ve kanalizasyon arıtma tesisleri ile septik tanklar, toprak ve su kaynakları için ana nokta kaynakları olmaktadır. Noktasal kaynak kirliliği ile karşılaştırıldığında, toprak ve yüzeyde doğal zayıflama potansiyeli daha yüksek olduğu için dağınık kirlilik genellikle daha düşük çevresel yüklemeye sahiptir. Kanalizasyon çamurunun toprak yüzeyine uygulanması, topraklara ve tatlı su kaynaklarına giren farmasötikler en yaygın dağınık kaynaklardır (Li, 2014).

Atık su kaynakları, sucul çevreye giren en önemli farmasötik kaynak olarak kabul edilmektedir. Bunlar, hayvansal atık suları, tatlı su yetiştiriciliği atık suları, hastane atık suları, endüstriyel ve evsel atık sular olmak üzere beş ana kaynaktan oluşmaktadır (Li, 2014). Çoğu farmasötik oral olarak vücuda alındıktan sonra bazıları metabolize olurken, bazıları değişmeden kalır (Beausse, 2004). Farmasötiklerin vücuttan atılması neticesinde bu kimyasal maddeler veya onların metabolit ürünleri idrar ve dışkı yoluyla kanalizasyon sistemine ulaşmaktadır (Winker ve diğerleri, 2008).

1.7. Farmasötiklerin Analiz Yöntemleri

Son yıllarda artan kullanımları ile birlikte, farmasötik atıkların sucul çevrede bulunabilirliği artmıştır. Farmasötiklerin sucul çevredeki dağılımlarının tespit edilebilmesi için hassas ve seçici yöntemlere ihtiyaç vardır. Farmasötiklerin sucul çevredeki (su, sediment ve sucul biota) konsantrasyonlarının çok düşük olması ($\mu\text{g/L}$, ng/L veya ng/g) ve analizi yapılacak matriksin karmaşık yapıda olmasından dolayı, çevresel ortamlardan farmasötik bileşiklerin analizleri birtakım zorluklar içermektedir. Farmasötik bileşiklerin su, sucul biota ve sedimentteki analizleri için kullanılan genel proseslerin işlem basamakları Şekil 18’de verilmiştir.



Şekil 18. Farmasötik bileşiklerin analiz basamakları ve analiz için kullanılan yöntemler

Örnekleme, alınan örnek analiz edilen çevresel ortamı temsil edeceği için önemli bir basamaktır. Ön işlem basamağı da önemli basamaklardan biridir. Çünkü bu tür çalışmalarda zamanın ve emeğin çoğu örnekleme ve numune hazırlama aşamalarında harcanmaktadır. Su numunelerinden partikülleri uzaklaştırmak ve ekstraksiyon verimini artırmak için filtrasyon işlemi gereklidir. pH ayarlanması, ekstraksiyon aşamasına hazırlık için önemli bir basamaktır. Çünkü numunenin pH değeri, numune içerisindeki bileşen ile ekstraksiyon kartuşu arasındaki etkileşime etki etmektedir. Bu sebeple, hedef bileşiklerin pK_a değerleri dikkate alınarak su örneklerinin pH ayarlanması yapılması gerekmektedir. Sucul biota ve sedimentte ise

liyofilizasyon (dondurarak kurutma) önemli bir ön işlem basamağıdır. Bu işlemde yüksek sıcaklıklar yer almadığı ve ısı açığa çıkmadığı için, biota ve sedimentin fiziksel yapısına zarar vermemekte ve organik bileşikler bozulmaya uğramamaktadır. Biota ve sediment örneklerinde homojenliği sağlamak için öğütme işlemi de yapılmaktadır.

Farmasötiklerin sudaki ekstraksiyonunda LLE (Sıvı- Sıvı Ekstraksiyon), LPME (Sıvı Faz Mikro Ekstraksiyon), SPE (Katı Faz Ekstraksiyon), SPME (Katı Faz Mikro Ekstraksiyon); sucul biotada ve sedimentteki ekstraksiyonlarında ise soxhlet ekstraksiyonu, PLE (Basınçlı Sıvı Ekstraksiyonu), MAE (Mikroalga-Destekli Çözücü Ekstraksiyonu), UAE (Ultrasonik-Destekli Ekstraksiyon) yöntemleri kullanılmaktadır.

SPE metodu uygulama kolaylığı, tekrarlanabilirliği, yüksek geri kazanımlar elde edilmesi ve hem ekstraksiyon hem de temizleme aşamasını aynı anda yapmasından dolayı farmasötiklerin ekstraksiyonunda kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir (Pavlovic ve diğerleri, 2007). Soxhlet ekstraksiyonu, düşük maliyetli basit ekipman kullanılması, örnek sürekli olarak çözücü ile temas halinde olduğundan matriksten daha fazla analitin uzaklaştırılması gibi özellikleri ile günümüzde halen çoğunlukla kullanılan geleneksel bir ekstraksiyon yöntemidir (Aydın, 2014). PLE metodu, ekstraksiyon süresinin kısa olması, az çözücü gereksiniminin bulunması ve su dâhil pek çok çözücünün kullanımına imkân sağlaması gibi avantajlarından dolayı son zamanlarda farmasötik analizlerinde sıklıkla kullanılan bir ekstraksiyon yöntemidir (Nakilcioğlu ve Ötles, 2014). LLE metodu, birbirine karışmayan iki sıvının yoğunluk farkından yararlanılarak ayırma hunisinde yoğun olan sıvının alta, daha az yoğun olan sıvının ise üste çıkması prensibine dayanan ve genellikle kimya, petrol rafinerileri ve farmasötik endüstrilerinde uygulanan bir yöntemdir. UAE metodu, ekipmanın ucuz olması, kullanım kolaylığı, çevre dostu olması, minimum bozulma ile hedeflenen bileşenin ekstraksiyonunun maksimize edilmesi ve yüksek verim elde edilmesi gibi avantajları ile sedimentte farmasötiklerin analizlerinde kullanılmaktadır. MAE metodu, ekstraksiyon süresinin düşmesi, çözücü kullanımının azalması, ekstraksiyon veriminin artması ve yüksek geri kazanım, geniş çözücü ve çözücü karışımları seçim imkânı, kullanım kolaylığı gibi etkilerinden ötürü sucul biota ve sedimentten farmasötiklerin analizlerinde kullanılan ekstraksiyon yöntemlerinden biridir (Yağcıoğlu, 2015).

Farmasötik bileşiklerin dâhil olduğu mikro kirleticiler, HPLC-DAD (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi-DAD Dedektörü), HPLC-FLD (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi-Floresans Dedektörü), LC-MS (Likit Kromatografi-Kütle Spektroskopisi), LC-MS/MS, GC-MS (Gaz Kromatografi-Kütle Spektroskopisi), GC-MS/MS gibi ölçüm teknolojilerinin kullanılması ile çevresel ortamlarda tespiti ve değerlendirilmesi yapılmaktadır. HPLC, çok çeşitli ilaçları ayırabilen en popüler ve hassas yöntemlerden biridir. DAD'ın HPLC için bir dedektör olarak kullanılması, UV spektrumlarının çevrimiçi olarak alınmasına izin verdiği için bileşiklerin belirlenmesinde ve tanımlanmasında güçlü bir araç olduğunu kanıtlamıştır (Babic ve diğerleri, 2006). Doğal sulardaki ilaçları belirlemek için genellikle LC-MS, LC-MS-MS, GC-MS ve GC-MS/MS kullanılmıştır. Bu aletler oldukça pahalı ve karmaşık olup, yüksek bakım maliyetleri ve yüksek kalite ve beceriye sahip teknik personel gerektirir, bu nedenlerle laboratuvarlarda yaygın olarak bulunmamaktadırlar (Patrolecco ve diğerleri, 2013). Çoğu ilaç, polar ve nispeten uçucu olmayan bileşikler olduğundan GC-MS ve GC-MS/MS ile yapılan analizlerde ek bir türevlendirme adımı gerektirmektedir. Bu nedenle, analizler için LC kullanımı daha yaygındır (Peysson ve Vulliet, 2013).

1.8. Literatür Özeti

Farmasötiklerin çevresel kirlilik olarak ilk ortaya çıkışı 1970'lere dayanır (Balcı ve diğerleri, 2010). Fakat 1990'larda Almanya'dan toplanan yüzey ve içme sularında klorofibrik asitin bulunması ile birlikte sucul ortamda bu tür maddelerin bulunmalarından doğan endişe artmaya başlamıştır. Son yıllarda çevresel ortamlarda yaklaşık 150 farmasötik bileşik ng/L - µg/L seviyelerinde tespit edilmiştir (Corre ve diğerleri, 2012).

Nödler ve diğerleri (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Baltık Denizi (Almanya), Kuzey Adriyatik Denizi (İtalya), Ege Denizi ve Çanakkale Boğazı (Yunanistan ve Türkiye), San Francisco Körfezi (ABD), Pasifik Okyanusu (Muir Plajı'ndan Monterey Körfezi'ne; ABD), Akdeniz (İsrail) ve Balear Denizi (İspanya) kıyılarından 153 örnek analiz edilmek için toplanmıştır. Analiz edilen bu örnekler farklı mikro kirletici gruplarını (farmasötikler, korozyon inhibitörleri, biyositler ve uyarıcılar) içermektedir. Tüm örneklerin %50'sinde kafein, paraksantin, teobromin, toliltriazol, 1H-benzotriazol ve atrazin tespit edilmiştir. Karbamazepin, iopamidol, diuron, sülfametoksazol, parasetamol, teofilin ve atenolol ise %20 ile %32 arasında bulunmaktadır (Nödler ve diğerleri, 2014).

Ekpeghere ve diğerkleri (2017) tarafından yapılan çalışmada ise, Kore genelinde bulunan 12 belediye kanalizasyon arıtma tesisi çamuru ve dört çiftlik hayvanı atık su çamurunda, analjezikler, uyarıcılar, antiepileptikler, non-steroid antiemflamatuar ilaçlar ve antibiyotiklere ait 24 farmasötik bileşik araştırılmıştır. Belediye kanalizasyon arıtma çamurunda tespit edilen hedef farmasötik bileşiklerin toplam konsantrasyonu 2,62-423 mg/kg'dır ve en baskın bileşik asetilsalisilik asit (0,37-367 mg/kg) iken; çiftlik hayvanı atık su çamurunda toplam konsantrasyon 43,87-156 mg/kg ve en fazla bulunan bileşik ise oksitetrasiklin (34,5-86,4 mg/kg) dir (Ekpeghere ve diğerkleri, 2017).

Farmasötik ve hormonların sucul ortamlardaki (su, sediment ve biota) miktarları, dağılımları ve yayılımlarını tespit etmek için birçok farklı ekstraksiyon ve analiz yöntemleri kullanılmıştır. Su rnekleri (yüzey suyu, içme suyu, atık su vb.) ekstraksiyonları için sıvı-sıvı ekstraksiyon, sıvı faz mikro ekstraksiyon, hızlı, kolay, ucuz, etkili, sağılam ve güvenli (QuEChERS) ekstraksiyonlar olmasına karşılık genellikle katı faz ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır.

Weigel ve diğerkleri (2004) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, Tromso/Norveç'te farklı kanalizasyon suyu örnekleri (kanalizasyon arıtma tesisleri, hastane atık suları) ve içine kanalizasyon boşaltıldığı Tromso-Sound deniz suyunda analjezikler, -blokerlar ve antidepresanların yanı sıra kafein, antibakteriyel triklosan ve böcek kovucu N, N-dietyl-3-toluamid (DEET) arasından seçilmiş farmasötiklerin varlıkları incelenmiştir. Numuneler katı faz ekstraksiyonu (SPE) ile ekstrakte edildikten sonra gaz kromatografi- kütle spektrometresi (GC/MS) ile analiz edilmiştir (Weigel ve diğerkleri, 2004). Peysson ve Vulliet (2013) yaptıkları bir çalışmada, Fransa kanalizasyon arıtma tesislerinden alınan atık suda 119 farmasötik ve 17 hormonal steroid incelenmişlerdir. Ekstraksiyon için QuEChERS yöntemine dayanan yenilikçi bir numune hazırlama prosedürü geliştirilip uygulanmıştır. Ardından bu farmasötik ve hormonlar LC-TOF-MS ile analiz edilmiştir. Hedef bileşikler arasından 34', 6000 ng/g'ye kadar olan seviyelerde ölçülmüştür (Peysson ve Vulliet, 2013). Simazaki ve diğerkleri (2015) tarafından yapılan çalışmada, Japonya'da 6 içme suyu arıtma tesisi ve 2 endüstriyel su arıtma tesisinde ve kaynak suda 64 farmasötik ve metabolitin seviyelerini belirlemeyi amaçlamışlardır. 27 antiemflamatuar ilaç, 13 antialerjik ajan, 9 antibiyotik, 3 antiepileptik ajan, 3 lipit düzenleyici ve metaboliti, 2 antiesiktik, 1 antiparkinson ilaç ve 3 antiinfluenza ilaç ve metaboliti incelenmiştir. Numuneler katı faz ekstraksiyonu ile estrakte

edildikten sonra sıvı kromatografi- tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS), sıvı kromatografi- kütle spektrometresi (LC/MS) veya GC/MS ile analiz edilmiştir. Kaynak su örneklerinde 64 hedef maddenin otuz yedi tanesi tespit edilmiştir ve maksimum konsantrasyonlar, 13 madde dışında çoğunlukla 50 ng/L'nin altında bulunmuştur. Özellikle, iopamidol (karşıt ajan) konsantrasyonları çoğu durumda 1000 ng/L'yi aşmıştır (Simazaki ve diğerleri, 2015). Paiga ve diğerleri (2016), Lis Nehri (Portekiz) boyunca yer alan iki atık su arıtma tesisinin giriş ve çıkış atık sularında 33 farmasötik (steroidal olmayan antiemflamatuar ilaçlar (NSAID'ler)/analjezikler, antibiyotikler ve psikiyatrik ilaçlar) ve metabolitlerinin varlıklarını incelemişlerdir. Numuneler SPE ile ekstrakte edildikten sonra UHPLC/MS ile analiz edilmiştir. Sonuçlar, ibuprofen, ketoprofen, karbamazepin ve fluoksetin gibi farmasötiklerin ve metabolit salisilik asidin Lis Nehri boyunca yaygın olduğunu ve miktarlarının 1,3 µg/L seviyesine kadar yükseldiğini göstermektedir. Steroidal olmayan antiemflamatuar ilaçlar/analjezikler, Lis Nehri'ne giren ilaçların toplam kütleli yüküne yüksek katkısı olduğunu ve ardından psikiyatrik ilaçlar ile antibiyotiklerin geldiği söylenebilmektedir (Paiga ve diğerleri, 2016).

Biota numunesinde farmasötiklerin tespiti için genellikle, soxhlet ekstraksiyonu, basınçlı sıvı ekstraksiyon, mikrodalga yardımcı ekstraksiyon ve ultrasonik yardımcı ekstraksiyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Cueva-Mestanza ve diğerleri (2008), Gran Canaria adasında (Kanarya Adaları, İspanya) yumuşakça (midye ve istiridye) örneklerinde farmasötiklerin belirlenmesi için basit ve spesifik bir analitik yöntem geliştirip test etmişlerdir. İyonik olmayan bir yüzey aktif madde, polioksietilen 10 lauril eter ile beraber mikrodalga destekli misel ekstraksiyonu (MAME) ve SPE ekstraksiyonu yapıp, karbamazepin, klofibrin asit, ketoprofen, naproksen, bezafibrat ve ibuprofen gibi ilaç grubunu ayıklamak ve belirlemek üzere UV-diyot dizisi detektörü kullanılarak sıvı kromatografi ile analiz edilmiştir. Çeşitli yumuşakça örneklerinde hedef ilaçların belirlenmesinde yöntem başarıyla uygulanmıştır (Cueva-Mestanza ve diğerleri, 2008). McEneff ve diğerleri (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, İrlanda'da kıyı şeridinin etrafındaki üç yerden toplanan deniz midyelerinde beş farmasötüğün varlığı araştırılmıştır. Seçilmiş farmasötikler arasında iki steroidal olmayan antiemflamatuar ilaç (Diklofenak ve Mefenamik Asit), bir antibiyotik (Trimetoprim), bir antiepileptik (Karbamazepin) ve bir lipit düzenleyici (Gemfibrozil) bulunmaktadır. Midye dokulardan

farmasötiklerin ekstraksiyonu, SPE ve LC-MS/MS'den önce ilave basınçlı bir sıvı ekstraksiyon (PLE) adımı kullanılmıştır. Deniz midyelerinde kantitatif ölçme limitleri, 4-29 ng/g (kuru ağırlıkta) olduğu tespit edilmiştir (McEneff ve diğerleri, 2014).

Alvarez-Munoz ve diğerleri (2015), Avrupa'nın potansiyel kirlilik alanlarından seçilmiş deniz ürünlerinde farmasötik aktif bileşikler ve endokrin bozucuların seviyelerini incelemiştir. Portekiz, İspanya, İtalya, Hollanda ve Norveç'ten toplanan makro alg, çift kabuklu ve balıklar, organizmaya ve kirleticilerin hedef grubuna bağlı olarak 4 farklı analitik protokol ile analiz edilmiştir. Makro alg, çift kabuklu ve balıklara basınçlı sıvı ekstraksiyon uygulanmıştır. Ardından makro alg ve çift kabuklular katı faz ekstraksiyon yöntemi ile balıklar ise jel geçirgenlik kromatografi ile temizlenmiştir. Tüm numuneler LC- MS/MS ile analiz edilmiştir. Makro alg örneklerinde 4 adet farmasötik bileşik, çift kabuklularda 16 ve balıkta 10 adet bulunduğu sonucuna varılmıştır. Çift kabuklularda farmasötiklerin en yüksek seviyeleri psikiyatrik ilaç velanfaxine ($>36,1$ ng/g), antibiyotik azitromisinde (>13 ng/g) olduğu tespit edilmiştir. Endokrin bozucular makro alglerde bulunmamasına rağmen, çift kabuklularda ve balıklarda görülmüştür (Alvarez-Munoz ve diğerleri, 2015).

Sediment numunesinde farmasötiklerin tespiti için genellikle, mikrodalga yardımcı ekstraksiyon, basınçlı sıvı ekstraksiyon, ultrasonik yardımcı ekstraksiyon ve hızlı, kolay, ucuz, etkili, sağlam ve güvenli (QuEChERS) ekstraksiyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Vazquez-Roig ve diğerleri (2012), tipik Akdeniz kıyı sulak alanlarındaki (Pego-Oliva bataklığı, İspanya) sediment (16 örnek) ve topraktan (23 örnek, iki farklı derinlikten) alınan örneklerde 17 farmasötiğin varlığını incelemiştir. Toprak ve sediment örnekleri basınçlı sıvı ekstraksiyonu (PLE) ile ekstrakte edilmiştir. Tüm örnekler sıvı kromatografi-tandem kütle spektroskopisi (LC-MS/MS) ile analiz edilmiştir. Farmasötik ürünler sedimentte 15,1 ng/g ve toprakta 8,4 ng/g'a kadar tespit edilmiştir. Sedimentlerin %94'ü ve tarımsal toprakların %80'i çoğunlukla karbamazepin ve asetaminofen ile kirlenmiş olduğu saptanmıştır (Vazquez-Roig ve diğerleri, 2012).

Carmona ve diğerleri (2014), Turia Nehri Havzası'nda (Valencia, İspanya) toplanan sedimentlerde uyuşturucular ve kişisel bakım ürünleri (PPCP'ler) dâhil olmak üzere 21 asidik farmasötik maddenin varlığını incelenmiştir. Sediment numuneleri QuEChERS ile ekstrakte edildikten sonra, elektrosprey iyonizasyon-tandem kütle spektrometrisi (LC-ESI-MS/MS) ve sıvı kromatografisi ile analiz edilmiştir. Sedimentte ibuprofen, metilparaben,

salisilik asit ve tetrahidrokanabinol (THC) 0,85 ng/g (kuru ağırlık)'a kadar olan konsantrasyonlarda bulunmuştur (Carmona ve diğerleri, 2014). Matongo ve diğerleri (2015), Güney Afrika'da sedimentte antiemflamatuar, antibiyotikler, kafein, antiepileptik ve antipsikotik ilaçların varlıklarını incelemişlerdir. Sediment numunelerinde farmasötiklerin ekstraksiyonunda, SPE ve LC/MS'den önce ilave bir ultrasonik yardımcı ekstraksiyon (UAE) işlemi kullanılmıştır. Sedimentteki en yüksek konsantrasyon ibuprofen'e ait olup 659 ng/g olarak tespit edilmiştir (Matongo ve diğerleri, 2015).

Sucul ortamda (su, sediment ve biota) farmasötik dağılımlarının analizleri için ise HPLC-DAD, HPLC-FL, LC-MS, LC-MS/MS, GC-MS, GC-MS/MS cihazları ve türevleri kullanılmaktadır.

Babic ve diğerleri (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, atık suda veteriner ilaçların (sulfamethazine, sulfadiazine, sulfaguanidine, trimethoprim, oxytetracycline, enrofloxacin, penicillin) varlığı araştırılmıştır. Su örnekleri katı faz ekstraksiyon ile ekstrakte edildikten sonra yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-DAD) ile analiz edilmiştir. SPE/HPLC-DAD, atık sulardaki farmasötiklerin belirlenmesinde kantitatif ölçme limitlerinin 0,1-40 µg/L aralığında olduğu görülmüştür (Babic ve diğerleri, 2006). Patrolecco ve diğerleri (2013), Roma kentine yakın belediye atık su arıtma tesisleri giriş ve çıkış suları ve İtalya'daki Tiber Nehri boyunca kirlenmiş alanlardan alınan nehir suyunda 13 farmasötik varlığı incelenmiştir. Bu farmasötikler, antiepileptik karbamazepin; lipid düzenleyiciler gemfibrozil, klofibrat asit ve fenofibrat; analjezikler ibuprofen, naproksen, ketoprofen, fenoprofen ve diklofenak; sentetik steroid hormon 17 α -etinilestradiol ve doğal steroid hormonlar olan 17 β -estradiol ve estron'dan oluşmaktadır. Su örneklerinde, farmasötik kalıntıları SPE ve eş zamanlı ultraviyole (UV) ile floresan (FL) algılamalı yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile (HPLC) analiz yapılmıştır. İki metot da bu farmasötiklerin analizi için iyi performans göstermiştir (Patrolecco ve diğerleri, 2013).

Mottaleb ve diğerleri (2016), Maryville ve Kansas City, Missouri'de bulunan marketlerden temin edilen on dört farklı cins yenilebilir dondurulmuş balık filetosunda (tatlı ve tuzlu suda yetişen balıklar) antihistamin olan difenhidramin; antianksiyete olan diazepam; antiepileptik olan karbamazepin ilaçlarının varlığını incelemişlerdir. Numuneler GS-MS ile analiz edilmiştir. Difenhidramin ve diazepam on dört balık türünde sırasıyla 0,61-6,21 ve 1,99-16,6 ng/g arasında değişen miktarlarda gözlenmiştir (Mottaleb ve diğerleri, 2016). Fisch

ve diğerleri (2017) tarafından gerçekleştirilmiş çalışmada, Baltık Denizi'ne akan beş akarsuyun yüzey suyunda sekiz farmasötiğin seviyeleri belirlenmiştir. Numuneler SPE ile ekstraksiyon edildikten sonra LC-MS/MS ile analiz edilmiştir. Analiz edilen tüm su örneklerinde iki farmasötik (sülfametoksazol, salisilik asit) 0,6 ng/L ile 836 ng/L arasında değişen konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Fisch ve diğerleri, 2017).

Türkiye'de bazı farmasötiklerin sudaki varlıklarını ile ilgili yapılmış çalışmalardan bazıları aşağıda verilmiştir. Bu çalışmalarda genellikle dere, göl, havza ve atık sulardaki dağılımlar incelenmiştir.

Dökmeci ve diğerleri (2013), Çorlu Deresi yüzey suyu örnekleri ve evsel atık noktalarında farmasötiklerin varlığını incelemişlerdir. Araştırılan farmasötik bileşikler ibuprofen, naproksen, diklofenak, salisilik asit (Asetil salisilik asit metaboliti) ve kafeindir. Numuneler katı faz ekstraksiyonu ile ekstraksiyon edildikten sonra GC/MS ile analiz edilmiştir. Yüzey suyu numunelerinde bu bileşenler 0,0015-121 ng/L aralığında tespit edilmiştir. Bu çalışma ile evsel ve endüstriyel atık su arıtma tesisinden deşarj edilen ilaçların, yüzey sularında akıntı yönünde önemli mesafeler boyunca kalıcı oldukları belirlenmiştir (Dökmeci ve diğerleri, 2013). Aydın ve Talinli (2013), Türkiye, Büyükçekmece Göl'ünde yüzey suyu örneklerinde antibiyotikler, β -blokerları, steroid olmayan antiemflamatuar ilaçlar, uyarıcılar ve hormonların varlığını araştırmışlardır. Su örneklerinde, farmasötik kalıntıları SPE ve LC-MS/MS kullanılarak belirlenmiştir. En çok saptanan bileşikler kafein ve antibiyotikler (amoksisilin, siprofloksasin, eritromisin ve sülfametoksazol) olmuştur. Sentetik hormon (17 α -etinilestradiol), tüm örnekleme döneminde en az tespit edilen (sadece dört kez) bileşik olduğu sonucuna varmışlardır (Aydın ve Talinli, 2013). Güzel (2015) tarafından gerçekleştirilen doktora tezinde, Aşağı Ceyhan Havzası'nda ağrı kesiciler (analjezik, antiemflamatuar ve antipiretikler), antibiyotik ve antibakteriyeller, β -blokerlar, hipolipidemikler, santral sinir sistemi ilaçları ve narkotik ilaçlar gibi birçok ilaç sınıfından 110 farmasötik maddenin varlığı çalışılmıştır. Numuneler SPE ile ekstrakte edilmiş ve LC-MS/MS cihazı kullanılarak analiz yapılmıştır. En yüksek konsantrasyonda tespit edilen farmasötik, yüzey sularında atık suyun indikatörü olarak kullanılan kafeindir (4880 ng/L). Diğer farmasötik maddeler sırası ile diazepam (374 ng/L), gabapentin (355 ng/L), lidokain (48,7 ng/L), etodolak (47,4 ng/L), metoprolol (43,6 ng/L), karbamazepin (24,3 ng/L), diklofenak (17,6 ng/L), flukonazol (15,9 ng/L)'dür. Miktar olarak tespit edilen diğer 25

maddenin konsantrasyonları ise 15 ng/L'nin altındadır. Karbamazepin ve lidokain, su örneklerinde en sık rastlanan farmasötik maddelerdir (Güzel, 2015). Tekinay (2017) tarafından gerçekleştirilen doktora tez çalışmasında, yaz ve kış döneminde Konya'da faaliyet gösteren farklı büyüklüklerdeki 16 hastanenin kanalizasyona deşarj noktasından, hastane atık sularının deşarj edildiği ve birlikte arıtıldığı Kentsel Atık su Arıtma Tesisi giriş ve çıkışından alınan atık su örneklerinde beta-bloker, kolesterol düşürücü, psikiyatri ve kanser ilaçlarının konsantrasyon ve dağılımları araştırılmıştır. Numuneler SPE ile ekstrakte edildikten sonra HPLC-MS/MS ile analiz edilmişlerdir. Hastane atık sularında en düşük ve en yüksek toplam farmasötik konsantrasyonu sırasıyla 0,83 ng/L ve 7126 ng/L olarak tespit edilmiştir. Hastanelerde en yüksek tespit edilen farmasötik grubu yaz döneminde psikiyatri ilaçları (7008 ng/L), kış döneminde beta-blokerlar (925 ng/L) olmuştur. Arıtma tesisi girişinde ve çıkışında, tespit edilen toplam farmasötik konsantrasyonu yaz döneminde 737 ve 335 ng/L, kış döneminde ise 226 ve 174 ng/L'dir (Tekinay, 2017).

Türkiye'de doğal sular, hastane atık suları, evsel atık sularda farmasötiklerin varlığı ve giderilmesi ile ilgili çalışmaların sayısı çok azdır. Özellikle de denizlerde (koy, körfez, haliç vb.) yapılmış olan bir çalışma bulunmamaktadır. Haliç (Türkiye) aynı zamanda ayrıntılı ve düzenli bir şekilde iyileştirme çalışmaları yapılmasına rağmen kontrolsüz karasal (antropojenik) girdilerin halen engellenemediği bir ortam özelliğini de taşımaktadır. Bu nedenle Haliç su, sediment ve biotasında farmasötik ve hormonların yüksek miktarlarda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma farmasötikler için gelecekteki çevresel ve insan sağlığı risk değerlendirme çalışmaları için değerli bilgiler sağlayacaktır.

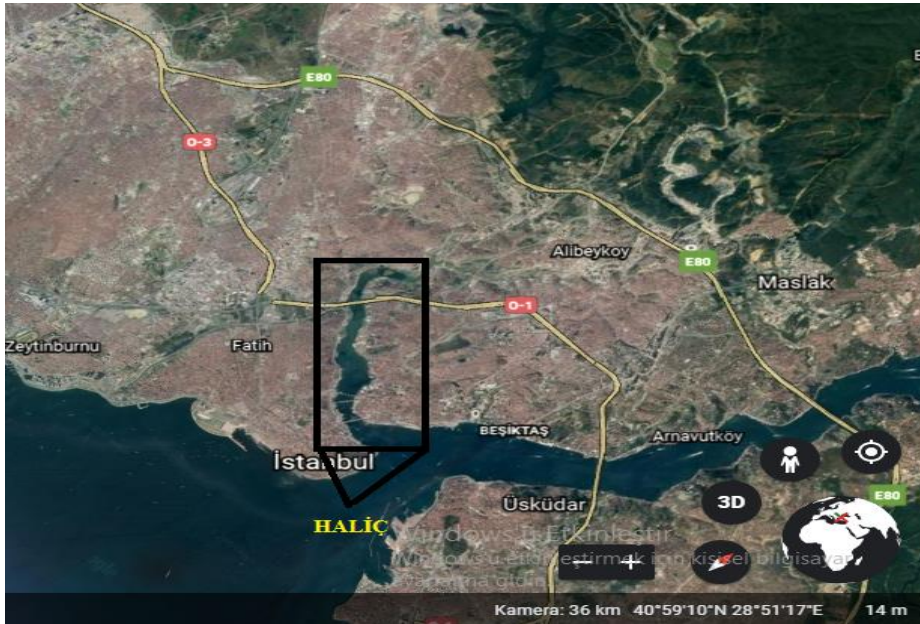
2. MATERYAL VE METOT

Bu kısımda, Haliç'te yapılan su, sediment ve biota örneklemelerinde farmasötik ve hormonların dağılımının ve miktarlarının tespitinde kullanılan analiz yöntemleri ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.

Doktora tez çalışması, 2019-2020 yılları arasında deniz ortamında su kalite parametrelerini ölçme, numune toplama, numunelerin laboratuvarında analizlerini yapma ve bu verileri değerlendirme süreçlerinden oluşmaktadır.

2.1. Çalışma Alanı

Haliç, sayısız limanı, bol balık popülasyonu ve dinlenme alanları ile birlikte İstanbul tarihi kentinin merkezinde yer almakta ve binlerce yıldır İstanbul'un kültüründe önemli bir rol oynamaktadır (Coleman ve diğerleri, 2009). Haliç'e ait uydu görüntüsü Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 19. Haliç uydu görüntüsü

İstanbul Boğazı'nın güneybatısında yer alan Haliç (Golden Horn), Alibeyköy ve Kâğıthane derelerinin döküldüğü bir körfez niteliğindedir (Alpar ve diğerleri, 2003). Haliç yaklaşık 7,5 km uzunluğunda, 200-900 m genişliğinde boynuz şeklindeki bir su kütlesinden oluşmaktadır. Yüzey alanı yaklaşık 2,6 km² olup, maksimum derinliği ağız kısmında 36 m'dir (Coleman ve diğerleri 2009). Haliç'te yaklaşık %2'lik bir kısım 30 m'den derin ve yaklaşık %38'lik bir kısım ise 10 m'den daha sığ bir bölgeyi temsil etmektedir (Alpar ve diğerleri, 2003). Haliçler, karasal (biyogenik ve antropojenik gibi çeşitli kökenlere ait) malzemelerin mevcut hidrolojik koşullara göre önemli miktarda tutulduğu bilinen tatlı ve tuzlu su ortamları arasındaki geçiş bölgeleridir. Çalışma alanı olarak seçilen İstanbul Haliç'i de böyle bir sisteme sahiptir (Ergin ve diğerleri, 1990). Valide Sultan/Eski Galata Köprüsü'nün kuzey bölgesi olarak tanımlanan sığ iç haliç, derinliğinin aniden köprünün yakınında 5 metreye kadar inebilmesi nedeniyle anoksik koşullara daha yatkındır (Coleman ve diğerleri 2009).

Jeolojik evrim yönünden Haliç, İstanbul Boğazı'na benzerlik göstermektedir. Dyer (1973) ve Fairbridge (1980) tarafından yapılmış araştırmalarda Haliç "su tarafından basılmış akarsu vadisi" veya ria olarak tanımlanmıştır. Bu tip su tarafından basılmış akarsu vadisinden oluşmuş haliçler M.Ö. 3000 yıllarında oluşmuş olan Flandrian transgrasyanu sırasında olduğu bilinmektedir (Müftüoğlu, 2008).

Haliç, Alibeyköy ve Kâğıthane derelerinden gelen ve ilaveten karasal girdiler ile gelen tatlı sular ile içerisinde bulunan Akdeniz ve Karadeniz kökenli tuzlu suların karıştığı karmaşık bir yapıya sahiptir. Haliç temizleme çalışmalarından sonra hidrodinamik yapısında değişimler tespit edilmiştir. Haliç iç kısımlarındaki çamurun tasfiye edilmesi ve tatlı su girdilerinin azaltılması sonucunda genel haliç yapılarından biraz uzaklaşmıştır. Alibeyköy ve Kâğıthane Derelerinin senelik toplam debilerinin ve ıslah çalışmaları ile beraber girdilerin düşüşü Haliç'e giren tatlı su miktarını çok azaltmıştır. Bu nedenle, çok yağış alan zamanlar dışında Haliç üst tabaka tuzluğu Karadeniz kökenli suyun özelliklerini taşımaktadır (Müftüoğlu, 2008).

Haliç üst tabakadaki tuzluluk, artan yağış ve nehir akışı nedeniyle iç haliçteki 10 ppt kadar düşük değerler hariç olmak üzere, genellikle yaklaşık 18 ile 20 ppt; alt tabakanın tuzluluğu ise 38 ile 39 ppt arasında değişmektedir (Balkis ve diğerleri, 2010). Alt ve üst tabakalar arasındaki ara geçiş tabaka kalınlığı ise rüzgâr etkileri ile 5 ve 15 m arasında değişim göstermektedir. Alt tabaka suyunda Akdeniz kökenli sular hâkim olması sebebiyle

sıcaklık yıl boyunca sabit kalırken, üst tabakada sıcaklıklar mevsimlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (Müftüoğlu, 2008). 1998-2000 yılları arasında yapılan çalışmadaki aylık verilere göre Haliç'te yaklaşık olarak 25 m derinliğe sahip üst tabaka ve genel olarak 25 m'nin daha derininde ise alt tabaka olmak üzere iki tabakalı bir yapı ortaya konulmuştur. Bu durum, tarihi Galata Köprüsü'nün taşınmasının ardından Haliç'te iki tabakalı bir sistem oluştuğunu göstermektedir (Müftüoğlu, 2002).

Haliç'teki çözünmüş oksijen dağılımı üst tabakada farklılık göstermektedir. En üst tabakada (2-3 m) artan kirlilikler nedeniyle çözünmüş oksijen konsantrasyonu (0,5-3 mg/L) azalmaktadır. Bu tabaka altındaki üst tabaka ise Karadeniz suyunun baskın olmasından dolayı nispeten yüksek çözünmüş oksijen konsantrasyonuna (3-8 mg/L) sahiptir. Alt tabakada ise Akdeniz suyu hakim olmakta ve 2-6 mg/L arası çözünmüş oksijen içermektedir. Haliç suyunun çözünmüş oksijen içeriği, hem doğal hem de antropojenik etkiler ve güçlü akıntıların olmaması nedeniyle önemli ölçüde azalmakta ve yerel anoksik dip koşulları gözlemlenmektedir (Ergin ve diğerleri, 1990).

Haliç bölgesi iki farklı mevsimsel iklim rejiminden etkilenmektedir. Kış boyunca, hava siklonik sistemlerin neredeyse sürekli bir geçişine maruz kalmaktadır. Yaz boyunca ise Karadeniz'den gelen kuzeydoğu rüzgârları baskın olmaktadır. Rüzgâr kuzeydoğu yönünden gelmediğinde, sıklıkla güneybatı yönünden esmektedir (Alpar ve diğerleri, 2003). Kuzeydoğu rüzgârları yıl boyunca sık sık %60 oranında izlenirken, güneybatı rüzgârları %20 oranında gözlenmektedir (Beşiktepe ve diğerleri, 1994).

Haliç, 19. yüzyılda sanayileşmenin etkisi görülünceye kadar doğal güzelliğini yüzyıllarca korumuştur. 20. yüzyılda, sanayileşme ve ticarileşmede hızlanma görülmesiyle beraber hızlı nüfus artışı yaşanmış ve bunun sonucu olarak kontrolsüz bir kentsel gelişme olmuştur. Haliç etrafında 1985 yılına kadar 700'e yakın sanayi tesisi ve 2000'den fazla işyeri kurulmuştur. Birçok tersane, fabrika ve depoların aktif işletilmesi, ekolojik bozulmanın kesin bir göstergesi olan balık türlerinin azalması veya yok olmasına neden olan haliç sularının kirliliğini arttırmıştır (Alpar ve diğerleri, 2005). Haliç'in hidrolojik ve kimyasal koşulları, Alibeyköy ve Kâğıthane derelerinin yanı sıra diğer endüstri kuruluşlarının deşarjlarından gelen biyogenik ve antropojenik girdiler nedeniyle sürekli değişmiştir. Bu iki dere her yıl yaklaşık $59 \times 10^3 \text{ m}^3$ sediment malzemesi deşarj etmektedir (Dalan, 1988). Haliç'in ana kirlilik kaynaklarını endüstriyel ve evsel deşarj, enkaz, katı atık, yüzey aktif madde köpükleri ve kara

kökenli kaynaklardan kaynaklanan erozyon oluşturmaktadır (Teksöz ve diğerleri, 1991; Tuncer ve diğerleri, 2001).

1960-1985 yılları arasında Haliç'e hayat getirmek için birçok girişimde bulunulmasına rağmen, projeler hayata geçirilmemiştir. Genel kentsel planlama göz ardı edilmiş ve kısa vadeli önlemler alınmıştır. Bunun sonucunda Haliç hijyen standartları ve temel altyapı veya teknik tesislerden yoksun yoğun bir sanayi bölgesi haline gelmiştir (Alpar ve diğerleri, 2005). Haliç'in çevresel restorasyonuna yönelik kritik adımlar 1984'te atılmış ve yirmi yıl sürmüştür. Haliç çevresinin temizlenmesi ve düzenlenmesi için "Haliç Çevre Koruma Projesi" adlı çevre projesi İstanbul Büyükşehir Belediyesi ve İstanbul Su ve Kanalizasyon İdaresi (İSKİ) tarafından başlatılmıştır. Bu proje; etüt ve proje, tarama, atık su kuşaklama kolektörleri ve tesislerinin inşası, çevre düzenlenmesi ve turizm, sanat ve kültür rekreasyon vadisi olarak bölgenin tanzimi aşaması olmak üzere beş safhadan oluşmaktadır. İSKİ, Haliç'in kirlilikten kurtulması için Güney ve Kuzey Haliç Projelerini hayata geçirmiştir. Güney Haliç Projesi kapsamında, Haliç'in güneyinden dereler vasıtasıyla veya doğrudan Haliç ve Marmara denizini kirleten atık suların toplanması ve Yenikapı Atık Su Ön Arıtma Tesisine iletilmesi planlanmıştır. Kuzey Haliç Projesinde de Haliç'in kuzeyinden dereler vasıtasıyla veya doğrudan Haliç ve Marmara denizini kirleten atık suların toplanması ve Baltalimanı Atık Su Ön Arıtım Tesisine getirilmesi planlanmıştır. Bu projeler kapsamında atık su arıtım tesisleri, kara boru hatları, kollektörler, terfi merkezleri ve atık su şebekeleri yaptırılmıştır (İnanç ve diğerleri, 1998; Baştürk ve diğerleri, 2001; İSKİ, 2006; Peker, 2007; Karakaş, 2011).

Haliç'te, İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü ve İSKİ birarada "Su Kalitesi İzleme" çalışmalarına başlamıştır. İzleme çalışmaları kapsamında Marmara Denizi, İstanbul Boğazı ve Haliç'in akıntısı, tuzluluk, koli basili ve suda bulunabilecek petrol ürünü yağ ve deterjan gibi parametrelerin izlemesi yapılmıştır. Bu projeler sayesinde, Haliç'te yaşayan balık türü sayısı 34'e çıkmış ve Haliç'in birçok bölgesinde koliform bakterileri yönünden Avrupa Birliği Mavi Bayrak değerlerine ulaşıldığı tespit edilmiştir (İSKİ, 2006; Peker, 2007). Haliç tabanından yaklaşık 4 milyon m³ septik çamurun taranması en önemli restorasyon faaliyetleri arasında yer almaktadır (İnanç ve diğerleri, 1998; Baştürk ve diğerleri, 2001; Coleman ve diğerleri, 2009). Ağaçlandırma, Alibeyköy ve Kâğıthane Dereleri'nin drenaj bölgelerindeki erozyonu azaltmıştır. Valide Sultan Köprüsü dubaları 2000 yılında ayrılmış ve Alibeyköy Barajı'ndan gelen tatlı suyun

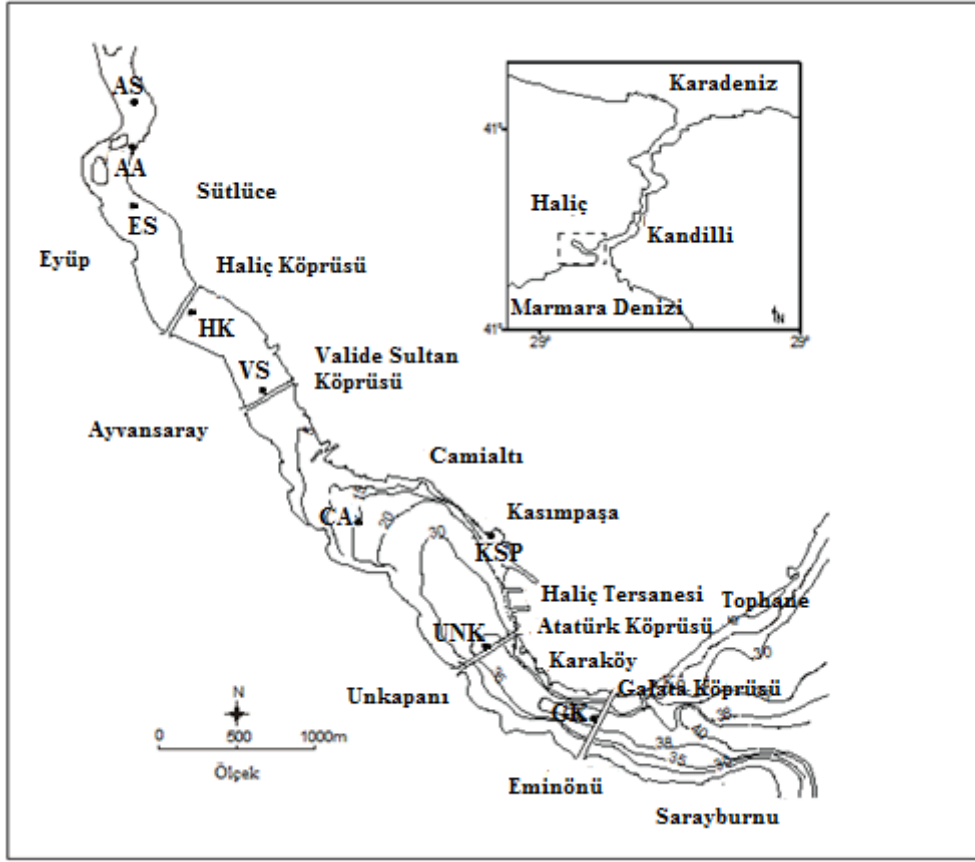
Haliç'e akmasına izin verilmiştir. İyileştirme çalışmalarının ardından Haliç'teki yoğun kirlilik kademeli olarak düzelmeye başlamıştır. Valide Sultan Köprüsü'nün açılmasıyla su sirkülasyonu artmış ve özellikle de su yenilenmesinin kısıtlandığı iç bölgede yoğun organik yük sonucu açığa çıkan çözünmüş hidrojen sülfür ortamdan uzaklaştırılmıştır (İnanç ve diğerleri, 1998; Baştürk ve diğerleri, 2001; Müftüoğlu, 2002; Balkis ve diğerleri, 2010).

Haliç suyunu yenilemek ve biyolojik çeşitliliği artırmak için 2012 yılında Haliç Çevre Koruma Projesinin son halkası olan Haliç'e deniz suyu aktaran proje başlatılmıştır. Bu projenin temel hedefi, yerçekimi ve pompalama sistemleri olmak üzere iki şekilde tasarlanan hatlar ile Karadeniz'in daha az tuzlu ve soğuk suyunu Haliç'e getirmektir. Bunun için Çayırbaşı ve Ayazağa ilçeleri arasında beş kilometrelik bir tünel inşa edilmiştir. Karadeniz suyu Çayırbaşı'ndan 21 metre derinlikte olacak şekilde Ayazağa'ya pompalanmaktadır. Ayazağa'dan, su yerçekimi ile Kâğıthane deresine taşınmakta ve daha sonra Haliç'e akmaktadır. Proje, yıl boyunca dolaşımı sürdürmek için 3-6m³/s temiz Karadeniz suyunu taşımayı hedeflemektedir (Erdik ve diğerleri, 2019).

Tablo 12. Örnekleme noktaları, koordinatları ve derinlikleri

İstasyon Adı	İstasyon Kodu	Enlem (°)	Boylam (°)	Derinlik (m)
Galata Köprüsü	GK	41.0220	28.9742	36
Unkapanı	UNK	41.0245	28.9648	33
Kasımpaşa	KSP	41.0301	28.9562	3
Camialtı	CA	41.0323	28.9665	13
Valide Sultan Köprüsü	VS	41.0404	28.9487	3
Haliç Köprüsü	HK	41.0447	28.9435	2
Eyüp-Sütlüce	ES	41.0487	28.9402	2
Adalar Arası	AA	41.0530	28.9406	2
Adalar Sonu	AS	41.0561	28.9444	1

Bu çalışma dâhilinde Haliç'te belirlenen 9 istasyondan yüzey ve dip olmak üzere iki derinlikten bir yıl boyunca dört mevsim su örneği alınmıştır. Çalışma alanı ve örnekleme istasyonları Şekil 20'de gösterilmektedir. Haliç genelini temsil edecek şekilde yılda bir kez 4 istasyondan yüzey sediment örneği toplanmıştır. Bir yıl içerisinde bir defaya mahsus (ilkbahar örnekleme) Eyüp-Sütlüce'den makro alg ve Galata Köprüsü, Unkapanı ve Kasımpaşa'dan da midye örnekleri toplanmıştır. Ayrıca Galata Köprüsünde olta balıkçılığı yapan balıkçılardan 7 tür balık satın alınmıştır.



Şekil 20. Çalışma alanı ve örnekleme istasyonları

Haliç'teki bu istasyonlar bölgenin genelini temsil edecek şekilde belirlenmiştir. Galata Köprüsü, Unkapanı ve Kasımpaşa Haliç dış bölgesini, Camialtı, Valide Sultan Köprüsü ve Haliç Köprüsü orta bölgesini, Eyüp- Sütlüce, Adalar arası ve Adalar sonu da iç bölgesini (sığ bölge) temsil etmektedir. Örnekleme noktaları, koordinatları ve derinlikleri Tablo 12'de verilmiştir.

2.2. Örnekleme

Örneklemler, Nisan 2019-Ocak 2020 aralığında dört mevsim olarak dokuz istasyondan T.C. İstanbul Büyükşehir Belediye Başkanlığı Çevre Koruma ve Kontrol Daire Başkanlığı, Deniz Hizmetleri Müdürlüğü'nün bizlere sağladığı gemi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma seferleri sırasında Haliç'ten alınan görseller Şekil 21, Şekil 22, Şekil 23, Şekil 24 ve Şekil 25'te verilmiştir.



Şekil 21. Çalışma alanının görüntüsü



Şekil 22. Haliç orta bölge



Şekil 23. Haliç dış bölge



Şekil 24. Haliç tersane bölgesi Kasımpaşa istasyonu



Şekil 25. Haliç iç bölge

Su numuneleri her istasyonda yüzey ve dip olmak üzere iki derinlikten niskin şişeleri ile alınmıştır. Ardından 1 litrelik şişelere aktarılmış ve laboratuvara getirildikten sonra analiz edilinceye kadar +4 °C’de saklanmıştır. Şekil 26’da kış örnekleme sırasında niskin şişesi ile su numunesi alımı gösterilmektedir.



Şekil 26. Kış örnekleme su numunesi alımı

Yüzey sediment numunesi Van veen grab ile Haliç Köprüsü, Unkapanı, Galata Köprüsü ve Camialtı istasyonlarından toplanmıştır. Sediment numunelerinin 3 cm'lik üst kısmı tahta kaşık yardımıyla alınmıştır. Numuneler gemide derin dondurucuda saklanıp, laboratuvara getirilince, analiz işlemine kadar -20 °C'de saklanmıştır.

Midye (*Mytilus galloprovincialis*) örnekleri 2019 Nisan ayında Galata köprüsü (15-20 adet), Unkapanı (15-20 adet) ve Kasımpaşa'dan (15-20 adet) toplanmıştır. Bu örnekler alüminyum folyolara sarılmış ve laboratuvara getirilinceye kadar derin dondurucuda saklanmıştır. Laboratuvara getirilen örneklerin dış kabukları temiz bir bıçak yardımıyla kirleticilerden arındırılmıştır. Ardından kabuklar saf su ile yıkanmıştır. Daha sonra midyelerin kabukları içerisinde yumuşak kısımları alınıp saf su ile temizlendikten sonra alüminyum folyoya sarılmıştır. Ayrıca Eyüp-Sütlüce'den makro alg (*Ulva lactuca*) örnekleri toplanıp alüminyum folyoya sarılmış ve derin dondurucu ile laboratuvarlara getirilmiştir. Midye ve alg örnekleri analiz işlemine kadar -20°C'de saklanmıştır. Şekil 27'de Haliç'in Eyüp-Sütlüce bölgesinden alınan makro alg numunesi gösterilmektedir.



Şekil 27. Haliç'in Eyüp- Sütlüce bölgesinden alınan makro alg (*Ulva lactuca*)

2019 Nisan ayında, Galata Köprüsü'nde olta balıkçığı yapan balıkçılardan barbunya (*Mullus barbatus*), mırmır (*Lithognathus mormyrus*), kefal (*Mugil cephalus*), ispari (isparoz) (*Diplodus annularis*), istavrit (*Trachurus mediterraneus*), sardalya (*Sardina pilchardus*),

izmarit (*Spicara maena*) 5 ile 15'er adet satın alınmıştır. Laboratuvara getirilen numunelerin kas dokuları iç organlarından ayrılmıştır. Analiz için kullanılacak numunelerin kas dokuları her bir grup kendi içinde homojen bir dağılım olacak şekilde beşerli gruplara ayrılmıştır. Ardından tüm bu balık türleri analiz işlemine kadar -20°C'de saklanmıştır.

Su kalite parametreleri (pH, çözülmüş oksijen, bulanıklık, tuzluluk, sıcaklık, ışık geçirgenliği) arazi çalışması sırasında ölçülmüştür. pH, tuzluluk ve sıcaklık YSI Professional Plus Multiparameter Instrument cihazı ile ölçülmüştür. Işık geçirgenliği seki disk ile ölçülmüştür. Bulanıklık 2100P turbidimeter HACH cihazı kullanılarak bulunmuştur. Çözülmüş oksijen ise multiparametre ölçüm cihazı ile ölçüldükten sonra sonuçların doğruluğu belirli noktalarda Winkler yöntemi ile kontrol edilmiştir (APHA, AWWA, WPCP, 1985).

Askıda katı madde (AKM) ölçümü ise su numuneleri laboratuvara getirildikten sonra yapılmıştır. 105±2 °C'de sabit tartıma getirilmiş cam elyaf filtre kâğıtlarının (GF/F, Whatman) ağırlıkları not edilmiş ve ardından 1L hacmindeki su numuneleri bu filtre kâğıtlarından süzölmüştür. Daha sonra filtre kâğıtları sabit tartıma gelinceye kadar 105±2 °C'de yaklaşık bir saat bırakılmıştır (APHA, AWWA, WPCP, 1980). Hassas terazi de tekrar tartımı yapılan filtre kâğıtlarının AKM hesabının yapılmasında APHA, AWWA ve WPCP (1980)'nin önerdiği aşağıdaki denklem (2.1) kullanılmıştır.

$$AKM (mg/L) = ((A-B)*1000) / V \quad (2.1)$$

A= filtre kâğıdı son tartımı (mg)

B= filtre kâğıdı ilk tartımı (mg)

V= süzölen numune hacmi (L)

Sediment numunelerinde toplam inorganik ve organik karbon analizi yapılmıştır. Numuneler liyofilizatörde kurutulup agat havanda öğütölmüştür. Ardından toplam karbonat analizinde Loring ve Rantala (1992) tarafından uygulamış olan yöntem kullanılmıştır. Sedimentteki toplam inorganik karbon yüzdesinin hesaplanmasında Loring ve Rantala (1992)'nin önerdiği aşağıdaki denklem (2.2) kullanılmıştır.

$$\%CaCO_3 = 100 \times V/W \quad (2.2)$$

V: Açığa çıkan CO₂ gazı (cm)

W: 1 grama eşdeğer CaCO₃ miktarı

Organik karbon analizi ise Walkey-Blake yöntemi kullanılarak yapılmıştır (Gaudette ve diğerleri, 1974; Loring ve Rantala, 1992). Sedimentteki toplam organik karbon yüzdesinin hesaplanmasında Gaudette ve diğerleri (1974)'nin önerdiği aşağıdaki denklem (2.3) kullanılmıştır.

$$\%C_{org} = 3,951/g (1-T/S) \quad (2.3)$$

g: Kurutulmuş örneğin ağırlığı (g)

S: Demir amonyum çözeltisi, şahit (mL)

T: Demir amonyum çözeltisi, örnek (mL)

2.3. Farmasötik ve Hormon Analizleri

2.3.1. Farmasötik ve hormon analizlerinde kullanılan kimyasallar

Farmasötik ve hormon analizlerinde kullanılan kimyasalların listesi Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Farmasötik ve hormon analizlerinde kullanılan kimyasalların listesi

Kimyasal adı	Markası
Carbamazepine	Acros (%98)
2-(4-Chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid [Klofibrik Asit]	Acros (%99)
Gemfibrozil	Sigma-Aldrich
Diclofenac sodium salt	Sigma-Aldrich
Fenoprofen Calcium Hydrate	Sigma-Aldrich
İbuprofen [4-Isobutyl-alpha-methylphenylacetic acid]	Alfa Aesar

Tablo 13. Devamı

Kimyasal adı	Markası
Ketoprofen	Sigma-Aldrich
Naproxen [(S)-(+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionic acid]	Alfa Aesar
Estrone	Sigma-Aldrich
17 β -Estradiol	Alfa Aesar
17 α - ethynylestradiol	Sigma-Aldrich
Potasyum dihidrojen fosfat	Fluka
Aseton	Merck (HPLC saflığında)
Asetonitril	Merck (HPLC saflığında)
Metanol	Merck (HPLC saflığında)
Sülfirik asit (H ₂ SO ₄)	Merck
Kloroform	Merck
Diklorometan	Merck
Cleanert PEP 2, 50 μ m, 500mg, 6ml (SPE kartuş)	Agela Technologies (Torrance, USA).

2.3.2. Farmasötik ve hormon analizleri ön işlemleri

2.3.2.1. Su numunelerinin ön işlemleri

Su numuneleri, askıda katı maddeyi uzaklaştırmak için öncelikle cam elyaf filtre kâğıtlarından (GF/F, 0,7 μ m; Whatman, UK) süzülmüştür (Patrolecco ve diğerleri, 2013).

Farmasötiklerin ve hormon analizleri için alınan 1L su numunesine katı faz ekstraksiyonu işlemi uygulamadan önce 100 mL diklorometan/kloroform (1/1, v/v) ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu yapılmıştır. Ekstraksiyonun ardından ekstrakt evaporatörde kuruluğa kadar uçurulmuştur. Kuruluğa kadar uçurulan numunelere 2 mL ultra saf su ilave edilmiştir. Ardından su numuneleri katı faz ekstraksiyonu yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Patrolecco ve diğerlerinin (2013) yapmış oldukları çalışmada, su numunesi ekstraksiyonu için kullanmış oldukları ekstraksiyon metodu modifiye edilerek uygulanmıştır. Bu işleme göre, Cleanert PEP (500mg, 6mL) kartuşu ile katı faz ekstraksiyonu uygulanmıştır. Buna göre, katı faz

ekstraksiyonu için kartuşlar 4 mL metanol, 4 mL saf su ile şartlandırılmıştır. Ardından su örneği (2 mL) şartlandırılmış kartuşlara yüklenmiştir. Tüm su örneği yüklendikten sonra 2 mL saf su ilave edilerek kartuş yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından kartuşlara sırasıyla 4 mL metanol ve 4 mL asidik metanol (asitlik H_2SO_4 ile ayarlanmış) eklenerek su örnekleri elüe edilmiştir. Elde edilen elüentler evaporatörde kuruluğa kadar uçurulduktan sonra 1 mL asetonitril/su (1/1, v/v) ile tamamlanmıştır. HPLC- DAD cihazında analiz edilinceye kadar derin dondurucuda (- 20°C) saklanmıştır.

2.3.2.2. Biota numunelerinin ön işlemleri

Balık, midye ve makro alg örneklerine aynı ön işlemler uygulanmıştır. Bu ön işlemler aşağıda ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

Tüm biota örneklerine liyofilizasyon (dondurarak kurutma) işlemi uygulanmıştır (Huerta ve diğerleri, 2013). Kurutulan biota numuneleri ortalama 25 g olacak şekilde hassas terazi ile tartılmış ve ağırlıkları kaydedilmiştir. Ardından biota örnekleri ultrasonik yardımcı ekstraksiyon yöntemi ile ekstrakte edilmiştir. Xie ve diğerlerinin (2019) yapmış oldukları çalışmada, biota ekstraksiyonu için kullanmış oldukları ekstraksiyon metodu modifiye edilerek uygulanmıştır. Bu işleme göre, biota örnekleri dondurarak kurutma işleminin ardından tartılıp beherlere konulmuştur. Üzerlerine 75 mL asetonitril ilave edilip, 30 dk ultrasonik ekstraksiyon yapılmıştır. Bu işlem sonrasında bir gece karanlıkta bekletilip, dekante edilmiştir. Biota örneklerine ikinci kez 50 mL asetonitril fazı (8/2, v/v, asetonitril/su) ilave edilip, 30 dk ultrasonik ekstraksiyon yapılmış ardından, bir gece karanlıkta bekletildikten sonra dekante edilmiş ve yapılan ilk ekstraksiyon ile karıştırılmıştır. Bir sonraki adımda biota örnekleri adi süzgeç kâğıdından süzülüp, evaporatörde uçurulmuştur. Kuruluğa kadar uçurulan örnekler asetonitril fazı (8/2, v/v, asetonitril/su) ile 10 mL ye tamamlanıp, 0,22 µm gözenek çapındaki şırınga ucu disk filtreden geçirilmiştir. Bu işlemleri takiben katı faz ekstraksiyon metodu uygulanmıştır. Bu işleme göre; katı faz ekstraksiyonu için kartuşlar 10 mL metanol, 10 mL ultra saf su ile şartlandırılmıştır. Ardından örnekler (10 mL) şartlandırılmış kartuşlara yüklenmiştir. Tüm örnekler yüklendikten sonra 10 mL saf su ile kartuş yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından kartuşlara sırasıyla 10 mL metanol ve 10 mL asidik metanol eklenerek örnekler elüe edilmiştir. Elde edilen elüentler evaporatörde kuruluğa kadar uçurulduktan sonra 5 mL asetonitril/su (1/1, v/v) ile çözülmüş ve şırınga ucu disk

filtreden (0,22 µm) geçirilmiştir. Daha sonra bu örnekler HPLC-DAD cihazında analiz edilinceye kadar -20 °C’de saklanmıştır.

2.3.2.3. Sediment numunelerinin ön işlemleri

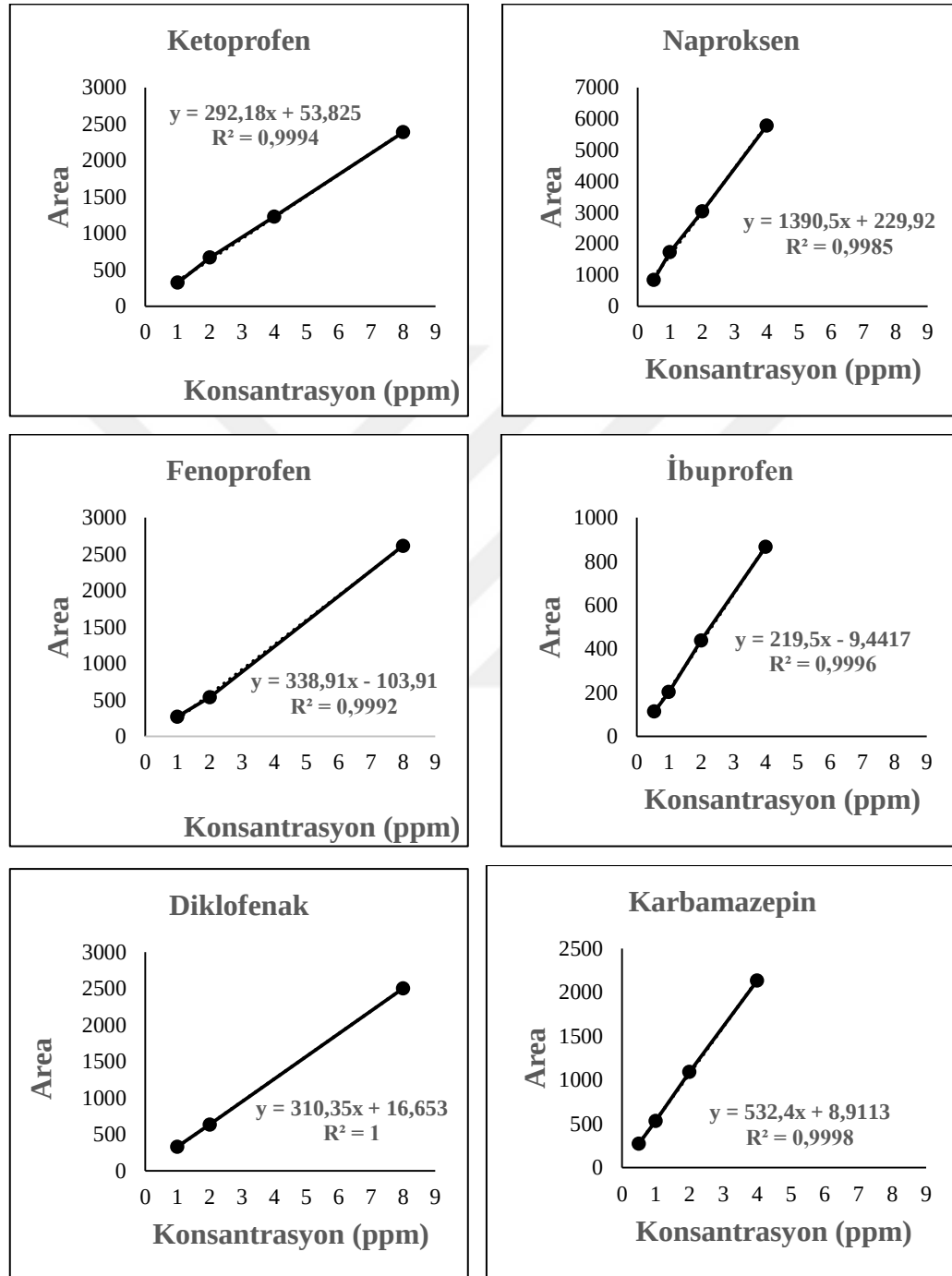
Tüm sediment örnekleri liyofilizasyon işlemi uygulandıktan sonra agat havanda öğütülmüştür (Martin ve diğerleri, 2010). Martin ve diğerleri (2010)’nin sediment ekstraksiyonu için kullanmış oldukları ekstraksiyon metodu bu çalışmada modifiye edilerek uygulanmıştır. Kurutulan sedimentler ortalama 5 g olacak şekilde hassas terzi ile tartılmış ve ağırlıkları kaydedilmiştir. Ardından örnekler 25 mL metanol ilave edilip, kuvvetlice çalkalandıktan sonra 15 dk ultrasonik ekstraksiyon yapılmıştır. Bu işlem sonrasında dekante edilmiştir. Daha sonra dekante edilen sediment numunelerine 25 mL aseton ilave edilip, tekrar kuvvetlice çalkalanıp, 15 dk ultrasonik ekstraksiyon yapıldıktan sonra tekrar dekante edilmiştir. Ardından bu süzüntüler birleştirilmiştir. Bir sonraki adımda bu süzöntü evaporatörde uçurulmuştur. Kuruluğa kadar uçurulan örneklerin üzerlerine 50 mL derişik H₂SO₄ ile pH 2’ye ayarlanmış ultra saf su ilave edilmiştir. Bu işlemleri takiben katı faz ekstraksiyon metodu uygulanmıştır. Bu işleme göre; katı faz ekstraksiyonu için kartuşlar 10 mL metanol, 10 mL ultra saf su ile şartlandırılmıştır. Ardından sediment örneği (50 mL) şartlandırılmış kartuşlara yüklenmiştir. Tüm sediment örneği yüklendikten sonra 10 mL ultra saf su ile kartuş yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından kartuşlara sırasıyla 10 mL metanol ve 10 mL asidik metanol eklenerek sediment örnekleri elüe edilmiştir. Elde edilen elüentler evaporatörde kuruluğa kadar uçurulduktan sonra 5 mL asetonitril/su (1/1, v/v) ile çözülmüş ve şırınga ucu disk filtreden (0,22 µm) geçirilmiştir. Daha sonra bu örnekler HPLC-DAD cihazında analiz edilinceye kadar -20°C’de saklanmıştır.

2.3.3. Farmasötik ve hormonların HPLC-DAD analizleri

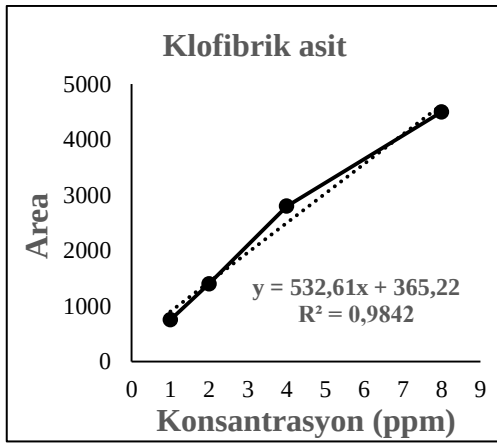
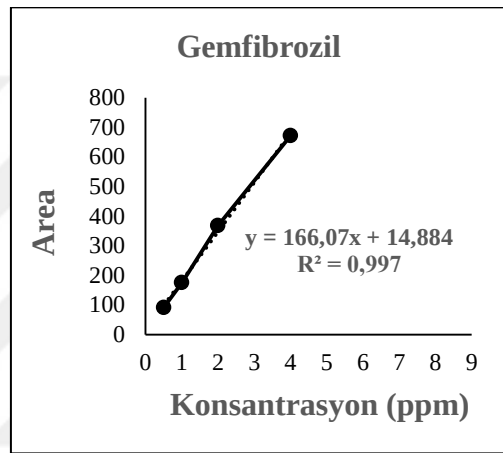
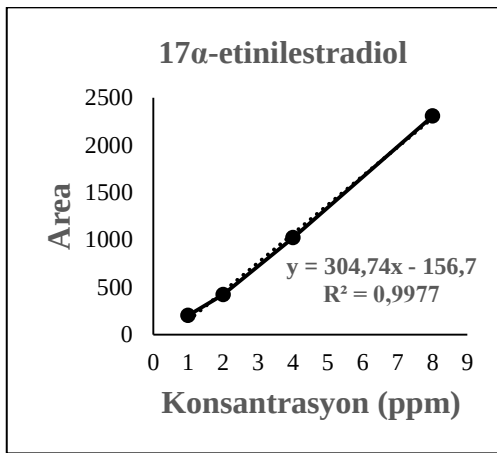
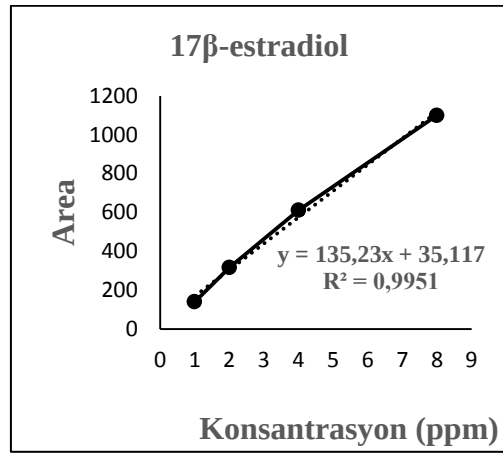
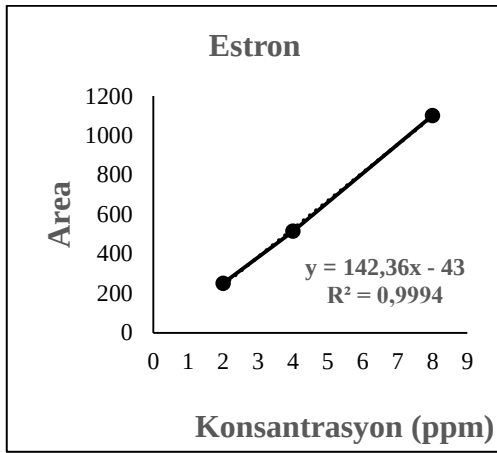
2.3.3.1. Farmasötik ve hormon analizleri için kalibrasyon eğrilerinin oluşturulması

Farmasötik ve hormon analizlerinde 11 ayrı farmasötik ve hormon molekülünü içeren standart stok çözeltiler hazırlanmıştır. Her bir standarttan 10 mg tartılıp 100 mL’lik balon jode 100 mg/L konsantrasyonunda ana stok çözeltileri asetonitril ile tamamlanmıştır. Ardından bu moleküllerin spektrumları alınıp cihaz kütüphanesine kaydedilmiştir. Çünkü bu kütüphanedeki standartlara ait spektrumlarla örnekteki pikler karşılaştırılmıştır. Kalibrasyon eğrilerini oluşturmak için hazırlanmış olan 100 mg/L ana stok çözeltiden 0,5, 1, 2, 4, 8

ppm'lik konsantrasyonlarında kalibrasyon çözeltileri asetonitril içerisinde karışım şeklinde oluşturulmuştur. Farmasötik ve hormonlara ait kalibrasyon eğrileri Şekil 28'de verilmiştir.



Şekil 28. Farmasötik ve hormonların kalibrasyon eğrileri



Şekil 29. Devamı

2.3.3.2. Farmasötik ve hormon analizleri için HPLC-DAD analizleri

Farmasötik ve hormonların analizi için HP- 1100 model HPLC cihazı kullanılmıştır. Bu cihazın beş farklı dalga boyunda analiz yapabilen UV-DAD dedektörü bulunmaktadır. Farmasötik ve hormon analizleri için C18, 250 × 4.6mm i.d., 5µm kolon kullanılmıştır. Kullanılan mobil fazlar asetonitril ve 25 mM potasyum dihidrojen fosfattan oluşmaktadır. Farmasötik ve hormon analizleri 65 dk içerisinde tamamlanmıştır. Mobil faz akış hızı 1,2 mL/dk'dır. Gradient programı, başlangıçta A fazı %5, B fazı %95; 0-13 dk arası A fazı %18,5'e artarken, B fazı %81,5'a azalmakta; 13-37 dk arası A fazı %50'ye artarken, B fazı %50'ye azalmakta; 37-39 dk arası A fazı %45'e azalırken, B fazı %55'e artmakta; 39-44 dk arası A fazı %45, B fazı %55 olacak şekilde sabit akarken; 44-54 dk arası A fazı %95'e artarken, B fazı %5'e azalmakta; 54-65 dk arası A fazı %95, B fazı %5 olacak şekilde yıkama işlemi ile sonlandırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan HPLC-DAD gradient programı Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. HPLC-DAD gradient programı (Camacho-Munoz ve diğerleri (2009)'den alınmıştır).

Zaman (dk)	A Fazı (%) Asetonitril	B Fazı (%) 25mM potasyum dihidrojen fosfat
0	5	95
13	18,5	81,5
37	50	50
39	45	55
44	45	55
54	95	5
65	95	5

Farmasötik ve hormonların HPLC-DAD cihazındaki dalga boyları Camacho-Munoz ve diğerleri (2009); Debska ve diğerleri (2005)'nin yapmış oldukları çalışmalardan alınıp tablo haline getirilmiştir. Bu dalga boyları aşağıda Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Farmasötik ve hormonların HPLC-DAD cihazındaki dalga boyları (^aCamacho-Munoz ve diğerleri (2009); ^bDebska ve diğerleri (2005)’den alınmıştır).

Bileşikler		DAD dedektör λ _{abs} (nm)
Antienflamatuvarlar	Diklofenak	220 ^a
	İbuprofen	225 ^a
	Ketoprofen	260 ^a
	Naproksen	230 ^a
	Fenoprofen	275 ^b
Antiepileptik	Karbamazepin	300 ^a
Hormonlar	Estron	220 ^a
	17β-estradiol	220 ^a
	17α-etinilestradiol	220 ^a
Lipit Düzenleyiciler	Gemfibrozil	220 ^a
	Klofibril asit	225 ^a

Tüm farmasötik ve hormon bileşiklerinin kalibrasyon eğrileri oluşturulduktan sonra analizi yapılacak bileşiklerin su, sediment ve biota için ayrı ayrı HPLC-DAD cihazında metot dedeksiyon limiti belirlenmiştir. Dedeksiyon limitlerini belirlemek için her bir numune için 10 adet blank örneği hazırlanmıştır. Bu blank örneklerine su, sediment ve biota ön işlemleri ayrı ayrı uygulanmıştır. Ardından cihazda her bileşik için blank örneğinin ortalama alanı bulunup, kalibrasyon eğrilerindeki denklemlere göre derişimleri hesaplanmıştır. Ngubane ve diğerleri, 2019 yılında yapmış oldukları çalışmadaki gibi “Metod Algılama Limiti – Method Detection Limits” (MDL), blank ortalamasının 3 ile çarpımı ile bulunmakta olan cihazın LOD değerinin katı faz ekstraksiyonu zenginleştirme faktörüne oranı olarak hesaplanmıştır. “Metod Kantitatif Ölçme Sınırı – Method Quantification Limits” (MQL) ise blank ortalamasının 10 ile çarpımı ile bulunmakta olan ve cihazın LOQ değerinin katı faz ekstraksiyonu zenginleştirme faktörüne oranı olarak hesaplanmıştır. Sudaki katı faz ekstraksiyonu zenginleştirme faktörü 1000 olduğundan, bu çalışmada hesaplanan MDL ve MQL değerleri LOD ve LOQ değerlerini zenginleştirme faktörü ile çarpımı ile elde edilmiştir. Biota ve sediment için MDL ve MQL değerleri, materyal metotta belirtilen ekstrak son hacim değerlerinin, LOD ve LOQ ile çarpımının ortalama ağırlıklarına oranları sonucu elde edilmiştir. Bu çalışmada hesaplanan Metod Algılama Limitleri (MDL) ve Metod Kantitatif Ölçme Sınırları (MQL) Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Farmasötik ve hormonların su, biota ve sediment için MLD ve MQL değerleri

Bileşikler	Su		Biota		Sediment	
	MDL (µg/L)	MQL (µg/L)	MDL (ng/g)	MQL (ng/g)	MDL (ng/g)	MQL (ng/g)
Diklofenak	0,027	0,092	10,5	35	30,6	102
Fenoprofen	0,017	0,059	9,21	30,7	64,4	214
Ketoprofen	0,033	0,112	18,9	63	41	138
Naproksen	0,020	0,069	4,96	16,5	22	73,2
İbuprofen	0,015	0,050	4,57	15,2	27,2	91
Estron	0,048	0,158	15,2	50,8	74,4	248
17β-estradiol	0,031	0,103	26,6	88,7	49,6	165
17α-etinilestradiol	0,010	0,036	16,3	54,5	77,4	258
Gemfibrozil	0,016	0,054	9,03	30,1	32,3	108
Klofibril asit	0,053	0,177	12,2	40,6	55	181
Karbamazepin	0,037	0,125	8,79	29,3	32	106

Farmasötik ve hormonların analizi sonucu elde edilen geri kazanım değerlerini hesaplamak için %14'lük sentetik deniz suyu hazırlayıp, analizi yapılacak olan tüm farmasötik ve hormonların standartları eklenerek, 0,5 µg/mL, 1 µg/mL, 2 µg/mL, 4µg/mL konsantrasyonlarında kontrol örnekleri hazırlanmıştır. Daha sonra Haliç suyu, biota ve sediment örneklerine uygulanan tüm ekstraksiyon işlemleri aynı sıra ile bu kontrol örneklerine de uygulanmıştır. Ekstraksiyonu yapılan örnekler evaporatörde kurutulup su örneklerini 1 mL asetonitril/ultra saf suda (1/1, v/v), biota ve sediment örneklerine ise 5 mL asetonitril/ultra saf suda (1/1, v/v) çözdükten sonra HPLC-DAD cihazında analizleri yapılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen konsantrasyonlar, hazırlanan konsantrasyon değerleri ile kıyaslanarak yüzde geri kazanım değerleri hesaplanmıştır. Geri kazanım değerleri farmasötik ve hormonların tümü için elde edilmiş olup değerler %61-%100 arasında değişmektedir. Geri kazanım değerleri Uluslararası literatürdeki değerlerle karşılaştırıldığında birbiriyle uyumlu olduğu görülmektedir (Patrolecco ve diğerleri, 2013; Martin ve diğerleri, 2010). Farmasötik ve hormonların geri kazanım değerleri Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Farmasötik ve hormonların su, biota ve sediment için yüzde geri kazanım değerleri

Bileşikler	% Geri Kazanım		
	Su	Biota	Sediment
Diklofenak	80	91	92
Fenoprofen	95	90	93
Ketoprofen	65	65	68
Naproksen	63	61	61
İbuprofen	100	75	77
Estron	92	96	96
17 β -estradiol	100	82	83
17 α -etinilestradiol	100	88	89
Gemfibrozil	65	82	84
Klofibril asit	68	70	78
Karbamazepin	93	85	93

2.4. İstatiksel Analizler

Bu çalışma kapsamında elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 22 istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. 2019 ilkbahar, 2019 yaz, 2019 sonbahar ve 2020 kış örnekleme dönemlerindeki suya ait fizikokimyasal parametreleri, suda tespit edilen farmasötik ve hormonların mevsimlere ve istasyonlara bağlı değişimleri tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve tek yönlü varyans analizinin parametrik olmayan karşılığı Kruskal Wallis Testi ile incelenmiştir. Mevsimler arasında istatistiksel bir ilişki olduğu durumda ise Tukey, Tamhane ve Bonferroni testleri uygulayarak farklılığın hangi mevsimden/lerden kaynaklandığı incelenmiştir. Farmasötik ve hormon konsantrasyonlarıyla fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkileri incelemek için Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman korelasyon katsayısı analizleri kullanılmıştır. Suya ait fizikokimyasal parametrelerinin ve farmasötik ve hormon konsantrasyonlarının istasyonlardaki yüzey ve dip suundaki değişimleri t testi ve Mann Whitney-U testi ile incelenmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Fiziko-kimyasal Parametreler

Nisan (2019), Haziran (2019), Ekim (2019) ve Ocak (2020) tarihlerinde Galata Köprüsü, Unkapanı, Kasımpaşa, Camialtı, Valide Sultan Köprüsü, Haliç Köprüsü, Eyüp-Sütlüce, Adalar Arası, Adalar Sonu istasyonları yüzey ve dip suyunda sıcaklık (°C), tuzluluk (‰), bulanıklık (NTU), pH, çözünmüş oksijen (mg/L), seki disk derinliği (m), askıda katı madde (mg/L) değerleri ölçülmüş olup, sonuçlar Tablo 18, Tablo 19, Tablo 20, Tablo 21, Tablo 22, Tablo 23, Tablo 24 ve Tablo 25’te gösterilmektedir.

Galata Köprüsü istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,79, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,53; en düşük tuzluluk değeri 2019 ilkbahar örnekleme‰18, en yüksek değer ise 2020 kış örnekleme‰19,57 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örnekleme‰9,40°C, en yüksek değer ise 2019 yaz örnekleme‰22,8°C; en düşük çözünmüş oksijen değeri 2020 kış örnekleme‰7,10 mg/L iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örnekleme‰10,45 mg/L’dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 yaz örnekleme‰1,77 NTU iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örnekleme‰2,3 NTU; en düşük AKM değeri 2020 kış örnekleme‰10,1 mg/L, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örnekleme‰14,90 mg/L olarak bulunmuştur. Seki disk derinliği ise yaz, sonbahar ve kış mevsimlerinde 4 m iken, ilkbahar örnekleme‰3,7 m olarak ölçülmüştür.

Galata Köprüsü istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,59, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,28; en düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örnekleme‰31,8 iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örnekleme‰32,72 olarak bulunmuştur. En düşük sıcaklık değeri 2020 kış örnekleme‰10,6°C olup en yüksek değer 2019 yaz örnekleme‰15,7°C olarak ölçülmüştür. En düşük çözünmüş oksijen değeri 2020 kış örnekleme‰1,78 mg/L iken en yüksek değer 2019 ilkbahar örnekleme‰6,80 mg/L olduğu tespit edilmiştir. En düşük bulanıklık değerleri 1,8 NTU olup 2019 ilkbahar ve sonbahar örneklemeğinde ölçülmüş, en yüksek bulanıklık değeri ise 2,33 NTU olarak 2019

yaz örneklemeğinde bulunmuştur. En düşük AKM değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 12,3 mg/L, en yüksek değerler ise 2019 sonbahar ve 2020 kış örneklemeğinde 19,5 mg/L olarak bulunmuştur.

Unkapanı istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,52 olup en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,5'tir. En düşük tuzluluk değeri 2020 kış örneklemeğinde ‰8,13, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde ‰15,73 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örneklemeği 9,4°C, en yüksek değer ise 2019 yaz örneklemeği 24,2°C; en düşük çözünmüş oksijen değeri 2020 kış örneklemeği 5,11 mg/L iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeği 10,80 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 yaz örneklemeği 1,68 NTU iken en yüksek değer ise 2020 kış örneklemeğinde 3 NTU; en düşük AKM değeri 2020 kış örneklemeği 8,20 mg/L, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 13,40 mg/L olduğu bulunmuştur. En düşük seki disk derinliği 2019 yaz örneklemeğinde 1 m iken, en yüksek değer 2019 ilkbahar örneklemeğinde 3,5 m olarak ölçülmüştür.

Unkapanı istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,65, en yüksek değer ise 2019 sonbahar örneklemeğinde 8,11; en düşük tuzluluk değeri 2020 kış örneklemeği ‰17,54 iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar örneklemeği ‰28,58 olarak bulunmuştur. En düşük sıcaklık değeri 2020 kış örneklemeğinde 10,1°C olup en yüksek değerler 2019 yaz ve sonbahar örneklemeği olup 15,6°C olarak ölçülmüştür. En düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 1,25 mg/L iken en yüksek değer 2019 ilkbahar örneklemeğinde 2,88 mg/L olduğu tespit edilmiştir. En düşük bulanıklık değerleri 2,51 NTU olup 2019 yaz örneklemeğinde ölçülmüş, en yüksek bulanıklık değeri ise 6,4 NTU olarak 2019 sonbahar örneklemeğinde bulunmuştur. En düşük AKM değeri 2019 yaz örneklemeğinde 12 mg/L, en yüksek değer ise 2019 sonbahar örneklemeğinde 19,50 mg/L olarak bulunmuştur.

Tablo 18. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Nisan 2019).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözünmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	Seki (m)	AKM (mg/L)
GK	0,5	8,53	18,00	9,4	2,30	10,45	3,7	14,9
UNK	0,5	8,50	15,73	9,4	1,94	10,80	3,5	13,4
KSP	0,5	8,28	15,9	9,5	4,05	9,45	2,5	18,4
CA	0,5	8,59	15,13	10,1	5,27	10,13	1,5	9,3
VS	0,5	8,47	15,24	10,1	3,98	10,81	1	8,0
HK	0,5	8,55	15,09	10,0	10,1	10,45	0,5	10,8
ES	0,5	8,55	14,77	10,3	11,3	12,21	0,30	10,4
AA	0,5	8,53	15,09	9,9	10,9	10,08	0,20	11,4
AS	0,5	8,30	14,48	10,2	18,6	8,87	0,30	19,8
Ortalama	0,5	8,48	15,49	9,88	7,60	10,36	1,5	12,9
Minimum	0,5	8,28	14,48	9,4	1,94	8,87	0,2	8,0
Maksimum	0,5	8,59	18,00	10,3	18,6	12,21	3,7	19,8
Standart sapma	0	0,11	1,03	0,35	5,51	0,94	1,40	4,06

Tablo 19. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Nisan 2019).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözünmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	AKM (mg/L)
GK	38,0	8,28	32,72	11,4	1,80	6,80	12,3
UNK	30,0	8,00	28,58	13,8	3,00	2,88	13,1
KSP	3,5	8,27	16,42	9,3	2,21	9,00	7,6
CA	11,0	8,43	16,70	9,2	3,26	8,45	12,0
VS	4,5	8,30	16,42	9,2	5,03	8,03	11,3
HK	4,0	8,40	15,93	9,6	6,18	9,60	11,4
ES	3,5	8,41	15,88	9,5	5,56	9,01	12,1
AA	4,0	8,75	15,86	9,5	4,64	8,69	9,8
AS	4,0	8,32	15,42	9,8	47,8	7,72	20,2
Ortalama	11,39	8,35	19,32	10,14	8,83	7,80	12,2
Minimum	3,5	8,00	15,42	9,2	1,80	2,88	7,6
Maksimum	38	8,75	32,72	13,8	47,8	9,60	20,2
Standart Sapma	13,18	0,20	6,51	1,53	14,69	2,02	3,41

Tablo 20. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Haziran 2019).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözünmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	Seki (m)	AKM (mg/L)
GK	0,5	8,26	18,65	22,8	1,77	7,70	4,0	12,4
UNK	0,5	8,37	11,91	24,2	1,68	6,87	1,0	9,5
KSP	0,5	8,20	11,93	24,0	2,60	5,80	2,0	9,5
CA	0,5	8,13	11,79	24,8	2,85	6,62	1,5	10,5
VS	0,5	8,06	11,83	25,1	3,28	4,84	1,0	11,9
HK	0,5	7,98	11,74	25,6	4,04	4,75	0,5	9,3
ES	0,5	7,93	11,62	25,4	4,85	4,02	0,5	9,9
AA	0,5	7,85	11,39	25,9	5,50	3,58	0,5	10,7
AS	0,5	7,95	11,50	25,9	9,70	3,40	0,3	12,2
Ortalama	0,5	8,08	12,48	24,85	4,03	5,28	1,25	10,7
Minimum	0,5	7,85	11,39	22,8	1,68	3,40	0,3	9,3
Maksimum	0,5	8,37	18,65	25,9	9,70	7,70	4,0	12,4
Standart sapma	0	0,17	2,32	1,03	2,49	1,54	1,17	1,23

Tablo 21. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Haziran 2019).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözünmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	AKM (mg/L)
GK	36	8,24	32,34	15,7	2,33	2,27	13,6
UNK	30	7,97	21,75	15,6	2,51	1,64	12,0
KSP	7,5	8,25	12,24	22,6	1,88	6,80	10,4
CA	3,0	8,36	12,39	22,5	4,50	6,27	13,3
VS	3,0	8,15	12,22	23,6	1,83	5,40	9,6
HK	3,0	8,10	12,28	23,1	1,97	4,15	15,2
ES	3,0	7,96	12,26	23,4	3,11	3,36	11,6
AA	3,0	7,86	12,21	23,8	6,60	2,78	20,9
AS	2,0	7,86	12,21	24,0	9,00	2,17	18,5
Ortalama	10,05	8,08	15,54	21,59	3,75	3,87	13,9
Minimum	2,0	7,86	12,21	15,6	1,83	1,64	9,6
Maksimum	36	8,36	32,34	24,0	9,00	6,80	20,9
Standart Sapma	13,18	0,18	7,04	3,40	2,51	1,89	3,74

Tablo 22. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ekim 2019).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözünmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	Seki (m)	AKM (mg/L)
GK	0,5	8,23	18,50	20,0	1,80	8,70	4,0	11,2
UNK	0,5	8,40	8,40	20,3	1,80	6,28	3,5	10,5
KSP	0,5	8,40	7,80	20,3	2,20	6,33	3,2	10,5
CA	0,5	8,35	7,78	20,3	2,20	5,49	3,0	11,4
VS	0,5	8,37	7,91	20,5	2,90	3,31	2,5	11,7
HK	0,5	8,04	7,40	20,5	5,80	0,92	1,5	10,1
ES	0,5	8,10	7,35	20,4	6,80	0,70	0,5	10,8
AA	0,5	8,05	7,60	20,8	10,6	a.e	0,5	10,3
AS	0,5	8,03	7,31	20,9	15,6	0,15	0,1	19,5
Ortalama	0,5	8,22	8,89	20,44	5,52	3,98	2,09	11,77
Minimum	0,5	8,03	7,31	20,0	1,80	0,15	0,1	10,1
Maksimum	0,5	8,40	18,5	20,9	15,6	8,70	4,0	19,5
Standart sapma	0	0,16	3,62	0,27	4,82	3,18	1,46	2,94

a.e: Analiz edilemedi

Tablo 23. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ekim 2019).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözünmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	AKM (mg/L)
GK	33	8,06	31,80	15,6	1,80	2,69	19,5
UNK	32	8,11	18,50	15,6	6,40	1,25	19,5
KSP	3,5	8,40	7,80	20,3	2,60	6,25	12,9
CA	3,0	8,50	8,14	20,4	2,00	7,22	11,2
VS	4,0	8,34	7,96	20,6	3,20	4,41	10,9
HK	3,0	8,25	7,80	20,6	3,30	3,60	10,3
ES	3,0	8,08	7,60	20,7	5,00	1,25	9,2
AA	4,0	7,98	7,63	20,8	5,20	0,6	10,0
AS	4,0	7,98	7,51	20,9	7,00	0,12	11,2
Ortalama	9,94	8,18	11,63	19,5	4,05	3,04	12,74
Minimum	3,0	7,98	7,51	15,6	1,80	0,12	9,2
Maksimum	33	8,50	31,8	20,9	7,00	7,22	19,5
Standart Sapma	12,79	0,19	8,35	2,22	1,91	2,52	3,96

Tablo 24. Haliç yüzey suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ocak 2020).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözülmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	Seki (m)	AKM (mg/L)
GK	0,5	7,79	19,57	10,4	1,90	7,10	4,0	10,1
UNK	0,5	7,52	8,13	10,3	3,00	5,11	2,5	8,2
KSP	0,5	7,62	8,78	10,0	2,80	4,89	2,0	10,8
CA	0,5	7,49	8,57	10,2	2,12	5,14	2,0	7,3
VS	0,5	7,55	8,25	10,3	4,46	5,33	1,5	9,0
HK	0,5	7,57	8,46	10,0	8,12	5,29	1,5	9,6
ES	0,5	7,57	8,25	10,3	4,61	6,76	1,0	8,3
AA	0,5	7,39	7,17	9,8	9,15	5,83	0,5	14,1
AS	0,5	7,46	6,78	10,1	12,5	5,64	0,4	12,8
Ortalama	0,5	7,55	9,33	10,15	5,41	5,68	1,71	10,02
Minimum	0,5	7,39	6,78	9,8	1,90	4,89	0,4	7,3
Maksimum	0,5	7,79	19,57	10,4	12,5	7,10	4,0	14,1
Standart sapma	0	0,11	3,90	0,19	3,68	0,76	1,11	2,23

Tablo 25. Haliç dip suyu fiziko-kimyasal parametreler (Ocak 2020).

İstasyon	Derinlik (m)	pH	Tuzluluk (‰)	Sıcaklık (°C)	Bulanıklık (NTU)	Çözülmüş Oksijen (ÇO) (mg/L)	AKM (mg/L)
GK	36	7,59	32,80	10,6	2,30	1,78	19,5
UNK	33	7,65	17,54	10,1	2,90	1,83	13,8
KSP	3	7,25	8,73	9,8	4,50	6,45	16,2
CA	12	7,70	9,42	9,2	1,96	6,92	8,5
VS	3	7,74	8,80	9,5	2,39	5,34	9,4
HK	2	7,58	8,42	9,6	3,10	5,15	14,2
ES	2	7,62	8,38	9,6	4,21	5,21	9,8
AA	2	7,59	9,30	9,2	9,46	4,33	15,7
AS	1	7,46	8,48	9,9	15,7	3,86	24,6
Ortalama	10,44	7,57	12,43	9,72	5,17	4,54	14,63
Minimum	1	7,25	8,38	9,2	1,96	1,78	8,5
Maksimum	36	7,74	32,8	10,6	15,7	6,92	24,6
Standart Sapma	14,04	0,15	8,18	0,44	4,56	1,81	5,19

Kasımpaşa istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,62, en yüksek değeri ise 2019 sonbahar örneklemeğinde 8,4; en düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde %7,8, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde %15,9 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 9,5°C, en yüksek değeri ise 2019 yaz örneklemeğinde 24°C; en düşük çözünmüş oksijen değeri 2020 kış örneklemeğinde 4,89 mg/L iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 9,45 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 2,2 NTU iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 4,05 NTU; en düşük AKM değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 7,60 mg/L, en yüksek değeri ise 2020 kış örneklemeğinde 16,20 mg/L olarak bulunmuştur. En düşük seki disk derinliği ise 2019 yaz ve 2020 kış örneklemeğinde 2 m iken, en yüksek değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 3,2 m olarak ölçülmüştür.

Kasımpaşa istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,25, en yüksek değeri ise 2019 sonbahar örneklemeğinde 8,4; en düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde %7,8 iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde %16,42 olarak bulunmuştur. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 9,3°C olup en yüksek değeri 2019 yaz örneklemeğinde olup 22,6°C olarak ölçülmüştür. En düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 6,25 mg/L iken en yüksek değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 9 mg/L olduğu tespit edilmiştir. En düşük bulanıklık değerleri 1,88 NTU olup 2019 yaz örneklemeğinde ölçülmüş, en yüksek bulanıklık değeri ise 4,50 NTU olarak 2020 kış örneklemeğinde bulunmuştur. En düşük AKM değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 7,6 mg/L, en yüksek değeri ise 2020 kış örneklemeğinde 16,20 mg/L olarak bulunmuştur.

Camialtı istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,49, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,59; en düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde %7,78, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde %15,13 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 10,1°C, en yüksek değeri ise 2019 yaz örneklemeğinde 24,8°C; en düşük çözünmüş oksijen değeri 2020 kış örneklemeğinde 5,14 mg/L iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 10,13 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 2,2 NTU iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 5,27 NTU; en düşük AKM değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,30 mg/L, en yüksek değeri ise 2019 sonbahar örneklemeğinde 11,40 mg/L olarak bulunmuştur.

En düşük seki disk derinliği ise 2019 ilkbahar ve yaz rneklemelelerinde 1,5 m iken, en yüksek değer 2019 sonbahar rneklemesinde 3 m olarak llmtr.

Camialtı istasyonu dip suyu için en düşük pH değer 2020 kış rneklemesinde 7,70, en yüksek değer ise 2019 sonbahar rneklemesinde 8,5; en düşük tuzluluk değer 2019 sonbahar rneklemesi ‰8,14 iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar rneklemesi ‰16,7 olarak bulunmuştur. En düşük sıcaklık değerleri 2019 ilkbahar ve 2020 kış rneklemelelerinde 9,2°C olup, en yüksek değer 2019 yaz rneklemesinde olup 22,6°C olarak llmtr. En düşük znm oksijen değer 2019 yaz rneklemesinde 6,27 mg/L iken en yüksek değer 2019 ilkbahar rneklemesinde 8,45 mg/L olduğu tespit edilmiştir. En düşük bulanıklık değer 1,96 NTU olup 2020 kış rneklemesinde llm, en yüksek bulanıklık değer ise 4,50 NTU olarak 2019 yaz rneklemesinde bulunmuştur. En düşük AKM değer 2020 kış rneklemesinde 8,50 mg/L, en yüksek değer ise 2019 yaz rneklemesinde 13,30 mg/L olarak bulunmuştur.

Valide Sultan Köprüsü istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değer 2020 kış rneklemesinde 7,55, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar rneklemesinde 8,47; en düşük tuzluluk değer 2019 sonbahar rneklemesi ‰7,91, en yüksek değer ise 2019 ilkbahar rneklemesi ‰15,24 olduğu tespit edilmiştir. En düşük sıcaklık değer 2019 ilkbahar rneklemesi 10,1°C, en yüksek değer ise 2019 yaz rneklemesi 25,1°C; en düşük znm oksijen değer 2019 sonbahar rneklemesi 3,31 mg/L iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar rneklemesi 10,81 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değer 2019 sonbahar rneklemesi 2,9 NTU iken en yüksek değer ise 2020 kış rneklemesinde 4,46 NTU; en düşük AKM değer 2019 ilkbahar rneklemesi 8 mg/L, en yüksek değer ise 2019 yaz rneklemesinde 11,90 mg/L olarak bulunmuştur. En düşük seki disk derinliği ise 2019 ilkbahar ve yaz rneklemelelerinde 1 m iken, en yüksek değer 2019 sonbahar rneklemesinde 2,5 m olarak llmtr.

Valide Sultan Köprüsü istasyonu dip suyu için en düşük pH değer 2020 kış rneklemesinde 7,74, en yüksek değer ise 2019 sonbahar rneklemesinde 8,34; en düşük tuzluluk değer 2019 sonbahar rneklemesi ‰7,96 iken en yüksek değer ise 2019 ilkbahar rneklemesi ‰16,42 olarak llmtr. En düşük sıcaklık değer 2019 ilkbahar rneklemesinde 9,2°C olup, en yüksek değer 2019 yaz rneklemesinde olup 23,6°C olduğu tespit edilmiştir. En düşük znm oksijen değer 2019 sonbahar rneklemesinde 4,41 mg/L iken en yüksek değer 2019 ilkbahar rneklemesinde 8,03 mg/L'dir. En düşük bulanıklık

değeri 1,83 NTU olup 2019 yaz örneklemeğinde ölçölmüş, en yüksek bulanıklık değeri ise 5,03 NTU olarak 2019 ilkbahar örneklemeğinde ölçölmüştür. En düşük AKM değeri 2020 kış örneklemeğinde 9,40 mg/L, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 11,30 mg/L olarak bulunmuştur.

Haliç Köprüsü istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,57, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,55 olarak tespit edilmiştir. En düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örneklemei %7,40, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemei %15,09 olarak ölçölmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar ve 2020 kış örneklemeğinde 10°C, en yüksek değeri ise 2019 yaz örneklemei 25,6°C; en düşük çözönmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örneklemei 0,92 mg/L iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemei 10,45 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 yaz örneklemei 4,04 NTU iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 10,1 NTU; en düşük AKM değeri 2019 yaz örneklemei 9,3 mg/L, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 10,8 mg/L olduğu bulunmuştur. Seki disk derinliği ise 2019 ilkbahar ve yaz örneklemeğinde 0,5 m iken, 2019 sonbahar ve kış örneklemeğinde 1,5 m olduğu gözlemlenmiştir.

Haliç Köprüsü istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,58, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,4 olduğu tespit edilmiştir. En düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örneklemei %7,80 iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemei %15,93 olarak ölçölmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar ve 2020 kış örneklemeğinde 9,6°C olup, en yüksek değeri 2019 yaz örneklemeğinde olup 23,1°C olduğu tespit edilmiştir. En düşük çözönmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 3,6 mg/L iken en yüksek değeri 2019 ilkbahar örneklemeğinde 9,6 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 1,97 NTU olup 2019 yaz örneklemeğinde ölçölmüş olup, en yüksek bulanıklık değeri ise 6,18 NTU olarak 2019 ilkbahar örneklemeğinde ölçölmüştür. En düşük AKM değeri 2019 sonbahar örneklemeğinde 10,30 mg/L iken, en yüksek değeri ise 2020 kış örneklemeğinde 14,20 mg/L olarak bulunmuştur.

Eyüp-Sütlüce istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeğinde 7,62, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeğinde 8,41 ölçölmüştür. En düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örneklemei %7,35 olup, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemei %14,77 olarak ölçölmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar ve 2020 kış örneklemeğinde 10,3°C, en yüksek değeri ise 2019 yaz örneklemei 25,4°C; en düşük

çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örnekleme 0,7 mg/L iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 12,21 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2020 kış örnekleme 4,61 NTU iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 11,3 NTU; en düşük AKM değeri 2020 kış örnekleme 8,3 mg/L, en yüksek değeri ise 2019 sonbahar örnekleme 10,8 mg/L olduğu tespit edilmiştir. En düşük seki disk derinliği ise 2019 ilkbahar örnekleme 0,3 m iken, en yüksek değeri 2020 kış örnekleme 1 m olduğu gözlemlenmiştir.

Eyüp-Sütlüce istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örnekleme 7,62, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 8,41 olduğu tespit edilmiştir. En düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örnekleme %7,6 iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme %15,88 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örnekleme 9,5°C olup, en yüksek değeri 2019 yaz örnekleme 23,4°C olduğu tespit edilmiştir. En düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örnekleme 1,25 mg/L iken en yüksek değeri 2019 ilkbahar örnekleme 9,01 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 3,11 NTU olup 2019 yaz örnekleme ölçülmüş olup, en yüksek bulanıklık değeri ise 5,56 NTU olarak 2019 ilkbahar örnekleme ölçülmüştür. En düşük AKM değeri 2019 sonbahar örnekleme 9,20 mg/L iken, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 12,1 mg/L olarak bulunmuştur.

Adalar Arası istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örnekleme 7,39, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 8,53 ölçülmüştür. En düşük tuzluluk değeri 2020 kış örnekleme %7,17 olup, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme %15,09 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2020 kış örnekleme 9,8°C, en yüksek değeri ise 2019 yaz örnekleme 25,9°C; en düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 yaz örnekleme 3,58 mg/L iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 10,08 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 ilkbahar örnekleme 5,5 NTU iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 10,9 NTU; en düşük AKM değeri 2019 sonbahar örnekleme 10,3 mg/L, en yüksek değeri ise 2020 kış örnekleme 14,1 mg/L olduğu tespit edilmiştir. Seki disk derinliği 2019 ilkbahar örnekleme 0,2 m iken, 2019 yaz, sonbahar ve 2020 kış örnekleme 0,5 m olduğu gözlemlenmiştir.

Adalar Arası istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örnekleme 7,59, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 8,75 olduğu tespit edilmiştir. En

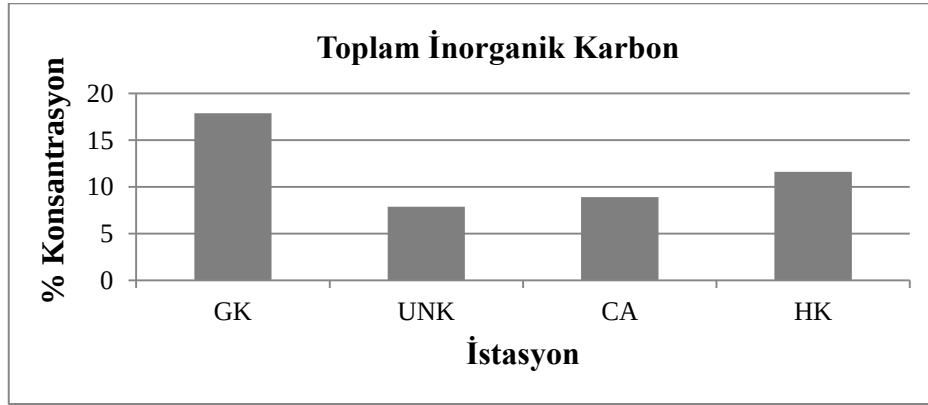
düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örnekleme %7,63 iken, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme %15,86 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2020 kış örnekleme 9,2°C olup, en yüksek değeri 2019 yaz örneklemeinde olup 23,8°C olduğu tespit edilmiştir. En düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örneklemeinde 0,6 mg/L iken en yüksek değeri 2019 ilkbahar örneklemeinde 8,69 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 4,64 NTU olup 2019 ilkbahar örneklemeinde ölçülmüş olup, en yüksek bulanıklık değeri ise 9,46 NTU olarak 2020 kış örneklemeinde ölçülmüştür. En düşük AKM değeri 2019 ilkbahar örneklemeinde 9,80 mg/L iken, en yüksek değeri ise 2019 yaz örneklemeinde 20,9 mg/L olarak bulunmuştur.

Adalar Sonu istasyonu yüzey suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeinde 7,46, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeinde 8,3 ölçülmüştür. En düşük tuzluluk değeri 2020 kış örnekleme %6,78 olup, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme %14,48 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2020 kış örneklemeinde 10,1°C, en yüksek değeri ise 2019 yaz örnekleme 25,9°C; en düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örnekleme 0,15 mg/L iken en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme 8,87 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 2019 yaz örnekleme 9,7 NTU iken, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeinde 18,6 NTU; en düşük AKM değeri 2019 yaz örnekleme 12,20 mg/L, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeinde 19,80 mg/L olduğu tespit edilmiştir. En düşük seki disk derinliği 2019 sonbahar örneklemeinde 0,1 m iken, en yüksek değeri 2020 kış örneklemeinde 0,4 m olduğu gözlemlenmiştir.

Adalar Sonu istasyonu dip suyu için en düşük pH değeri 2020 kış örneklemeinde 7,46, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örneklemeinde 8,32 olduğu tespit edilmiştir. En düşük tuzluluk değeri 2019 sonbahar örnekleme %7,51 iken, en yüksek değeri ise 2019 ilkbahar örnekleme %15,42 olarak ölçülmüştür. En düşük sıcaklık değeri 2019 ilkbahar örnekleme 9,8°C olup, en yüksek değeri 2019 yaz örneklemeinde olup 24°C olduğu tespit edilmiştir. En düşük çözünmüş oksijen değeri 2019 sonbahar örneklemeinde 0,12 mg/L iken en yüksek değeri 2019 ilkbahar örneklemeinde 7,72 mg/L'dir. En düşük bulanıklık değeri 7 NTU olup 2019 sonbahar örneklemeinde ölçülmüş olup, en yüksek bulanıklık değeri ise 47,8 NTU olarak 2019 ilkbahar örneklemeinde ölçülmüştür. En düşük AKM değeri 2019 sonbahar örneklemeinde 11,20 mg/L iken, en yüksek değeri ise 2020 kış örneklemeinde 24,60 mg/L olarak bulunmuştur.

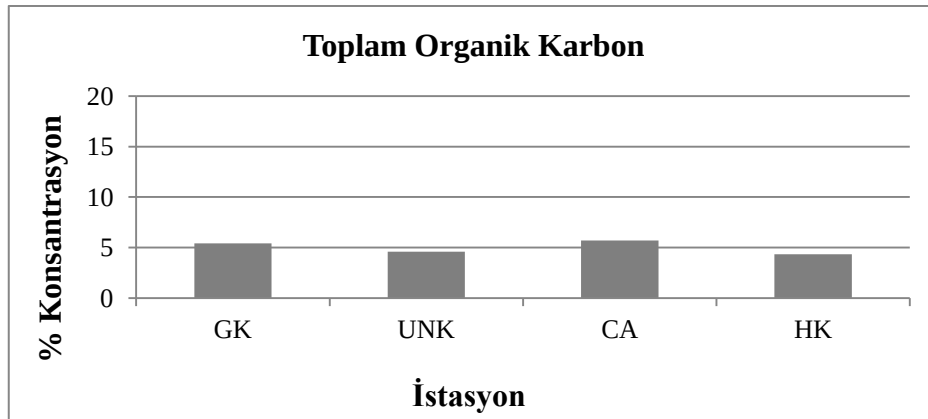
3.2. Yüzey Sedimentlerinde Toplam İnorganik ve Organik Karbon Dağılımları

Haliç yüzey sedimentlerindeki toplam inorganik karbon (%CaCO₃) yüzdeleri %7,88–17,85 aralığındadır. En yüksek değer Haliç dış bölgesinde bulunan GK istasyonunda tespit edilmiştir. En düşük değer ise yine Haliç dış bölgesinden olan UNK istasyonunda ölçülmüştür. Haliç yüzey sedimentlerindeki toplam inorganik karbon yüzdeleri Şekil 29’da verilmiştir.



Şekil 30. Yüzey sedimentlerinde toplam inorganik karbon yüzdeleri (CaCO₃ eşdeğeri)

Haliç yüzey sedimentlerindeki toplam organik karbon yüzdeleri %4,35–5,72 aralığında değişmektedir. En yüksek değer CA istasyonunda, en düşük değer ise HK istasyonunda tespit edilmiştir. Haliç yüzey sedimentlerindeki toplam organik karbon yüzdeleri Şekil 30’da verilmiştir.



Şekil 31. Yüzey sedimentlerinde toplam organik karbon yüzdeleri

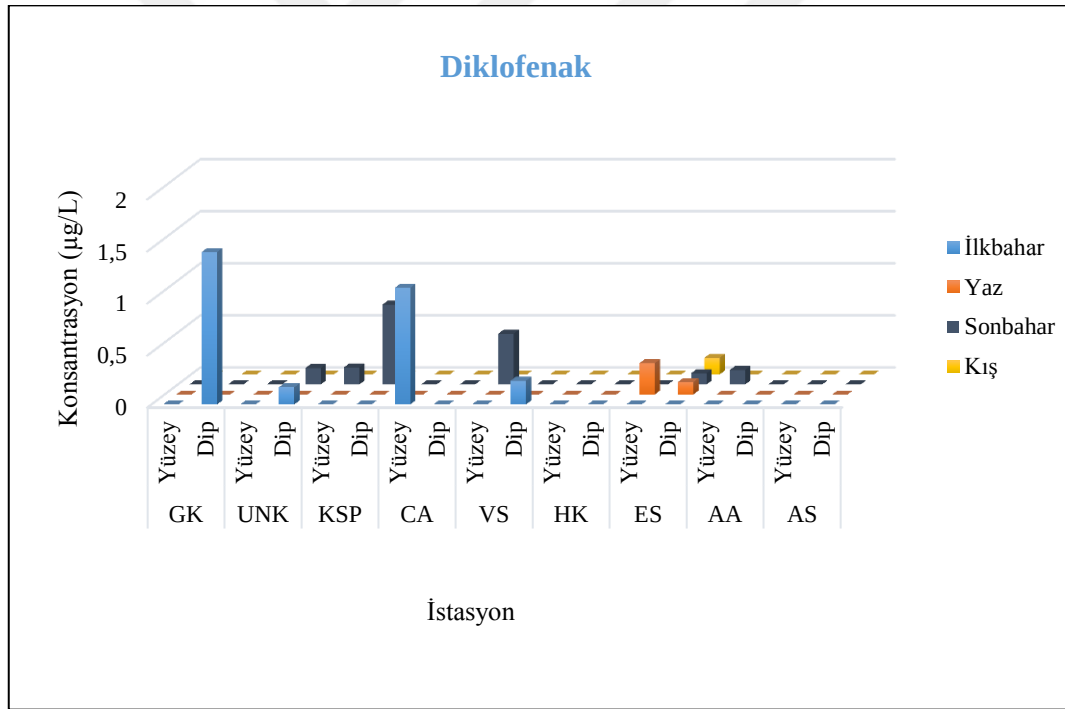
3.3. Suda Farmasötik ve Hormon İçerikleri

Bu çalışmada, Haliç'te bir yıl boyunca mevsimsel olarak yüzey ve dip olmak üzere alınan su numunelerinde farmasötik ve hormon miktar ve dağılımları incelenmiştir. Sonuçlar grafikler halinde verilmiştir.

3.3.1. Diklofenak

Diklofenak'ın Haliç yüzey suyundaki konsantrasyonları $<0,027$ ile $1,12 \mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir. En yüksek konsantrasyon ilkbahar mevsiminde CA istasyonunda $1,12 \mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür. Haliç yüzey ve dip suyundaki diklofenak'ın mevsimsel konsantrasyonları Şekil 31'de verilmiştir.

Diklofenak'ın Haliç dip suyundaki konsantrasyonları $<0,027$ ile $1,46 \mu\text{g/L}$ aralığında değişmektedir. En yüksek konsantrasyon ilkbahar mevsiminde GK istasyonunda ölçülmüştür.

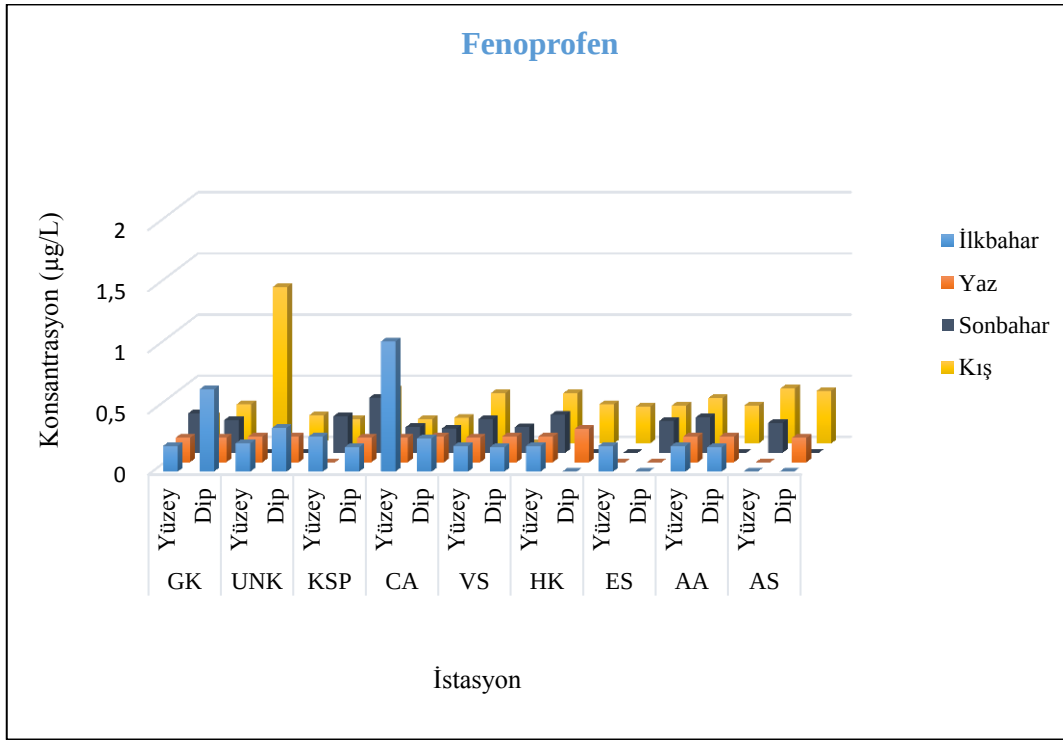


Şekil 32. Haliç yüzey ve dip suyunda diklofenak konsantrasyonlarının mevsimsel konsantrasyonları

3.3.2. Fenoprofen

Fenoprofen'in Haliç yüzey suyundaki konsantrasyonları $<0,017$ ile $1,28 \mu\text{g/L}$ aralığındadır. En yüksek konsantrasyon kış mevsiminde UNK istasyonunda tespit edilmiştir.

Haliç yüzey ve dip suyundaki fenoprofen'in mevsimsel konsantrasyonları Şekil 32'de verilmiştir. Fenoprofen'in Haliç dip suyundaki konsantrasyonları <0,017 ile 0,67 µg/L arasında değişmektedir. En yüksek değer ilkbahar mevsiminde GK istasyonunda 0,67 µg/L olarak ölçülmüştür.

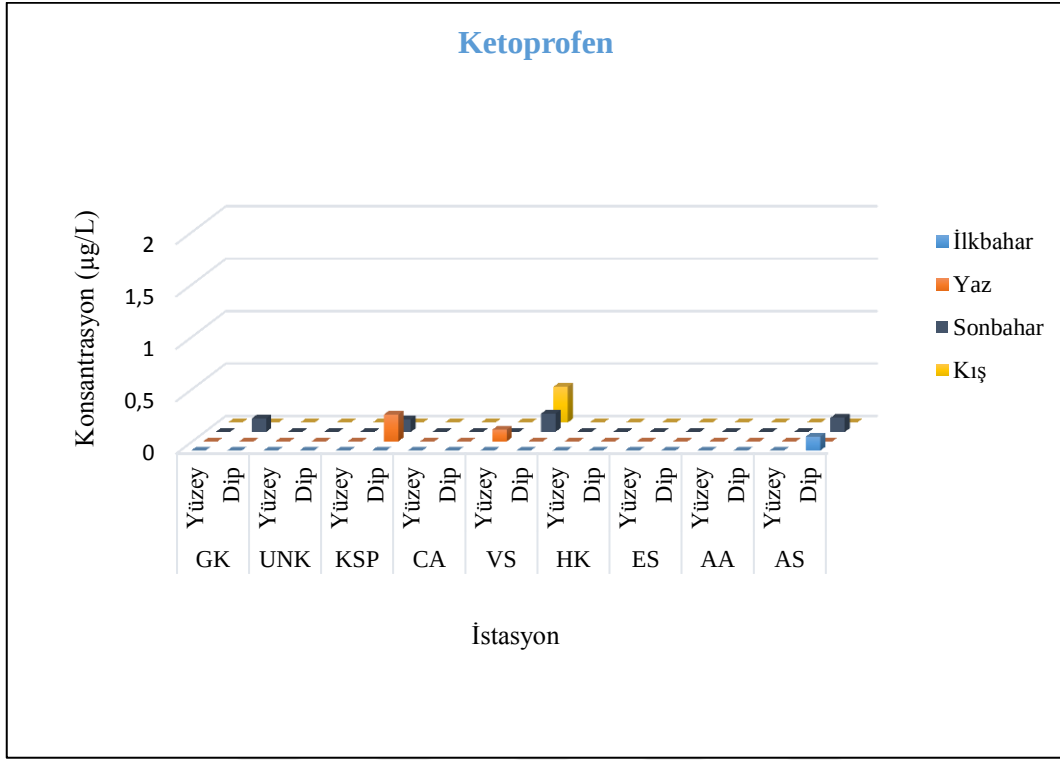


Şekil 33. Haliç yüzey ve dip suyunda fenoprofen'in mevsimsel konsantrasyonları

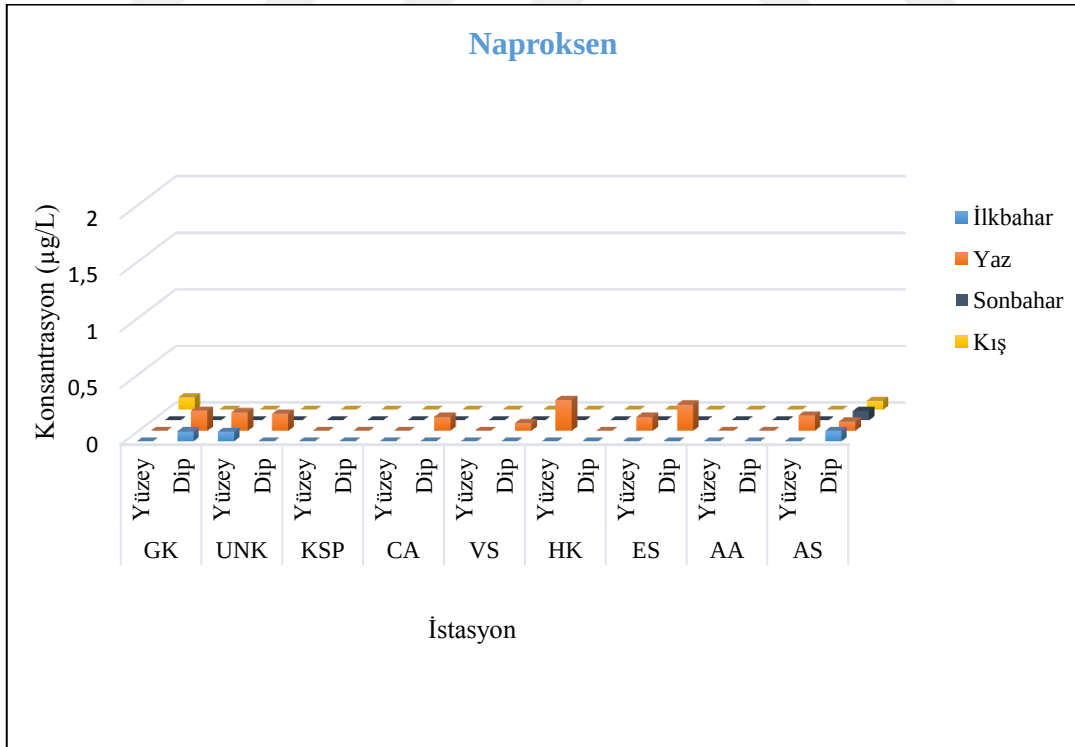
3.3.3. Ketoprofen

Ketoprofen'in Haliç yüzey suyundaki konsantrasyonları <0,033 ile 0,11 µg/L aralığındadır. En yüksek değer yaz mevsiminde VS istasyonunda 0,11 µg/L olduğu bulunmuştur. Haliç yüzey ve dip suyundaki ketoprofen'in mevsimsel konsantrasyonları Şekil 33'te verilmiştir.

Ketoprofen'in Haliç dip suyundaki konsantrasyonları <0,033 ile 0,34 µg/L aralığındadır. En yüksek konsantrasyon kış mevsiminde VS istasyonunda ölçülmüştür.



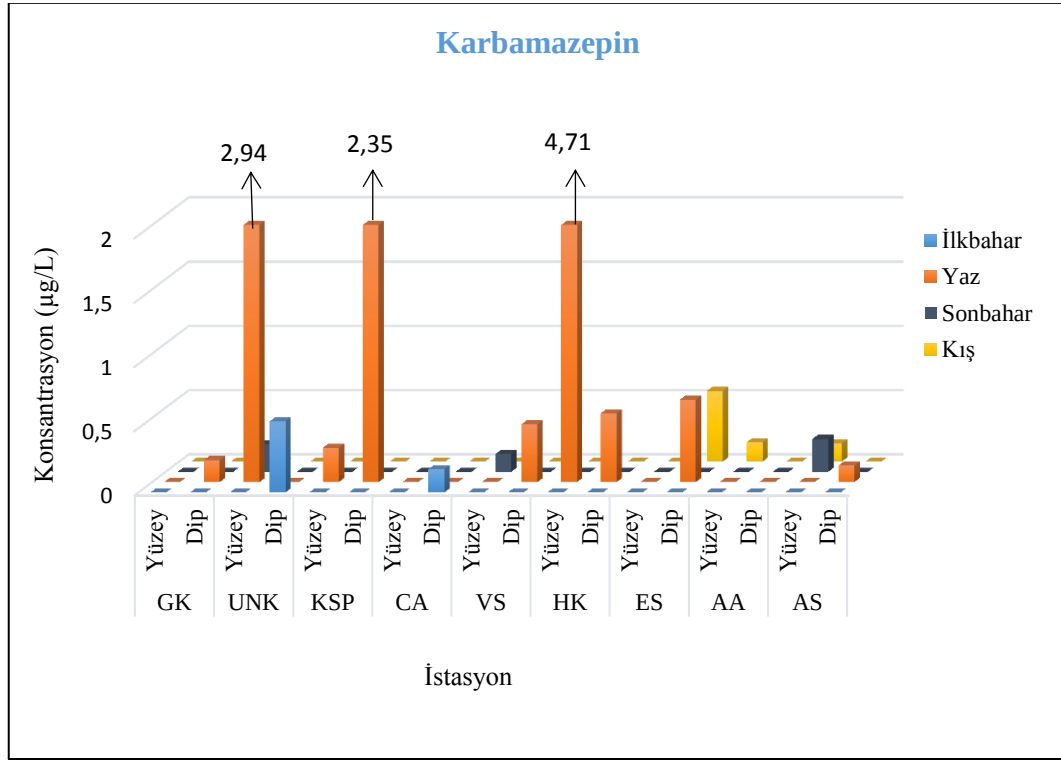
Şekil 34. Haliç yüzey ve dip suyunda ketoprofen'in mevsimsel konsantrasyonları



Şekil 35. Haliç yüzey ve dip suyunda naproksen'in mevsimsel konsantrasyonları

3.3.6. Karbamazepin

Karbamazepin'in Haliç yüzey suyundaki konsantrasyonları $<0,037$ ile $4,71 \mu\text{g/L}$ aralığındadır. En yüksek konsantrasyon yaz mevsiminde HK istasyonunda ölçülmüştür. Haliç yüzey ve dip suyundaki karbamazepin'in mevsimsel konsantrasyonları Şekil 36'da verilmiştir.



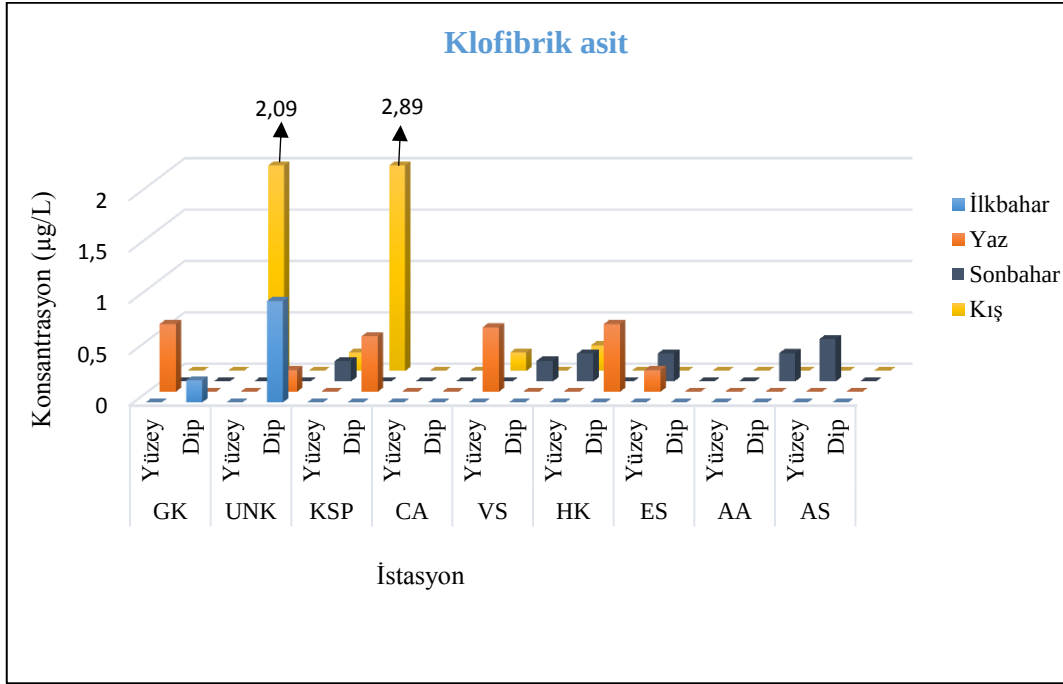
Şekil 37. Haliç yüzey ve dip suyunda karbamazepin'in mevsimsel konsantrasyonları

Karbamazepin'in Haliç dip suyundaki konsantrasyonları $<0,037$ ile $2,35 \mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir. En yüksek değer yaz mevsiminde KSP istasyonunda tespit edilmiştir.

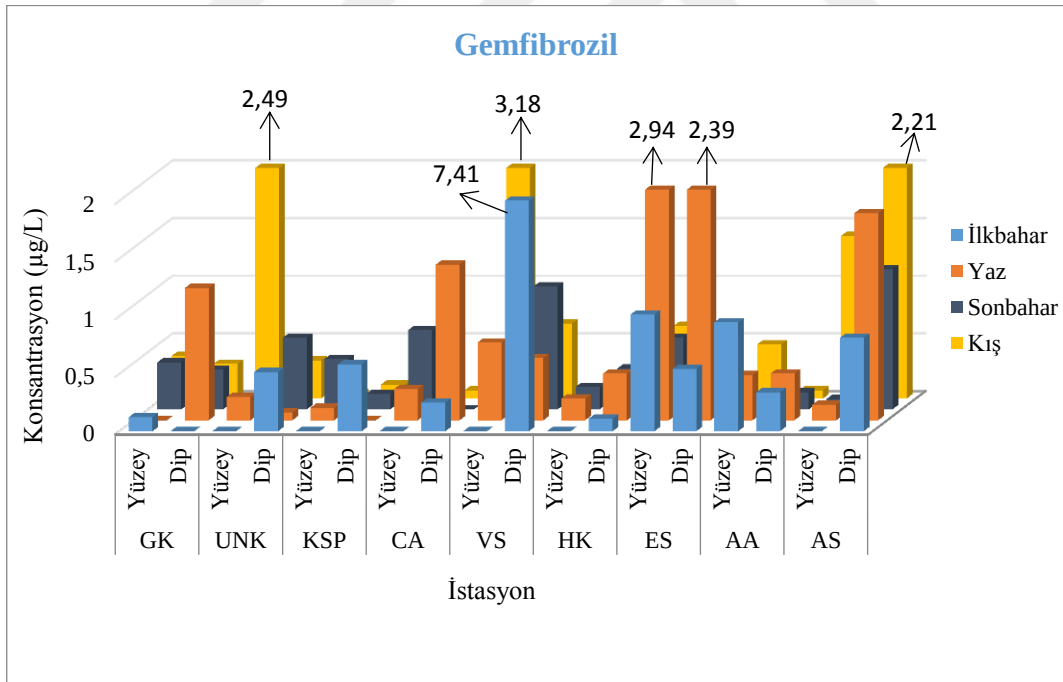
3.3.7. Klobrik Asit

Klobrik asit'in Haliç yüzey suyundaki konsantrasyonları $<0,053$ ile $2,09 \mu\text{g/L}$ aralığında olduğu tespit edilmiştir. En yüksek konsantrasyon kış mevsiminde UNK istasyonunda olduğu bulunmuştur. Haliç yüzey ve dip suyundaki klobrik asit'in mevsimsel konsantrasyonları Şekil 37'de verilmiştir.

Klobrik asit'in Haliç dip suyundaki konsantrasyonları $<0,053$ ile $2,89 \mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir. En yüksek değer kış mevsiminde KSP istasyonunda ölçülmüştür.



Şekil 38. Haliç yüzey ve dip suyunda klofibrik asit'in mevsimsel konsantrasyonları



Şekil 39. Haliç yüzey ve dip suyunda gemfibrozil'in mevsimsel konsantrasyonları

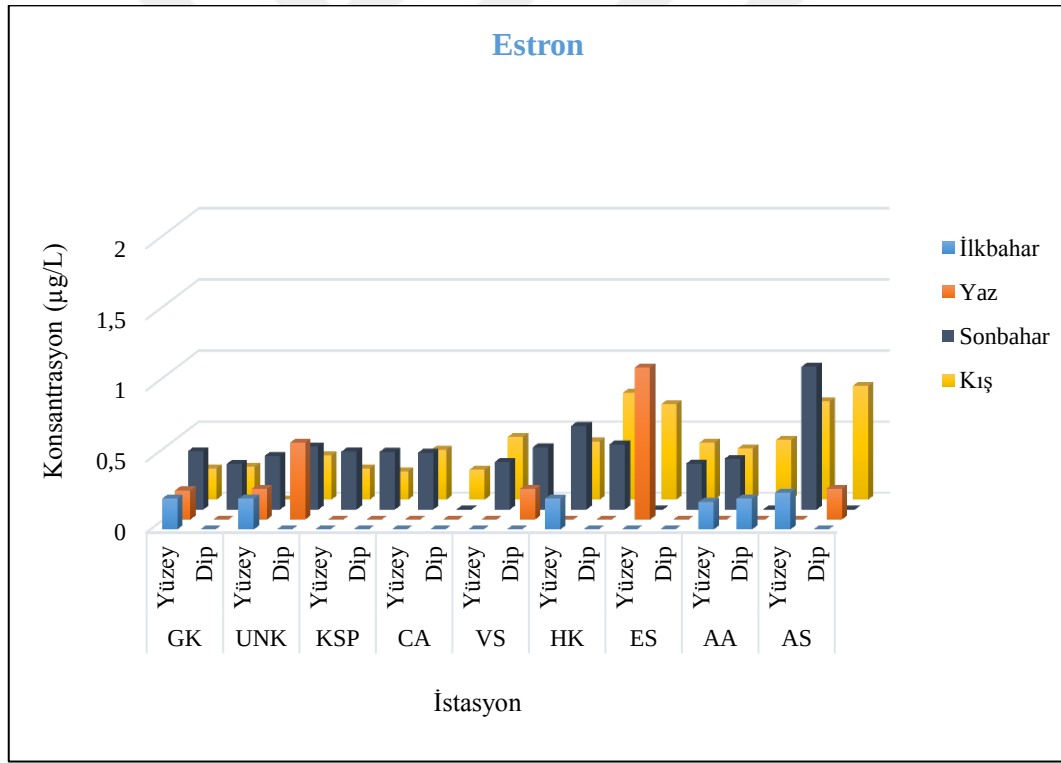
3.3.8. Gemfibrozil

Gemfibrozil'in Haliç yüzey suyundaki konsantrasyonları $<0,054$ ile $3,18 \mu\text{g/L}$ aralığındadır. En yüksek konsantrasyon kış mevsiminde VS istasyonunda bulunmuştur. Haliç yüzey ve dip suyundaki gemfibrozil'in mevsimsel konsantrasyonları Şekil 38'de verilmiştir.

Gemfibrozil'in Haliç dip suyundaki konsantrasyonları $<0,016$ ile $7,41 \mu\text{g/L}$ arasında değişmektedir. En yüksek değer ilkbahar mevsiminde VS istasyonunda tespit edilmiştir.

3.3.9. Estron

Haliç'te doğal hormonlardan olan estron'un yüzey suyundaki konsantrasyonları $<0,048$ ile $1,069 \mu\text{g/L}$ aralığında değişmektedir. Bu hormonun en yüksek konsantrasyonu yaz mevsiminde ES istasyonunda ölçülmüştür. Haliç yüzey ve dip suyundaki estron'un mevsimsel konsantrasyonları Şekil 39'da verilmiştir.

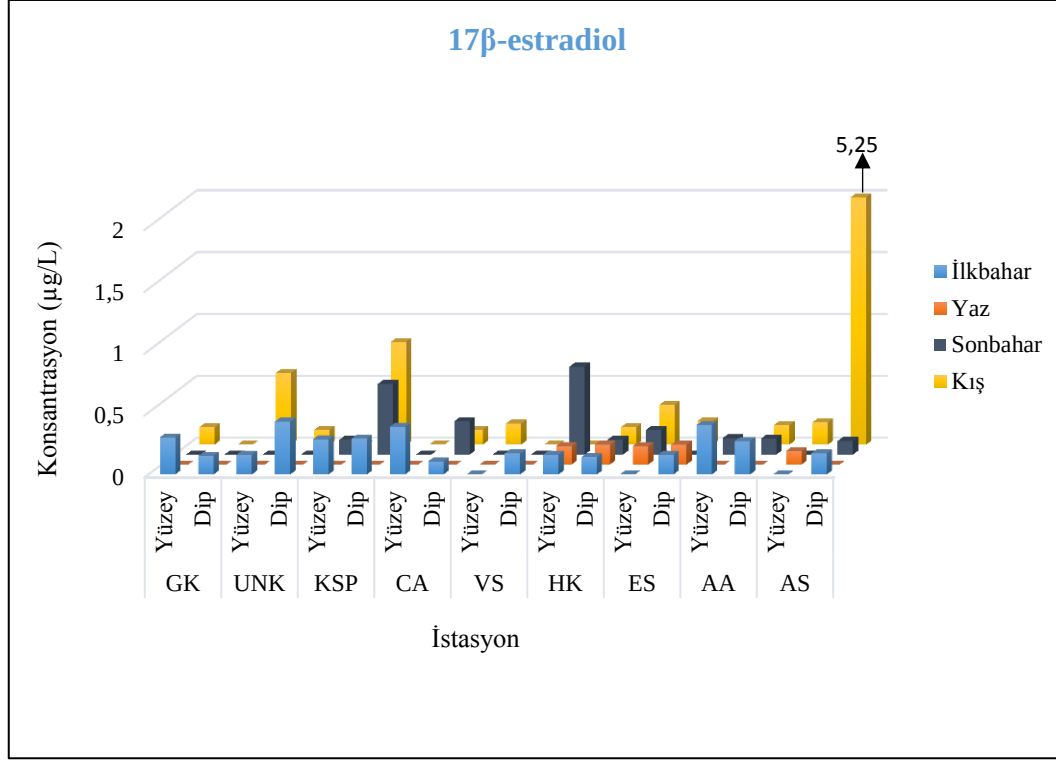


Şekil 40. Haliç yüzey ve dip suyunda estron'un mevsimsel konsantrasyonları

Haliç'te dip suyundaki estron konsantrasyonları $<0,048$ ile $0,81 \mu\text{g/L}$ aralığında değişmektedir. Bu hormonun en yüksek konsantrasyonu kış mevsiminde AS istasyonunda ölçülmüştür.

3.3.10. 17β-estradiol

Haliç yüzey suyunda 17β-estradiol konsantrasyonları <0,103 ile 0,71 µg/L aralığındadır. En yüksek değerde sonbaharda HK istasyonunda ölçülmüştür. Haliç yüzey ve dip suyundaki 17β-estradiol'ün mevsimsel konsantrasyonları Şekil 40'da verilmiştir.



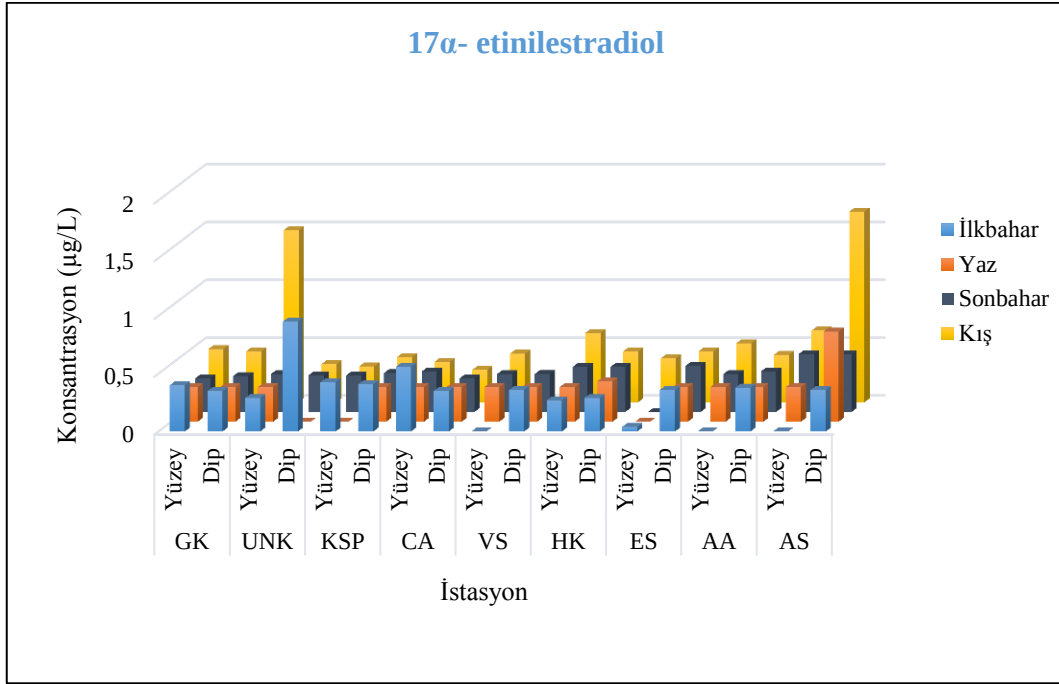
Şekil 41.Haliç yüzey ve dip suyunda 17β-estradiol'ün mevsimsel konsantrasyonları

Haliç dip suyunda 17β-estradiol konsantrasyonları <0,103 ile 5,25 µg/L aralığında değişmektedir. Haliç dip suyundaki en yüksek değerde kış mevsiminde AS istasyonunda ölçülmüştür.

3.3.11. 17α-etinilestradiol

Haliç'te sentetik hormon olan 17α-etinilestradiol'ün dağılımı <0,010 ile 1,49 µg/L aralığındadır. Bu hormonun en yüksek değeri kış mevsiminde UNK istasyonunda ölçülmüştür. Haliç yüzey ve dip suyundaki 17α-etinilestradiol'ün mevsimsel konsantrasyonları Şekil 41'de verilmiştir.

17α-etinilestradiol konsantrasyonları <0,010 ile 1,65 µg/L aralığında değişmektedir. En yüksek konsantrasyon kış mevsiminde AS istasyonunda ölçülmüştür.



Şekil 42. Haliç yüzey ve dip suyunda 17α-etinilestradiol'ün mevsimsel konsantrasyonları

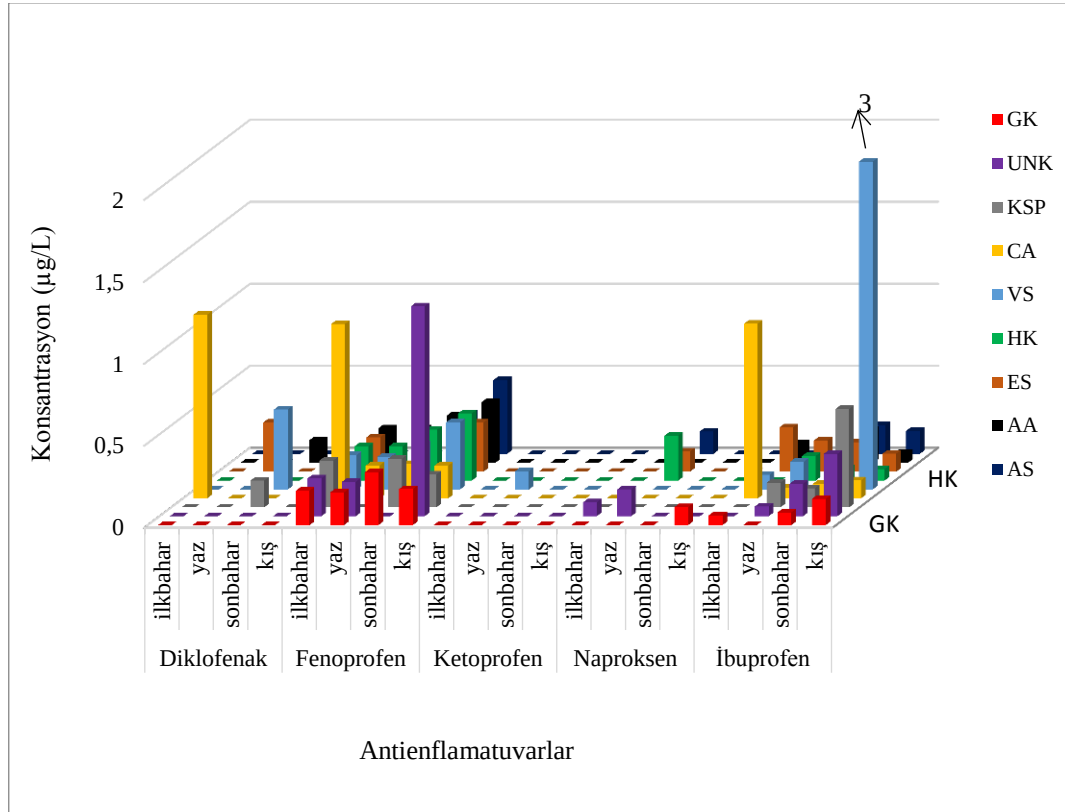
3.4. Suda Farmasötik ve Hormon Gruplarının Mevsimsel Dağılımı

3.4.1. Ağrı Kesiciler (Antienflamatuvar)

Antienflamatuvar grubun (diklofenak, fenoprofen, ketoprofen, naproksen, ibuprofen) bir yıl boyunca Haliç yüzey ve dip suyunda mevsimsel dağılımları incelenmiştir. Haliç yüzey ve dip suyundaki antienflamatuvar grupların mevsimsel dağılımları Şekil 42 ve Şekil 43'te gösterilmiştir.

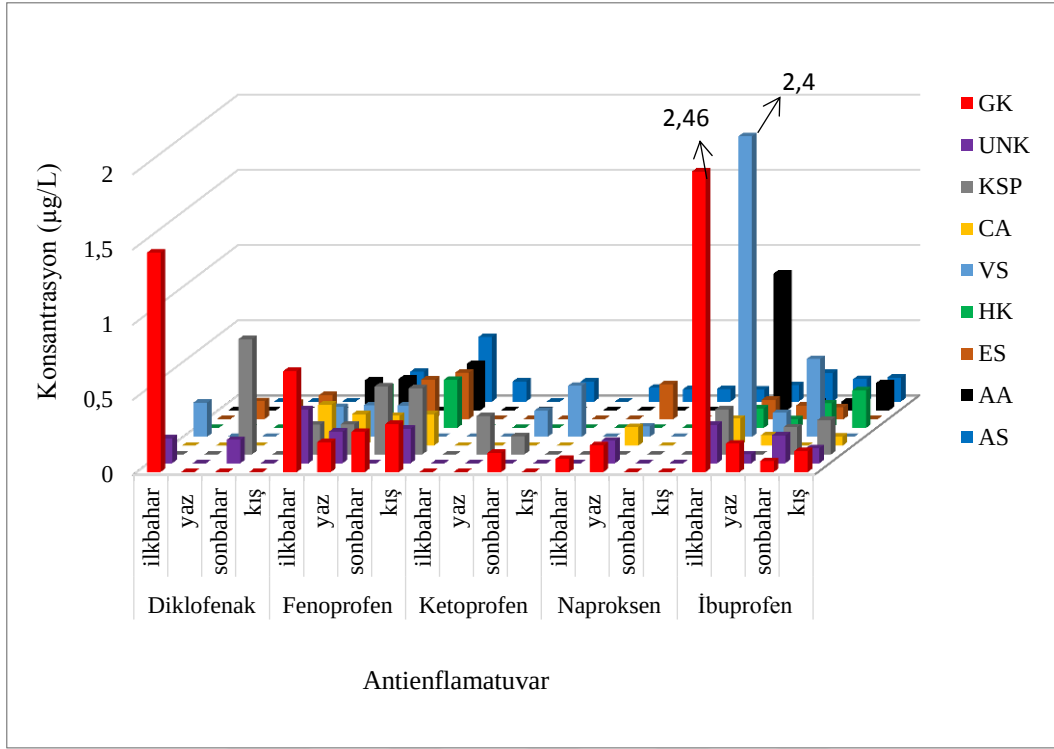
Haliç yüzey suyunda ilkbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon CA istasyonunda 1,12 µg/L olup diklofenağa aittir. Diğer yüksek konsantrasyonlar ise yine CA istasyonunda 1,07 ve 1,06 µg/L olup sırasıyla ibuprofen ve fenoprofen'e aittir. Ketoprofen ise ilkbahar mevsiminde Haliç yüzey suyunun tüm istasyonlarında metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığı için tespit edilememiştir. Haliç yüzey suyunda yaz mevsiminde en yüksek konsantrasyon ES istasyonunda 0,30 µg/L olup diklofenağa aittir. Haliç yüzey suyunda sonbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon VS istasyonunda 0,49 µg/L olup diklofenağa aittir. İbuprofen sonbaharda tüm istasyonlarda metot kantitatif ölçme sınırı üzerinde olduğundan tespit edilebilmiştir. Ketoprofen ve naproksen ise sonbahar mevsiminde Haliç yüzey suyunun tüm istasyonlarında metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığı için saptanamamıştır. Haliç yüzey suyunda kış mevsiminde en yüksek

konsantrasyon VS istasyonunda 3,00 µg/L olup ibuprofen'e aittir. Fenoprofen ve ibuprofen kış mevsiminde tüm istasyonlarda metot kantitatif ölçme sınırının üzerinde bulunurken ketoprofen ise yaz mevsiminde Haliç yüzey suyunun tüm istasyonlarında metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığından saptanamamıştır.



Şekil 43. Haliç yüzey suyunda antienflamatuvar grupların mevsimsel dağılımları

Haliç dip suyunda ilkbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon GK istasyonunda 2,46 µg/L olup, ibuprofen'e aittir. Diğer yüksek konsantrasyonlar ise GK ve VS istasyonlarında 2,46 ve 2,40 µg/L olup yine ibuprofen'e aittir. Haliç dip suyunda yaz mevsiminde en yüksek konsantrasyon HK istasyonunda 0,273 µg/L olup fenoprofen'e aittir. Haliç dip suyunda sonbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon KSP istasyonunda 0,766 µg/L olup diklofenağa aittir. Haliç dip suyunda kış mevsiminde en yüksek konsantrasyon KSP istasyonunda 0,44 µg/L olup fenoprofen'e aittir.



Şekil 44. Haliç dip suyunda antienflamatuvar grupların mevsimsel dağılımları

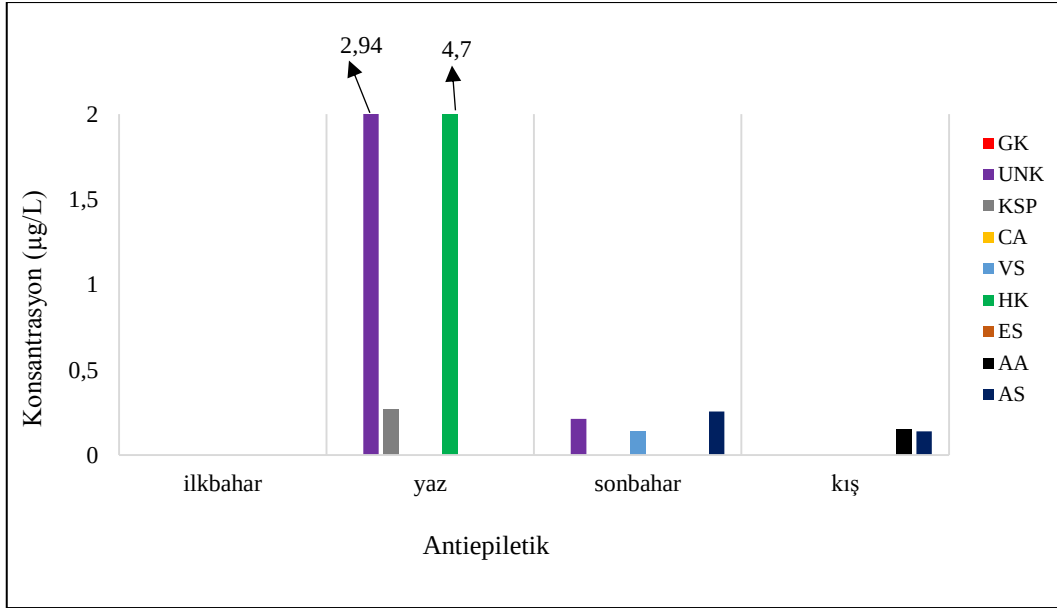
3.4.2. Antiepileptikler

Antiepileptik gruba dahil olan karbamazepin'in bir yıl boyunca Haliç yüzey ve dip suyunda mevsimsel dağılımları incelenmiştir. Haliç yüzey ve dip suyundaki antiepileptik grubun mevsimsel dağılımları Şekil 44 ve Şekil 45'te gösterilmiştir.

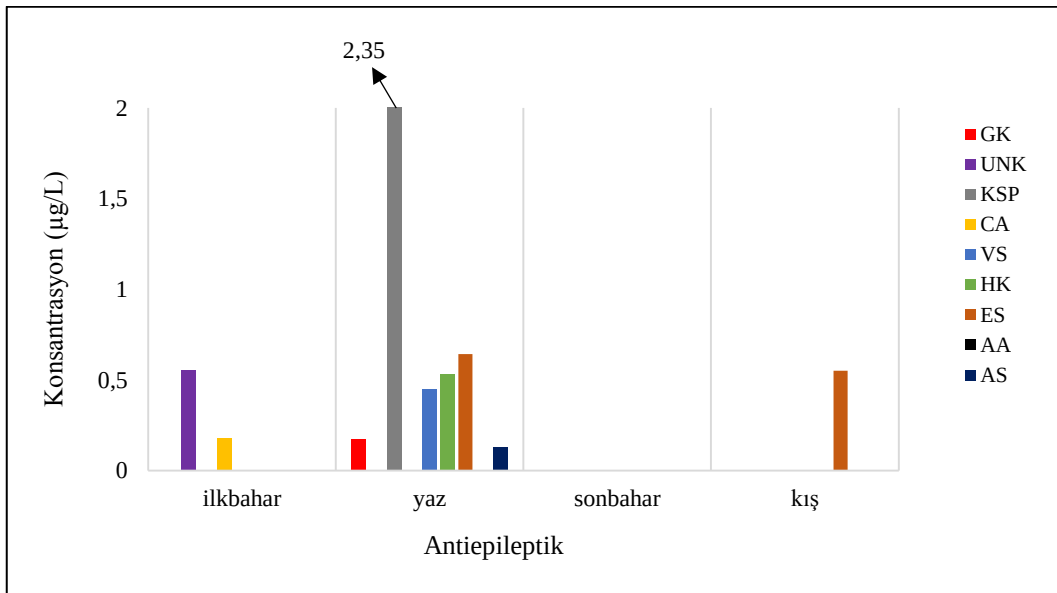
Karbamazepin ilkbahar mevsiminde Haliç yüzey suyunun tüm istasyonlarında metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığı için tespit edilememiştir. Haliç yüzey suyunda yaz mevsiminde en yüksek konsantrasyon HK istasyonunda 4,7 µg/L'dir. Karbamazepin sonbahar mevsiminde Haliç'in üç istasyonunda metot kantitatif ölçme sınırı üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu değerler 0,21, 0,14, 0,26 µg/L olup sırasıyla UNK, VS ve AS istasyonlarında tespit edilmiştir. Kış mevsiminde ise sadece iki istasyonda metot kantitatif ölçme sınırı üzerinde olup, bu değerler 0,15 (AA istasyonu), 0,14 (AS istasyonu) µg/L'dir.

Karbamazepin ilkbahar mevsiminde Haliç dip suyunda sadece iki istasyonda metot kantitatif ölçme sınırı üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu değerler 0,55 ve 0,18 µg/L olup sırasıyla UNK ve CA istasyonlarında ölçülmüştür. Yaz mevsimi, Haliç dip suyunda en yüksek

konsantrasyon KSP istasyonunda 2,35 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür. Karbamazepin sonbahar mevsiminde Haliç dip suyunun tüm istasyonlarında metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığı için tespit edilememiştir. Kış mevsiminde ise sadece bir istasyonda metot kantitatif ölçme sınırı üzerinde olup, bu değer 0,55 $\mu\text{g/L}$ olup ES istasyonunda tespit edilmiştir.



Şekil 45. Haliç yüzey suyunda antiepileptik grubun mevsimsel dağılımları

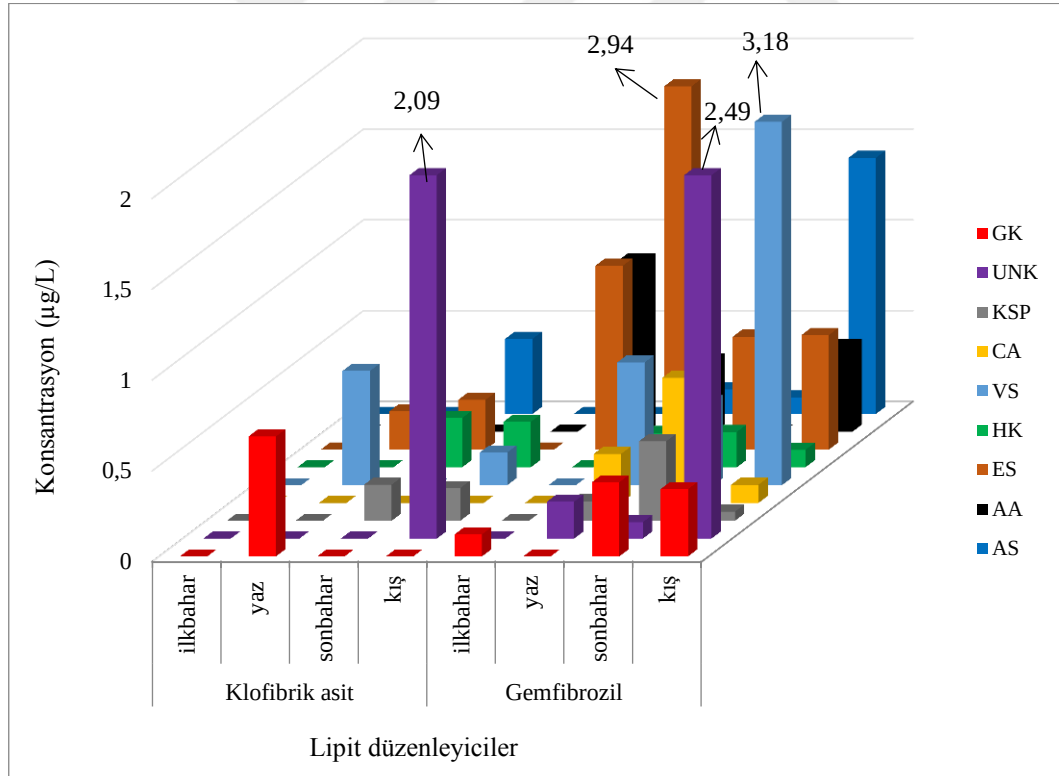


Şekil 46.Haliç dip suyunda antiepileptik grubun mevsimsel dağılımları

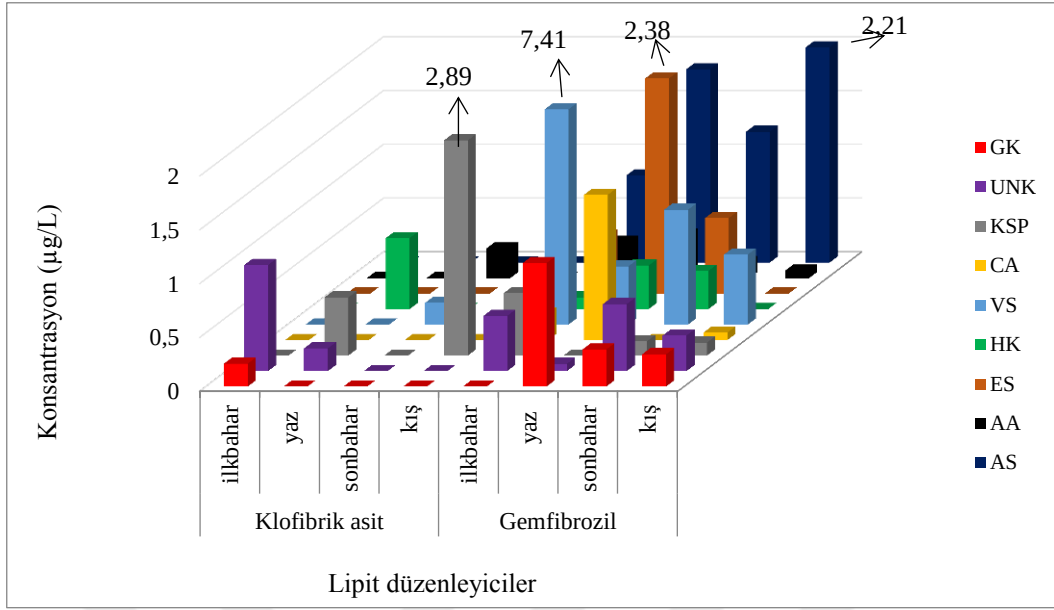
3.4.3. Lipit Düzenleyiciler

Lipit düzenleyici gruba dâhil olan klofibril asit ve gemfibrozil'in bir yıl boyunca Haliç yüzey ve dip suyunda mevsimsel dağılımları incelenmiştir. Haliç yüzey ve suyundaki lipit düzenleyici grupların mevsimsel dağılımları Şekil 46 ve Şekil 47'de gösterilmiştir.

İlkbahar mevsiminde Haliç yüzey suyunda klofibril asit tüm istasyonlarda metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığı, gemfibrozil'in ise sadece üç istasyonda tespit edildiği gözlemlenmiştir. Gemfibrozil'in ilkbahar mevsiminde Haliç yüzey suyundaki en yüksek konsantrasyonu ES istasyonunda 1,02 µg/L olarak ölçülmüştür. Yaz mevsiminde en yüksek değer ES istasyonunda ölçülen 2,94 µg/L olup gemfibrozil'e aittir. Sonbahar mevsiminde ise en yüksek değer CA istasyonunda ölçülen 0,68 µg/L olup gemfibrozil'e aittir. Kış mevsiminde Haliç yüzey suyundaki en yüksek konsantrasyon gemfibrozil'in VS istasyonunda ölçülen değeri olan 3,18 µg/L'dir.



Şekil 47. Haliç yüzey suyunda lipit düzenleyici grupların mevsimsel dağılımları



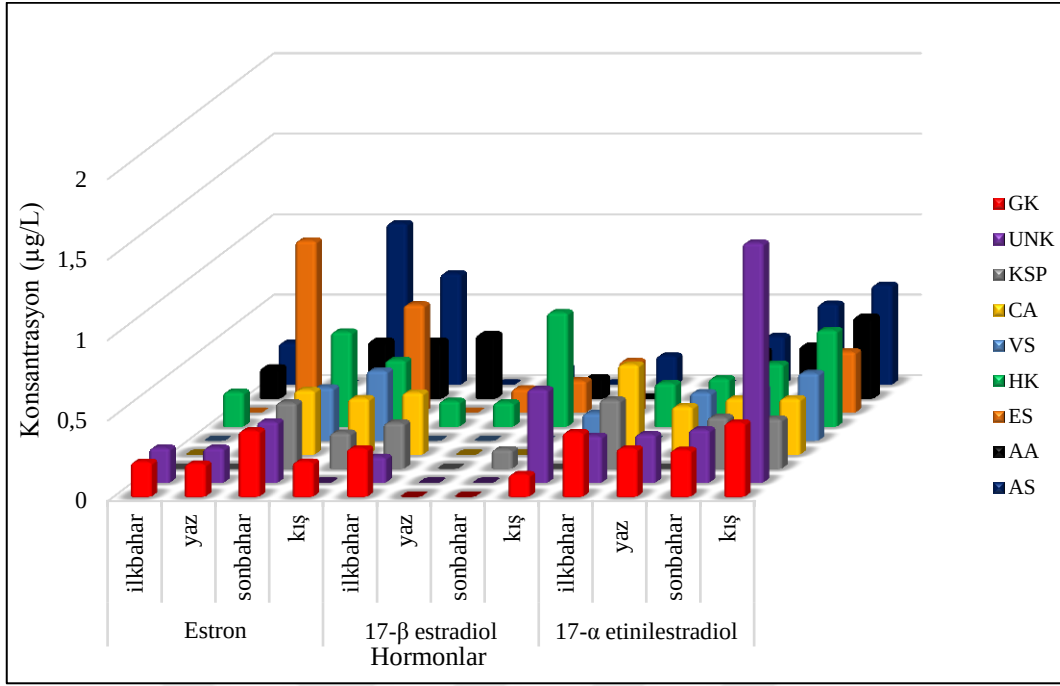
Şekil 48.Haliç dip suyunda lipit düzenleyici grupların mevsimsel dağılımları

Haliç dip suyunda ilkbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon VS istasyonunda 7,41 µg/L olup gemfibrozil'e aittir. Haliç dip suyunda yaz mevsiminde en yüksek konsantrasyon ES istasyonunda 2,38 µg/L olup gemfibrozil'e aittir. Haliç dip suyunda sonbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon AS istasyonunda 1,22 µg/L olup gemfibrozil'e aittir. Haliç dip suyunda kış mevsiminde en yüksek konsantrasyon KSP istasyonunda 2,89 µg/L olup klofibrilik asit'e aittir. Diğer yüksek konsantrasyon ise AS istasyonunda 2,21 µg/L olup gemfibrozil'e aittir.

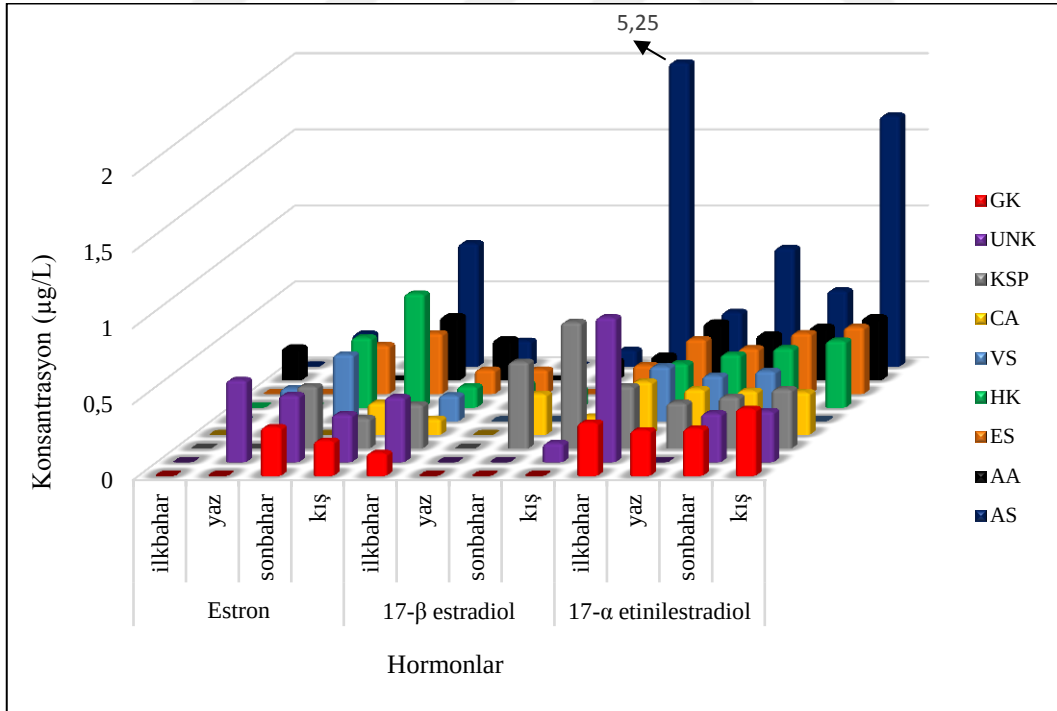
3.4.4. Hormonlar

Doğal hormonlar olan estron, 17β-estradiol ve sentetik hormon olan 17α-etinilestradiol'ün bir yıl boyunca Haliç yüzey ve dip suyunda mevsimsel dağılımları incelenmiştir. Hormon grupların Haliç yüzey ve dip suyundaki mevsimsel dağılımları Şekil 48 ve Şekil 49'da gösterilmiştir.

Haliç yüzey suyu ilkbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon CA istasyonunda 0,56 µg/L olup sentetik hormon olan 17α-etinilestradiol'e aittir. Yaz mevsiminde ise en yüksek değer ES istasyonunda ölçülen 1,07 µg/L olup doğal hormon olan estron'a aittir. Sonbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon AS istasyonunda ölçülen 1,00 µg/L olup estron'a aittir. Kış mevsiminde Haliç yüzey suyundaki en yüksek konsantrasyon 17α-etinilestradiol'ün UNK istasyonunda ölçülen değeri olan 1,49 µg/L'dir.



Şekil 49. Haliç yüzey suyunda hormon grupların mevsimsel dağılımları

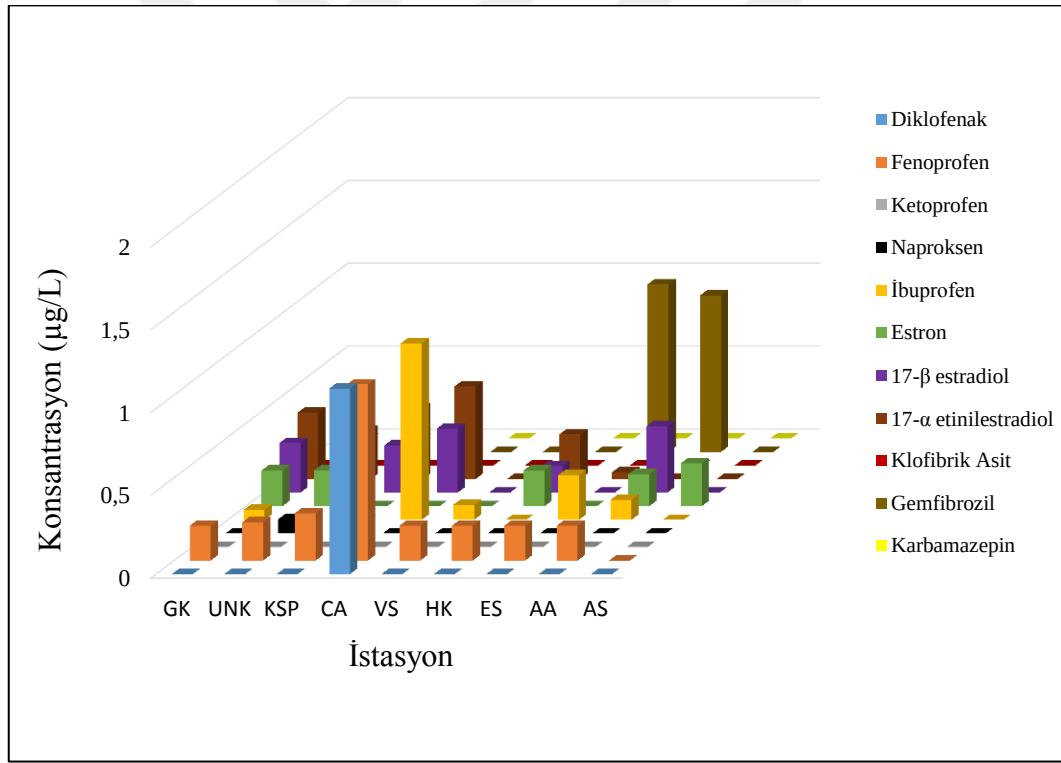


Şekil 50. Haliç dip suyunda hormon grupların mevsimsel dağılımları

Haliç dip suyunda ilkbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon UNK istasyonunda 0,95 µg/L olup sentetik hormon olan 17α-etinilestradiol'e aittir. Yaz mevsiminde ise en yüksek değer 17α-etinilestradiol'e ait olup AS istasyonunda 0,78 µg/L olarak ölçülmüştür. Sonbahar mevsiminde en yüksek konsantrasyon 17β-estradiol'ün KSP istasyonunda ölçülen değeri olup 0,57 µg/L olarak bulunmuştur. Kış mevsiminde Haliç dip suyundaki en yüksek konsantrasyon 17β-estradiol'e ait olup, AS istasyonunda 5,25 µg/L olarak ölçülmüştür.

3.5. Suda Farmasötik ve Hormon Gruplarının Bölgesel Dağılımı

İlkbahar mevsiminde Haliç yüzey suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 50'de gösterilmiştir. İlkbahar mevsiminde GK, UNK ve KSP istasyonlarında en yüksek konsantrasyonlar 17α-etinilestradiol'e ait olup sırasıyla 0,4, 0,29 ve 0,43 µg/L olarak saptanmıştır.

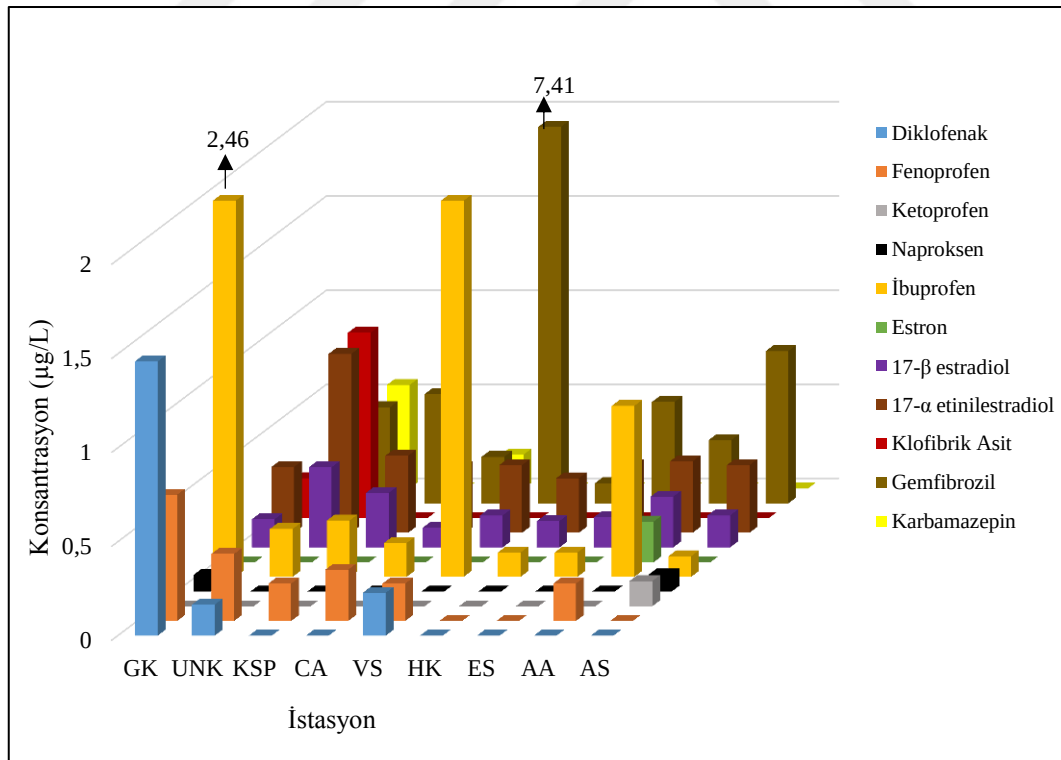


Şekil 51. Haliç yüzey suyu ilkbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

CA istasyonundaki en yüksek değer diklofenağa ait olup 1,12 µg/L olarak tespit edilmiştir. VS istasyonu yüzey suyunda ise sadece fenoprofen (0,21 µg/L) ve ibuprofen'in

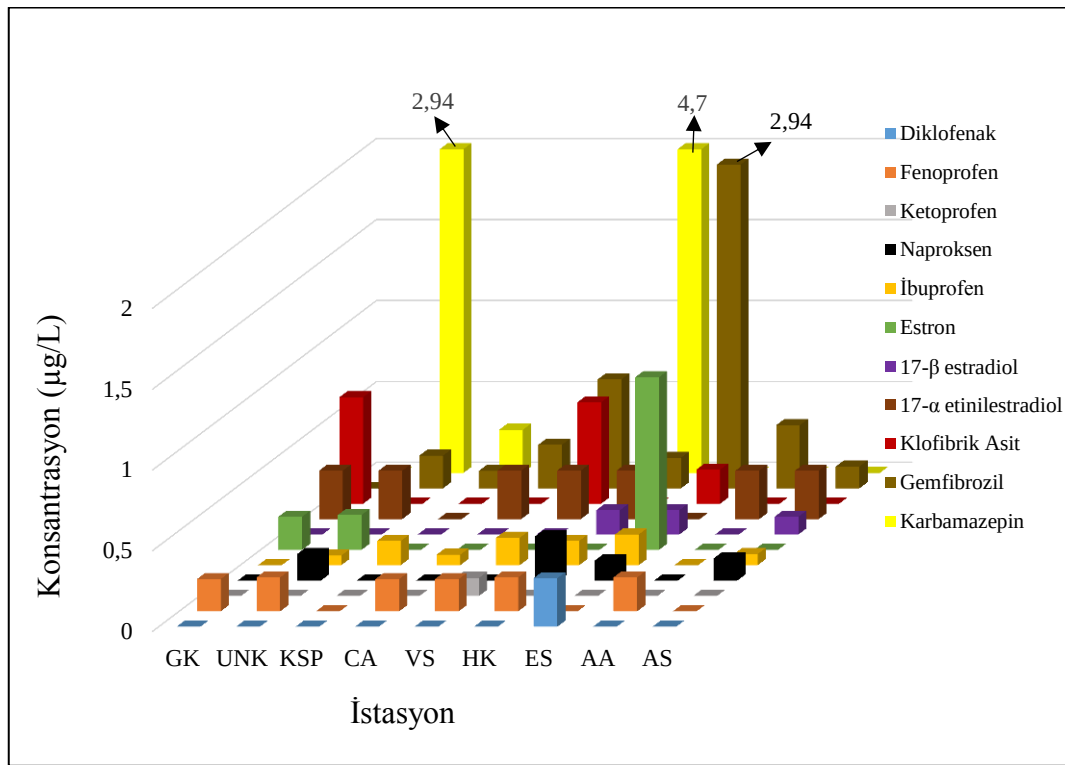
(0,09 µg/L) varlıkları izlenmiştir. HK istasyonundaki en yüksek konsantrasyon 0,27 µg/L olup 17α-etinilestradiol'e aittir. ES ve AA istasyonundaki en yüksek değerler gemfibrozil'e ait olup sırasıyla 1,01 ve 0,95 µg/L olarak ölçülmüştür. AS istasyonunda ise sadece estron (0,26 µg/L) tespit edilebilmiştir. Ketoprofen, klofibrik asit ve karbamazepin metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldıkları için Haliç'teki dokuz istasyonun yüzey suyunda tespit edilememiştir.

İlkbahar mevsiminde Haliç dip suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 51'de gösterilmiştir. İlkbahar mevsiminde Haliç dip suyu GK istasyonunda en yüksek konsantrasyon ibuprofen'e ait olup 2,46 µg/L olarak ölçülmüştür. UNK istasyonu yüzey suyundaki en yüksek değer 2,94 µg/L olup karbamazepin'e aittir. KSP, VS, ES ve AS istasyonlarındaki en yüksek konsantrasyon gemfibrozil'e ait olup sırasıyla 0,58, 7,41, 0,54 ve 0,81 µg/L olarak tespit edilmiştir. CA ve HK istasyonlarında ise en yüksek değer 17α-etinilestradiol'e ait olup 0,35 ve 0,29 µg/L olarak ölçülmüştür. AA istasyonunda dip suyunda saptanan en yüksek konsantrasyon ibuprofen (0,91µg/L) olarak bulunmuştur.



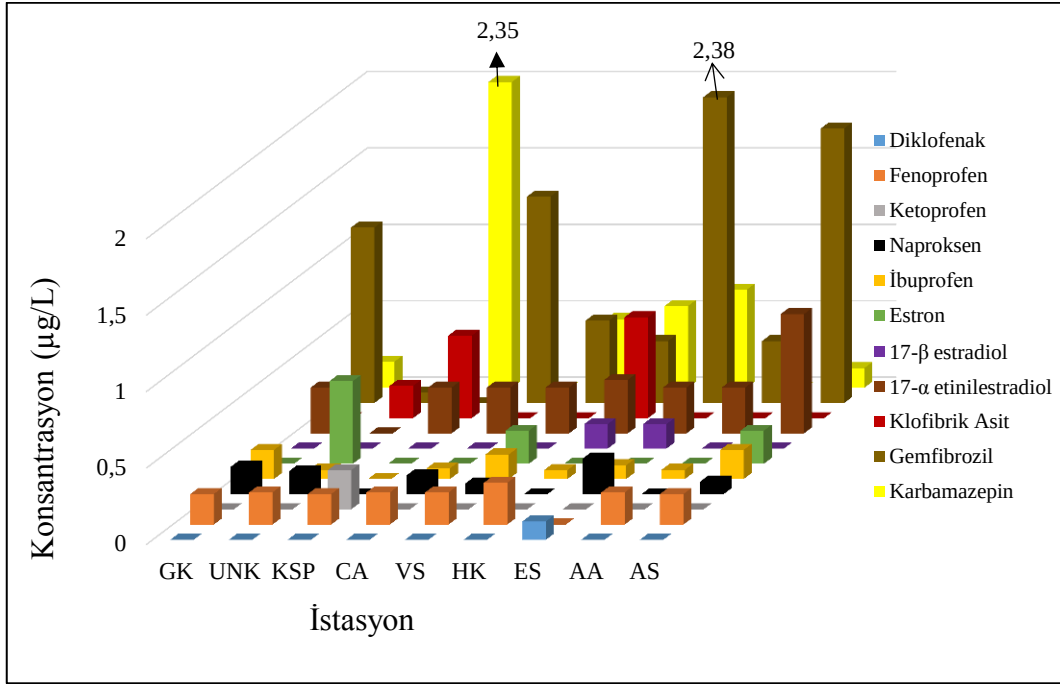
Şekil 52. Haliç dip suyu ilkbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

Yaz mevsiminde Haliç yüzey suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 52’de gösterilmiştir. Yaz mevsiminde Haliç yüzey suyu GK istasyonunda en yüksek konsantrasyon klofibrik asit’e ait olup 0,66 µg/L olarak ölçülmüştür. UNK, KSP ve HK istasyonları yüzey suyundaki en yüksek değer sırasıyla 2,94, 0,27 ve 4,7 µg/L olarak karbamazepin’e aittir. CA ve AS noktalarındaki maksimum değerler 17α-etinilestradiol’e ait olup 0,3 µg/L olarak ölçülmüştür. VS, ES ve AA istasyonları yüzey suyundaki en yüksek konsantrasyon gemfibrozil’e ait olup sırasıyla 0,68, 2,94 ve 0,39 µg/L olarak ölçülmüştür.

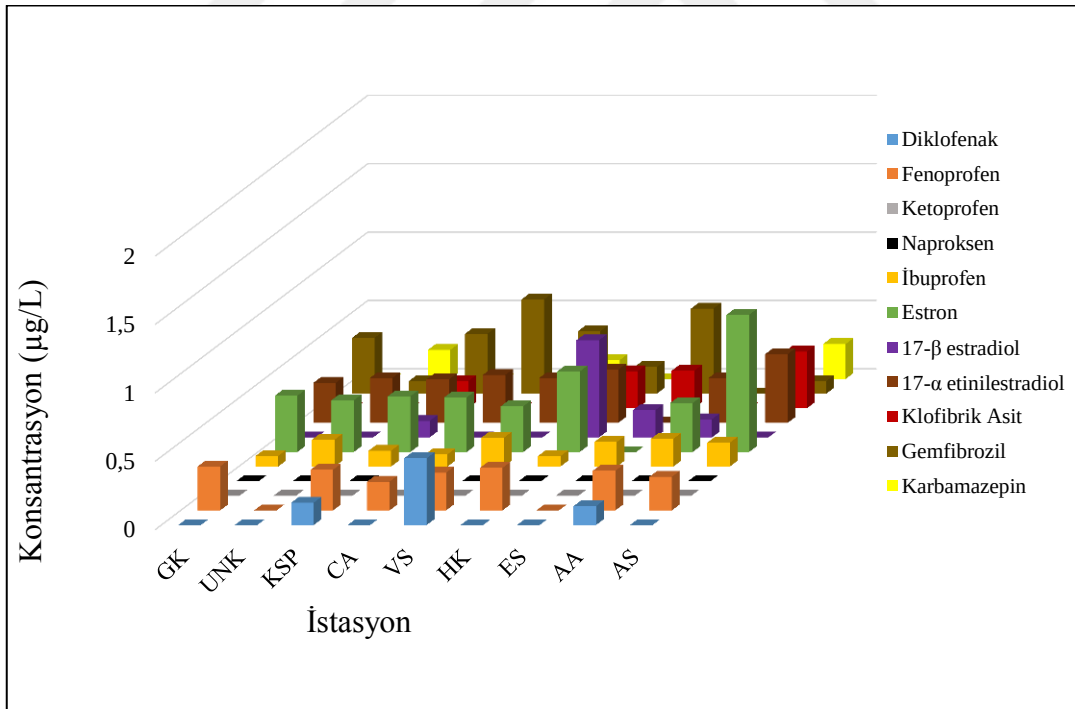


Şekil 53. Haliç yüzey suyu yaz mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

Yaz mevsiminde Haliç dip suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 53’te gösterilmiştir. Yaz mevsiminde Haliç dip suyu GK, CA, VS, ES, AA ve AS istasyonlarında en yüksek konsantrasyon gemfibrozil’e ait olup sırasıyla 1,15, 1,35, 0,54, 2,38, 0,41 ve 1,80 µg/L olarak ölçülmüştür. UNK istasyonunda en yüksek değer 0,54 µg/L olup estron’a aittir. KSP istasyonunda ise en yüksek konsantrasyon karbamazepin’e ait olup 2,35 µg/L olarak tespit edilirken HK istasyonundaki en yüksek değer 0,66 µg/L seviyesi ile klofibrik asit için bulunmuştur.

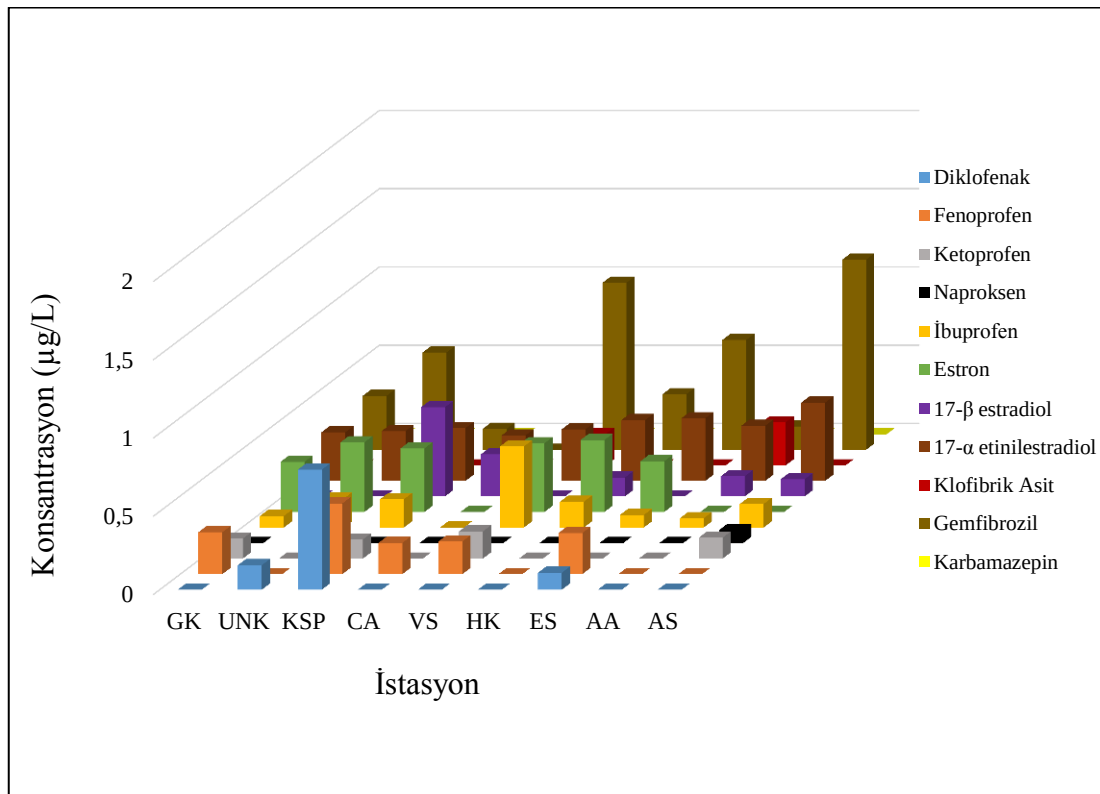


Şekil 54. Haliç dip suyu yaz mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları



Şekil 55. Haliç yüzey suyu sonbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

Sonbahar mevsiminde Haliç yüzey suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 54’te gösterilmiştir. Sonbahar mevsiminde Haliç yüzey suyu GK, KSP, CA, ES istasyonlarında en yüksek konsantrasyon gemfibrozil’e ait olup sırasıyla 0,41, 0,44, 0,69 ve 0,62 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür. UNK, AA ve AS istasyonları yüzey suyundaki en yüksek değerler estron için ölçülmüş olup 0,38, 0,36 ve 0,90 $\mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. VS istasyonu yüzey suyunda ölçülen en yüksek konsantrasyon 0,49 $\mu\text{g/L}$ olup diklofenağa aittir. HK istasyonundaki en yüksek değer ise 17 β -estradiol (0,71 $\mu\text{g/L}$) ait olduğu tespit edilmiştir.

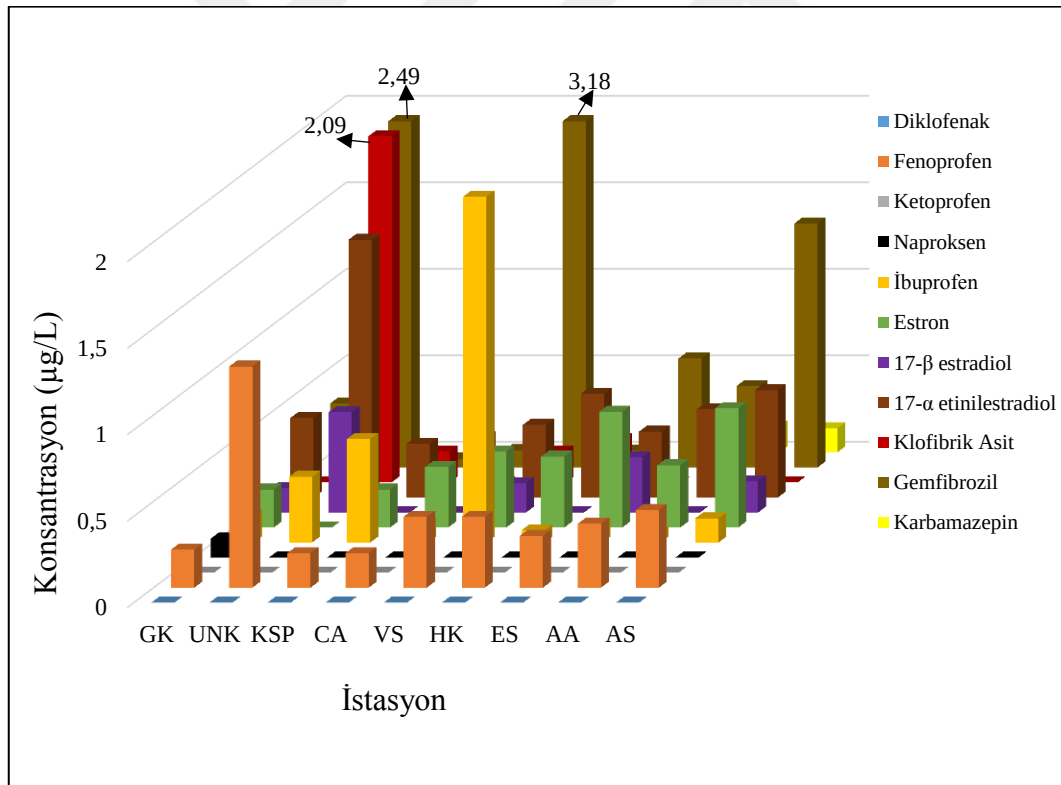


Şekil 56. Haliç dip suyu sonbahar mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

Sonbahar mevsiminde Haliç dip suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 55’de gösterilmiştir. Sonbahar mevsiminde Haliç dip suyu GK, UNK, VS, ES ve AS istasyonlarında en yüksek konsantrasyonlar gemfibrozil’e ait olup sırasıyla 0,34, 0,62, 1,07, 0,70 ve 1,22 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür. KSP istasyonunda en yüksek değer 0,77 $\mu\text{g/L}$ olup diklofenağa aittir. CA istasyonunda ise en yüksek konsantrasyon 17 α -etinilestradiol’e ait olup 0,29 $\mu\text{g/L}$ olarak tespit edilmiştir. HK istasyonundaki en yüksek

değer 0,46 µg/L olup estron'a aittir. AA istasyonu dip suyundaki en yüksek konsantrasyon 17α-etinilestradiol'e ait olup 0,35 µg/L'dir.

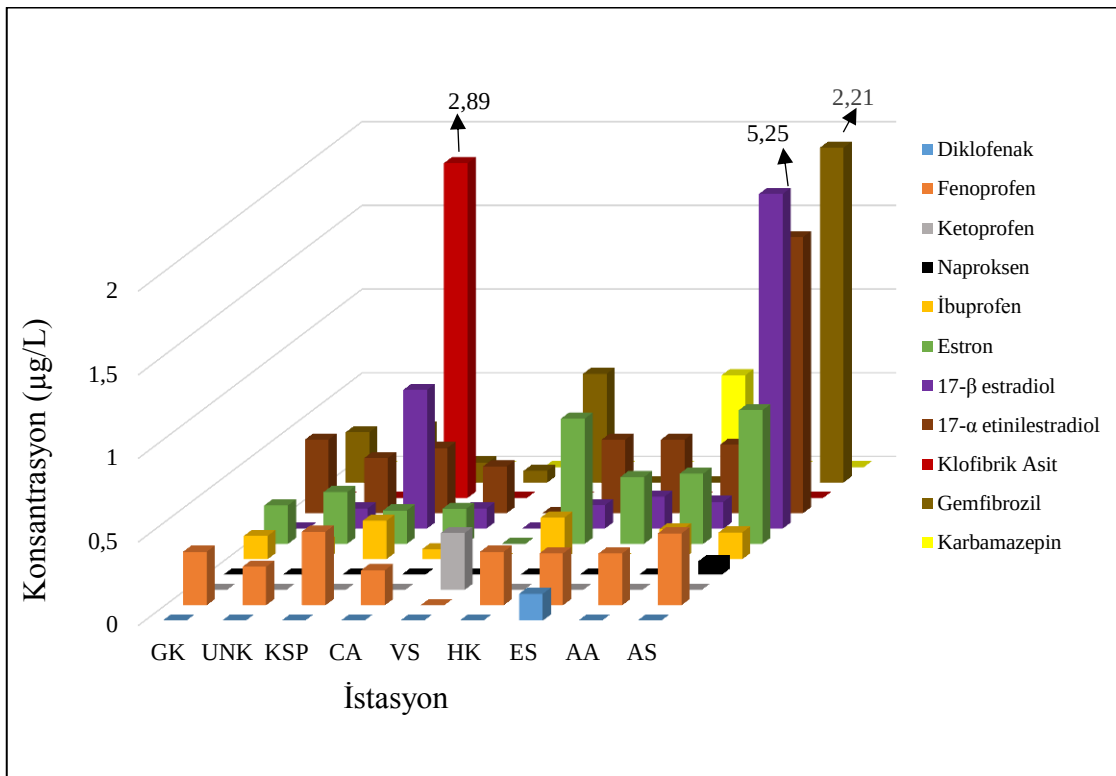
Kış mevsiminde Haliç yüzey suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 56'da gösterilmiştir. Kış mevsiminde Haliç yüzey suyu GK istasyonunda en yüksek konsantrasyon 17α-etinilestradiol'e ait olup 0,46 µg/L olarak ölçülmüştür. UNK, VS ve AS istasyonları yüzey suyundaki en yüksek değerler sırasıyla 2,49, 3,18 ve 1,41 µg/L olup gemfibrozil'e aittir. KSP istasyonu yüzey suyunda en yüksek konsantrasyon ibuprofen'e ait olup 0,6 µg/L olarak ölçülmüştür. CA istasyonu yüzey suyunda en yüksek değerler estron ve 17α-etinilestradiol'e ait olup 0,35 µg/L'dir. HK istasyonundaki en yüksek değer 17α-etinilestradiol'e (0,6 µg/L) ait olduğu tespit edilmiştir. ES istasyonundaki en yüksek değer estron'a ait olup 0,67 µg/L olarak ölçülmüştür. AA istasyonu yüzey suyundaki en yüksek konsantrasyon 17α-etinilestradiol'e (0,51 µg/L) aittir.



Şekil 57 Haliç yüzey suyu kış mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

Kış mevsiminde Haliç dip suyundaki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 57'de gösterilmiştir. Kış mevsiminde Haliç dip suyu GK ve CA istasyonlarında en

yüksek değer 17 α -etinilestradiol'e ait olup 0,44 ve 0,28 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür. UNK istasyonu en yüksek konsantrasyonlar 17 α -etinilestradiol ve gemfibrozil'e ait olup sırasıyla 0,33 $\mu\text{g/L}$ 'dir. KSP istasyonunda en yüksek değer 2,89 $\mu\text{g/L}$ olup klofibrik asit'e aittir. VS istasyonundaki en yüksek değer 0,65 $\mu\text{g/L}$ olup gemfibrozil'e ait olduğu tespit edilmiştir. HK ve AA istasyonlarındaki en yüksek değer ise 0,75 ve 0,42 $\mu\text{g/L}$ seviyeleri ile estron'a aittir. ES istasyonu en yüksek değer karbamazepin'e ait olup 0,55 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür. AS istasyonu dip suyu en yüksek değer ise 17 β -estradiol'e ait olup 5,25 $\mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür.

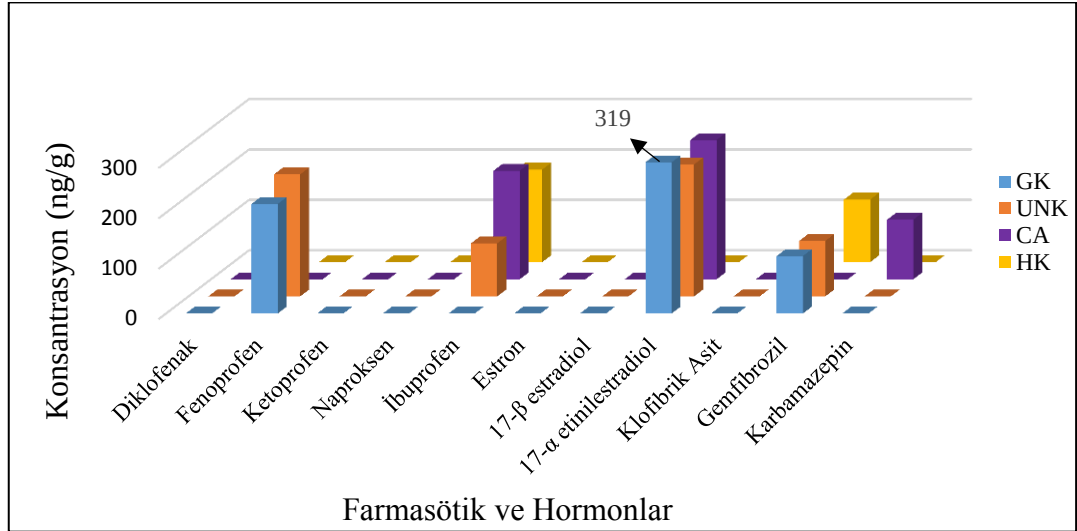


Şekil 58. Haliç dip suyu kış mevsiminde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

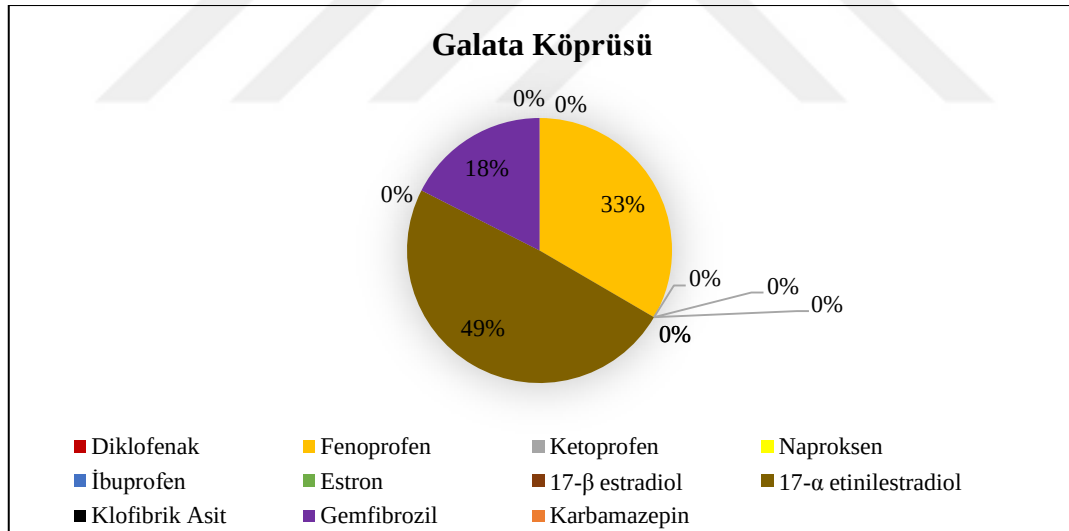
3.6. Yüzey Sedimentinde Farmasötik ve Hormonların Dağılımları

Haliç sedimentinde farmasötik ve hormon dağılımına bakıldığında en yüksek konsantrasyon 17 α -etinilestradiol'e (319 ng/g) ait olup GK istasyonunda tespit edilmiştir. Diğer yüksek konsantrasyonlar yine sentetik bir hormon olan 17 α -etinilestradiol'e olduğu ve sırasıyla CA (276 ng/g) ve UNK (262 ng/g) istasyonlarında tespit edilmiştir. Diklofenak, ketoprofen, naproksen, estron, 17 β -estradiol ve klofibrik asit metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldıkları için Haliç'teki dört istasyonun yüzey sedimentinde

tespit edilememişler. Haliç sedimentindeki farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları Şekil 58’de gösterilmiştir.



Şekil 59. Haliç sedimentinde farmasötik ve hormonların bölgesel dağılımları

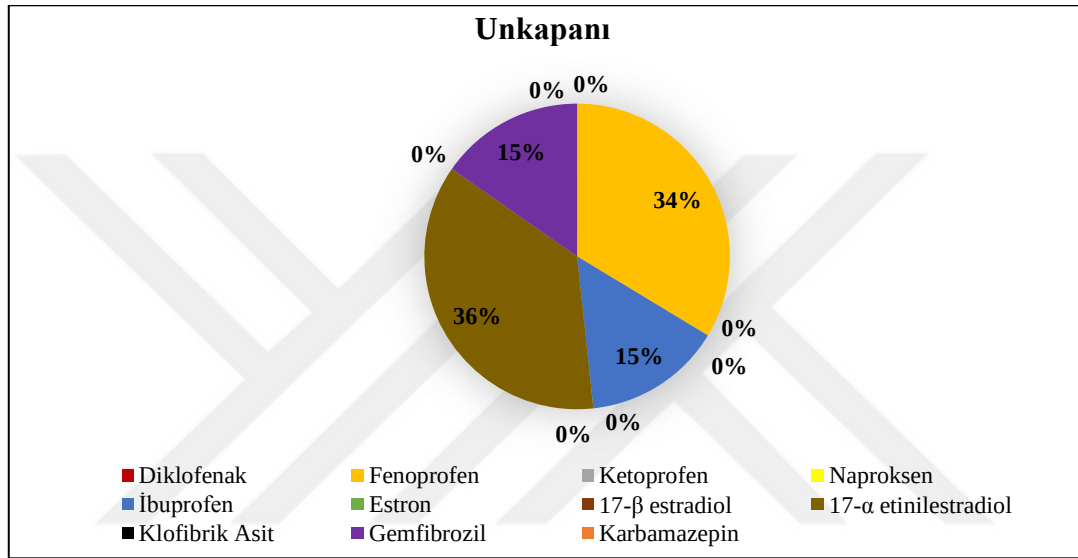


Şekil 60. Galata Köprüsü’nden alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları

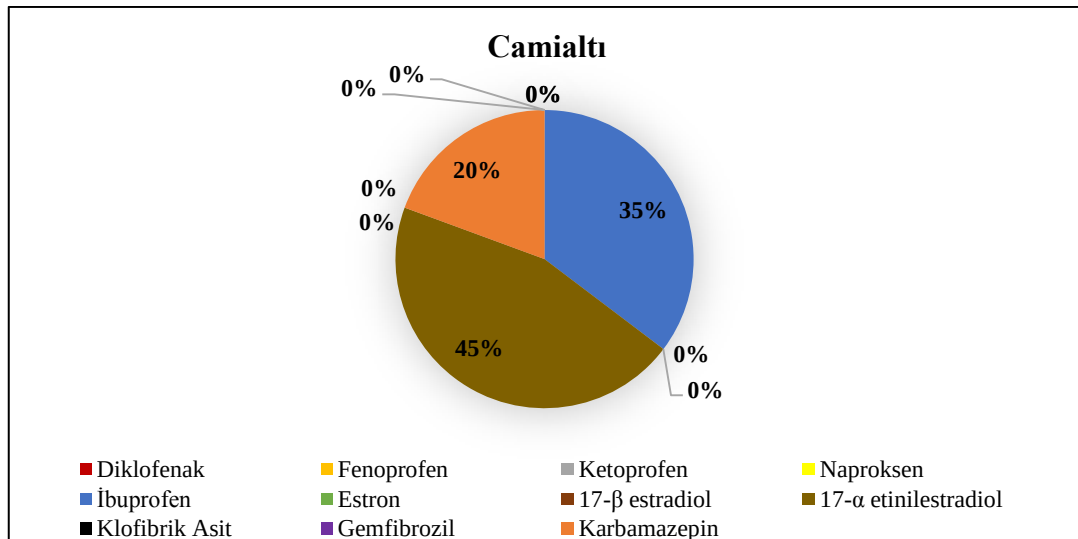
Galata Köprüsü istasyonu yüzey sedimentinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımına bakıldığında en yüksek değer 17α-etinilestradiol’e (%49) aittir. Fenoprofen %33, gemfibrozil ise %18’ lik bir paya sahip oldukları görülmektedir.

Galata Köprüsü'nden alınan sediment numunesinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 59'da gösterilmiştir.

Unkapanı istasyonu yüzey sedimentinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımına bakıldığında en yüksek değer 17 α -etinilestradiol'e (%36) aittir. Fenoprofen %34, gemfibrozil ve ibuprofen ise %15' lik bir paya sahip oldukları görülmektedir. Unkapanı'ndan alınan sediment numunesindeki farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 60'da verilmiştir.



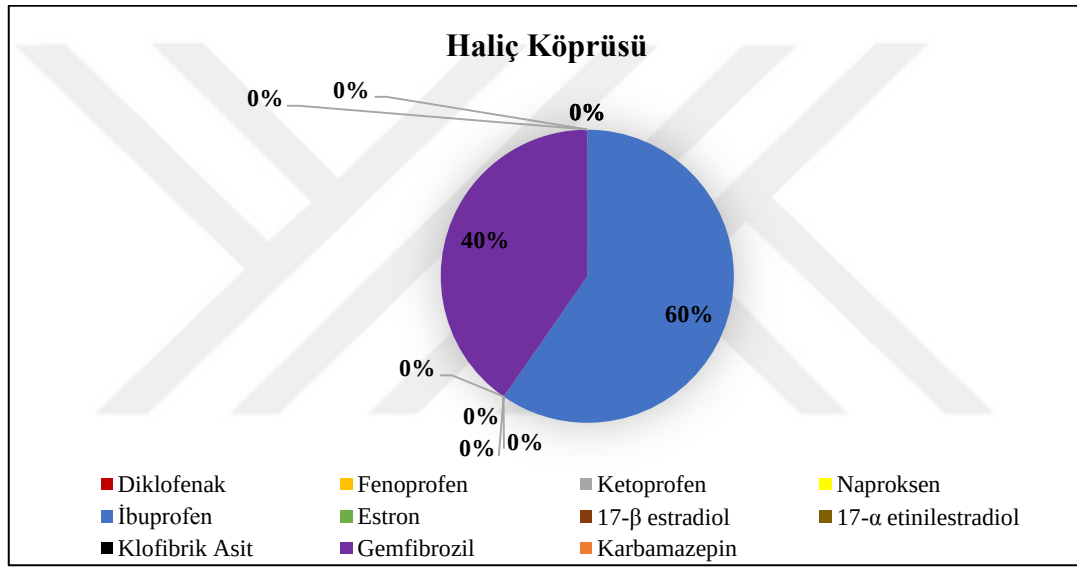
Şekil 61. Unkapanı'ndan alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları



Şekil 62. Camialtı'ndan alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları

Camialtı istasyonu yüzey sedimentinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımına bakıldığında en yüksek değer en yüksek değer 17 α -etinilestradiol'e (%45) aittir. İbuprofen %35, karbamazepin %20'lik bir paya sahip olduğu görülmektedir. Camialtı'ndan alınan yüzey sedimentinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 61'de verilmiştir.

Haliç Köprüsü istasyonu yüzey sedimentinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımına bakıldığında en yüksek değer ibuprofen'e (%60) aittir. Gemfibrozil ise %40'lık bir paya sahiptir. Haliç Köprüsü'nden alınan sediment numunesinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 62'de verilmiştir.



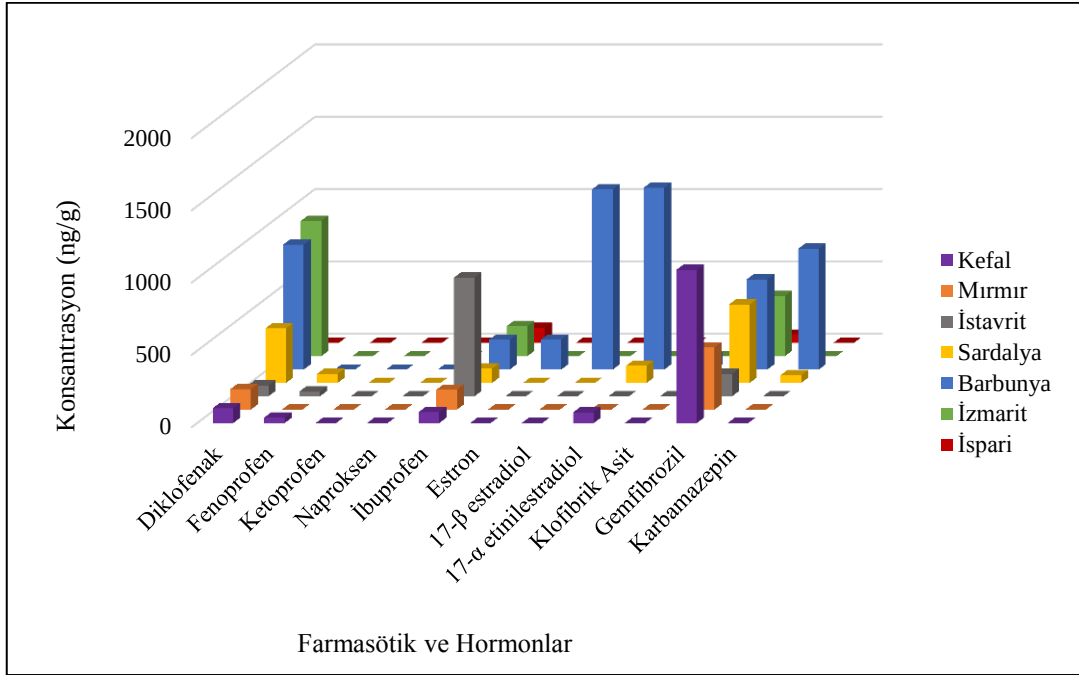
Şekil 63. Haliç Köprüsü'nden alınan sedimentte farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları

3.7. Biotada Farmasötik ve Hormonların Dağılımları

3.7.1. Balık türlerinde farmasötik ve hormon içerikleri

Haliç'te Galata Köprüsü üzerinde olta balıkçılığı yapan amatör balıkçılardan temin edilen yedi farklı tür balıkta farmasötik ve hormon dağılımları incelenmiştir.

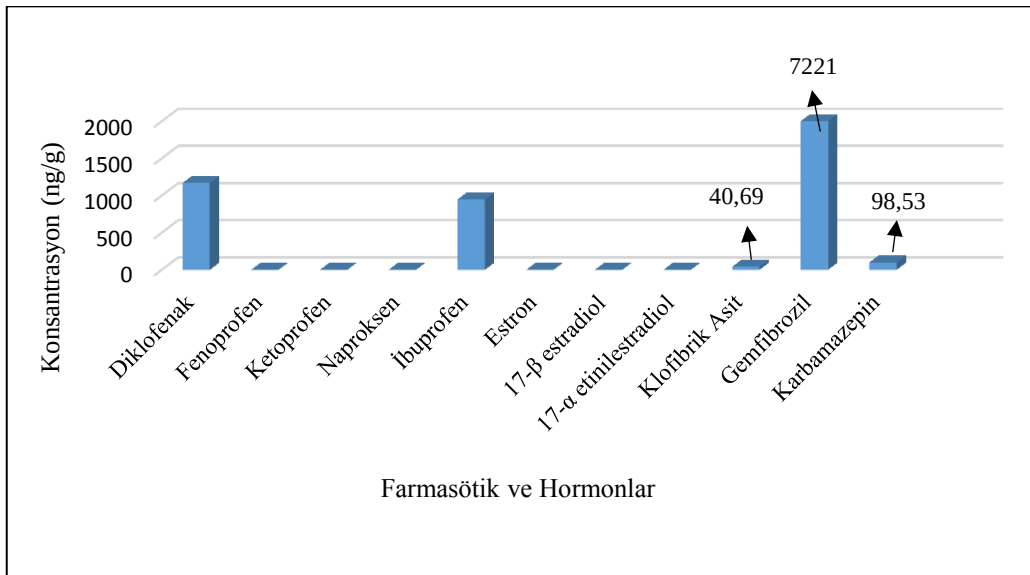
En yüksek konsantrasyon barbunyaya balığında 1258 ng/g olarak tespit edilen 17 α -etinilestradiol'e aittir. Diğer yüksek konsantrasyon yine barbunya balığında tespit edilen 17 β -estradiol'e (1247 ng/g) ait olduğu sonucuna varılmıştır. Ketoprofen ve naproksen metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldıkları için bu yedi farklı tür balığın hiçbirinde tespit edilememişlerdir. Haliç'te bulunan balık türlerindeki farmasötik ve hormon dağılımları Şekil 63'te verilmiştir.



Şekil 64. Haliç'te bulunan balık türlerinde farmasötik ve hormon konsantrasyonları

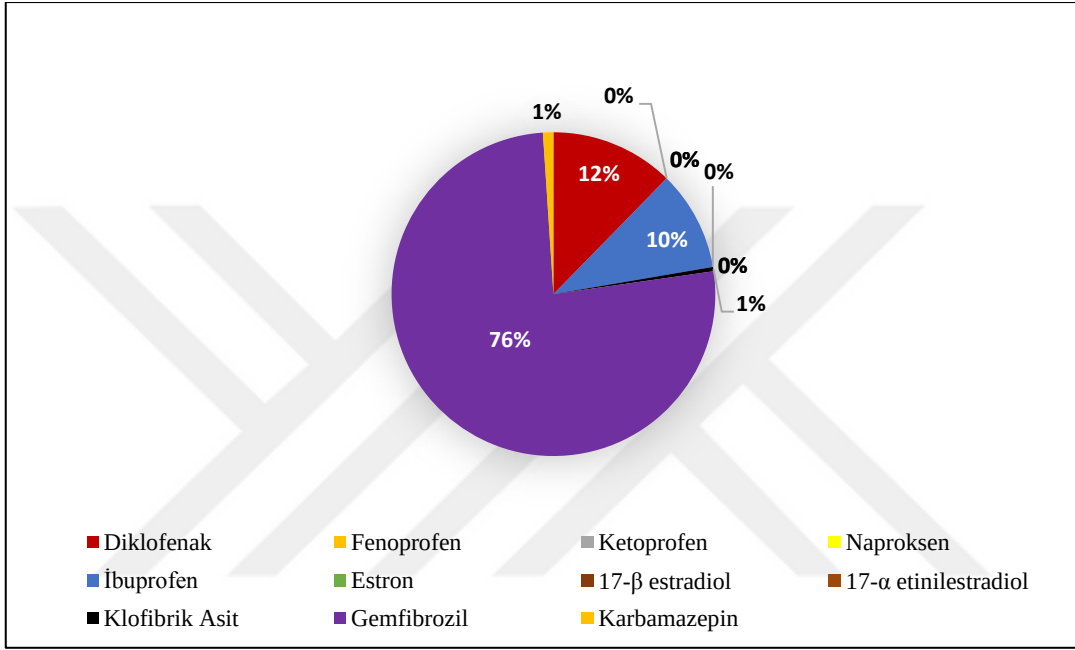
3.7.2. Makro algde farmasötik ve hormon içerikleri

İlkbahar mevsiminde (Nisan 2019) Haliç'ten alınan makro alg türünde farmasötik ve hormon konsantrasyonları ve yüzde dağılımları incelenmiştir.



Şekil 65. Haliç makro alginde farmasötik ve hormon konsantrasyonları

En yüksek konsantrasyon 7221 ng/g olup bir lipid düzenleyici olan gemfibrozil'e aittir. Fenoprofen, ketoprofen, naproksen, estron, 17 β -estradiol, 17 α -etinilestradiol metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldıkları için makro alg türünde tespit edilememişlerdir. Haliç makro algindeki farmasötik ve hormon konsantrasyonları Şekil 64'te verilmiştir.



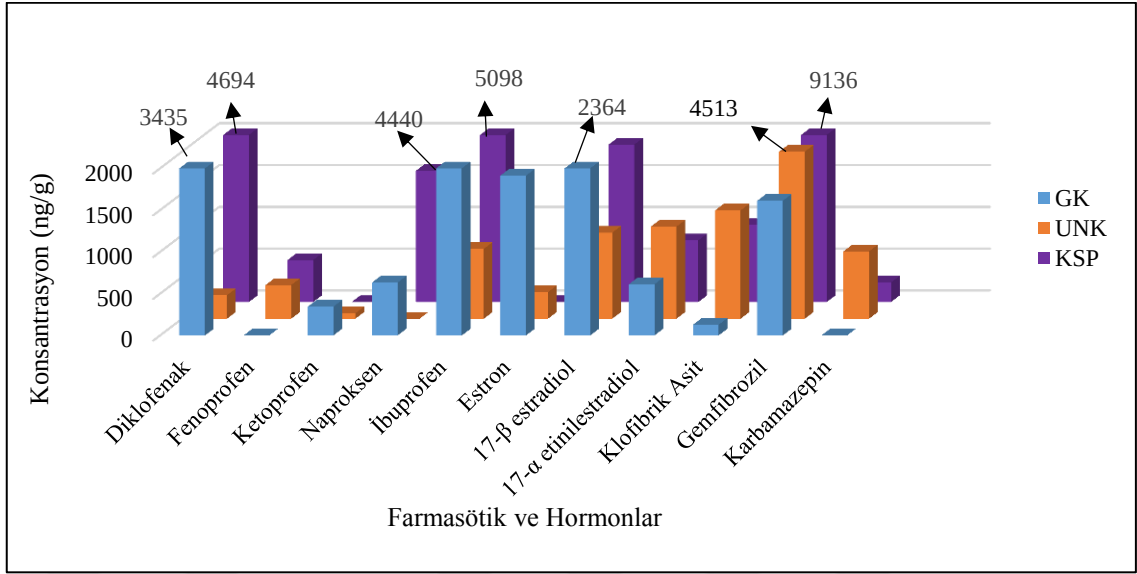
Şekil 66. Makro algde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları

Farmasötik ve hormonların makroalg türünde yüzde dağılımına bakıldığında en yüksek değer gemfibrozil'e (%76) aittir. Makro algdeki farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 65'te verilmiştir.

3.7.3. Midyede farmasötik ve hormon içerikleri

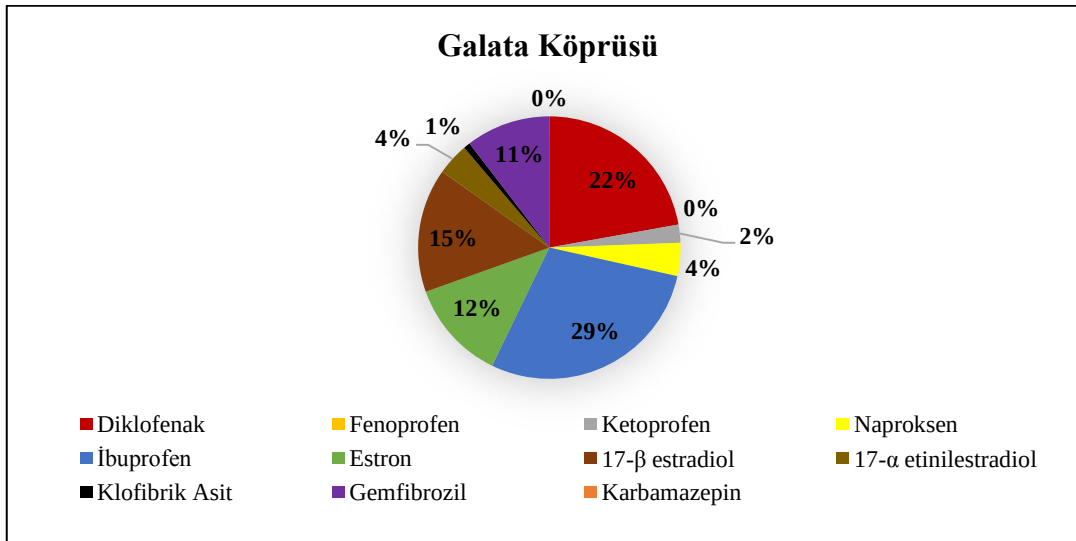
İlkbahar mevsiminde (Nisan 2019) Haliç'teki GK, UNK ve KSP istasyonlarından toplanan midyelerde farmasötik ve hormon konsantrasyonları ve yüzde dağılımları incelenmiştir.

Haliç midyelerindeki farmasötik ve hormon dağılımları Şekil 66'da verilmiştir. En yüksek konsantrasyon KSP istasyonunda tespit edilen 9136 ng/g olup gemfibrozil'e aittir.



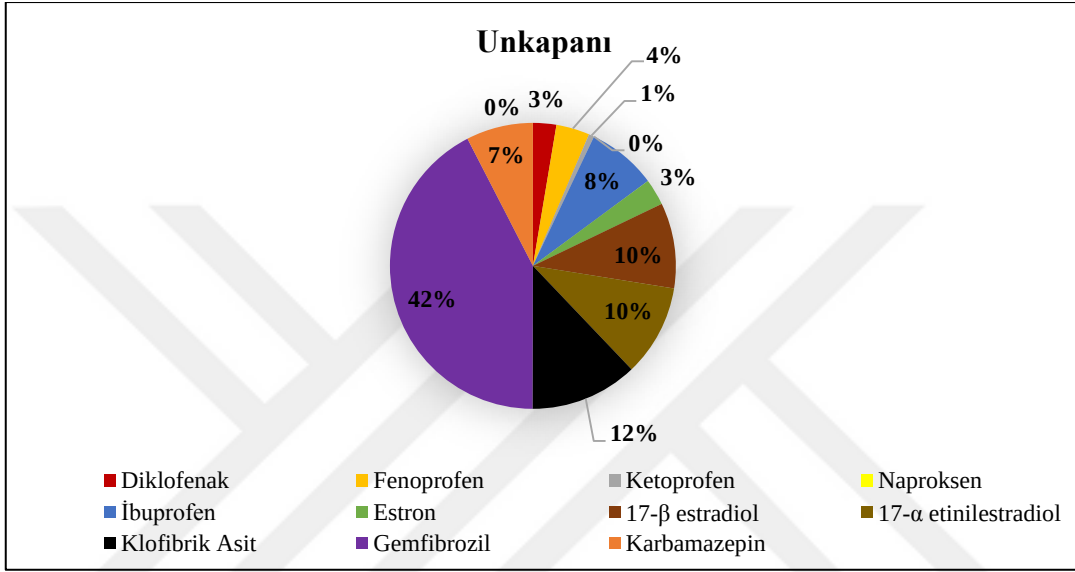
Şekil 67. Haliç midyelerinde farmasötik ve hormon konsantrasyonları

Galata Köprüsü'nden toplanan midye örneklerinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımı incelendiğinde en yüksek değer %29 olup ibuprofen'e aittir. Fenoprofen ve karbamazepin ise algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldıkları için Galata Köprüsü'nden toplanan midyelerde tespit edilememişlerdir. Galata Köprüsü'nden toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 67'de verilmiştir.

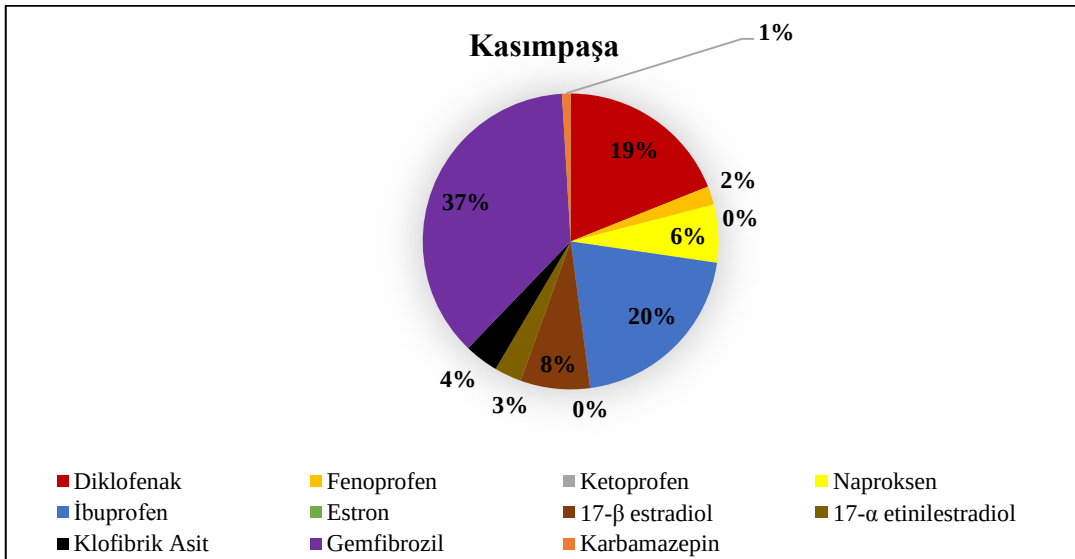


Şekil 68. Galata Köprüsü'nden toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları

Unkapanı'ndan toplanan midye örneklerinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımı incelendiğinde en yüksek değer %42 olup gemfibrozil'e aittir. Naproksen ise algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldığı için Unkapanı'ndan toplanan midyelerde tespit edilememiştir. Unkapanı'ndan toplanan midyelerdeki farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 68'de verilmiştir.



Şekil 69. Unkapanı'ndan toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları



Şekil 70. Kasımpaşa'dan toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları

Kasımpaşı'dan toplanan midye örneklerinde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımı incelendiğinde en yüksek değer %37 olup gemfibrozil'e aittir. Ketoprofen ve estron ise algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kaldıkları için Kasımpaşı'dan toplanan midyelerde tespit edilememişlerdir. Kasımpaşı'dan toplanan midyelerdeki farmasötik ve hormonların yüzde dağılımları Şekil 69'da verilmiştir.



4. TARTIŞMA VE SONUÇ

2019-2020 yılları arasında Haliç'te su, yüzey sedimenti ve biotada (balık, makro alg ve midye) antienflamatuvar (diklofenak, ketoprofen, naproksen, ibuprofen, fenoprofen), antiepileptik (karbamazepin), lipid düzenleyici (gemfibrozil, klofibril asit) ve steroid hormonların (estron, 17 β -estradiol, 17 α -etinilestradiol) varlıkları ve dağılımları incelenmiştir.

4.1. Suda Farmasötik ve Hormon Dağılımları

Farmasötik ve hormonların, mevsimsel olarak Haliç yüzey ve dip suyundaki genel dağılımına bakıldığında, dikkati çeken en belirgin özellik lipid düzenleyici gruba dâhil olan gemfibrozil'in çoğu örnekte tespit edilmiş olmasıdır. Gemfibrozil en çok tüketilen farmasötikler arasındadır (EMA, 2016). Yine gemfibrozil, kanalizasyon ve atık suda en sık bildirilen on ilaçtan biri olarak da derecelendirilmektedir (Wilkinson ve diğerleri, 2017). Bu nedenlerle suda yüksek dağılım göstermesi beklenen bir sonuçtur. Buna karşılık, Antienflamatuvar gruba dâhil olan diklofenak, naproksen, ketoprofen ve antiepileptik gruba dâhil olan karbamazepin ise Haliç yüzey ve dip suyundaki mevsimsel dağılımlarında birçok örnekte tespit edilememiştir.

Diklofenak'ın yüzey ve dip sulardaki genel dağılıma bakıldığında en yüksek değerler, ilkbahar mevsiminde sırasıyla CA istasyonunda 1,12 $\mu\text{g/L}$ ve GK istasyonunda 1,46 $\mu\text{g/L}$ olarak belirlenmiştir (Şekil 31). Diklofenak'ın Haliç yüzey ve dip suyundaki bir yıl boyunca mevsimsel olarak genel dağılımına bakıldığında, bazı istasyonlar hariç, genel olarak metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kalmıştır (Şekil 42 ve 43). Bunun nedeni, diklofenak'ın, fotodegradasyon (Andreozzi ve diğerleri, 2003) ve biyodegradasyon ile bozunmaya uğramasından (Yamamoto ve diğerleri, 2009; Osorio ve diğerleri, 2012) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. 2013 yılında diklofenak, "AB Su Çerçeve Direktifi" izleme listesine dâhil edilmek üzere seçilmiştir. Önerilen bu kalite standartları belgesine göre, izin verilen maksimum konsantrasyonlar tatlı sularda 0,1 $\mu\text{g/L}$ ve deniz sularında 0,01 $\mu\text{g/L}$ 'dir (Lonappan ve diğerleri, 2016). Ayrıca, 30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete 'de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği'ne göre, diklofenak'ın nehirler, göller, kıyı ve

geçiş suları için MAK-ÇKS değerleri, 100 µg/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği, 2012). Buna göre, Haliç'teki bazı istasyonlardaki diklofenak konsantrasyonu, AB Su Çerçeve Direktifi kalite standartları belgesindeki deniz suları için izin verilen maksimum konsantrasyonların çok üzerinde olduğu görülmektedir. Buna karşılık, Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği'ndeki nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için maksimum kabul edilebilir değerinden ise çok çok düşüktür.

Fenoprofen'in Haliç boyunca yüzey suyundaki dağılımına bakıldığında en yüksek konsantrasyon 1,28 µg/L olup, kış mevsiminde UNK istasyonunda tespit edilmiştir. Dip sudaki genel dağılımında ise en yüksek konsantrasyon ilkbahar mevsiminde GK istasyonunda 0,67 µg/L olarak ölçülmüştür (Şekil 32). Fenoprofen'in, Haliç yüzey ve dip sularındaki mevsimsel dağılımı incelendiğinde, hemen hemen tüm mevsimlerde tespit edilmiş ve Haliç genelinde dağılmış durumdadır (Şekil 42 ve 43). Bu çalışma sonucu elde edilen fenoprofen değerleri üzerinden yapılan istatistiki analiz sonuçlarına göre mevsimsel olarak değerlendirildiğinde yaz ve sonbahar ($p<0.01$), ilkbahar ve sonbahar ($p<0.05$) aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur. Fenoprofen değerleri ile pH ($r=-0,233$, $p<0.05$) ve sıcaklık ($r=-0,302$, $p<0.01$) arasında ters yönde bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Buna göre sonbahar mevsiminde yaz ve ilkbahara göre daha fazla birikim göstermektedir. Yaz mevsiminde sonbahara göre nispeten düşük içerikler sıcaklık ile ters ilişkili olması başka bir deyişle fenoprofen'in fotooksidasyonla bozunması ile desteklenmektedir. Fenoprofen, geleneksel arıtma işleminden sonra düşük miktarda uzaklaştırılabilmekte ve atık sularda ve çamur sedimentlerinde en yüksek kalıcılığa sahip olan farmasötikler arasında bulunmaktadır (Kramer ve diğerleri, 2018). Bu durumda fenoprofen grubu farmasötiklerin tüm mevsimlerde insanlar tarafından tüketildiği ve yüksek kalıcılığa sahip olduğu için de alıcı ortamlarda tespitinin fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca fenoprofen ve estron ($r=0.361$, $p<0.01$); fenoprofen ve 17β-estradiol ($r=0,307$, $p<0.01$); fenoprofen ve 17α-etinilestradiol ($r=0.512$, $p<0.01$) arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Ketoprofen'in yüzey suyundaki en yüksek değeri yaz mevsiminde VS istasyonunda 0,11 µg/L olduğu bulunmuştur. Dip sudaki en yüksek değer ise kış mevsiminde VS istasyonunda 0,34 µg/L olarak ölçülmüştür (Şekil 33). Ketoprofen değerleri yüzey ve dip suyu arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.05$). Buna göre ketoprofen dip suda birikim göstermiştir. Ketoprofen değerleri ile tuzluluk arasında aynı yönde zayıf bir ilişki tespit

edilmiştir ($r=0,279$, $p<0.05$). Haliç yüzey ve dip suyundaki bir yıl boyunca mevsimsel olarak ketoprofen'in genel dağılımlarına bakıldığında ise bazı istasyonlarda metot kantitatif ölçme sınırının üzerinde konsantrasyonlar elde edilmesine rağmen, genel olarak metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kalmışlardır (Şekil 42 ve 43). Dip sudaki yüksek değerler ketoprofen'in fotooksidasyonla yüzey suyunda daha fazla bozunmaya uğraması ve su kolonundaki askıda katı maddelerin farmasotik kalıntıları da adsorblayarak birlikte çökmesi ile ilişkilidir. Ketoprofen, UV radyasyonuna maruz kaldığında benzofenon türevleri 3-etilbenzofenon ve 3-asetilbenzofenona dönüşür (Kosjek ve diğerleri, 2011). Birçok çalışma, sudaki ketoprofen fotodegradasyon hızının hızlı olduğunu ve yarı ömrünün genellikle $<0,2$ saat olduğunu göstermiştir (Matamoros ve diğerleri, 2009; Koumaki ve diğerleri, 2015; Baena-Nogueras ve diğerleri, 2017). Ketoprofen ayrıca suda kolayca mikrobiyal bozunmaya uğrar (Benotti ve Brownawell, 2009). Buna karşılık, ketoprofen için deniz suyunda 3-8 gün arasında yarılanma ömrü birçok çalışma tarafından önerilmiştir (Lin ve Reinhard, 2005; T.H. Fang ve diğerleri, 2012; Aminot ve diğerleri, 2018). Kıyı deniz suyunda ketoprofen konsantrasyonu da sıklıkla LOD'nün altındadır (Borecka ve ark., 2015; Biel-Maeso ve ark., 2018). Ketoprofen, UV (ultraviyole) radyasyonu ile çabuk bozunmaya uğradığı ve yarılanma ömrü çok kısa olduğu için bu çalışmada da düşük miktarlarda tespit edilebilmiş veya ölçüm limitlerinin altında kalmıştır (Kosjek ve diğerleri, 2005).

Naproksen'in yüzey suyundaki dağılımı incelendiğinde, en yüksek konsantrasyon $0,27 \mu\text{g/L}$ olup, yaz mevsimi HK istasyonunda tespit edilmiştir. Dip sudaki dağılımında ise en yüksek konsantrasyon $0,23 \mu\text{g/L}$ olup, yaz mevsiminde ES istasyonunda ölçülmüştür (Şekil 34). Naproksen'in Haliç yüzey ve dip suyundaki bir yıl boyunca mevsimsel olarak genel dağılımlarına bakıldığında, bazı istasyonlarda metot kantitatif ölçme sınırının üzerinde konsantrasyonlar elde edilmesine rağmen, genel olarak metot algılama limiti veya kantitatif ölçme sınırı altında kalmışlardır (Şekil 42 ve 43). Naproksen değerleri mevsimsel olarak değerlendirildiğinde kış ve yaz ($p<0.01$); sonbahar ve yaz ($p<0.05$); ilkbahar ve yaz ($p<0.05$) aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur. Naproksen değerleri ile sıcaklık arasında aynı yönde zayıf bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir ($r=0.285$, $p<0.05$). Naproksen'in Haliç yüzey ve dip sularında mevsimsel dağılımı incelendiğinde, yaz mevsiminde Haliç bölgesinde bulunurluğu diğer mevsimlere göre yüksek olduğu istatistiki veriler ile desteklenmektedir. Sonbahar mevsiminde Haliç boyunca tüm istasyonlarda metot algılama veya kantitatif ölçme limiti

altında olduğu tespit edilmiştir (Şekil 34). Naproksen, %60 oranında değişime uğramadan vücuttan atılmakta ve alıcı ortamlarda nispeten kalıcı olan bir antienflamatuvar farmasötik olmaktadır (Kosjek ve diğerleri, 2005). Sucul ortamda kalıcı olan naproksen'in bu çalışmada tespit edilen düşük değerleri, Haliç çevresindeki ve/veya tarihi yarımada'daki insanlar tarafından daha az tüketilen bir farmasötik grubu olduğunu destekler niteliktedir.

İbuprofen'in yüzey dağılımına bakılırsa, en yüksek değer 3,00 µg/L olup, kış mevsiminde VS istasyonunda ölçülmüştür. Dip sudaki dağılımında ise en yüksek değer, ilkbahar mevsiminde GK istasyonunda 2,46 µg/L olduğu bulunmuştur (Şekil 35). İbuprofenin, Haliç yüzey ve dip suyunda mevsimsel dağılımına bakıldığında (Şekil 42 ve 43), tüm mevsimlerde Haliç genelinde tespit edilmiş olması, diğer antienflamatuvar grubu farmasötiklere göre Haliç çevresindeki insanlar tarafından tüketiminin fazla ve alıcı ortamdaki kalıcılığının da yüksek olduğunu göstermektedir. İbuprofen değerleri ile tuzluluk değerleri arasında aynı yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=0,237$, $p<0.05$). Uzun yarılanma ömrüne ($t_{1/2}$) sahip kirletici maddelerin yüzey suyuna deşarj edilen kıyı bölgelerinde devam etmesi ve daha yaygın bir şekilde dağılması beklenmektedir. Nispeten kısa bir yarılanma ömrüne sahip kolayca bozunur maddelerin geniş bir şekilde dağılabileceği ve kıyı sularında yüksek hacimde ve/veya sürekli kaynak emisyonları nedeniyle nispeten yüksek seviyelerde ortaya çıkabilecektir. Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) bir günden az olan ibuprofen'in (Richardson ve Bowron, 1985), sucul ortamlarda yarılanma ömrünün 50 gün olduğu bulunmuştur (Buser ve diğerleri, 1999). İbuprofenin büyük çoğunluğu (%70-80) ana bileşik ya da metaboliti olarak atılmaktadır (Buser ve diğerleri, 1999). Ayrıca ibuprofen, güneş ışığını emmediği için doğrudan fototransformasyon ihmal edilebilmektedir (Tixier ve diğerleri, 2003). İbuprofen konsantrasyonları yaz ve kış aylarında nispeten benzerdir, çünkü UV ışığına bağlı reaksiyonlar yerine biyobozunmaya maruz kalmaktadır (Packer ve diğerleri, 2003; Illés ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, mevsimler arasında bazı farklılıklar vardır, çünkü biyodegradasyon reaksiyonları sıcaklığa bağlıdır ve daha soğuk koşullarda daha yavaş ilerler (Lindholm-Lehto ve diğerleri, 2016). İbuprofen değerleri ile sıcaklık değerleri arasında ters yönde zayıf bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir ($r=-0,242$ ($p<0.05$)). Bu sonuçlar da kışın sudaki yüksek değerlerin bir kanıtıdır. Ayrıca ibuprofen ve 17β-estradiol ($r=0.235$, $p<0.05$); ibuprofen ve 17α-etinilestradiol ($r=0.363$, $p<0.01$); ibuprofen ve gemfibrozil ($r=0.303$, $p<0.01$) arasında aynı yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. Bu durum da Haliç suyundaki

ibuprofen, gemfibrozil, 17 α -etinilestradiol'ün tüm istasyonlardaki benzer geniş dağılımını desteklemektedir.

Antienflamatuvar grubu farmasötikler, dünya genelinde en yaygın olarak kullanılan ve reçetesiz satılabilen farmasötik grubudur (Sim ve diğerleri, 2011). Fenoprofen, ketoprofen, naproksen ve ibuprofen'in farklı mevsimlerde maksimum değerlere sahip olması, mevsimsel olarak insanlar tarafından kullanılan ilaç türevlerinin farklılaşabileceğini ve buna bağlı olarak da çevresel ortamlarda ortaya çıkabileceklerini göstermektedir. Antienflamatuvar ilaçların bölgesel dağılımı incelendiğinde, fenoprofen ve ibuprofen bazı istasyonlarda yüksek değerlerde tespit edilmiş olsa bile Haliç genelinde homojen bir dağılım göstermektedir. Diklofenak, ketoprofen ve naproksen ise homojen bir dağılım göstermeyip, genel olarak metod tespit limitleri altında kalmıştır (Şekil 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 ve 57).

Antienflamatuvar gruba dâhil olan diklofenak, fenoprofen, naproksen, ketoprofen ve ibuprofen'in bu çalışmada elde edilen sonuçları dünya genelindeki haliç, körfez ve nehir sularında tespit edilen değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 26'da verilmiştir. Buna göre bu çalışmada diklofenak, fenoprofen ve ketoprofen için tespit edilen maksimum konsantrasyonlar sırasıyla 1,46, 1,28 ve 7,92 $\mu\text{g/L}$ olup, farklı bölgelerin sularında tespit edilenlerden oldukça yüksektir (Şekil 31, 32 ve 33). Diklofenak, fenoprofen, ketoprofen'in dünya genelinde belirlenen en yüksek konsantrasyonları sırasıyla İngiltere'de 251 ng/L (Letsinger ve diğerleri, 2019); Çin'de 241 ng/L (Sun ve diğerleri, 2016); İspanya'da 57 ng/L (Mijangos ve diğerleri, 2018)'dir. Türkiye' de diklofenak'ın sucul ortamlarda (göl, deniz ve koylar) bulunuşu ile ilgili yapılmış araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Haliç'te yapılmış olan bu çalışmada elde edilen diklofenak değerleri, Aydın ve Talinli (2013) tarafından Büyükçekmece Gölü'nde yapmış oldukları çalışmada tespit ettikleri değerlerinin (<0,1-52 ng/L) üzerindedir. Bu çalışmada naproksen ve ibuprofen için tespit edilen maksimum konsantrasyonlar sırasıyla 0,27 ve 3,00 $\mu\text{g/L}$ olup, farklı bölgelerin sularında tespit edilenlerden yüksektir (Şekil 34 ve 35; Tablo 26). Fakat naproksen'in, Afrika'da 355 ng/L (Ngubane ve diğerleri, 2019); ibuprofen ise, İngiltere'de 6297 ng/L (Letsinger ve diğerleri, 2019) tespit edilen değerleri bu çalışmadaki değerlerden yüksektir. Haliç'te yapılmış olan bu çalışmadaki ibuprofen değerleri ise Aydın ve Talinli (2013) çalışmasında tespit ettikleri maksimum değerin (238 ng/L) üzerindedir. Buna karşılık, Aydın ve Talinli (2013) çalışmasındaki naproksen için tespit edilen maksimum değer 12,30 $\mu\text{g/L}$ olup, bu çalışmadaki maksimum değerin çok üzerindedir.

Tablo 26. Dünya genelinde suda tespit edilen bazı antienflamatuvar farmasötik maddelerin konsantrasyonları

Farmasötik bileşik	Konsantrasyon (ng/L)	Çalışma alanı	Kaynak
Diklofenak	1<MDL 28 11 14 52 22-650 7-47 0,26-0,82 <0,47-79,9 251 <0,028-1,46 ng/mL	Elbe, Almanya Belfast Körfezi, İngiltere Arade, Portekiz Jiulong, Çin Garonne Nehri, Fransa Tejo, Portekiz Bilbao, Plentzia, İspanya Qin Zhou Körfezi, Çin Pulau Kukup, Johor, Malezya Humber Haliç, İngiltere İstanbul Haliç, Türkiye	Weigel ve diğerleri, 2002 Thomas ve Hilton, 2004 Gonzalez-Rey ve diğerleri, 2015 Sun ve diğerleri, 2016 Aminot ve diğerleri, 2016 Reis-Santos ve diğerleri, 2018 Mijangos ve diğerleri, 2018 Cui ve diğerleri, 2019 Ismail ve diğerleri, 2019 Letsinger ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
Fenoprofen	0,3-96,4 241 <0,018-1,28 ng/mL	Jiulong, Çin Jiulong, Çin İstanbul Haliç, Türkiye	Lv ve diğerleri, 2014 Sun ve diğerleri, 2016 Bu çalışma
Ketoprofen	36,6 25 57 3,68-6,7 <0,034-0,34 ng/mL	Jiulong, Çin Garonne Nehri, Fransa Bilbao, İspanya Danshuei Nehri, Kuzey Tayvan İstanbul Haliç, Türkiye	Sun ve diğerleri, 2016 Aminot ve diğerleri, 2016 Mijangos ve diğerleri, 2018 T.H. Fang ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
Naproksen	1,78 3 <MDL 355 <0,1 <0,021-0,27 ng/mL	Jiulong, Çin Garonne Nehri, Fransa Danshuei Nehri, Kuzey Tayvan Umgeni, Durban, Afrika Sidney, Avustralya İstanbul Haliç, Türkiye	Sun ve diğerleri, 2016 Aminot ve diğerleri, 2016 T.H. Fang ve diğerleri, 2019 Ngubane ve diğerleri, 2019 Anim ve diğerleri, 2020 Bu çalışma

Tablo 26. Devamı

Farmasötik bileşik	Konsantrasyon (ng/L)	Çalışma alanı	Kaynak
İbuprofen	1	Elbe, Almanya	Weigel ve diğerleri, 2002
	376	Belfast Körfezi, İngiltere	Thomas ve Hilton, 2004
	38	Jamaika Körfezi, ABD	Benotti ve Brownawell, 2007
	8	Charleston Limanı, ABD	Hedgespeth ve diğerleri, 2012
	31	Arade, Portekiz	Gonzalez-Rey ve diğerleri, 2015
	21	Jiulong, Çin	Sun ve diğerleri, 2016
	28	Garonne Nehri, Fransa	Aminot ve diğerleri, 2016
	<MDL	Tejo, Portekiz	Reis-Santos ve diğerleri, 2018
	6297	Humber Haliçi, İngiltere	Letsinger ve diğerleri, 2019
	278	Umgeni, Durban, Afrika	Ngubane ve diğerleri, 2019
	<0,5	Sidney, Avusturalya	Anim ve diğerleri, 2020
	<0,015-3,0 ng/mL	İstanbul Haliç, Türkiye	Bu çalışmada

MDL: Metod Algılama Limitleri

Antiepileptik ilaçlar sınıfında bulunan, karbamazepin'in yüzey suyundaki dağılımına bakıldığında, en yüksek konsantrasyon 4,71 µg/L olup, yaz mevsiminde HK istasyonunda ölçülmüştür. Dip sudaki dağılımı incelendiği zaman ise, en yüksek değer 2,35 µg/L olup, yaz mevsiminde KSP istasyonunda tespit edilmiştir (Şekil 36). Karbamazepin değerleri mevsimsel olarak değerlendirildiğinde sonbahar ve yaz ($p<0.05$), ilkbahar ve yaz ($p<0.05$) aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur. Karbamazepin değerleri ile sıcaklık değerleri arasında aynı yönde zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($r=0,313$, $p<0.01$). Bu sonuçlar, karbamazepin'in dört mevsim boyunca dağılımı incelendiğinde, genellikle yaz mevsiminde ilkbahar ve sonbahardan fazla birikim yaptığı gözlenmiştir ($p<0.05$). Antiepileptik gruba dâhil olan karbamazepin'in ilkbahar mevsiminde Haliç yüzey suyunda ölçüm limitlerinin altında kalırken, dip suyunda sadece iki istasyonda tespit edilmiştir (Şekil 44 ve 45). Karbamazepin, 82 günlük ortalama yarılanma süresi ile alıcı ortamlardaki en kalıcı farmasötiklerden biridir (Lam ve diğerleri, 2004). Bu çalışmada karbamazepin için tespit edilen değerlerin düşük olması, bu farmasötiğin çalışma alanı çevresindeki insanlar tarafından daha az tüketildiğine işaret etmektedir. Sonbahar ve kış mevsiminde yüzey suyunda bazı istasyonlarda (UNK, VS, AA, AS) tespit edilmesi ise Haliç'e yağışlarla ve/veya nehirlerle olan anlık antropojenik girdileri göstermektedir (Şekil 36).

Antiepileptik gruba dâhil olan karbamazepin'in bu çalışmada elde edilen sonuçları dünya genelindeki farklı bölge sularında tespit edilen değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 27'de verilmiştir. Buna göre bu çalışmada karbamazepin için tespit edilen maksimum konsantrasyon 4,71 µg/L olup, farklı bölge sularında tespit edilenlerden oldukça yüksektir (Şekil 36). Karbamazepin'in dünya genelinde tespit edilen en yüksek konsantrasyonları sırasıyla Japonya'da 25-145 ng/L (Nakada ve diğerleri, 2008); ABD'de 2,90-140 ng/L (Scott ve diğerleri, 2016)'dir. Japonya ve ABD'de yapılan çalışmalarda ölçülen maksimum konsantrasyonlar bu çalışmada bazı istasyonlarda [VS istasyonu (0,138 µg/L) ve AS istasyonu (0,128 µg/L)] tespit edilen değerlerden yüksektir (Şekil 36).

Lipid düzenleyici grubuna dâhil olan klofibril asit'in Haliç yüzey suyundaki dağılımına bakılırsa, en yüksek değer kış mevsiminde UNK istasyonunda tespit edilmiş olup, 2,09 µg/L'dir. Dip suyundaki dağılımında ise, en yüksek değer kış mevsiminde KSP istasyonunda tespit edilmiş olan 2,89 µg/L'dir (Şekil 37).

Tablo 27. Dünya genelinde suda tespit edilen antiepileptik grubu farmasötik maddenin konsantrasyonları

Farmasötik bileşik	Konsantrasyon (ng/L)	Çalışma alanı	Kaynak
Karbamazepin	0,2-34	Jamaika Körfezi, ABD	Benotti ve Brownawee, 2007
	25-145	Tamagawa Nehri, Japonya	Nakada ve diğerleri, 2008
	17-46	Yangtze Nehri, Çin	Yang ve diğerleri, 2011
	0.3-94,1	Pearl Nehri, Çin	Yu ve diğerleri, 2011
	5,2-44,2	San Fransisko Körfezi, ABD	Klosterhaus ve diğerleri, 2013
	<MDL-37,4	Jiulong Nehri, Çin	Lv ve diğerleri, 2014
	13-31	Arade Nahri, Portekiz	Gonzalez-Rey ve diğerleri, 2015
	<LOD-2,7	Sidney, Avusturalya	Birch ve diğerleri, 2015
	0.56-3.39	Yangtze Nehri, Çin	Zhao ve diğerleri, 2015
	2,9-140	Meksika Körfezi Haliçleri, ABD	Scott ve diğerleri, 2016
	<MDL-3,84	Jiulong Nehri, Çin	Sun ve diğerleri, 2016
	4,9-22	Garonne Nehri, Fransa	Aminot ve diğerleri, 2016
	0,25-62,9	Narragansett Körfezi, ABD	Cantwell ve diğerleri, 2017
	1-93	Bilbao, Plentzia, Urdaibai, İspanya	Mijangos ve diğerleri, 2018
	2,71-10.7	Danshue Nehri, Tayvan	T.H. Fang ve diğerleri, 2019
	<0,1-106	Sydney, Avusturalya	Anim ve diğerleri, 2020
	<0,037-4,71 ng/mL	İstanbul Haliç, Türkiye	Bu çalışmada

MDL: Metod Algılama Limitleri, LOD: Dedeksiyon Limiti

30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete’de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği’ne göre, kıyı ve geçiş suları için YO-ÇKS 0,5 µg/L iken MAK-ÇKS 89 µg/L olduğu ifade edilmiştir (Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği, 2012). Bu yönetmeği göre, Haliç suyunda bir yıl boyunca dört mevsim izlenen klofibrik asit’in bazı istasyonlardaki (GK, UNK, KSP, VS, HK) değerleri kıyı ve geçiş suları için verilen YO-ÇKS değerinden yüksektir. Buna karşılık tüm istasyondaki değerler MAK-ÇKS değerinden düşüktür.

Lipid düzenleyici grubuna dâhil olan gemfibrozil’in Haliç yüzey suyundaki dağılımına bakılırsa, en yüksek değer kış mevsiminde VS istasyonunda tespit edilen 3,18 µg/L’dir. Dip suyundaki dağılımında ise, en yüksek değer ilkbahar mevsiminde VS istasyonunda ölçülen 7,41 µg/L’dir (Şekil 38). Gemfibrozil, güneş ışığı altında fotooksidasyonla bozunmasına rağmen, yüzey suyundaki yarılanma ömrünün 200 gün olduğu tahmin edilmektedir (Araujo ve diğerleri, 2011). Bu nedenle gemfibrozil, yüzey sularında oldukça kalıcı bir kirletici olarak kabul edilmektedir (Fang ve diğerleri, 2019). Haliç suyunda bir yıl boyunca araştırılan diğer farmasötiklere göre, gemfibrozil hemen hemen her mevsim yüksek konsantrasyonlarda ölçülmüştür (Şekil 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 ve 57).

Gemfibrozil ve klofibrik asit (klofibratin ana metaboliti), Avrupa sularında en sık tespit edilen farmasötikler arasındadır (Patrolecco ve diğerleri, 2013; Loos ve diğerleri, 2009). Gemfibrozil ve klofibrik asit’in Haliç yüzey ve dip sularındaki mevsimsel dağılımına bakıldığında, gemfibrozil’in dört mevsim boyunca Haliç boyunca bulunurluğu klofibrik asit’e göre daha fazladır. Gemfibrozil Haliç yüzey suyunda ilkbahar mevsimi hariç diğer mevsimlerde hemen hemen tüm istasyonlarda, dip suyunda ise dört mevsim boyunca tüm istasyonlarda tespit edilmiştir. (Şekil 46 ve 47). Gemfibrozil’in ilkbahar mevsimi VS istasyonu dip suyunda ölçülen 7,41 µg/L yüksek değeri anlık antropojenik girdiyi göstermektedir (Şekil 38). Gemfibrozil’in, soğuk havalarda yüzey suyunda ölçülen yüksek içerikleri kış aylarında yüksek miktarlardaki tüketimlerine (Ockene ve diğerleri, 2004) işaret etmektedir (Lv ve diğerleri, 2014). Ayrıca, yağışsız geçen soğuk dönemlerde farmasötik konsantrasyonlarındaki yüksek değerler, daha az seyrelme ve bundan dolayı, kanalizasyon çıkış suyunun alıcı su üzerindeki artan etkisinden kaynaklanmasıyla açıklanabilir. Ek olarak, soğuk havalarda düşük biyotransformasyon ve fotooksidasyonla bozunmanın da sınırlı olması ve/veya oluşmaması nedeniyle farmasötiklerin alıcı ortamlarda konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Daneshvar ve diğerleri, 2010; Loraine ve Pettigrove, 2006).

Bu çalışmada elde edilen özellikle yüksek değerler kış aylarındaki yüksek tüketimlere işaret etmektedir (Şekil 38). Klofibrik asit ise, ilkbahar mevsiminde tüm istasyonlarda yüzey suyunda metot algılama ve kantitatif ölçme limitinin altında kaldığı için tespit edilememiş, diğer mevsimlerde ise iki veya üç istasyonda belirlenebilmiştir. Dip suyunda ise dört mevsim boyunca bir veya iki istasyonda metot algılama ve kantitatif ölçme limiti üzerinde sonuçlar vermiştir (Şekil 37). Klofibrik asit, >1 yıllık yarılanma ömrü (Richardson ve Bowron, 1985) ve tahmini 21 yıllık çevresel kalış süresiyle, son derece kalıcı olarak kabul edilen bir farmasötiktir (Khetan ve Collins, 2007). Buna rağmen bu çalışmada Haliç'te düşük miktarlarda tespit edilmesi bu çevredeki insanlar tarafından daha az tüketildiğini göstermektedir. Klofibrik asit ve gemfibrozil'in bölgesel dağılımına bakıldığında, klofibrik asit homojen bir dağılım göstermeyip, bazı istasyonlarda ölçüm limitlerinin altında tespit edilmiştir. Buna karşılık gemfibrozil konsantrasyonlarının ise orta ve iç Haliç'te (VS-AS) daha yoğun olduğu görülmektedir (Şekil 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 ve 57). Ayrıca Gemfibrozil'in istasyonlara göre farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.01$). Başka bir deyişle ES-KSP ($p<0.05$), ES-HK ($p<0.05$) arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür. Buna göre en çok birikim ES de gözlenmiştir.

Lipit düzenleyici gruba dâhil olan klofibrik asit ve gemfibrozil'in bu çalışmada elde edilen sonuçları dünya genelindeki farklı bölge sularında tespit edilen değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 28'de verilmiştir. Buna göre bu çalışmada klofibrik asit için tespit edilen değerler, farklı bölgelerde tespit edilenlerden oldukça yüksektir (Şekil 37). Klofibrik asit'in dünya genelinde suda tespit edilen konsantrasyonları İngiltere'de <20-111 ng/L (Thomas ve Hilton, 2004); Çin'de <MDL (Lv ve diğerleri, 2014; Sun ve diğerleri, 2016); Fransa'da <0,2 ng/L (Aminot ve diğerleri, 2016)'dir. Gemfibrozil'in bu çalışma sonucu elde edilen değerleri genel olarak dünya genelindeki değerlere göre çok yüksektir. Reis-Santos ve diğerlerinin 2018 yılında Portekiz'de yaptıkları çalışma sonucu tespit edilen maksimum konsantrasyon 77 ng/L iken, bu çalışmada CA ve AA istasyonlarında konsantrasyondan (70 ng/L) çok az yüksektir.

Haliç'te doğal hormonlardan olan estron'un en yüksek konsantrasyonu yaz mevsiminde ES istasyonunda 1,07 µg/L olarak ölçülmüştür. Dip suyundaki en yüksek konsantrasyonu ise kış mevsiminde AS istasyonunda 0,81 µg/L olarak tespit edilmiştir (Şekil 39).

Tablo 28. Dünya genelinde suda tespit edilen bazı lipit düzenleyici farmasötik maddelerinin konsantrasyonları

Farmasötik bileşik	Konsantrasyonlar (ng/L)	Çalışma alanı	Kaynak
Klofibril asit	<20-111 <MDL <MDL <0,20 <0,053-2,89 ng/mL	Mersey, Thames, Belfast, Tees, İngiltere Jiulong, Çin Jiulong Nehri, Çin Garonne Nehri, Fransa İstanbul Haliç, Türkiye	Thomas ve Hilton, 2004 Lv ve diğerleri, 2014 Sun ve diğerleri, 2016 Aminot ve diğerleri, 2016 Bu çalışma
Gemfibrozil	<MDL-0,1 3,40-4,50 <MDL-0,274 0,4-0,9 <0,3-1,5 15,9-77 <0,0162-7,41 ng/mL	Jiulong, Çin Puyallup Nehri, ABD Jiulong Nehri, Çin Garonne Nehri, Fransa Yangtze, Çin Tejo, Portekiz İstanbul Haliç, Türkiye	Lv ve diğerleri, 2014 Meador ve diğerleri, 2016 Sun ve diğerleri, 2016 Aminot ve diğerleri, 2016 Zhao ve diğerleri, 2017 Reis-Santos ve diğerleri, 2018 Bu çalışma

MDL: Metod Algılama Limitleri

Diğer bir doğal hormon olan 17 β -estradiol yüzey suyundaki dağılıma bakıldığında, en yüksek değer sonbaharda HK istasyonunda 0,71 μ g/L olarak ölçülmüştür. 17 β -estradiol'ün Haliç dip suyundaki dağılımına bakılırsa, en yüksek değer kış mevsiminde AS istasyonunda 5,25 μ g/L olarak tespit edilmiştir (Şekil 40). AS istasyonundaki bu yüksek değer anlık antropojenik girdiyi göstermektedir. 30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete 'de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği'ne göre, 17 β -estradiol'ün nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için YO-ÇKS ve MAK- ÇKS değerleri 0,5 μ g/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği, 2012). Bu yönetmeliğe göre, Haliç suyunda bir yıl boyunca dört mevsim takibi yapılan 17 β -estradiol'ün bazı istasyonlardaki (örn: UNK, KSP, HK ve AS) değerleri nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için verilen YO-ÇKS ve MAK-ÇKS değerinden yüksektir.

Haliç'te sentetik hormon olan 17 α -etinilestradiol'ün yüzey suyundaki dağılımı incelendiğinde, en yüksek değer kış mevsiminde UNK istasyonunda 1,49 μ g/L olarak ölçülmüştür. 17 α -etinilestradiol'ün dip suyundaki dağılımında ise, en yüksek içeriği kış mevsiminde AS istasyonunda 1,65 μ g/L olarak tespit edilmiştir (Şekil 41). 30.11.2012 tarihinde Resmi Gazete'de yayınlanan Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği'ne göre, 17 α -etinilestradiol'ün nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için YO-ÇKS 0,5 μ g/L iken MAK- ÇKS 0,9 μ g/L olarak belirtilmiştir (Yerüstü Su Kalitesi Yönetmeliği, 2012). Bu yönetmeliğe göre, Haliç suyunda bir yıl boyunca dört mevsim takibi yapılan 17 α -etinilestradiol'ün HK, AA ve AS istasyonları yüzey ve AS istasyonu dip suyu değerleri nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için verilen YO-ÇKS değerinden, UNK istasyonu yüzey, UNK ve AS istasyonları dip suyu değerleri ise nehirler, göller, kıyı ve geçiş suları için verilen MAK-ÇKS değerinden yüksektir.

Atık su arıtım tesislerinde genellikle estron konsantrasyonu 17 β -estradiol konsantrasyonundan daha yüksektir (Chang ve diğerleri, 2011; Jin ve diğerleri, 2008). Alıcı ortamlarda 17 β -estradiol kolayca estron'a oksitlenir (Andersen ve diğerleri, 2003). Bu da estron'un haliçlerde yüksek değerlerde bulunmasını açıklamaktadır (Shi ve diğerleri, 2014). Ayrıca 17 α -etinilestradiol ve estron arasında aynı yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r=0.298$ ($p<0.05$)). Bu çalışmada Haliç yüzey ve dip suyundaki doğal ve sentetik hormonların genel dağılımının 17 α -etinilestradiol > estron > 17 β -estradiol şeklinde olduğu tespit edilmiştir (Şekil 48 ve 49). Sonuçlar Shi ve diğerleri (2014) tarafından gerçekleştirilen çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Tablo 29. Dünya genelinde suda tespit edilen bazı steroid hormon farmasötik maddelerinin konsantrasyonları

Farmasötik bileşik	Konsantrasyon (ng/L)	Çalışma alanı	Kaynak
Estron	0,78-1,2 0,37-10 <0,56-1,95 <2,50 <0,048-1,07 ng/mL	Acushnet Nehri, ABD Scheldt Nehri, Fransa Klang Nehri, Malezya Jiulong Nehri, Çin İstanbul Haliç, Türkiye	Zuo ve diğerleri, 2006 Noppe ve diğerleri, 2007 Ismail ve diğerleri, 2019 Ashfaq ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
17β-estradiol	0,58-0,83 <0,25 <5,28-31.43 <2,50-75,8 <0,103-5,25 ng/mL	Acushnet Nehri, ABD Scheldt Nehri, Fransa Klang Nehri, Malezya Jiulong Nehri, Çin İstanbul Haliç, Türkiye	Zuo ve diğerleri, 2006 Noppe ve diğerleri, 2007 Ismail ve diğerleri, 2019 Ashfaq ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
17α-etinilestradiol	3,01-4,67 <0,25 <0,03-0,20 <0,3-7,67 <2,5-9,22 <0,011-1,65 ng/mL	Acushnet Nehri, ABD Scheldt Nehri, Fransa Güneydoğu Avustralya Klang Nehri, Malezya Jiulong Nehri, Çin İstanbul Haliç, Türkiye	Zuo ve diğerleri, 2006 Noppe ve diğerleri, 2007 Ferguson ve diğerleri, 2013 Ismail ve diğerleri, 2019 Ashfaq ve diğerleri, 2019 Bu çalışma

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar dünya genelindeki suda tespit edilen değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 29’da verilmiştir. Buna göre bu çalışmada İstanbul Haliç suyunda tespit edilen hormon konsantrasyonları oldukça yüksektir (Şekil 48 ve 49). Estron ve 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol’ün konsantrasyonları sırasıyla Amerika’da [0,78-1,20], [0,58-0,83], [3,01-4,67] ng/L (Zuo ve diğerleri, 2006); Kuzey Fransa’da [0,37-10], [<0,25], [<0,25] ng/L (Noppe ve diğerleri, 2007); Malezya’da [<0,56-1,95], [<5,28- 31,43], [<0,30-7,67] ng/L (Ismail ve diğerleri, 2019); Çin’de [<2,50], [<2,50-75,8], [<2,50-9,22] ng/L (Ashfaqa ve diğerleri, 2019)’dir.

Ayrıca 17 α -etinilestradiol’ün Güneydoğu Avustralya’daki konsantrasyonu (<0,03-0,12 ng/L)’dir. Türkiye’ de bu konuda sucul ortamlarda (göl, deniz ve koylar) yapılmış araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Haliç’te yapılmış olan bu çalışmada belirlenen değerler ise Aydın ve Taninli (2013) tarafından Büyükçekmece Gölü’nde yapmış oldukları çalışmada tespit ettikleri doğal ve sentetik hormon içeriklerinin (<0,5-14 ng/L) üzerindedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar İstanbul Haliç’ine özellikle 1994 yılından itibaren düzenli olarak dip tarama ve iyileştirme çalışmaları yapılmasına rağmen, halen kontrol edilemeyen kaçak antropojenik girdilerin alıcı ortama ulaştığına dikkati çekmektedir.

Doğal ve sentetik hormonların yüzey suyundaki mevsimsel olarak genel dağılıma bakıldığında, en yüksek değer 17 α -etinilestradiol için 1,49 μ g/L olarak kış mevsiminde ölçüldüğü görülmüştür. Dip sudaki genel dağılımda ise en yüksek değerler kış mevsiminde 17 β -estradiol için 5,25 μ g/L ve ikinci olarak da 17 α -etinilestradiol için yine aynı istasyonda 1,65 μ g/L olarak tespit edilmiştir (Şekil 48 ve 49). Doğal ve sentetik hormonların mevsimsel değişimine bakıldığında yaz ve kış (p<0.01); yaz ve sonbahar (p<0.01); ilkbahar ve sonbahar (p<0.01) arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, suda kış mevsiminde yaz mevsiminden, sonbahar mevsiminde de yaz ve ilkbahar mevsiminden fazla birikme görülmüştür (p<0.01). Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek hormon içeriklerinin özellikle kış mevsimindeki yağışlara bağlı olarak antropojenik girdilerin artması ve düşük sıcaklıklarda bakteriyel aktivitelerin baskılanması nedeniyle ortaya çıktığı rapor edilmiştir (Kim ve Carlson, 2007; J.F. Yang, 2011; Y. Yang, 2011; Yan ve diğerleri, 2013). Yüzey sularındaki farmasötik konsantrasyonunun değişimi, alıcı yüzey suyunun akış hızı (nehir, dere, göl, vb.); sediment veya partikül maddeye geçme; biyodegradasyon; fotodegradasyon ve atık su arıtma prosesleri gibi faktörlerden etkilenmektedir (Lindholm-

Lehto ve diğeri, 2016; Moreno-González ve diğeri, 2014). Bu proseslerden bazıları (fotodegradasyon veya biyodegradasyon) sıcaklık, güneş ışığı, besin konsantrasyonu gibi çevresel faktörlere bağlıdır (Lindholm-Lehto ve diğeri, 2016). Benzer şekilde ötrifikasyon ve yağışlı dönemlerde artan partikül madde ile birlikte çökme süreçleri de dağılımları ve değişimleri etkilemektedir. Bu nedenle mevsimsel değişiklikler yüzey sularındaki farmasötik konsantrasyonunda ve ayrıca çevresel taşınımında değişime sebep olmaktadır (Paíga ve diğeri, 2016).

Haliç boyunca tüm istasyonların yüzey ve dip sularında estron; dip sularında 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol konsantrasyonlarının kış mevsiminde daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 48 ve 49). Kış mevsimi örneklemesinin yapıldığı tarihten (14.01.2020) önce bir hafta boyunca bölgede yoğun yağmur geçişleri olmuştur (Meteoroloji Genel Müdürlüğü, 2020). Yağmurlar Haliç ortamına kontrolsüz antropojenik karasal girdilerin ulaşmasına yol açmıştır. Hormonların yüksek değerleri, yağmurla taşınan karasal girdilerin beraberinde adı geçen mikro kirleticileri de taşıdığını düşündürmektedir. Ayrıca diğer mevsimlere göre su kalite parametrelerindeki (özellikle yüzey suyu pH ve tuzluluk verilerindeki azalışlar) belirgin değişimlerin (pH: 7,39-7,79; tuzluluk: 6,78-8,13) olması alıcı ortama karasal girdi olduğunu desteklemektedir. pH ile estron ($r=-0,356$, $p<0.01$), 17 β -estradiol ($r=-0,258$, $p<0.05$), 17 α -etinilestradiol ($r=-0,419$, $p<0.01$) değerleri arasında ters yönde zayıf bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir.

Varlıkları ve miktarları incelenen üç hormonun yüzey ve dip suyundaki miktarları Haliç'in dış bölgesinden iç bölgesine doğru (GK-AS) artan bir dağılım göstermektedir (Şekil 48 ve 49). Balkıs ve diğeri (2010) tarafından yapılan çalışmaya göre toplam askıda katı madde değerleri özellikle Haliç iç bölgesinde (ES-AS) daha yüksektir. Dere, yağış ve biyolojik faaliyetler yoluyla karasal girdiler, iç bölgedeki dağılımların kontrolünden sorumludur. Benzer şekilde en yüksek toplam askıda katı madde miktarı da yine Adalar sonu dip suyunda ölçülmüştür. 2019-2020 yılında yapılan bu çalışmada da toplam askıda katı madde miktarı (24,6 mg/L) en yüksek değerde kış mevsiminde Adalar sonu dip suyunda tespit edilmiştir. Askıda katı madde içeriğinin yüksek olması, derelerden ve yağışlardan kaynaklanan yoğun bir organik, karasal (antropojenik), insan kaynaklı yükün [örneğin; mikrokirletici (hormonlar)] Haliç iç bölgesinde toplandığını göstermektedir. Sonuç olarak askıda katı madde miktarının AS dip suyunda yüksek olması, estron, 17 β -estradiol, 17 α -

etinilestradiol'ün bu istasyonda daha yüksek konsantrasyonlarda (sırasıyla 0,81, 5,25, 1,65 µg/L) bulunmalarını desteklemektedir. Ayrıca 17β-estradiol'ün kış mevsiminde AS istasyonunu dip suyunda 5,25 µg/L gibi en yüksek değerde ölçülmesi anlık antropojenik girdiyi göstermektedir (Şekil 49).

Sucul ortamda steroidal hormonların ana kaynağının insan ve hayvanların atılımı olduğu daha önceki çalışmalarda da belirtilmektedir (de Mes ve diğerleri, 2005; Jobling ve diğerleri, 2006). Bunun yanında 17α-etinilestradiol'ün aynı zamanda doğal hormonlara göre daha kalıcı ve kararlı olduğu için alıcı ortamlarda daha yüksek miktarlarda bulunabildiğine önceki araştırmalarda işaret edilmiştir (Ying ve diğerleri, 2003). Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde Haliç yüzey ve dip suyunda 17α-etinilestradiol'ün bir yıl boyunca mevsimsel dağılımı diğer hormonlara göre daha yüksektir. Bunun nedeni de doğum kontrol ilacı olan bu hormonun kanalizasyon atıklarıyla Haliç'e kontrolsüz deşarjlarla ve yağmurla ulaşmasıdır.

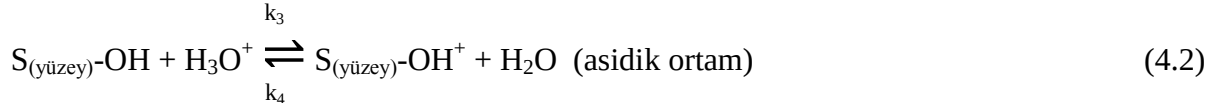
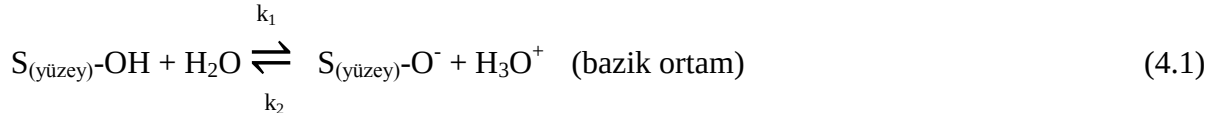
4.2. Yüzey Sedimentinde Farmasötik ve Hormon Dağılımları

2019-2020 yılları arasında gerçekleştirilen bu çalışmada Haliç bölgesi GK, UNK, CA ve HK istasyonlarından farmasötik ve hormon dağılımlarını tespit etmek için yüzey sedimentleri toplanmıştır.

Yüzey sedimentleri numunelerinde en yüksek değerler 17α-etinilestradiol'e [GK, UNK ve CA istasyonlarında sırasıyla 319, 262, 276 ng/g] aittir (Şekil 58). Genel olarak, organik kirleticilerin katılara sorpsiyonu (sediment, toprak ve askıda katı madde) oktanol-su dağılım katsayısı ($\log K_{ow}$), iyon değişimi, kompleksleşme ve hidrojen bağı gibi çeşitli özellikler ile belirlenmektedir. Yüksek molekül ağırlıklı ve yüksek oktanol-su dağılım katsayısı ($\log K_{ow} > 5$) olan farmasötik maddeler sedimentlere daha kolay emilmektedir (Pal ve diğerleri, 2010). Öte yandan, düşük $\log K_{ow} < 2,5$ olan bileşikler düşük sorpsiyona sahiptir ve bu nedenle yüzey suyunda bulunması beklenen bir sonuçtur (Mompelat ve diğerleri, 2009). Bu çalışmada araştırılan farmasötik ve hormonların $\log K_{ow}$ değerleri 3-4,8 arasında değişmektedir. Bu durum da bu bileşiklerin hem suda hem de sedimentte tespit edilebileceğini göstermektedir. Polar ve iyonik farmasötiklerin sedimentteki sorpsiyonu ise $\log K_{ow}$ 'dan değerlendirilemez (Kwon ve Armbrust, 2008). Silva ve diğerleri (2011) tarafından yapılan çalışmada, farmasötiklerin sedimentteki dağılımının, pK_a değerleri gibi özelliklerden etkilenebileceğini tespit etmişlerdir. Genel olarak, $pK_a > 7$ sahip bileşiklerin, askıda katı maddelere bağlanma eğiliminin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Silva ve diğerleri,

2011). pK_a değeri 10,4 olan 17α -etinilestradiol bu çalışmada da sedimentte yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmesi literatür ile desteklenmektedir. Yarılanma ömürleri, tespit edilen hormonların ortam koşullarına bağlı olarak da değişmektedir. 17α -etinilestradiol'un aerobik koşullar altında yarılanma ömrünün 81 gün olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir (Adeel ve diğerleri, 2017). Pusceddu ve diğerleri (2019) tarafından yapılan çalışmada, analiz edilen yüzey sedimenti numunelerinin çoğunda 17α -etinilestradiol bulunuşu, ortamdaki daha uzun yarılanma ömrünün olması ile de açıklanabilmektedir. 17α -etinilestradiol'un yarılanma ömrünün yüksek oluşu da bu çalışmadaki yüzey sedimentindeki yüksek değerleri desteklemektedir.

Antienflamatuvar ilaç grubundan fenoprofen (GK, UNK) ve ibuprofen (UNK, CA, HK) yüzey sedimentlerinde tespit edilmiş olup, diklofenak, ketoprofen ve naproksen metot algılama limiti altında kalmıştır (Şekil 58). Diklofenak hidrofiliktir, yani suda çözünür ve atık su arıtma sırasında çamur üzerinde önemli ölçüde emilmez (Vieno and Sillanpää, 2014). Bu çalışmada da yüzey sedimentinde diklofenak'ın tespit edilememesi literatür bilgisi ile uyumludur. Farmasötik maddenin partikül maddeki adsorpsiyonu hem hidrofobik hem de elektrostatik etkileşimlerine bağlı bulunmaktadır. pK_a değerleri 4,1 ila 4,9 arasında değişen asidik farmasötikler (İbuprofen, fenoprofen, ketoprofen, naproksen, diklofenak) ve klofibrik asit nötr pH'da iyonlar olarak ortaya çıkarlar ve çamur tarafından kolayca adsorbe edilemeyip, sulu fazda kalırlar. Ancak adsorpsiyon düşük pH ile artar (Fent ve diğerleri, 2006). Okyanus sedimentleri, küresel ortalaması % 14 olan biyogenik silika, %48 olan kalsit ve %38 olan alüminosilikat tozundan (kil) oluşmaktadır. Ayrıca nehirlerden okyanuslara silisik asit $[Si(OH)_4]$ ve kalsiyum bikarbonat $[Ca (HCO_3)_2]$ taşındığı için sedimet yapısında birikim yapmaktadır (Mathewson, 2001). Reaktif silanol gruplarının (Si-OH), H^+/OH^- ile kimyasal reaksiyonlarının silika için birincil yüzey yükleme mekanizması olduğu düşünülmektedir. Yüzey proton reaksiyonlarının modellenmesinde en popüler yaklaşımlardan biri yüzey kompleks oluşturma modelleri olmuştur (Lowe ve diğerleri, 2015). Silika yüzeyi $>pH=2$ üzerine çıktığında, gittikçe negatif yüklenmektedir (Bousse ve diğerleri, 1991). Lowe ve diğerleri (2015) tarafından yapılan çalışmada silika yüzey atomları ($S_{yüzey}$), (4.1) ve (4.2) denklemlerine göre ayrışabilen veya protonlaşabilen nötr bir oksit olarak bulunduğu gösterilmiştir.



Bu çalışmadaki Haliç ortam pH'ı 7,8-8,5 arasında olup yüzey sedimenti $[S_{(yüzey)}-O^-]$ negatif yüklüdür. Bu nedenle, asidik farmasötikler bu ortam pH'ında negatif yüklü olduğu için sedimente bağlanamamıştır. Diklofenak, ketoprofen ve naproksen'in yüzey sedimentinde tespit edilememesi bu sebepten kaynaklanmaktadır.

Scheytt ve diğerleri (2005) tarafından gerçekleştirilen laboratuvar çalışmasında, diklofenak ve ibuprofen'in kumlu sedimanlarda sorpsiyon davranışını karakterize eden sorpsiyon katsayılarının genellikle düşük olduğunu göstermişlerdir. Üçlü yüzey kompleksleri, metal katyonlarının ve organik moleküllerin aynı mineral yüzey alanına birlikte adsorpsiyonu olarak görülmektedir (Fein, 2002). Bu çalışmada, ibuprofen ve fenoprofen sediment yapısında bulunabilecek metaller ile sediment yapısındaki silika yüzeyine üçlü yüzey kompleksi yaparak tutunmuş olabilmektedir. Ayrıca, Haliç boyunca bazı istasyonlardaki fenoprofen ve ibuprofen'in yüksek değerleri bu ilaç gruplarının çok fazla kullanıldığı ve sürekli kaçak girdiler ile alıcı ortama ulaştığı sonucuna işaret etmektedir.

Antiepileptik gruba ait karbamazepin ise sadece CA istasyonunda tespit edilmiştir (Şekil 58). Karbamazepin pK_a değeri 13,9 olan hidrofobik bir bileşiktir, bu sebeple hidrofobik sorpsiyon mekanizmalarını tercih etmektedir (Scheytt ve diğerleri, 2005). Buna göre sedimentte yüksek değerlere sahip olması beklenmektedir. Bu çalışmada sadece bir istasyonda tespit edilmesi insanlar tarafından az tüketimi ve alıcı ortamlara ulaşamıyor olmasından kaynaklanmaktadır.

Lipit düzenleyicilerden gemfibrozil (GK, UNK ve HK) yüzey sedimentlerinde tespit edilirken, klofibril asit metot algılama limiti altında kalmıştır (Şekil 58). Gemfibrozil sorpsiyonu silt toprakta en yüksek, kumlu toprakta ise en düşüktür (Y. Fang ve diğerleri, 2012). Katyon değişimi, kil yüzeylerinde katyon köprüleme ve hidrojen bağı gibi organik karbon içeriğinin ötesindeki diğer toprak faktörleri de, farmasötiklerin topraklardaki emilimini etkileyebilir (Tolls, 2001). Gemfibrozil asidik bir maddedir (pK_a 4,7). Gemfibrozil

çoğu çevresel pH'da (pH 5-9), öncelik olarak iyonize (anyon) formda bulunur ve toprakların az anyon değişim kapasitesi olduğu için toprak bileşenleri ile etkileşime girmemektedir (Araujo ve diğerleri, 2009). Haliç yüzey sedimenti negatif yüklü olduğu için, gemfibrozil'in sedimente tutunumu ancak, sedimentte bulunan metal katyonlarının ve negatif yüklü gemfibrozil'in aynı mineral yüzey alanına birlikte üçlü yüzey kompleksleri adsorpsiyonu ile gerçekleşmesi ile oluşabildiği sonucuna varılmıştır.

Endokrin bozucuların sedimentteki dağılımını belirleyen birkaç çalışma yapılmış olup, ortam türlerinin farklılığından ötürü de konsantrasyon aralığı bölgeden bölgeye oldukça fazla değişkenlik göstermektedir (Pignotti ve Dinelli, 2018). Organik karbon (C_{org}) içeriği $> \%2$ olan deniz sediment tabakaları sapropel olarak tanımlanırken, (C_{org}) içeriği $\%0,5-2$ olan sediment tabakaları sapropelik olarak adlandırılmaktadır (Çağatay ve diğerleri, 1999). Organik maddece zengin sedimentler hidrofobik karakteri yüksek olduğu için hidrofobik bileşikler rahatlıkla tutunabilmektedir. Bu çalışmada sedimentin organik karbon içeriği $\%4,35-5,72$ aralığında tespit edilmiştir (Şekil 30). Dolayısıyla Haliç sedimenti organik içeriği oldukça yüksek sapropel bir tabakadır. Bu nedenle farmasötik ve hormonlar gibi organik kirleticilerin tutunması daha yüksek ihtimaldir. Benzer şekilde estron, 17β -estradiol, ve 17α -etinilestradiol gibi hidrofobikliği yüksek bileşiklerin sedimentte kolaylıkla tutunması da beklenmektedir. Ancak doğal hormonlar olan estron ve 17β -estradiol de yüzey sedimenlerinde tespit edilememiştir (Şekil 58). Östrojenler (temel olarak estron, 17β -estradiol ve 17α -etinilestradiol), dünyadaki deniz ve nehir ağızı sedimentlerinde tespit edilmiştir (Braga ve diğerleri, 2005; Lei ve diğerleri, 2009; Pignotti ve Dinelli, 2018). 17β -estradiol ve estron İngiltere nehirlerinde $20^{\circ}C$ 'de 0,2 ile 9 günlük yarılanma ömrü ile bozunmaya uğramışlardır (Jürgens ve diğerleri, 2002). Bir yeraltı suyu sisteminde (akifer sedimentleri ve yeraltı suyu sıvısı) aerobik koşullar altında, 17β -estradiol 10 gün içinde hızla bozunmakta fakat 17α -etinilestradiol bozunmamaktadır. Bu durum da 17α -etinilestradiolün doğal hormonlara göre çevresel ortamlarda ne kadar kalıcı olduğunu göstermektedir (Ying ve diğerleri, 2003). Bu nedenle, bu çalışmada doğal hormonların da hidrofobikliği yüksek olmasına rağmen daha uzun yarı ömrü ile alıcı ortamlardaki kalıcılığının yüksek olmasından dolayı 17α -etinilestradiol'ün sedimentteki varlığı tespit edilmiştir.

Tablo 30. Dünya genelinde (koy, körfez ve haliç) yüzey sedimentlerinde tespit edilen farmasötik ve hormonların konsantrasyonları

Farmasötik bileşik	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
Diklofenak	<LOD <0,093–0,23 <0,01 <30,6	Iguape, Brezilya Pulau Kukup, Malezya Augusta Körfezi, Güney İtalya İstanbul Haliç, Türkiye	L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Ismail ve diğerleri, 2020 Feo ve diğerleri, 2020 Bu çalışma
Fenoprofen	<LOD-22 <214-242	Iguape, Brezilya İstanbul Haliç, Türkiye	L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
Ketoprofen	1,8-27 <0,01 <41	Pearl Nehri, Çin Augusta Körfezi, Güney İtalya İstanbul Haliç, Türkiye	Xie ve diğerleri, 2019 Feo ve diğerleri, 2020 Bu çalışma
Naproksen	<LOD <0,01 <22	Iguape, Brezilya Augusta Körfezi, Güney İtalya İstanbul Haliç, Türkiye	L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Feo ve diğerleri, 2020 Bu çalışma
İbuprofen	<LOD <91-215	Iguape, Brezilya İstanbul Haliç, Türkiye	L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
Karbamazepin	<32-118	İstanbul Haliç, Türkiye	Bu çalışma
Klofibril asit	<55	İstanbul Haliç, Türkiye	Bu çalışma
Gemfibrozil	<LOD <108-124	Iguape, Brezilya İstanbul Haliç, Türkiye	L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Bu çalışma

Tablo 30. Devamı

Farmasötik bileşik	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
Estron	<0,2-2,00 0,16-1,17 0,06-4,61 <0,58-2,20 <LOD < 0,014-0,038 <248	Almanya Malabar, Sidney Biobío, Güney Şili Auckland, Yeni Zelanda Iguape, Brezilya Pulau Kukup, Johor, Malezya İstanbul Haliç, Türkiye	Ternes ve diğerleri, 2002 Braga ve diğerleri, 2005 Bertin ve diğerleri, 2011 Stewart ve diğerleri, 2014 L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Ismail ve diğerleri, 2020 Bu çalışma
17β-estradiol	<0,2-1,5 0,22-2,48 0,06-16,8 <0,43-1 <20-23,9 <LOD <165	Almanya Malabar, Sidney Biobío, Güney Şili Auckland, Yeni Zelanda Brezilya Iguape, Brezilya İstanbul Haliç, Türkiye	Ternes ve diğerleri, 2002 Braga ve diğerleri, 2005 Bertin ve diğerleri, 2011 Stewart ve diğerleri, 2014 Pusceddu ve diğerleri, 2019 L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
17α-etinilestradiol	<0,05-0,5 <2-41 4,18-48,14 134 <1,8 <LOD <20-86,3 <258-319	Malabar, Sidney Venedik Lagünü, İtalya Biobío, Güney Şili Brezilya Auckland, Yeni Zelanda Iguape, Brezilya Brezilya İstanbul Haliç, Türkiye	Braga ve diğerleri, 2005 Pojana ve diğerleri, 2007 Bertin ve diğerleri, 2011 Froehner ve diğerleri, 2012 Stewart ve diğerleri, 2014 L.D. Salgado ve diğerleri, 2019 Pusceddu ve diğerleri, 2019 Bu çalışma

LOD: Dedeksiyon Limiti

Haliç yüzey sedimentlerindeki dağılımlar incelendiğinde, farmasötik ve hormonların bulunabilirlik seviyeleri 17α -etinilestradiol > ibuprofen > fenoprofen > gemfibrozil > karbamazepin olarak sıralanabilmektedir.

Diklofenak, fenoprofen, naproksen, ketoprofen, ibuprofen'in, karbamazepin, klofibril asit, gemfibrozil, estron, 17β -estradiol ve 17α -etinilestradiol'ün bu çalışmada elde edilen sonuçları dünya genelindeki koy, körfez ve haliç yüzey sedimentlerinde tespit edilen değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 30'da verilmiştir. Buna göre bu çalışmada fenoprofen ve ibuprofen'in tespit edilen değerleri, diğer koy, körfez ve haliç yüzey sedimentlerinde tespit edilenlerden oldukça yüksektir (Şekil 58). Fenoprofen ve ibuprofen'in dünya genelinde yüzey sedimentlerinde en yüksek değerlerde Brezilya'da tespit edilmiş olup, sırasıyla <LOD ve 21,83 ng/g'dır (L.D. Salgado ve diğerleri, 2019). Karbamazepin ve klofibril asit ile ilgili dünya genelindeki koy, körfez ve haliçlerin yüzey sedimentlerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla Uluslararası literatüre ilk veri girdisi sağlanmış olacaktır. Gemfibrozil'in bu çalışmada tespit edilen değerleri (110, 114, 124 ng/g) dünya genelinde sadece Brezilya'da çalışılmıştır ve <LOD olan değerden çok çok yüksektir (L.D. Salgado ve diğerleri, 2019). 17α -etinilestradiol'ün Haliç yüzey sedimentinde tespit edilen değerleri (262, 276, 319 ng/g), dünya genelinde tespit edilen değerlerin üzerindedir. 17α -etinilestradiol'ün en yüksek değeri Brezilya'da (134 ng/g) olarak tespit edilmiştir (Froehner ve diğerleri, 2012). Haliç yüzey sedimentinde farmasötik ve hormon dağılımlarına bakıldığında, dünya koy, körfez ve haliçlerine göre kirlilik oranının oldukça yüksek olduğu bu çalışma ile tespit edilmiştir.

4.3. Biotada Farmasötik ve Hormon Dağılımları

2019-2020 yılları arasında Haliç'ten toplanan biota (balık, makro alg ve midye) türlerinde farmasötik ve hormon dağılımları incelenmiştir.

Lipit düzenleyici gruba ait olan gemfibrozil, sudaki dağılımlara benzer şekilde tüm biota numunelerinde tespit edilen ve yüksek değerlere sahip olan farmasötiktir (Şekil 63, 64 ve 66). Bu çalışma sonucu elde edilen sonuçlar, incelenen diğer farmasötiklere göre gemfibrozil'in Haliç çevresinde yaşayan insanlar tarafından daha fazla tüketildiği ve biotada birikim yaptığına işaret etmektedir.

Kefal, mırmır, istavrit, sardalya, barbunya, izmarit ve ispari balıklarının kas dokularında farmasötik ve hormon dağılımları incelendiğinde, barbunya kas dokusunda bu

farmasötik türlerinden yedi tanesi tespit edilmiş olup, diğer balık türlerine göre en fazla birikim gösteren balık olmuştur (Şekil 63). Balıkların sahip oldukları yağ içerikleri sabit değildir (Zlatanov ve Laskaridis, 2007). Balık türleri arasındaki yağ içerikleri, yaş, cinsiyet, bulunduğu bölge, su tuzluluğu ve mevsim gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (Shearer, 1994; Steffens, 1997; Gorgun ve Akpınar, 2007; Akpınar ve diğerleri, 2009). Kalyoncu ve Yay (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Marmara Denizi'nden ilkbahar mevsiminde toplanan istavrit balığı yağ oranını %3,47, sardalya balığı için ise %9,27 olarak tespit etmişlerdir. Coelhan ve diğerleri (2006) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Marmara Denizi'nden sonbahar mevsiminde toplanan kefal balığında yağ oranının %3,1 olduğu bulunmuştur. Özogul ve diğerleri (2009) tarafından gerçekleştirilen çalışmada Akdeniz'den toplanan isparoz balığı yağ oranı %2,52, mırmır balığı % 1,21 ve izmarit balığı ise %3,2 olarak saptanmıştır. Prato ve Biandolino (2012) tarafından gerçekleştirilen çalışma kapsamında Akdeniz'den ilkbahar mevsiminde toplanan barbunya balığında yağ oranı %8,12 olarak bulunmuştur. Balıkların sahip olduğu yağ oranlarının birçok faktöre bağlı olarak değiştiği görülsede önceki çalışmalara göre barbunya balığı, sardalya hariç diğer balık türlerine göre oldukça yağlı bir balıktır. Bu nedenle mikrokirleticileri biriktirme potansiyeli daha fazladır. Bu durum da bizim bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları destekler niteliktedir.

Gemfibrozil, ibuprofen ve diklofenak çoğu balık türünde tespit edilmiştir (Şekil 63). Farmasötiğin $\log K_{ow}$ değeri, sucul organizmalarda biyoakümülyasyon potansiyeli ile ilgili önemli bir özelliktir (Bayen ve diğerleri, 2013). Farmasötik bileşikler birçok organik kirletici ile karşılaştırıldığında, genellikle hidrofilik olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, $\log K_{ow}$ gibi birikim kriterleri, hidrofilik farmasötikler için biyoakümülyasyon potansiyelinin doğru belirlenmesi için geçerli değildir (Zenker ve diğerleri, 2014). Birkaç çalışma $\log K_{ow} < 2$ 'ye sahip bileşikler için önemli biyoakümülyasyon rapor etmişlerdir (Le Bris ve Pouliquen, 2004; Na ve diğerleri, 2013). Bu, tatlı su balıklarındaki farmasötik bileşikler için de gözlemlenmiştir (Connors ve diğerleri, 2013). Bu durumda, farmasötiklerin biyoakümülyasyonunun sadece lipofiliklik ile açıklanamayacağını göstermektedir (Moreno-Gonzalez ve diğerleri, 2016). Bu nedenle, farmasötikler ile ilgili daha önceden yapılan çalışmalarda da organizmanın lipid içeriği ile farmasötik konsantrasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Daughton ve Brooks, 2011; Meredith-Williams ve diğerleri, 2012; Tierney ve diğerleri, 2013; Franzellitti ve Fabbri, 2014). Genellikle, farmasötik kirliliğe maruz kalan organizmadan

farmasötik kalıntıları sadece polariteleri nedeniyle değil, hızlı eliminasyonları nedeniyle de dışarı atılmaktadır (Ali ve diğerleri, 2018). Bu çalışmada ketoprofen ve naproksenin balıklarda tespit edilememesinin sebebi, çevresel koşullara bağlı olarak hızlı elimasyonlara uğramış olabilecekleridir.

Diklofenak ispari hariç diğer tüm balık türlerinin kas dokusunda tespit edilmiş olup, en yüksek değerler izmarit (935 ng/g) ve barbunyada (864 ng/g) bulunmuştur (Şekil 63). Birçok çalışmada, diklofenağa maruz kalan balıklarda fizyolojik ve davranışsal etkiler olduğu gözlenmiştir. Örneğin, Gökkuşığı ve kahverengi alabalık dokularındaki (böbrek ve solungaçlar) sitolojik değişikliklerin sucul ortamlarda diklofenak maruziyetiyle indüklendiği bulunmuştur (Schwaiger ve diğerleri, 2004; Hoeger ve diğerleri, 2005). Mehinto ve diğerleri (2010) tarafından yapılan çalışmada gökkuşığı alabalığının diklofenak maruziyetinin doku hasarına yol açtığını bildirilmiştir.

Fenoprofen ise sadece üç balık türünde tespit edilmiş olup bunlar; kefal (37,41 ng/g), istavrit (33,31 ng/g), sardalya (62,3 ng/g)'dır (Şekil 63). Polar bileşiklerin biyoakümülyasyon için yüksek bir potansiyeli olmamakla birlikte, sudaki organizmalar için bir risk oluşturabilirler çünkü sürekli salınırlar ve bu nedenle çevrede kalıcıdır (Daughton, 2002). Bu çalışmada fenoprofen'in de su, sediment ve biota da tespit edilmesi alıcı ortama sürekli girişinden kaynaklanıyor olduğu sonucuna varılmıştır. Ketoprofen ve naproksen hiçbir balık türünün kas dokusunda tespit edilememiştir. İbuprofen tüm balık türlerinin kas dokusunda saptanmış olup, en yüksek değer istavrit balığında (821 ng/g) tespit edilmiştir. Estron sadece barbunya balığının kas dokusunda bulunmuş olup 206 ng/g'dır. 17 β -estradiol sadece barbunya balığının kas dokusunda (1247 ng/g); 17 α -etinilestradiol ise kefal (74 ng/g), sardalya (119 ng/g), barbunyanın (1258 ng/g) kas dokularında tespit edilmişlerdir (Şekil 63). Nispeten yüksek lipofilikleri ve kalıcılıkları nedeniyle, 17 α -etinilestradiol dâhil olmak üzere östrojen bileşiklerinin çoğu, suda yaşayan organizmalarda biyolojik olarak birikebilmektedirler (Mazotto ve diğerleri, 2008). Bu durum 17 α -etinilestradiol'ün balıklarda tespit edilen yüksek değerlerini desteklemektedir. Estron ve 17 β -estradiol'ün daha az türde tespit edilmesi ise sentetik hormona göre sucul ortamda daha kısa sürede bozunmaları ile açıklanmaktadır. Klobifrik asit ise sadece barbunya balığının kas dokusunda (86,6 ng/g) tespit edilebilmiştir. Gemfibrozil tüm balık türlerinin kas dokularında saptanmış olup, en yüksek değer kefal (1059 ng/g) balığında bulunmuştur.

Karbamazepin ise sardalya (53,5 ng/g) ve barbunya (836 ng/g) balığının kas dokusunda tespit edilmiştir (Şekil 63). Bir bileşiğin K_{ow} değeri, hidrofobikliğini belirlemede ve bundan dolayı bir kimyasalın sudan lipitlere ve protein gibi diğer organik fazlara bölünmesinin bir göstergesi olduğu yaygın olarak kullanılmaktadır (deBruyn ve Gobas, 2007). Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütüne (OECD) göre, biyoakümülyasyon potansiyelini tahmin etmek için genellikle $\log K_{ow}$ değeri olarak temsil edilen kimyasalın lipofilikliği ile karşılaştırmaktır (Puckowski ve diğerleri, 2016). Genel olarak, kirteticilerin katı fazdaki adsorpsiyonu $\log K_{ow} < 2,5$ ise düşük, $2,5 < \log K_{ow} < 4$ ise orta, $\log K_{ow} > 4$ ise yüksek olduğu literatürde de belirtilmektedir (Çeçen ve Aktaş, 2011). Klofibrik asit $\log K_{ow}$ 2,84 değerine ve karbamazepin'in ise $\log K_{ow}$ 2,77 değerine sahip olduğu ve orta derecedeki hidrofobiklikleri sebebiyle gemfibrozil'e ($\log K_{ow}$ 4,77) göre daha az balık türünde ve düşük miktarlarda tespit edilmiştir. Gemfibrozil ise $\log K_{ow} > 4$ olduğu için biotanın daha yüksek birikim gösterdiği tespit edilmiştir.

Biyoidikatör kullanımı geleneksel olarak çevresel risk değerlendirmesi de dâhil olmak üzere birçok biyoizleme çalışmalarında kullanılmaktadır (Friberg ve diğerleri, 2011). Kimyasallara çevresel maruziyetin değerlendirilmesi, alg veya çift kabuklu gibi biyoidikatör türlerin kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. Bu biyobelirteç türleri, dokularında kirletici maddeleri çevredeki ortamdan alarak biriktirirler, bu nedenle önemli birer biyomonitördürler (Phillips ve Rainbow, 1993). Bu çalışmada da bir indikatör tür olan makro alg (*Ulva lactuca*) kullanılmış ve tespit edilen en yüksek farmasötik değeri gemfibrozil'e ait olup, 7221 ng/g'dır. Diğer tespit edilen farmasötikler ise sırasıyla diklofenak (1167 ng/g), ibuprofen (946 ng/g), klofibrik asit (40,7 ng/g), karbamazepin (98,5 ng/g)'dir (Şekil 64). Makro algler tüm kıyı ortamlarında bulunmakta ve kirletici maddeleri etkili bir şekilde biriktirmektedir (Torres ve diğerleri, 2008). Bu özellikleri nedeniyle de kıyı kirliliğinin izlenmesi için indikatör organizmalar olarak kullanılabilirler. Bu çalışmada Eyüp-Sütlüce kıyısından alınan makro alglerde belirlenen gemfibrozil, diklofenak, ibuprofen, klofibrik asit ve karbamazepin değerleri Haliç ekosistemindeki birikimlerin göstergesi olabilmektedir.

Midye, sucul ekosistemlerde çok yaygın organizmalar olup, çevre kirliliğinin göstergesi olduğu saptanmıştır (Mezzelani ve diğerleri, 2015; Cunha ve diğerleri, 2017). *Mytilus edulis*, Amerika'nın yanı sıra diğer ülkelerde de su kirliliği seviyelerindeki değişiklikleri izlemede kullanılan bir tür haline gelmiştir (Phillips ve Rainbow, 1993).

Midyelerin biyoindikatör olarak kullanılmasının en önemli avantajlarından biri, ortamdaki yüksek konsantrasyonlardaki kirleticilere karşı toleransları ve kolay adaptasyonlarıdır (Box ve diğerleri, 2007). Ayrıca midye bulunduğu ortamda hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olduğu için, ortamın kirliliği tanımlamada kullanılabilecek iyi bir indikatördür (Tuncer ve Uysal, 1982; Oliver ve diğerleri, 2001; Wolecki ve diğerleri, 2019). Bu çalışmada farmasötik ve hormonların biotadaki dağılımı incelendiğinde, midye incelenen diğer biota grupları içerisinde en yüksek konsantrasyonlara sahip olan türdür. Su süzerek beslenen bu organizmalar büyük miktarlarda deniz suyu süzmektedirler ve bu nedenle, suda çözünmüş kimyasal bileşikler, deniz suyundakinden iki ile beş kat büyüklüğünde daha fazla konsantrasyonlarda biriktirebilmektedir (Baršiene ve diğerleri, 2006; Norling ve Kautsky, 2008). Midye ortamdaki endokrin bozucu bileşikler biriktirme konusunda da dikkate değer bir yeteneğe sahiptir (Chiu ve diğerleri, 2018). Bu çalışmada Haliç'ten toplanan midyelerde en yüksek değer gemfibrozil'e (9136 ng/g) aittir (Şekil 66). Yine Galata Köprüsü istasyonundan toplanan midyelerde farmasötik ve hormonların yüzde dağılımında en büyük paya ibuprofen (%29) ardından da diklofenak (%22) sahiptir (Şekil 67). Unkapanı ve Kasımpaşa istasyonlarında ise sırasıyla %42 ve %37'lik pay ile gemfibrozil dikkati çekmektedir (Şekil 68 ve 69). Ayrıca midye örneklerinde gemfibrozil, ibuprofen, diklofenak, 17 β -estradiol konsantrasyonları diğer farmasötik gruplarına göre daha yüksektir (Şekil 66). Midye (*Mytilus* spp.) 17 β -estradiol için yüksek bir kapasite alımına sahiptir ve çoğunluğunu sudaki steroid miktarından etkilenmeden kararlı bir esterlenmiş forma ("esterleşme") dönüştürür (Schwarz ve diğerleri, 2017). 17 β -estradiol'un, deniz omurgasızlarının lizozomal membranı üzerinde fizyolojik etkilere neden olabileceği düşünülmektedir (Moore ve diğerleri, 1978; Arukwe ve Goksöyr, 1997). Bu çalışmada, fenoprofen, ketoprofen ve karbamazepin ise diğer farmasötik gruplarına göre midyede daha düşük konsantrasyonlarda tespit edilen farmasötiklerdir (Şekil 66). İlkbahar mevsiminde GK, UNK ve KSP istasyonlarının yüzey su örneğinde de karbamazepin ve ketoprofen'in düşük miktarlarda tespit edilmesi veya tespit edilememesi de o mevsimde bu farmasötiklerin az tüketilmiş olduğunu desteklemektedir (Şekil 50).

Tablo 31. Dünya genelinde biotada (balık kas dokuları, midye ve alg) tespit edilen farmasötik ve hormonların konsantrasyonları

Farmasötik bileşik	Tür	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
Diklofenak	Midye (<i>Mytilus edulis</i>)	<LOD	İrlanda sahili	Mc Eneff ve diğerleri, 2014
	Midye	<LOD-4,12	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri, 2015
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	<LOD-16,1	Adriyatik kıyısı	Mezzelani ve diğerleri, 2016a,b
	Kefal	1,30	Mar Menor lagünü, Akdeniz	Moreno-González ve diğerleri, 2016
	Sazan (<i>Cyprinus carpio</i>)	<LOD-13	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri,2017
	Yayın balığı	0,80–7,30	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri,2017
	Japon balığı (<i>Carassius auratus</i>)	0,97–8,20	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri,2017
	Midye (<i>Mytilus</i> spp.)	0,5–4,50	Portekiz sahili	Cunha ve diğerleri, 2017
Fenoprofen	Balık	<35-935	İstanbul, Haliç	Bu çalışma
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	281-4694		
	Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	1167		
Ketoprofen	Balık	<9,21-62,3	İstanbul, Haliç	Bu çalışma
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	<9,21-502		
	Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	<9,21		
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	<LOD	Adriyatik kıyısı	Mezzelani ve diğerleri, 2016a, b
	Midye	<LOD	Letonya	Ikkere ve diğerleri, 2018
	Midye, Sarı orfoz	1,7-2208	Pearl Nehri, Çin	Xie ve diğerleri, 2019
Ketoprofen	Balık,	<18,9	İstanbul, Haliç	Bu çalışma
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	<18,9-344		
	Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	<18,9		

Tablo 31. Devamı

Farmasötik bileşik	Tür	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
Naproksen	Midye (<i>Geukensia demissa</i>) Midye, Sarı orfoz Balık Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	<LOQ <LOD-168 <4,96-1571 <16,5-633 <4,96	San Francisco Körfezi Pearl Nehri, Çin İstanbul, Haliç	Klosterhaus et al., 2013 Xie ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
İbuprofen	Midye (<i>Geukensia demissa</i>) Midye Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Japon balığı (<i>Carassius auratus</i>) Yayın balığı Sazan (<i>Cyprinus carpio</i>) Midye Midye, Sarı orfoz Balık Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	<LOQ <LOD <LOD-9,39 <LOD-24 <LOD-24 2,8-40 <LOD-1363 <LOD-1606 76-821 836-5098 946	San Francisco Körfezi Taihu Gölü, Çin Adriyatik kıyısı Taihu Gölü, Çin Taihu Gölü, Çin Taihu Gölü, Çin Letonya Pearl Nehri, Çin İstanbul, Haliç	Klosterhaus et al., 2013 Xie ve diğerleri, 2015 Mezzelani et al., 2016a, b Xie ve diğerleri, 2017 Xie ve diğerleri, 2017 Xie ve diğerleri, 2017 Ikkere ve diğerleri, 2018 Xie ve diğerleri, 2019 Bu çalışma

Tablo 31. Devamı

Farmasötik bileşik	Tür	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
Karbamazepin	Midye (<i>Mytilus edulis</i>)	<LOD-11	Belçika sahiliAkdeniz	Wille ve diğerleri, 2011
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	1,5–3,50	San Francisco Körfezi	Martínez ve diğerleri, 2013
	Midye (<i>Geukensia demissa</i>)	1,3–5,30	Norveç, İtalya, Portekiz, İspanya	Klosterhaus et al., 2013
	Makro alg	<MDL	Taihu Gölü, Çin	Álvarez-Muñoz ve diğerleri, 2015
	Midye	<LOD	Mar Menor Lagünü, Akdeniz	Xie ve diğerleri, 2015
	Kefal	6,30	Taihu Gölü, Çin	Moreno-González ve diğerleri, 2016
	Yayın balığı (<i>P. fulvidraco</i>)	<LOD	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri, 2017
	Sazan (<i>C. carpio</i>)	<LOD-4,1	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri, 2017
	Japon balığı (<i>C. auratus</i>)	<LOD-3,40	Taihu Gölü, Çin	Xie ve diğerleri, 2017
	Kefal	<LOD	Güney Kore Denizi	Kim ve diğerleri, 2017
	Makro alg	<LOD-1,70	Suudi Kızıldeniz	Ali ve diğerleri, 2018
	Balık	<8,79-836	İstanbul, Haliç	Bu çalışma
Klofibrik asit	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	<8,79-806		
	Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	98,5		
Gemfibrozil	Balık	<12,2-108	İstanbul, Haliç	Bu çalışma
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	128-1296		
	Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	40,7		
Gemfibrozil	Midye, Sarı orfoz	<LOD	Pearl Nehri, Çin	Xie ve diğerleri, 2019
	Balık	56-1059	İstanbul, Haliç	Bu çalışma
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>)	1612-9135		
	Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	7221		

Tablo 31. Devamı

Farmasötik bileşik	Tür	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
Estron	Midye (<i>M. edulis</i>) Alg Midye (<i>Perna viridis</i>) Çipura (<i>Parabramis Pekinensis</i>) Sazan (<i>C. Carpio</i>) Balık Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	0,3 <LOD-30 <LOD-10,7 <LOD-6,98 <LOD-4,39 <15,2-206 <15,2-1913 <15,2	Halifax Limanı, Kanada Pearl Nehri, Çin Hong Kong Xiangjiang Nehri, Çin Xiangjiang Nehri, Çin İstanbul, Haliç	Saravanabhavan ve diğerleri, 2009 J. Yang ve diğerleri, 2014 Xu ve diğerleri, 2016 Zhou ve diğerleri, 2019 Zhou ve diğerleri, 2019 Bu çalışma
	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Midye (<i>M. edulis</i>) Çıtır gri kefal (<i>C. labrosus</i>) Midye Midye (<i>M. trossulus</i>) Midye (<i>Perna viridis</i>) Midye (<i>M. edulis, Perna viridis</i>) Balık Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	1,70-5,40 0,4-1,70 15,2 <LOD-12,1 0,5-9,0 <LOD-18,5 21,6-235 <26,6-1247 1030-2364 <26,6	Fransa Pakistan Bask haliçleri, Biskay Körfezi Taihu Gölü, Çin Polonya Hong Kong Çin İstanbul, Haliç	David ve diğerleri, 2008 Hunter ve diğerleri, 2012 Bizarro ve diğerleri, 2014 Xie ve diğerleri, 2015 Hallmann ve diğerleri, 2016 Xu ve diğerleri, 2016 Chiu ve diğerleri, 2018 Bu çalışma

Tablo 31. Devamı

Farmasötik bileşik	Tür	Konsantrasyon (ng/g)	Çalışma alanı	Kaynak
17 α -etinilestradiol	Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Çıtır gri kefal (<i>Chelon labrosus</i>) Midye (<i>M. edulis trossulus</i>) Midye (<i>Perna viridis</i>) Midye (<i>Perna viridis</i>) Çipura (<i>Parabramis Pekinensis</i>) Sazan (<i>C. Carpio</i>) Balık Midye (<i>M. galloprovincialis</i>) Alg (<i>Ulva lactuca</i>)	<3-38 26,9 310 <LOD-9,7 49,7–138 <LOD <LOD <16,3-1258 612-1102 <16,3	İtalya Bask haliçleri, Biskay Körfezi Gdańsk Körfezi, Baltık denizi Hong Kong Çin Xiangjiang Nehri, Çin Xiangjiang Nehri, Çin İstanbul, Haliç	Pojana ve diğerleri, 2007 Bizarro ve diğerleri, 2014 Caban ve diğerleri, 2016 Xu ve diğerleri, 2016 Chiu ve diğerleri, 2018 Zhou ve diğerleri, 2019 Zhou ve diğerleri, 2019 Bu çalışma

MDL: Metod Algılama Limitleri, LOD: Dedeksiyon Limiti, LOQ: Ölçme Sınırı

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar dünya genelindeki biotada (balık, midye ve makro alg) tespit edilen değerlerle karşılaştırılmış ve Tablo 31’de verilmiştir. Buna göre balık türlerinin kas dokusunda ve midyede tespit edilen diklofenak değerleri dünya genelindeki tespit edilmiş değerlerin oldukça üzerindedir. Diklofenak’ın dünya genelinde midyede ve balık türlerinde tespit edilen en yüksek konsantrasyonları sırasıyla Adriyatik Kıyısı’nda 16,1 ng/g (Mezzelani ve diğerleri, 2016a,b) ve Taihu Gölü, Çin’de 13,0 ng/g (Xie ve diğerleri, 2017)’dir.

Fenoprofen ve klofibrik asit’in balık kas dokusu, midye ve makro algdeki dağılımı ile ilgili dünya genelinde yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada ise fenoprofen ve klofibrik asit’in özellikle midyedeki konsantrasyonlarının oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 66). Bu farmasötiklere ait sonuçlarla Uluslararası literatüre de ilk ve önemli veri girdisi sağlanmış olacaktır. Ketoprofenin midye ve balık türlerinde tespit edilen konsantrasyonları, Xie ve diğerleri (2019) tarafından Pearl Nehri, Çin’de sarı orfoz ve midye için yapılan çalışmada elde edilen sonuçlardan (40-2208 ng/g) oldukça düşüktür. Naproksen’in midyedeki konsantrasyonları dünya genelindeki değerlerinden yüksek olduğu, balık türlerinde ise literatür ile benzer olduğu görülmektedir. Xie ve diğerleri (2019) tarafından Pearl Nehri, Çin’de gerçekleştirilen çalışmada sarı orfoz için naproksen değerinin <LOD olduğu tespit edilmiştir. İbuprofenin midye ve balık türlerinde tespit edilen konsantrasyonları dünya geneli ile kıyaslandığında, Xie ve diğerleri (2019) tarafından yapılmış çalışmada elde edilen sonuçlara (<LOD-1606 ng/g) benzer veya daha yüksek sonuçlar elde edilmiş, diğer çalışmalara göre ise çok yüksek değerler belirlenmiştir.

Karbamazepin’in bu çalışmada balık türleri kas dokuları, midye ve makro alg için tespit edilen değerleri dünya genelinde yapılan çalışmaların sonuçlarının oldukça üzerindedir. Karbamazepin’in midye, balık ve makro algdeki dünya genelinde tespit edilen en yüksek değerleri, sırasıyla Belçika’da 11,0 ng/g (Wille ve diğerleri, 2011); Akdeniz’de 6,3 ng/g (Moreno-González ve diğerleri, 2016); Kızıldeniz’de 1,7 ng/g (Ali ve diğerleri, 2018)’dir. Gemfibrozilin de balık türleri kas dokuları ve midye için tespit edilen değerleri Karbamazepin’e benzer şekilde dünya genelinde yapılan çalışma sonuçlarının çok üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Estronun balık türleri kas dokuları ve midye için tespit edilen değerleri dünya genelinde yapılan çalışmaların sonuçlarının çok üzerindedir. Buna karşılık makro algde ise J.

Yang ve diğeri (2014) tarafından Çin’de yapılan çalışmada tespit edilen 30 ng/g gibi yüksek değerler bizim çalışmada elde edilen sonuçlar (<LOD) ile kıyaslandığında, sonuçların oldukça yüksek olduğu görülmektedir. 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol balık türleri kas dokuları ve midye için tespit edilen değerleri dünya genelinde yapılan çalışmaların sonuçlarının çok üzerindedir. 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol’e ait dünya genelindeki midye ve balık türleri kas dokularında tespit edilen en yüksek konsantrasyonlar, midye için sırasıyla Çin’de 235 ng/g (Chiu ve diğeri, 2018), Baltık denizi’nde 310 ng/g (Caban ve diğeri, 2016); balık kas dokuları için ise Biskay Körfezi’nde 15,2 ve 26,9 ng/g (Bizarro ve diğeri, 2014)’dır.

4.4. Sonuç ve Öneriler

Doktora tez çalışması olarak yürütülen bu çalışmada Haliç suyu, yüzey sedimenti ve biotada (balık, makro alg ve midye) varlıkları ve dağılımları incelenen farmasötik (diklofenak, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen) ve hormonlara (estron, 17 β -estradiol, 17 α -etinilestradiol) ait bulgular çalışma alanı olarak tespit edilen ilk sonuçlardır. Ayrıca fenoprofen ve klofibril asit’in balık kas dokusu, midye ve makro algdeki dağılımı ile ilgili bu çalışmada elde edilen veriler dünya genelinde tespit edilmiş ilk bulgulardır. Benzer şekilde karbamazepin ve klofibril asit ile ilgili dünya genelindeki koy, körfez ve haliçlerin yüzey sedimentlerinde daha önce yapılmış bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Buna göre;

- 1) Farmasötik ve hormonların Haliç genelinde dip suda bulunurluluğu, yüzey suyunda bulunurluluğundan daha yüksektir.
- 2) 2019-2020 yılları arası farmasötik ve hormonların mevsimsel dağılımda, tüm Haliç boyunca en çok tespit edilen farmasötik lipid düzenleyici gruba ait olan gemfibrozildir.
- 3) Haliç yüzey ve dip suyundaki antienflamatuvar ilaç gruplarından fenoprofen ve ibuprofen; lipid düzenleyici gruptan gemfibrozil, hormon grubundan ise 17 α -etinilestradiol dağılımları grup içerisindeki diğer farmasötiklere göre daha yüksektir. Antiepileptik gruba dâhil olan karbamazepin ise Haliç suyunun genelinde tespit edilememiştir.
- 4) Farmasötik ve hormonların Haliç suyundaki mevsimsel dağılımında ise, genel olarak kış mevsimindeki yüksek tüketimlerinden ötürü, bulunurlukları diğer mevsimlere göre daha yüksektir.
- 5) Haliç yüzey sedimentlerindeki farmasötik ve hormonların dağılımı 17 α -etinilestradiol > ibuprofen > fenoprofen > gemfibrozil > karbamazepin olarak sıralanabilmektedir.

6) Farmasötik ve hormonların biotadaki dağılımı incelendiğinde ise, gemfibrozil tüm biota numunelerinde en yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Balık türleri içerisinde barbun, farmasötik ve hormonların varlıklarının en çok tespit edildiği tür olmuştur.

Günümüzde temiz su kaynakları azalmakta ve doğal kaynak suyu ihtiyacı artmaktadır. Bununla birlikte, sulara karışan hormon ve farmasötikler doğal su kaynaklarını kirletmekte ve çevreye ve canlılara zarar vermektedir. Bu amaçla farmasötik ve hormonların sularda tespitinin yapılması, gelecekte farmasötiklerin ve hormonların sucul ortamda bulunması gereken limit değerlerinin belirlenmesi açısından büyük önem arz etmektedir. Avrupa çapında entegre su yönetimine bir çerçeve oluşturmak amacı ile hazırlanan 2013/39/EU Direktifi, 2000/60/EC Su Çerçeve Direktifi ve 2008/105/EC Çevresel Kalite Standartları Direktifi ile belirlenen ilkelere bağlı kalarak, öncelikli kirleticiler listesi ve bazı kirleticiler için çevresel kalite standartlarının güncellenmesi yürürlüğe girmiştir. Bu direktife göre, diklofenak, 17 β -estradiol ve 17 α -etinilestradiol parametrelerinin ilk izleme listesinde olması gerektiği tespit edilmiştir. Bu sebeple doktora tez çalışması kapsamında elde edilen veri seti adı geçen kılavuzlara önemli katkı sağlayacaktır.

Farmasötik ve hormonların atık su arıtım tesislerinde arıtımı tam olarak gerçekleştirilemeyen mikrokirleticiler olduğu bilinmekte ve bu mikrokirleticilerin arıtımı için çok çeşitli yöntemler denenmektedir. Bu arıtım yöntemleri üç katagoriden [fiziksel adsorpsiyon (aktif karbon, grafen ve grafen oksit, karbon nanotüpleri), kimyasal (ozonlama, fenton oksidasyon, UV arıtım) ve biyolojik bozulma (saf kültürler, karışık kültürler, aktif çamur süreci)] oluşmaktadır (Wang J. ve Wang S., 2016). Bir sonraki çalışmada bu mikrokirleticilerin arıtımı için yüksek lisans tez çalışmamda yüksek organik kirliliğin giderilmesinde kullanmış olduğumuz yeni bir arıtım metodu olan “Enzimatik Fenton” yöntemi ile bu kirleticilerin arıtımı denenecektir.

Ayrıca Covid-19 sürecinde bazı farmasötik grupları fazla miktarlarda (hidroksiklorokin, lopinavir, favipiravir etken maddesi gibi) kullanılırken, bazı ilaç grupları (ibuprofen) az kullanılmıştır. Gelecekte yapılması planlanan diğer bir çalışma da bu ilaç gruplarının Haliç ve/veya Marmara Denizi atık su deşarj noktalarındaki bulunurluluğu ve dağılımının takibi ile ilgili olacaktır.

Endokrin bozucuların vücuda alındıklarında doğal hormonları taklit ederek canlıların üreme sistemini bozarak birçok hayvan türünde; cinsiyetsiz doğumlar, cinsiyet bozuklukları,

sperm sayılarında azalmalar, erkek organizmalarda dişilik, dişi organizmalarda da erkeklik özelliklerini artırdığı tespit edilmiştir (Andersson ve diğerleri, 2007; Berg ve diğerleri, 1999; Hallgren ve diğerleri, 2012; Larcher ve Yargeau, 2013; Martyniuk ve diğerleri, 2007; Notch ve diğerleri, 2007; Pojana ve diğerleri, 2007). Bu nedenle doktora tez çalışması kapsamında, suda ve biotada hormon ve farmasötiklerin tespitinin yapılmış olması çevresel risk değerlendirmesi ve insan sağlığı açısından da büyük önem teşkil edeceği düşünülmektedir.

Bundan sonra yapılması planlanan çalışmalarda ise kirlilik izlenme çalışmalarında indiktor canlı olarak kullanılan midye ve balıklardaki birikimleri ve toksikolojik etkileri araştırılıp, besin zinciri yoluyla insanların sağlık yönünden nasıl etkileneceğinin araştırılması hedefler arasında yer almalı ve öncelikli olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., Yang Y. (2017). Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International*, 99, 107–119.
- Akpınar, N.A., Gorgun, S., Akpınar, A.E. (2009). A comparative analysis of the fatty acid profiles in the liver and the muscle of male and female *Salmo trutta macrostigma*. *Food Chemistry*, 112, 6-8.
- Ali, A.M., Rønning, H.T., Sydnese, L.K., Alarif, W.M., Kallenborn, R., Al-Lihaib, S.S. (2018). Detection of PPCPs in marine organisms from contaminated coastal waters of the Saudi Red Sea. *Science of the Total Environment*, 621, 654-662.
- Alpar, B., Yüce, H., Türker, A. (2003). Water Exchange in the Golden Horn. *Turkish Journal Marine Sciences*, 9 (1), 51-68.
- Alpar, B., Burak, S., Doğan, E. (2005). Environmental and Hydrological Management of Horn Estuary, Istanbul. *Journal of Coastal Research*, 21 (4), 646-654.
- Álvarez-Muñoz, D., Rodríguez-Mozaz, S., Maulvault, A.L., Tediosi, A., Fernández-Tejedor, M., Van den Heuvel, F., Kotterman, M., Marques, A., Barceló, D. (2015). Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in macroalgae, bivalves, and fish from coastal areas in Europe. *Environmental Research*, 143, 56-64.
- Aminot, Y., Menach, K.L., Pardon, P., Etcheber, H., Budzinski, H. (2016). Inputs and seasonal removal of pharmaceuticals in the estuarine Garonne River. *Marine Chemistry*, 185, 3–11.
- Aminot, Y., Fuster, L., Pardon, P., Menach, K.L., Budzinski, H. (2018). Suspended solids moderate the degradation and sorption of waste water-derived pharmaceuticals in estuarine waters. *Science of the Total Environment*, 612, 39–48.
- Andersen, H., Siegrist, H., Halling-Sorensen, B., Ternes, T.A. (2003). Fate of estrogens in a municipal sewage treatment plant. *Environmental Science & Technology*, 37, 4021–4026.
- Andersson, C., Katsiadaki, I., Lundstedt-Enkel, K., Örberg, J. (2007). Effects of 17 α -ethynylestradiol on EROD activity, spiggin and vitellogenin in three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Aquatic Toxicology*, 83, 33–42.
- Andreozzi, R., Rafaele, M., Nicklas, P. (2003). Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. *Chemosphere*, 50, 1319–1330.
- Anim, A.K., Thompson, K., Duodu, G.O., Tschärke, B., Birch, G., Goonetilleke, A., Ayoko, G.A., Mueller, J.F. (2020). Pharmaceuticals, personal care products, food additive and pesticides in surface waters from three Australian east coast estuaries (Sydney, Yarra and Brisbane). *Marine Pollution Bulletin*, 153, 111014.
- APHA, AWWA, WPCP. (1980). *Standard Methods for The Examination of Water and Wastewater*, 15th ed. Washington DC: APHA.
- APHA, AWWA, WPCP. (1985). *Standard Methods for The Examination of Water and Wastewater*, 16 th ed. Washington DC: APHA.
- Araujo, L., Villa, N., Camargo, N., Bustos, M., García, T., Prieto, A., de J. (2009). Persistence of gemfibrozil, naproxen and mefenamic acid in natural waters. *Environmental Chemistry Letters*, 9, 13–18.

- Araujo, L., Villa, N., Camargo, N., Bustos, M., Garcia, T., Prieto, A.D.J. (2011). Persistence of gemfibrozil, naproxen and mefenamic acid in natural waters. *Environmental Chemistry Letters*, 9, 13–18.
- Aris, A.Z., Shamsuddin, A.S., Praveena, S.M. (2014). Occurrence of 17 α -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review. *Environment International*, 69, 104–119.
- Arukwe, A., Goksøyr A. (1997). Changes in Three Hepatic Cytochrome P450 Subfamilies During a Reproductive Cycle in Turbot (*Scophthalmus maximus* L.). *The Journal Of Experimental Zoology*, 277, 313–325.
- Ashfaq, M., Sun, Q., Ma, C., Rashid, A., Li, Y., Mulla S., Yu, C. (2019). Occurrence, seasonal variation and risk evaluation of selected endocrine disrupting compounds and their transformation products in Jiulong river and estuary, China. *Marine Pollution Bulletin*, 14(5), 370–376.
- Aydın, B.A. (2014). Su Çerçeve Direktifine Göre Sedimanın Kimyasal İzlenmesi ve Türkiye’deki Uygulamaların Değerlendirilmesi (Yayımlanmamış Uzmanlık Tezi). T.C Orman ve Su İşleri Bakanlığı, Ankara.
- Aydın, E., Talinli, I. (2013). Analysis, occurrence and fate of commonly used pharmaceuticals and hormones in the Buyukcekmece Watershed, Turkey. *Chemosphere*, 90, 2004–2012.
- Babic, S., Asperger, D., Mutavdzic, D., Horvat, A.J.M., Kastelan-Macan, M. (2006). Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater. *Talanta*, 70, 732–738.
- Baena-Nogueras, R.M., González-Mazo, E., Lara-Martín, P.A. (2017). Degradation kinetics of pharmaceuticals and personal care products in surface waters: photolysis vs biodegradation. *Science of the Total Environment*, 590-591, 643–654.
- Balcı, B., Erkuş, A., Erkuş, F.Ş. (2010). Farmasötik Bileşiklerin Sucul Ortamda Bulunuşu ve Etkileri. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 3 (2), 13-19.
- Balkis, N., Müftüoğlu, E., Aksu, A., Sur, H.I., Apak, R. (2010). The chemical oceanographic consequences of environmental restoration projects in the Golden Horn estuary (Marmara Sea, Turkey). *Environmental Monitoring and Assessment*, 164, 67–79.
- Barbosa, M.O., Moreira, N.F.F., Ribeiro, A.R., Pereira, M.F.R., Silva, A.M.T. (2016). Occurrence and removal of organic micropollutants: an overview of the watch list of EU decision 2015/495. *Water Research*, 94, 257-279.
- Barrios-Estrada, C., Rostro-Alanis, M. de J., Muñoz-Gutiérrez, B.D., Iqbal, H.M.N., Kannan, S., Parra-Saldívar, R. (2018). Emergent contaminants: Endocrine disruptors and their laccase-assisted degradation – A review. *Science of the Total Environment*, 612, 1516–1531.
- Baršienė, J., Lehtonen, K.K., Koehler, A., Broeg, K., Vuorinen, P.J., Lang, T., Pempkowiak, J., Šyvokiene, J., Dedonyte, V., Rybakovas, A., Repečka, R., Vuontisjärvi, H., Kopecka, J. (2006). Biomarker responses in flounder (*Platichthys flesus*) and mussel (*Mytilus edulis*) in the Klaipėda-Būtingė area (Baltic Sea). *Marine Pollution Bulletin*, 53, 422–436.
- Bastürk, A., Mete, B., Altun, L.I. (2001). Rehabilitation 684 project of Golden Horn. In *Golden Horn symposium 2001*, 36–64, 2001, Istanbul, Turkey.
- Bayen, S., Zhang, H., Desai, M.M., Ooi, S.K., Kelly, B.C. (2013). Occurrence and distribution of pharmaceutically active and endocrine disrupting compounds in

- Singapore's marine environment: Influence of hydrodynamics and physical-chemical properties. *Environmental Pollution*, 182, 1-8.
- Beausse, J. (2004). Selected drugs in solid matrices: a review of environmental occurrence, determination and properties of principal substances. *Trends in Analytical Chemistry*, 23 (10–11), 753-761.
- Benotti, M.J., Brownawell, B.J. (2007). Distriutions of Pharmaceuticals in an Urban Estuary during both dry and wet-weather conditions. *Environmental Science & Technology*, 41 (16), 5795–5802.
- Benotti, M.J., Brownawell, B.J. (2009). Microbial degradation of pharmaceuticals in estuarine and coastal seawater. *Environmental Pollution*, 157, 994–1002.
- Berg, C., Halldin, K., Fridolfsson, A.K., Brandt, I., Brunström, B. (1999). The avian egg as a test for endocrine disrupters: effects of diethylstilbestrol and ethynylestradiol on sex organ development. *Science of the Total Environment*, 233, 57–66.
- Bertin, A., Inostroza, P.A., Quiñones, R.A. (2011). Estrogen pollution in a highly productive ecosystem off central-south Chile. *Marine Pollution Bulletin*, 62, 1530–1537.
- Besiktepe, S.T., Sur, H.I., Özsoy, E., Latif, M.A., Oguz, T., Ünlüata, Ü. (1994). The circulation and hydrography of the Marmara Sea. *Progress in Oceanography*, 34, 285–334.
- Biel-Maeso, M., Baena-Nogueras, R.M., Corada-Fernández, C., Lara-Martín, P.A. (2018). Occurrence, distribution and environmental risk of pharmaceutically active compounds (PhACs) in coastal and ocean waters from the Gulf of Cadiz (SW Spain). *Science of the Total Environment*, 612, 649–659.
- Birch, G.F., Drage, D.S., Thompson, K., Eaglesham, G., Mueller, J.F. (2015). Emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, a food additive and pesticides) in waters of Sydney estuary, Australia. *Marine Pollution Bulletin*, 97, 56–66.
- Bizarro, C., Ros, O., Vallejo, A., Prieto, A., Etxebarria, N., Cajaraville, M.P., Ortiz-Zarragoitia, M. (2014). Intersex condition and molecular markers of endocrine disruption in relation with burdens of emerging pollutants in thicklip grey mullets (*Chelon labrosus*) from Basque estuaries (South-East Bay of Biscay). *Marine Environmental Research*, 96, 19-28.
- Borecka, M., Siedlewicz, G., Halinski, L.P., Sikora, K., Pazdro, K., Stepnowski, P., Bialk-Bielinska, A. (2015). Contamination of the southern Baltic Sea waters by the residues of selected pharmaceuticals: method development and field studies. *Marine Pollution Bulletin*, 94, 62–71.
- Bousse, L., Mostarshed, S., Van Der Shoot, B., de Rooij, N.F., Gimmel, P., Göpel, W. (1991). Zeta potential measurements of Ta₂O₅ and SiO₂ thin films. *Journal of Colloid and Interface Science*, 147 (1), 22-32.
- Box, A., Sureda, A., Galgani, F., Pons, A., Deudero, S. (2007). Assessment of environmental pollution at Balearic Islands applying oxidative stress biomarkers in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 146, 531–539.
- Boynton, C.S., Dick, C.F., Mayor, G.H. (1988). NSAIDs: An Overvie. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 28, 512–517.
- Braga, O., Smythe, G.A., Schafer, A.I., Feitz, A.J. (2005). Steroid estrogens in ocean sediments. *Chemosphere*, 61, 827–833.

- Buser, H.R., Poiger, T., Muller, M.D. (1999). Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in wastewater. *Environmental Science & Technology*, 33 (15), 2529–2535.
- Caban, M., Szaniawska, A., Stepnowski, P. (2016). Screening of 17 α -ethynylestradiol and non-steroidal anti-inflammatory pharmaceuticals accumulation in *Mytilus edulis trossulus* (Gould, 1890) collected from the Gulf of Gdańsk. *Oceanological and Hydrobiological Studies*, 45, 605–614.
- Caliman, F.A., Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment—a review. *Clean: Soil, Air, Water*, 37 (4–5), 277–303.
- Caracciolo, A.B., Topp, E., Grenni, P. (2015). Pharmaceuticals in the environment: biodegradation and effects on natural microbial communities. A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 106, 25–36.
- Camacho-Munoz, D., Martin, J., Santos, J.L. Aparicio, I., Alonso, E. (2009). An affordable method for the simultaneous determination of the most studied pharmaceutical compounds as wastewater and surface water pollutants. *Journal of Separation Science*, 32, 3064 – 3073.
- Cantwell, M.G., Katz, D.R., Sullivan, J.C., Ho, K., Burgess, R.M. (2017). Temporal and spatial behavior of pharmaceuticals in Narragansett Bay, Rhode Island, United States. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 36, 1846–1855.
- Carmona, E., Andreu, V., Picó, Y. (2014). Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water. *Science of the Total Environment*, 484, 53–63.
- Çeçen, F., Aktaş, Ö. (2011). Integration of Activated Carbon Adsorption and Biological Processes in Wastewater Treatment. *Activated Carbon for Water and Wastewater Treatment: Integration of Adsorption and Biological Treatment* (s, 43–93). Weinheim, Germany: 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Chang, H., Wan, Y., Wu, S., Fan, Z., Hu, J. (2011). Occurrence of androgens and progestogens in wastewater treatment plants and receiving river waters: comparison to estrogens. *Water Research*, 45, 732–740.
- Chen, Y.L., Yu, C.P., Lee, T.H., Goh, K.S., Chu, K.H., Wang, P.H., Ismail, W., Shih, C.J., Chiang, Y.R. (2017). Biochemical mechanisms and catabolic enzymes involved in bacterial estrogen degradation pathways. *Cell Chemical Biology*, 24 (6), 712–724.
- Chiu, J.M.Y., Po, B.H.K., Degger, N., Tse, A., Liu, W., Zheng, G., Zhao, D.M., Xu, D., Richardson, B., Wu, R.S.S. (2018). Contamination and risk implications of endocrine disrupting chemicals along the coastline of China: a systematic study using mussels and semipermeable membrane devices. *Science of the Total Environment*, 624, 1298–1307.
- Coelhan, M., Strohmeier, J., Barlas, H. (2006). Organochlorine levels in edible fish from the Marmara Sea, Turkey. *Environment International*, 32, 775–780.
- Coleman, H.M., Kanat, G., Turkdogan, F.I.A. (2009). Restoration of the Golden Horn Estuary (Halic). *Water Research*, 43 (20), 4989–5003.
- Colman, J.R., Baldwin, D., Johnson, L.L., Scholz, N.L. (2009). Effects of the synthetic estrogen, 17 α - ethynylestradiol, on aggression and courtship behaviour in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 91, 346–54.

- Connors, K.A., Du, B., Fitzsimmons, P.N., Hoffman, A.D., Chambliss, C.K., Nichols, J.W., Brooks, B.W. (2013). Comparative pharmaceutical metabolism by rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) liver S9 fractions. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32 (8), 1810–1818.
- Corre, K.S.L., Ort, C., Kateley, D., Allen, B., Escher, B.I., Keller, J. (2012). Consumption-based approach for assessing the contribution of hospitals towards the load of pharmaceutical residues in municipal wastewater. *Environment International*, 45, 99–111.
- Cueva-Mestanza, R., Torres-Padrón, M.E., Sosa-Ferrera, Z., Santana-Rodríguez, J.J. (2008). Microwave-assisted micellar extraction coupled with solid phase extraction for preconcentration of pharmaceuticals in molluscs prior to determination by HPLC. *Biomedical Chromatography*, 22, 1115–1122.
- Cui, Y., Wang, Y., Pan, C., Li, R., Xue, R., Guo, J., Zhang, R. (2019). Spatiotemporal distributions, source apportionment and potential risks of 15 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Qinzhou Bay, South China. *Marine Pollution Bulletin*, 141, 104–111.
- Cunha, S.C., Pena, A., Fernandes, J.O. (2017). Mussels as bioindicators of diclofenac contamination in coastal environments. *Environmental Pollution*, 225, 354–360.
- Çağatay, M.N., Algan, O., Sakinç, M., Eastoe, C.J., Egesel, L., Balkis, N., Ongan, D., Caner, H. (1999). A mid-late Holocene sapropelic sediment unit from the southern Marmara sea shelf and its palaeoceanographic significance. *Quaternary Science Reviews*, 18, 531–540.
- Çubuk, G., İnce, S. (2015). Oral Antidiyabetik İlaçlar. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 8(1), 95–102.
- Dalan, B. (1988). İstanbul Haliç’ini kurtarma ve geliştirme 694 projesi Teknik raporu. İstanbul.
- Daneshvar, A., Svanfelt, J., Kronberg, L., Prévost, M., Weyhenmeyer, G.A. (2010). Seasonal variations in the occurrence and fate of basic and neutral pharmaceuticals in a Swedish river lake system. *Chemosphere*, 80, 301–309.
- David, A., Dagnino, S., Pichot, Y., Munaron, D., Escande, A., Casellas, C., Fenet, H., Gomez, E. (2008). Temporal study of estrogenic responses of mussel (*Mytilus galloprovincialis*) extracts applied to reporter cell lines. *Marine Environmental Research*, 66, 105–107.
- Daughton, C.G. (2002). Environmental stewardship and drugs as pollutants. *The Lancet*, 360 (9339), 1035–1036.
- Daughton, C.G., Brooks, B.W. (2011). Active pharmaceutical ingredients and aquatic organisms. W.N. Bayer, J.P. Meador, (Eds.), *Environmental Contaminants in Biota: Interpreting Tissue Concentrations* (s. 287–347). Philadelphia, ABD: Taylor and Francis.
- DeBruyn, A.M.H., Gobas, F.A.P.C. (2007). The sorptive capacity of animal protein. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26 (9), 1803–1808.
- Debska, J., Kot-Wasik, A., Namiesnik, J. (2005). Determination of nonsteroidal antiinflammatory drugs in water samples using liquid chromatography coupled with diode-array detector and mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 28, 2419–2426.

- De Mes, T., Zeeman, G., Lettinga, G. (2005). Occurrence and fate of estrone, 17 β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol in stps for domestic wastewater. *Environmental Science and Biotechnology*, 4(4), 275.
- Directive 2013/39/EU of The European Parliament and of The Council of 12 August 2013 (2013, 24 Ağustos). Erişim adresi: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj> (Erişim tarihi: 10.05.2020).
- Dökmeci, A.H., Sezer, K., Dökmeci, I., İbar, H. (2013). Determination of Selected Acidic Pharmaceuticals and Caffeine in Ergene Basin, in Turkey. *Global NEST Journal*, 15 (4), 431-439.
- Dyer, K.R. (1973). *Estuaries: A Physical Introduction*. London, New York: John Wiley & Sons Publication.
- Ekpeghere, K.I., Lee, J.W., Kim, H.Y., Shin, S.K., Oh, J.E. (2017). Determination and characterization of pharmaceuticals in sludge from municipal and livestock wastewater treatment plants. *Chemosphere*, 168,1211-1221.
- Erdik, T., Şen, O., Öztürk, İ. (2019). Testing various scenarios to improve circulation in Golden Horn: A case study. *Marine Pollution Bulletin*, 146, 598–607.
- Ergin, M., Ediger, V., Bodur, M.N., Okyar, M. (1990). A review of modern sedimentation in the Golden Horn Estuary (Sea of Marmara), Turkey. *Bollettino Di Oceanologia Teorica Ed Applicata*, 8 (2), 135-151.
- European Medicine Agency (EMA, 2016). Questions and Answers on the Review of Medicines Containing Fibrates, Outcome of a Procedure Under Article 31 of Directive 2001/83/ EC as amended, EMA/643808/2010 rev1, EMEA/H/A-31/001238. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-fibrates_en.pdf (Erişim Tarihi: 24.04.2020).
- Fairbridge, R.W. (1980). *The Estuary: Its Definition and Geodynamic Cycle*. E. Olausson, I. Cato (Eds), *Chemistry and Biochemistry of Estuaries* (s. 1-35). London, New York: John Wiley & Sons Publication.
- Fang, Y., Karnjanapiboonwong, A., Chase, D.A., Wang, J., Morse, A.N., Anderson, T.A. (2012). Occurrence, fate, and persistence of gemfibrozil in water and soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(3), 550–555.
- Fang, T.H., Nan, F.H., Chin, T.S., Feng, H.M. (2012). The occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the effluents of a major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receiving coastal waters. *Marine Pollution Bulletin*, 64, 1435–1444.
- Fang, T.H., Lin, C.W., Kao, C.H. (2019). Occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the Danshuei River Estuary and the Northern Taiwan Strait. *Marine Pollution Bulletin*, 146, 509–520.
- Fein, J.B. (2002). The effects of ternary surface complexes on the adsorption of metal cations and organic acids onto mineral surfaces. R. Hellmann, S.A. Wood (Eds), *Water-Rock Interactions, Ore Deposits, and Environmental Geochemistry: A Tribute to David A. Crerar* (365-378). Washington, ABD: The Geochemical Society, Special Publication.
- Feng, Y., Zhang, Z., Gao, P., Su, H., Yu, Y., Ren, N. (2010). Adsorption behaviour of EE2 (17 α - ethynylestradiol) onto the inactivated sewage sludge: Kinetic, thermodynamics and influence factors. *Journal of Hazardous Materials*, 175, 970–6.
- Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D. (2006). *Ecotoxicology of Human Pharmaceuticals*. *Aquatic Toxicology*, 76, 122–159.

- Fent, K. (2015). Progestins as endocrine disrupters in aquatic ecosystems: Concentrations, effects and risk assessment. *Environment International*, 84, 115–130.
- Feo, M.L., Bagnati, R., Passoni, A., Riva, F., Manta, D.S., Sprovieri, M., Traina, A., Zuccato, E., Castiglioni, S. (2020). Pharmaceuticals and other contaminants in waters and sediments from Augusta Bay (southern Italy). *Science of the Total Environment*, 739, 139827.
- Ferguson, E.M., Allinson M., Allinson, G., Swearer, S.E., Hassell, K.L. (2013). Fluctuations in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia. *Water research*, 47(4), 1604-1615.
- Fisch, K., Waniek, J.J., Schulz-Bull, D.E. (2017). Occurrence of pharmaceuticals and UV-filters in riverine run-offs and waters of the German Baltic Sea. *Marine Pollution Bulletin*, 124, 388-399.
- Franzellitti, S., Fabbri, E. (2014). Response to commentary on “Are some invertebrates exquisitely sensitive to the human pharmaceutical fluoxetine?”. *Aquatic Toxicology*, 146, 264–265.
- Friberg, N., Bonada, N., Bradley, D.C., Dunbar, M.J., Edwards, F.K., Grey, J., Hayes, R.B., Hildrew, A.G., Lamouroux, N., Trimmer, M., Woodward, G. (2011). Biomonitoring of human impacts in freshwater ecosystems: the good, the bad and the ugly. *Advances in Ecological Research*, 44, 1–68.
- Froehner, S., Machado, K.S., Stefen, E., Bleininger, T, da Rosa, E.C., Martins, C.D.C. (2012). Occurrence of selected estrogens in mangrove sediments. *Marine Pollution Bulletin*, 64 (1), 75–79.
- Gaudette, H.E., Flight, W.R., Toner, L., Folger, D.W. (1974). An Inexpensive Titration Method for the Determination of Organic Carbon in Recent Sediments. *Journal of Sedimentary Petrology*, 44, 249-253.
- Ginebreda, A., Munoz, I., Lopez De Alda, M., Brix, R., Lopez-Doval, J., Barcelo, D. (2009). Environmental risk assessment of pharmaceuticals in rivers: Relationships between hazard indexes and aquatic macroinvertebrate diversity indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environmental International*, 36 (2), 153-162.
- Gonzalez-Rey, M., Tapie, N., Menach, K.L., Dévier, M.H., Budzinski, H., Bebianno, M.J. (2015). Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Marine Pollution Bulletin*, 96 (1–2), 384–400.
- Gorgun, S., Akpınar, M.A. (2007). Liver and muscle fatty acid composition of mature and immature rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed two different diets. *Biologia, Bratislava*, 62(3), 351-355.
- Güzel, E. (2015). Aşağı Ceyhan Havzasında Bazı Farmasötik Maddelerin Bulunurluğu Ve Mevsimsel Değişimi (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Hallgren, P., Sorita, Z., Berglund, O., Persson, A. (2012). Effects of 17 α -ethinylestradiol on individual life-history parameters and estimated population growth rates of the freshwater gastropods *Radix balthica* and *Bithynia tentaculata*. *Ecotoxicology*, 21, 803–810.
- Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Luthøft, H.C., Jørgensen, S.E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere*, 36 (2), 357-393.

- Hallmann, A., Smolarz, K., Konieczna, L., Zabrzeńska, S., Belka, M., Bączek, T. (2016). LC-MS measurement of free steroids in mussels (*Mytilus trossulus*) from the southern Baltic Sea. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 117, 311–315.
- Hedgespeth, M.L., Sapozhnikova, Y., Pennington P., Clum, A., Fairey, A., Wirth, E. (2012). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in treated wastewater discharges into Charleston Harbor, South Carolina. *Science of The Total Environment*, 437, 1–9.
- Hoeger, B., Kollner, B., Dietrich, D.R., Hitzfeld, B. (2005). Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). *Aquatic Toxicology*, 75 (1), 53-64.
- Huerta, B., Jakimska, A., Gros, M., Rodríguez-Mozaz, S., Barceló, D. (2013). Analysis of multi-class pharmaceuticals in fish tissues by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1288, 63-72.
- Hunter, S., Khan, M.Z., Shieh, B.H., Doerr, B., Ali, S., Law, F.C. (2012). Assessing estrogenic chemicals in anchovy and mussel samples from Karachi, Pakistan with the yeast estrogen screen bioassay. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 89, 990–994.
- Ikkere, L.E., Perkons, I., Sire, J., Pugajeva, I., Bartkevics, V. (2018). Occurrence of polybrominated diphenyl ethers, perfluorinated compounds, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in freshwater mussels from Latvia. *Chemosphere*, 213, 507-516.
- Illés, E., Takács, E., Dombi, A., Gajda-Schranz, K., Rácz, G., Gonter, K., Wojnárovits, L. (2013). Hydroxyl radical induced degradation of ibuprofen. *Science of the Total Environment*, 447, 286–292.
- Inanç, B., Kinaci, C., Öztürk, I., Sevimli, M.F., Arıkan, O., Öztürk, M. (1998). Pollution Prevention and Restoration in the Golden Horn of Istanbul. *Water Science and Technology*, 37 (8), 129-136.
- Isidori, M., Lavorgna, M., Nardelli, A., Parrella, A., Previtera, L., Rubino, M. (2005). Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Science of the Total Environment*, 348, 93–101.
- Ismail, N.A.H., Wee, S.Y., Aris, A.Z. (2017). Multi-class of endocrine disrupting compounds in aquaculture ecosystems and health impacts in exposed biota. *Chemosphere*, 188, 375-388.
- Ismail, H.N.A., Wee, S.Y., Kamarulzaman, N.H., Aris, A.Z. (2019). Quantification of multi-classes of endocrine-disrupting compounds in estuarine water. *Environmental Pollution*, 24 (9), 1019- 1028.
- Ismail, N.A.H., Wee, S.Y., Haron, D.E.M., Kamarulzaman, N.H., Aris, A.Z. (2020). Occurrence of endocrine disrupting compounds in mariculture sediment of Pulau Kukup, Johor, Malaysia. *Marine Pollution Bulletin*, 150, 110735.
- İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası (İEİS, 2018a). Dünya ilaç pazarı. <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/32/dunya-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 24.04.2020).
- İEİS (2019b). Türkiye İlaç Pazarı. <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 24.04.2020).
- İEİS (2019c). Tedavi gruplarına göre tutar ölçeğinde ilaç tüketimi. <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 24.04.2020).

- İEİS (2019ç). Tedavi gruplarına göre kutu ölçeğinde ilaç tüketimi. <http://www.ieis.org.tr/ieis/tr/indicators/33/turkiye-ilac-pazari> (Erişim Tarihi: 24.04.2020).
- İSKİ, (2006). Atıksu arıtma tesislerine ait debi ve çıkış suyu analizi raporları, İstanbul, Türkiye: İSKİ Atıksu Arıtma ve Ruhsat Denetim Daire Başkanlığı, Atıksu Laboratuvar Müdürlüğü.
- Jin, S., Yang, F., Liao, T., Hui, Y., Xu, Y. (2008). Seasonal variations of estrogenic compounds and their estrogenicities in influent and effluent from a municipal sewage treatment plant in China. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27, 146–153.
- Jobling, S., Williams, R., Johnson, A., Taylor, A., Gross-Sorokin, M., Nolan, M., Tyler, C.R., van Aerle, R., Santos, E., Brighty, G. (2006). Predicted exposures to steroid estrogens in Uk rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environmental Health Perspectives*, 114, 32-39.
- Jürgens, M.D., Holthaus, K.I., Johnson, A.C., Smith, J.J., Hetheridge, M., Williams, R.J. (2002). The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21, 480–488.
- Kalyoncu, L., Yay, M. (2017). Seasonal Differences in The Total Fatty Acid Profile of 6 Fish Species from The Marmara Sea. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 10 (1), 112-123.
- Karakaş, K. (2011). Haliç Islah Projesi Çalışma Sonuçlarının İstatiksel Değerlendirilmesi (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kasturi, J., Palla, P.R., Bakshi, V., Boggula, N. (2019). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(1-s), 442-448.
- Khalil, M., Power, N., Graham, E., Deschenes, S.S., Schmitz, N. (2020). The association between sleep and diabetes outcomes – A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 161 (108035), 2-10.
- Khetan, S.K., Collins, T.J. (2007). Human pharmaceuticals in the aquatic environment: a challenge to green chemistry. *Chemical Reviews*, 107, 2319–2364.
- Kim, I., Tanaka, H. (2009). Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment. *Environment International*, 35, 793–802.
- Kim, S.C., Carlson, K. (2007). Temporal and spatial trends in the occurrence of human and veterinary antibiotics in aqueous and river sediment matrices. *Environmental Science of Technology*, 41, 50–57.
- Kim, H.Y., Lee, I.S., Oh, J.E. (2017). Human and veterinary pharmaceuticals in the marine environment including fish farms in Korea. *Science of the Total Environment*, 579, 940–949.
- Klosterhaus, S.L., Grace, R., Hamilton, M.C., Yee, D. (2013). Method validation and reconnaissance of pharmaceuticals, personal care products, and alkylphenols in surface waters, sediments, and mussels in an urban estuary. *Environment International*, 54, 92–99.
- Kosjek, T., Heath, E., Krbavcic, A. (2005). Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. *Environment International*, 31, 679-685.
- Kosjek, T., Perko, S., Heath, E., Kralj, B., Žigon, D. (2011). Application of complementary mass spectrometric techniques to the identification of ketoprofen phototransformation products. *Journal of Mass Spectrometry*, 46, 391–401.

- Koumaki, E., Mamais, D., Noutsopoulos, C., Nika, M.C., Bletsou, A.A., Thomaidis, N.S., Eftaxias, A., Stratogianni, G. (2015). Degradation of emerging contaminants from water under natural sunlight: the effect of season, pH, humic acids and nitrate and identification of photo degradation by-products. *Chemosphere*, 138, 675–681.
- Kramer, R.D., Filippé, T.C., Prado, M.R., De Azevedo, J.C.R. (2018). The influence of solid-liquid coefficient in the fate of pharmaceuticals and personal care products in aerobic wastewater treatment. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 25515–25525.
- Kwon, J.H., Liljestrand, H.M., Katz, L.E. (2006). Partitioning of moderately hydrophobic endocrine disruptors between water and synthetic membrane vesicles. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25 (8), 1984–1992.
- Kwon, J.W., Armbrust, K.L. (2008). Aqueous solubility, n-octanol–water partition coefficient, and sorption of five selective serotonin reuptake inhibitors to sediments and soils. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 81, 128–135.
- Lai, K.M., Scrimshaw, M.D., Lester, J.N. (2002). Prediction of the bioaccumulation factors and body burden of natural and synthetic estrogens in aquatic organisms in the river systems. *The Science of the Total Environment*, 289, 159–168.
- Lam, M.W., Young, C.J., Brain, R.A., Johnson, D.J., Hanson, M.A., Wilson, C.J., Richards, S.M., Solomon, K.R., Mabury, S.A. (2004). Aquatic persistence of eight pharmaceuticals in a microcosm study. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23, 1431–1440.
- Larcher, S., Yargeau, V. (2013). Biodegradation of 17 α -ethinylestradiol by heterotrophic bacteria. *Environmental Pollution*, 173, 17–22.
- Le Bris, H., Pouliquen, H. (2004). Experimental study on the bioaccumulation of oxytetracycline and oxolinic acid by the blue mussel (*Mytilus edulis*). An evaluation of its ability to bio-monitor antibiotics in the marine environment. *Marine Pollution Bulletin*, 48 (5), 434–440.
- Lei, B., Huang, S., Zhou, Y., Wang, D., Wang, Z. (2009). Levels of six estrogens in water and sediment from three rivers in Tianjin area, China. *Chemosphere*, 76, 36–42.
- Letsinger, S., Kay, P., Rodríguez-Mozaz, S., Villagrassa, M., Barceló, D., Rotchell, J.M. (2019). Spatial and temporal occurrence of pharmaceuticals in UK estuaries. *Science of the Total Environment*, 678, 74–84.
- Li, W.C. (2014). Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution*, 187, 193–201.
- Lin, A.Y.C., Reinhard, M. (2005). Photo degradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24, 1303–1309.
- Lindholm-Lehto, P.C., Ahkola, H.S.J., Knuutinen, J.S., Herve, S.H. (2016). Widespread occurrence and seasonal variation of pharmaceuticals in surface waters and municipal wastewater treatment plants in central Finland. *Environmental Science Pollution Research*, 23, 7985–7997.
- Lishman, L., Smyth, S.A., Sarafin, K., Kleywegt, S., Toito, J., Peart, T., Lee, B., Servos, M., Beland, M., Seto, P. (2006). Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada. *Science of the Total Environment*, 367 (2–3), 544–558.

- Lonappan, L., Brar, S.K., Das, R.K., Verma, M., Surampalli, R.Y. (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environment International*, 96, 127-138.
- Loraine, G.A., Pettigrove, M.E. (2006). Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern California. *Environmental Science & Technology*, 40, 687-695.
- Loring, D.H., Rantala, R.T.T. (1992). Manual for the geochemical analyses of marine sediments and suspended particulate matter. *Earth-Science Reviews*, 32 (4), 235-283.
- Loos, R., Gawlik, B.M., Locoro, G., Rimaviciute, E., Contini, S., Bidoglio, G. (2009). EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environmental Pollution*, 157, 561-568.
- Lowe, B.M., Skylaris, C.K., Green, N.G. (2015). Acid-base dissociation mechanisms and energetics at the silica-water interface: An activationless process. *Journal of Colloid and Interface Science*, 451, 231-244.
- Lv, M., Sun, Q., Hu, A., Hou, L., Li, J., Cai, X., Yu, C.P. (2014). Pharmaceuticals and personal care products in a mesoscale subtropical watershed and their application as sewage markers. *Journal of Hazardous Materials*, 280, 696-705.
- Ma, J., Lv, W., Chen, P., Lu, Y., Wang, F., Li, F., Yao, K., Liu, G. (2016). Photodegradation of gemfibrozil in aqueous solution under UV irradiation: kinetics, mechanism, toxicity, and degradation pathways. *Environmental Science and Pollution Research*, 23, 14294-14306.
- Martin, J., Santos, J.L., Aparicio, I., Alonso, E. (2010). Multi-residue method for the analysis of pharmaceutical compounds in sewage sludge, compost and sediments by sonication-assisted extraction and LC determination. *Journal of Separation Science*, 33, 1760-1766.
- Martínez Bueno, M.J., Boillot, C., Fenet, H., Chiron, S., Casellas, C., Gómez, E. (2013). Fast and easy extraction combined with high resolution-mass spectrometry for residue analysis of two anticonvulsants and their transformation products in marine mussels. *Journal of Chromatography A*, 1305, 27-34.
- Martyniuk, C.J., Gerrie, E.R., Popescu, J.T., Ekker, M., Trudeau, V.L. (2007). Microarray analysis in the zebrafish (*Danio rerio*) liver and telencephalon after exposure to low concentration of 17 α -ethynylestradiol. *Aquatic Toxicology*, 84, 38-49.
- Matamoros, V., Duhec, A., Albaigés, J., Bayona, J.M. (2009). Photo degradation of carbamazepine, ibuprofen, ketoprofen and 17 α -ethynylestradiol in fresh and seawater. *Water, Air, & Soil Pollution*, 196, 161-168.
- Mathewson, J.H. (2001). Oceanography, Chemical. R.A. Meyers, (Ed.), *Encyclopedia of Physical Science and Technology* (Third Edition) (s. 99-115). California, U.S.A: Academic Press Inc.
- Matongo, S., Birungi, G., Moodley B., Ndungu, P. (2015). Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, KwaZulu-Natal, South Africa. *Chemosphere*, 134, 133-140.
- Mazotto, V., Gagné, F., Marin, M.G., Ricciardi, F., Blaise, C. (2008). Vitellogenin as a biomarker of exposure to estrogenic compounds in aquatic invertebrates: A review. *Environment International*, 34, 531-45.
- McEneff, G., Barron, L., Kelleher, B., Paull, B., Quinn, B. (2014). A year-long study of the spatial occurrence and relative distribution of pharmaceutical residues in sewage

- effluent, receiving marine waters and marine bivalves. *Science of the Total Environment*, 476–477, 317–326.
- McGettigan, P., Henry, D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLOS Medicine*, 10 (2), 1001388.
- Meador, J.P., Yeh, A., Young, G., Gallagher, E.P. (2016). Contaminants of emerging concern in a large temperate estuary. *Environmental Pollution*, 213, 254–267.
- Mehinto, A.C., Hill, E.M., Tyler, C.R. (2010). Uptake and Biological Effects of Environmentally Relevant Concentrations of the Nonsteroidal Anti-inflammatory Pharmaceutical Diclofenac in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environmental Science & Technology*, 44 (6), 2176–2182.
- Mendez-Arriaga, F., Torres-Palma, R.A., Petrier, C., Esplugasi, S., Gimenez, J., Pulgarin, C. (2008). Ultrasonic treatment of water contaminated with Ibuprofen. *Water Research*, 42, 4243–4248.
- Meredith-Williams, M., Carter, L.J., Fussell, R., Raffaelli, D., Ashauer, R., Boxall, A.B. (2012). Uptake and depuration of pharmaceuticals in aquatic invertebrates. *Environmental Pollution*, 165, 250–258.
- Metcalfe, C.D., Chu, S., Judt, C., Li, H., Oakes, K.D., Servos, M.R., Andrews, D. M. (2010). Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29 (1), 79–89.
- Meteoroloji Genel Müdürlüğü (2020). Haftalık hava ve yağış hakkında bilgi. <https://www.mgm.gov.tr/> (Erişim tarihi: 14 Ocak 2020).
- Mezzelani, M., Gorbi, S., Da Ros, Z., Fattorini, D., d'Errico, G., Milan, M., Bargelloni, L., Regoli, F. (2015). Ecotoxicological potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in marine organisms: bioavailability, biomarkers and natural occurrence in *Mytilus galloprovincialis*. *Marine Environmental Research*, 121, 31–39.
- Mezzelani, M., Gorbi, S., Da Ros, Z., Fattorini, D., d'Errico, G., Milan, M., Bargelloni, L., Regoli, F. (2016a). Ecotoxicological potential of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in marine organisms: bioavailability, biomarkers and natural occurrence in *Mytilus galloprovincialis*. *Marine Environmental Research*, 121, 31–39.
- Mezzelani, M., Gorbi, S., Fattorini, D., d'Errico, G., Benedetti, M., Milan, M., Bargelloni, L., Regoli, F. (2016b). Transcriptional and cellular effects of non-Steroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in experimentally exposed mussels, *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 180, 306–313.
- Mijangos, L., Ziarrusta, H., Ros, O., Kortazar, L., Fernández, L.A., Olivares, M., Zuloaga, O., Prieto, A., Extebarria, N. (2018). Occurrence of emerging pollutants in estuaries of the Basque Country: analysis of sources and distribution, and assessment of the environmental risk. *Water Research*, 147, 152–163.
- Mohapatra, D.P., Brar, S.K., Tyagi, R.D., Picard, P., Surampalli R.Y. (2014). Analysis and advanced oxidation treatment of a persistent pharmaceutical compound in wastewater and wastewater sludge-carbamazepine. *Science of the Total Environment*, 470–471, 58–75.
- Mompelat, S., LeBot, B., Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35, 803–814.

- Monteiro, S.C., Boxall, A.B.A. (2012). Occurrence and Fate of Human Pharmaceuticals in the Environment. D.M. Whitacre (Ed.), Reviews of Environmental Contamination and Toxicology (s. 57-153). New York, USA: Springer.
- Moore, M.N., Lowe, D.M., Fieth, P.E. (1978). Responses of lysosomes in the digestive cells of the common mussel, *Mytilus edulis*, to sex steroids and cortisol. Cell and Tissue Research, 188, 1-9.
- Moreno-González, R., Rodríguez-Mozaz, S., Gros, M., Pérez-Cánovas, E., Barceló, D., León, V.M. (2014). Input of pharmaceuticals through coastal surface watercourses into a Mediterranean lagoon (Mar Menor, SE Spain): sources and seasonal variations. Science of the Total Environment, 490, 59–72.
- Moreno-González, R., Rodríguez-Mozaz, S., Huerta, B., Barceló, D., León, V.M. (2016). Do pharmaceuticals bioaccumulate in marine molluscs and fish from a coastal lagoon?. Environmental Research, 146, 282–298.
- Mottaleb, M.A., Stowe, C., Johnson, D.R., Meziani, M.J., Mottaleb, M.A. (2016). Pharmaceuticals in grocery market fish fillets by gas chromatography–mass spectrometry. Food Chemistry, 190, 529-536.
- Muckter, H., (2006). Human and animal toxicology of some waterborne pharmaceuticals. T. Ternes, A. Joss (Eds.), Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances - The Challenge of Micropollutants in Urban Water (s. 149-241). London, UK: IWA Publishing.
- Müftüoğlu, A.E. (2002). Haliç'in Fiziksel Oşinografisi (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). İ.Ü. Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, İstanbul.
- Müftüoğlu, A. E. (2008). Marmara Denizi Haliç ve Körfezleri'nin Hidrodinamik Yapısı (Yayımlanmamış Doktora Tezi). İ.Ü. Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, İstanbul.
- Na, G., Fang, X., Cai, Y., Ge, L., Zong, H., Yuan, X., Yao, Z., Zhang, Z. (2013). Occurrence, distribution, and bioaccumulation of antibiotics in coastal environment of Dalian, China. Marine Pollution Bulletin, 69 (1), 233–237.
- Nakada, N., Kiri, K., Shinohara, H., Harada, A., Kuroda, K., Takizawa, S., Takada, H. (2008). Evaluation of pharmaceuticals and person care products as water-soluble molecular markers of sewage. Environmental Science & Technology, 42, 6347–6353.
- Nakilcioğlu, E., Ötles, S. (2014). Basınçlı Çözgen Ekstraksiyonu ve Gıda Sanayiindeki Uygulamaları. Akademik Gıda, 12(2), 88-94.
- National Institute of Health (NIH, 2020a). Diclofenac. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020b). Ketoprofen. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020c). Ibuprofen. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020ç). Fenoprofen. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fenoprofen> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020d). Naproxen. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naproxen> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020e). Carbamazepine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbamazepine> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).

- NIH (2020f). Gemfibrozil. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gemfibrozil> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020g). Clofibric acid. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clofibric-acid> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020h). Estrone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estrone> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020i). 17 β -estradiol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- NIH (2020i). Ethinyl estradiol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethinyl-estradiol> (Erişim Tarihi: 29.04.2020).
- Ngubane, N.P., Naicker, D., Ncube, S., Chimuka, L., Madikizela, L.M. (2019). Determination of naproxen, diclofenac and ibuprofen in Umgeni estuary and seawater: A case of northern Durban in KwaZulu–Natal Province of South Africa. *Regional Studies in Marine Science*, 29, 100675.
- Nikolaou, A., Meric, S., Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, 1225–1234.
- Noppe, H., Verslycke, T., De Wulf, E., Verheyden, K., Monteyne, E., Van Caeter, P., Janssen, C.R., De brabander H.F. (2007). Occurrence of estrogens in the Scheldt estuary: A 2-year survey. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 66, 1–8.
- Norling, P., Kautsky, N. (2008). Patches of the mussel *Mytilus* sp. are islands of high biodiversity in subtidal sediment habitats in the Baltic Sea. *Aquatic Biology*, 4, 75–87.
- Notch, E.G., Miniutti, D.M., Mayer, G.D. (2007). 17 α -Ethinylestradiol decreases expression of multiple hepatic nucleotide excision repair genes in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 84, 301–309.
- Nödler, K., Voutsas, D., Licha, T. (2014). Polar organic micropollutants in the coastal environment of different marine systems. *Marine Pollution Bulletin*, 85, 50-59.
- Ockene, I.S., Chiriboga, D.E., Stanek, E.J., Harmatz, M.G., Nicolosi, R., Saperia, G., Well, A.D., Freedson, P., Merriam, P.A., Reed, G., Ma, Y., Matthews, C.E., Hebert, J.R. (2004). Seasonal variation in serum cholesterol levels: treatment implications and possible mechanisms. *Archives of Internal Medicine*, 164, 863–870.
- Oliver, L.M., Williams, S.F., Winstead, J.T., Hemmer, B.L., Long, E.R. (2001). Relationships between tissue contaminants and defense-related characteristics of oysters (*Crassostrea virginica*) from five Florida Bays. *Aquatic Toxicology*, 55, 203-222.
- Ollers, S., Singer, H.P., Fassler, P., Muller, S.R. (2001). Simultaneous quantification of neutral and acidic pharmaceuticals and pesticides at low ng/l level in surface and wastewater. *Journal of Chromatography A*, 911, 225–34.
- Omar, T.F.T., Ahmad, A., Aris, A.Z., Yusoff, F. (2016). Md. Endocrine disrupting compounds (EDCs) in environmental matrices: Review of analytical strategies for pharmaceuticals, estrogenic hormones, and alkylphenol compounds. *Trends in Analytical Chemistry*, 85, 241–259.
- Orozco-Hernández, L., Gómez-Oliván, L.M., Elizalde-Velázquez, A., Natividad, R., Fabian-Castoño, L., SanJuan-Reyes, N. (2019). 17- β -Estradiol: Significant reduction of its toxicity in water treated by photocatalysis. *Science of the Total Environment*, 669, 955–963.

- Ort, C., Hollender, J., Schaerer, M., Siegrist, H. (2009). Model-based evaluation of reduction strategies for micropollutants from wastewater treatment plants in complex river networks. *Environmental Science & Technology*, 43, 3214–3220.
- Osorio, V., Marcé, R., Pérez, S., Ginebreda, A., Cortina, J.L., Barceló, D. (2012). Occurrence and modeling of pharmaceuticals on a sewage-impacted Mediterranean river and their Dynamics under different hydrological conditions. *Science of the Total Environment*, 440, 3–13.
- Özogul, Y., Özogul, F., Çiçek, E., Polat, A., Kuley, E. (2009). Fat content and fatty acid compositions of 34 marine water fish species from the Mediterranean Sea. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 60 (6), 464-475.
- Packer, J.L., Werner, J.J., Latch, D.E., McNeill, K., Arnold, W.A. (2003). Photochemical fate of pharmaceuticals in the environment: Naproxen, diclofenac, clofibric acid, and ibuprofen. *Aquatic Sciences*, 65, 342–351.
- Paíga, P., Santos, L.H.M.L.M., Ramos, S., Jorge, S., Silva, J. G., Delerue-Matos, C. (2016). Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of the Total Environment*, 573, 164–177.
- Pal, A., Gin, K.Y., Lin, A.Y., Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment*, 408, 6062-6069.
- Patel, A., Bell, M., O'Connor, C., Inchley, A., Wibawab, J., Lanea, M. E. (2013). Delivery of Ibuprofen to the Skin. *International Journal of Pharmaceutics*, 457, 9–13.
- Patrolecco, L., Ademollo, N., Grenni, P., Tolomei, A., Caracciolo, A.B., Capri, S. (2013). Simultaneous determination of human pharmaceuticals in water samples by solid phase extraction and HPLC with UV-fluorescence detection. *Microchemical Journal*, 107, 165–171.
- Pavlovic, D.M., Babic S., Horvat A.J.M., Kastelan-Macan M. (2007). Sample preparation in analysis of pharmaceuticals. *Trends in Analytical Chemistry*, 26 (11), 1062-1075.
- Peker, F. (2007). İstanbul Boğazı Deniz Kirliliğine Sebep Olan Kirlenici Kaynaklar ve Su Kalitesinin Değişimleri (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Peysson, W., Vulliet E. (2013). Determination of 136 pharmaceuticals and hormones in sewage sludge using quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction followed by analysis with liquid chromatography–time-of-flight-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1290, 46– 61.
- Phillips, D.J.H., Rainbow, P.S. (1993). *Biomonitoring of Trace Aquatic Contaminants*. Londra, İngiltere: Chapman&Hall.
- Pignotti, E., Dinelli, E. (2018). Distribution and partition of endocrine disrupting compounds in water and sediment: Case study of the Romagna area (North Italy). *Journal of Geochemical Exploration*, 195, 66–77.
- Pojana, G., Gomiero, A., Jonkers, N., Marcomini, A. (2007). Natural and synthetic endocrine disrupting compounds (EDCs) in water, sediment and biota of a coastal lagoon. *Environment International*, 33, 929–936.
- Prato, E., Biandolino, F. (2012). Total lipid content and fatty acid composition of commercially important fish species from the Mediterranean, Mar Grande Sea. *Food Chemistry*, 131, 1233–1239.

- Puckowski, A., Mioduszevska, K., Łukaszewicz, P., Borecka, M., Caban, M., Maszkowska, J., Stepnowski, P. (2016). Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 127, 232–255.
- Pusceddu, F.H., Sugauara, L.E., Marchi, M.R., Choueri, R.B., Castro, Í.B. (2019). Estrogen levels in surface sediments from a multi-impacted Brazilian estuarine system. *Marine Pollution Bulletin*, 142, 576-580.
- Radjenovi, J., Petrovic, M., Barcelo, D. (2008). Fate and distribution of pharmaceuticals in wastewater and sewage sludge of the conventional activated sludge (CAS) and advanced membrane bioreactor (MBR) treatment. *Water Research*, 43(3), 831-841.
- Rainsford, K.D., (1999). Ibuprofen. A Critical Bibliographic Review. K.D. Rainsford (Ed.), *History and development of ibuprofen* (s. 1-24). London, İngiltere: Taylor and Francis.
- Reis-Santos, P., Pais, M., Duarte, B., Cacador, I., Freitas, A., Pouca, A.S.V., Barbosa, J., Leston, S., Rosa, J., Ramos, F., Cabral, H.N., Gillanders, B.M., Fronseca, V.F. (2018). Screening of human and veterinary pharmaceuticals in estuarine waters: a baseline assessment for the Tejo estuary. *Marine Pollution Bulletin*, 135, 1079–1084.
- Richardson, M.L., Bowron, J.M. (1985). The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37 (1), 1–12.
- Salgado, R., Oehmen, A., Carvalho, G., Noronha, J.P., Reis, M.A.M. (2012). Biodegradation of clofibric acid and identification of its metabolites. *Journal of Hazardous Materials*, 241– 242, 182– 189.
- Salgado, L.D., Marques, A.E.M.L., Kramer, R.D., Oliveira, F.G., Moretto, S.L., Lima, B.A., Prodocimo, M.M., Cestari, M.M., Azevedo, J.C.R., Assis, H.C.S. (2019). Integrated assessment of sediment contaminant levels and biological responses in sentinel fish species *Atherinella brasiliensis* from a subtropical estuary in south Atlantic. *Chemosphere*, 219, 15-27.
- Samavat, H., Kurzer, M.S. (2015). Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Letters*, 356 (2), 231–243.
- Saravanabhavan, G., Helleur, R., Hellou, J. (2009). GC-MS/MS measurement of natural and synthetic estrogens in receiving waters and mussels close to a raw sewage ocean outfall. *Chemosphere*, 76, 1156-1162.
- Savcı, S. (2010). Veteriner ve Beşeri Amaçlı Kullanılan Bazı Farmasötiklerin Canlı Aktif Çamur Tarafından Adsorpsiyonunun İncelenmesi (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstadt, R., Heberer, T. (2005). Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere*, 60 (2), 245–253.
- Schwaiger, J., Ferling, H., Mallow, U., Wintermayr, H., Negele, R.D. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout, *Aquatic Toxicology*, 68 (2), 141-150.
- Schwarz, T.I., Katsiadaki, I., Maskrey, B.H., Scott, A.P. (2017). Mussels (*Mytilus* spp.) display an ability for rapid and high capacity uptake of the vertebrate steroid, estradiol- 17 β from water. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 165, 407–420.

- Scott, W.C., Du, B., Samuel, P., Haddad, S.P., Breed, C.S., Saari, G.N., Kelly, M., Broach, L., Chambliss, C.K., Brools, B.W. (2016). Predicted and observed therapeutic dose exceedance of ionizable pharmaceuticals in fish plasma from urban coastal systems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35, 983–995.
- Shearer, K.D. (1994). Factors affecting the proximate composition of cultured fishes with emphasis on salmonids. *Aquaculture*, 119, 63–88.
- Shi, J., Liu, X., Chen, Q., Zhang, H. (2014). Spatial and seasonal distributions of estrogens and bisphenol A in the Yangtze River Estuary and the adjacent East China Sea. *Chemosphere*, 111, 336–343.
- Silva, B.F., Jelic A., López-Serna, R., Mozeto, A.A., Petrovic, M., Barceló, D. (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, 85, 1331–1339.
- Sim, W.J., Lee, J.W., Lee, E.S., Shin, S.K., Hwang, S.R., Oh, J.E. (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*, 82, 179–186.
- Simazaki, D., Kubota, R., Suzuki, T., Akiba, M., Nishimura, T., Kunikane, S. (2015). Occurrence of selected pharmaceuticals at drinking water purification plants in Japan and implications for human health. *Water Research*, 76, 187–200.
- Soulet, B., Tauxe, A., Tarradellas, J. (2002). Analysis of acidic drugs in Swiss Wastewaters. *International Journal of Environmental & Analytical Chemistry*, 82 (10), 659–667.
- Steffens, W. (1997). Effects of variation in essential fatty acids in fish feeds on nutritive value of freshwater fish for humans. *Aquaculture*, 15, 197–119.
- Stewart, M., Olsen, G., Hickey, C.W., Ferreira, B., Jelić, A., Petrović, M., Barcelo, D. (2014). A survey of emerging contaminants in the estuarine receiving environment around Auckland, New Zealand. *Science of The Total Environment*, 468–469, 202–210.
- Stumpf, M., Ternes, T.A., Wilken, R.D., Rodrigues, S.V., Baumann, W. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of The Total Environment*, 225 (1–2), 135–141.
- Sun, Q., Li, Y., Li, M., Ashfaq, M., Lv, M., Wang, H., Hu, A., Yu, C.P. (2016). PPCPs in Jiulong River Estuary (China): Spatiotemporal Distributions, Fate, and Their Use as Chemical Markers of Wastewater. *Chemosphere*, 150, 596–604.
- Ternes, T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, 32 (11), 3245–3260.
- Ternes, T.A., Andersen, H., Gillberg, D., Bonerz, M. (2002). Determination of estrogens in sludge and sediments by liquid extraction and GC/MS/MS. *Analytical Chemistry*, 74, 3498–3504.
- Tekinay, A. (2017). Atıksularda Farmasötiklerin Araştırılması ve Çevresel Risk Değerlendirmesi (Yayımlanmamış Doktora Tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Teksöz, G., Yetiş, U., Tuncel, G., Balkaş, T.I. (1991). Pollution Chronology of The Golden Horn Sediments. *Marine Pollution Bulletin*, 22(9), 447–451.
- Thomas, K.V., Hilton, M.J. (2004). The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin*, 49, 436–444.
- Tierney, K.B., Kennedy, C.J., Gobas, F., Gledhill, M., Sekela, M. (2013). Organic contaminants and fish. *Fish Physiology and Biochemistry*, 33, 1–52.

- Tixier, C., Singer, H.P., Oellers, S., Müller, S. (2003). Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, and naproxen in surface waters. *Environmental Science & Technology*, 37 (6), 1061–1068.
- Tolls, J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. *Environmental Science & Technology*, 35, 3397–3406.
- Torres, M.A., Barros, M.P., Campos, S.C., Pinto, E., Rajamani, S., Sayre, R.T., Colepiccolo, P. (2008). Biochemical biomarkers in algae and marine pollution: a review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71 (1), 1–15.
- Triebkorn, R., Casper, H., Heyd, A., Eikemper, R., Köhler, H.R., Schwaiger, J. (2004). Toxic Effects of The Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug Diclofenac Part II. Cytological Effects in Liver, Kidney, Gills and Intestine of Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*, 68, 151–166.
- Tuncer, S. Uysal, H. (1982). Etude des Metaux Lourds Chez les Mollusques Dans les Differentes Zones de la Baie d'Izmir (Turquie). VI. es Journees D'etudes Sur les Pollutions Marines en Mediterranee, 307-317, Cannes, France.
- Tuncer, G., Tuncel, G., Balkas, T.I. (2001). Evolution of Metal Pollution in The Golden Horn (Turkey) Sediments Between 1912 and 1987. *Marine Pollution Bulletin*, 42 (5), 350-360.
- Vazquez-Roig, P., Andreu, V., Blasco, C., Picó, Y. (2012). Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego-Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Science of the Total Environment*, 440, 24-32.
- Vergili, İ., Kaya, Y., Gönder, Z.B., Barlas, H. (2005). İlaç aktif maddelerinin sucul çevrede bulunuşları, davranışları ve etkileri. *Türk Sucul Yaşam Dergisi*, 4, 284-291.
- Vieno, N., Sillanpää, M. (2014). Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant: a review. *Environment International*, 69, 28–39.
- Wang, J., Wang, S. (2016). Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review. *Journal of Environmental Management*, 182, 620-640.
- Weigel, S., Kuhlmann, J., Hühnerfuss, H. (2002). Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *Science of the Total Environment*, 295 (1–3), 131–141.
- Weigel, S., Berger, U., Jensen, E., Kallenborn, R., Thoresen, H., Hühnerfuss, H. (2004). Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere*, 56, 583–592.
- Westerhoff, P., Yoon, Y., Snyder, S., Wert, E. (2005). Fate of endocrine-disruptor, pharmaceutical, and personal care product chemicals during simulated drinking water treatment processes. *Environmental Science & Technology*, 39(17), 6649–6663.
- Wille, K., Kiebooms, J.L., Claessens, M., Rappé, K., Vanden Bussche, J., Noppe, H., Van Praet, N., De Wulf, E., Van Caeter, P., Janssen, C.R., De Brabander, H.F., Vanhaecke, L. (2011). Development of analytical strategies using U-HPLC-MS/MS and LC-ToF-MS for the quantification of micropollutants in marine organisms. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400, 1459–1472.
- Wilkinson, J., Hooda, P.S., Barker, J., Barton, S., Swinden, J. (2017). Occurrence, fate and transformation of emerging contaminants in water: an overarching review of the field. *Environmental Pollution*, 231, 954–970.

- Winker, M., Faika, D., Gulyas, H., Otterpohl, R. (2008). A comparison of human pharmaceutical concentrations in raw municipal wastewater and yellowwater. *Science of The Total Environment*, 399, 96 – 104.
- Wolecki, D., Caban, M., Pazdro, K., Mulkiewicz, E., Stepnowski, P., Kumirska, J. (2019). Simultaneous determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and natural estrogens in the mussels *Mytilus edulis trossulus*. *Talanta*, 200, 316-323.
- Xie, Z., Lu, G., Liu, J., Yan, Z., Ma, B., Zhang, Z., Chen, W. (2015). Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere*, 138, 140–147.
- Xie, Z., Lu, G., Yan, Z., Liu, J., Wang, P., Wang, Y. (2017). Bioaccumulation and trophic transfer of pharmaceuticals in food webs from a large freshwater lake. *Environmental Pollution*, 222, 356–366.
- Xie, H., Hao, H., Xu, N., Liang, X., Gao, D., Xu, Y., Gao, Y., Tao, H., Wong, M. (2019). Pharmaceuticals and personal care products in water, sediments, aquatic organisms, and fish feeds in the Pearl River Delta: Occurrence, distribution, potential sources, and health risk assessment. *Science of the Total Environment*, 659, 230–239.
- Xu, E.G., Ho, P.W.L., Tse, Z., Ho, S.L., Leung, K.M.Y. (2016). Revealing ecological risks of priority endocrine disrupting chemicals in four marine protected areas in Hong Kong through an integrative approach. *Environmental Pollution*, 215, 103–112.
- Yağcıoğlu, P. (2015). Farklı Ekstraksiyon Metotları ile Adaçayı (*Salvia officinalis* L.) Bitkisinden Antioksidan Ekstraksiyonunun Optimizasyonu. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yamamoto, H., Nakamura, Y., Moriguchi, S., Nakamura, Y., Honda, Y., Tamura, I., Hirata, Y., Hayashi, A., Sekizawa, J. (2009). Persistence and partitioning of eight selected pharmaceuticals in the aquatic environment: laboratory photolysis, biodegradation, and sorption experiments. *Water Research*, 43, 351–62.
- Yan, C.X., Yang, Y., Zhou, J.L., Liu, M., Nie, M.H., Shi, H., Gu, L. (2013). Antibiotics in the surface water of the Yangtze Estuary: occurrence, distribution and risk assessment. *Environmental Pollution*, 175, 22–29.
- Yang, J.F., Ying, G.G., Zhao, J.L., Tao, R., Sua, H.C., Liu, Y.S. (2011). Spatial and seasonal distribution of selected antibiotics in surface waters of the Pearl Rivers, China. *Journal of Environmental Science and Health B*, 46, 272–280.
- Yang, L., Lin, L., Weng, S., Feng, Z., Luan, T. (2008). Sexually disrupting effects of nonylphenol and diethylstilbestrol on male silver carp (*Carassius auratus*) in aquatic microcosms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71 (2), 400–411.
- Yang, Y., Fu, J., Peng, H., Hou, L., Liu, M., Zhou, J.L. (2011). Occurrence and phase distribution of selected pharmaceuticals in the Yangtze Estuary and its coastal zone. *Journal of Hazardous Materials*, 190, 588–596.
- Yang, J., Li, H., Ran, Y., Chan, K. (2014). Distribution and bioconcentration of endocrine disrupting chemicals in surface water and fish bile of the Pearl River Delta, South China. *Chemosphere*, 107, 439–446.
- Yer üstü Su Kalitesi Yönetmeliği (2012, 30 Kasım). Resmi Gazete (Sayı: 28483). Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/11/20121130-5.htm> (Erişim tarihi: 10.05.2020).
- Ying, G.G., Kookana, R.S., Rub, Y.J. (2002). Occurrence and fate of hormone steroids in the environment. *Environment International*, 28, 545 – 551.

- Ying, G.G., Kookana, R.S., Dillon, P. (2003). Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material. *Water Research*, 37, 3785–3791.
- Yu, Y., Huang, Q., Wang, Z., Zhang, K., Tang, C., Cui, J., Feng, J., Peng, X. (2011). Occurrence and behavior of pharmaceuticals, steroid hormones, and endocrine-disrupting personal care products in wastewater and the recipient river water of the Pearl River Delta, South China. *Journal of Environmental Monitoring*, 13, 871–878.
- Zenker, A., Cicero, M.R., Prestinaci, F., Bottoni, P., Carere, M. (2014). Bioaccumulation and biomagnification potential of pharmaceuticals with a focus to the aquatic environment. *Journal of Environmental Management*, 133, 378–387.
- Zhang, G., Li, T., Zhang, J., Chen, A. (2018). A simple FRET-based turn-on fluorescent aptasensor for 17 β -estradiol determination in environmental water, urine and milk samples. *Sensors & Actuators: B. Chemical* 273, 1648–1653.
- Zhang, Y., Geiben, S.W., Gal, C. (2008). Carbamazepine and Diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 73, 1151–61.
- Zhao, J.L., Ying, G.G., Liu, Y.S., Chen, F., Yang, J.F., Wang, L., Yang, X.B., Stauber, J.L., Warne, M.S.T.J. (2010). Occurrence and a screening-level risk assessment of human pharmaceuticals in the Pearl River system, South China. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(6), 1377–1384.
- Zhao, H., Zhou, J.L., Zhang, J. (2015). Tidal impact on the dynamic behavior of dissolved pharmaceuticals in the Yangtze Estuary, China. *Science of the Total Environment*, 536, 946–954.
- Zhao, H., Cao, Z., Liu, X., Zhan, Y., Zhang, J., Xiao, X., Yang, Y., Zhou, J., Xu, J. (2017). Seasonal variation, flux estimation, and source analysis of dissolved emerging organic contaminants in the Yangtze Estuary, China. *Marine Pollution Bulletin*, 125 (1–2), 208–215.
- Zhou, X., Yang, Z., Luo, Z., Li, H., Chen, G. (2019). Endocrine disrupting chemicals in wild freshwater fishes: Species, tissues, sizes and human health risks. *Environmental Pollution*, 244, 462–468.
- Ziylan, A., Ince, N.H. (2011). The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: treatability by conventional and non-conventional processes. *Journal of Hazardous Materials*, 187, 24–36.
- Zlatanov, S., Laskaridis, K. (2007). Seasonal variation in the fatty acid composition of three Mediterranean fish-sardine (*Sardina pilchardus*), anchovy (*Engraulis encrasicolus*) and picarel (*Spicara smaris*). *Food Chemistry*, 103, 725–728.
- Zovko, M., Zorc, B., Lovrek, M., Boneschans, B. (2001). Macromolecular Prodrugs. IX. synthesis of polymer-Fenoprofen conjugates. *International Journal of Pharmaceutics*, 228, 129–138.
- Zuo, Y., Zhang, K., Deng, Y., (2006) Occurrence and photochemical degradation of 17 α -ethinylestradiol in Acushnet River Estuary, *Chemosphere*, 63, 1583–1590.

EKLER

EK 1. Farmasötik ve hormonların ilkbahar mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları (µg/L).

İstasyon	Diklofenak	Fenoprofen	Ketoprofen	Naproksen	İbuprofen	Estron	17β-estradiol	17α-etinilestradiol	Klofibril Asit	Gemfibrozil	Karbamazepin
GKY	<MQL	0,21	<MQL	<MQL	0,06	0,22	0,3	0,40	<MDL	0,12	<MQL
GKD	1,46	0,67	<MDL	0,08	2,46	<MDL	0,15	0,35	0,21	<MQL	<MQL
UNKY	<MQL	0,23	<MQL	0,08	<MQL	0,22	0,16	0,29	<MDL	<MQL	<MQL
UNKD	0,16	0,36	<MDL	<MQL	0,25	<MDL	0,42	0,95	0,98	0,51	0,55
KSPY	<MQL	0,28	<MQL	<MQL	<MQL	<MQL	0,28	0,42	<MDL	<MQL	<MQL
KSPD	<MQL	0,19	<MDL	<MQL	0,3	<MDL	0,29	0,41	<MQL	0,58	<MQL
CAY	1,12	1,06	<MQL	<MQL	1,07	<MDL	0,38	0,56	<MDL	<MQL	<MQL
CAD	<MDL	0,27	<MQL	<MDL	0,18	<MDL	0,10	0,35	<MDL	0,24	0,18
VSY	<MQL	0,21	<MQL	<MDL	0,09	<MDL	<MQL	<MQL	<MDL	<MQL	<MQL
VSD	0,23	0,19	<MQL	<MDL	2,4	<MDL	0,17	0,36	<MDL	7,41	<MQL
HKY	<MQL	0,21	<MQL	<MDL	<MQL	0,22	0,16	0,27	<MQL	<MQL	<MDL
HKD	<MQL	<MDL	<MQL	<MQL	0,13	<MDL	0,14	0,29	<MDL	0,108	<MQL
ESY	<MQL	0,21	<MQL	<MDL	0,27	<MDL	<MQL	0,04	<MDL	1,01	<MQL
ESD	<MDL	<MDL	<MQL	<MDL	0,13	<MDL	0,16	0,36	<MQL	0,54	<MQL
AAY	<MQL	0,21	<MQL	<MQL	0,12	0,19	0,4	<MDL	<MDL	0,94	<MQL
AAD	<MQL	0,19	<MQL	<MDL	0,91	0,22	0,27	0,38	<MDL	0,33	<MQL
ASY	<MDL	<MDL	<MQL	<MDL	<MQL	0,26	<MQL	<MQL	<MDL	<MQL	<MQL
ASD	<MDL	<MDL	0,13	0,09	0,11	<MDL	0,17	0,36	<MDL	0,81	<MQL

(GKY: Galata Köprüsü Yüzey, GKD: Galata Köprüsü Dip, UNKY: Unkapanı Köprüsü Yüzey, UNKD: Unkapanı Köprüsü Dip, KSPY: Kasımpaşa Yüzey, KSPD: Kasımpaşa Dip, CAY: Camialtı Yüzey, CAD: Camialtı Dip, VSY: Valide Sultan Yüzey, VSD: Valide Sultan Dip, HKY: Haliç Köprüsü Yüzey, HKD: Haliç Köprüsü Dip, ESY: Eyüp-Sütlüce Yüzey, ESD: Eyüp-Sütlüce Dip, AAY: Adalar Arası Yüzey, AAD: Adalar Arası Dip, ASY: Adalar Sonu Yüzey, ASD: Adalar Sonu Dip, MDL: Metod Algılama Limitleri, MQL: Metod Kantitatif Ölçme Sınırları)

EK 2. Farmasötik ve hormonların yaz mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları (µg/L).

İstasyon	Diklofenak	Fenoprofen	Ketoprofen	Naproksen	İbuprofen	Estron	17β-estradiol	17α-etinilestradiol	Klofibrilik asit	Gemfibrozil	Karbamazepin
GKY	<MDL	0,19	<MDL	<MQL	<MQL	0,20	<MQL	0,30	0,66	<MQL	<MDL
GKD	<MQL	0,19	<MQL	0,17	0,19	<MDL	<MQL	0,30	<MQL	1,14	0,17
UNKY	<MQL	0,21	<MDL	0,16	0,06	0,21	<MQL	0,30	<MQL	0,20	2,94
UNKD	<MQL	0,21	<MDL	0,15	0,06	0,54	<MQL	<MDL	0,21	0,06	<MDL
KSPY	<MDL	<MQL	<MQL	<MQL	0,15	<MDL	<MQL	<MQL	<MQL	0,11	0,26
KSPD	<MQL	0,19	0,25	<MDL	<MQL	<MDL	<MQL	0,30	0,54	<MQL	2,35
CAY	<MQL	0,19	<MQL	<MQL	0,06	<MQL	<MQL	0,30	<MQL	0,27	<MQL
CAD	<MQL	0,21	<MQL	0,12	0,07	<MDL	<MQL	0,30	<MQL	1,35	<MQL
VSY	<MQL	0,19	0,11	<MQL	0,17	<MDL	<MQL	0,30	0,62	0,67	<MQL
VSD	<MQL	0,21	<MQL	0,07	0,16	0,21	<MQL	0,30	<MQL	0,54	0,45
HKY	<MQL	0,21	<MDL	0,27	0,15	<MDL	0,15	0,30	<MDL	0,18	4,71
HKD	<MQL	0,27	<MDL	<MQL	0,05	<MDL	0,16	0,35	0,66	0,40	0,54
ESY	0,3	<MDL	<MDL	0,12	0,19	1,06	0,15	<MDL	0,21	2,94	<MQL
ESD	0,12	<MDL	<MDL	0,23	0,09	<MDL	0,16	0,30	<MQL	2,38	0,64
AAV	<MQL	0,21	<MQL	<MQL	<MQL	<MDL	<MQL	0,30	<MDL	0,39	<MQL
AAD	<MQL	0,21	<MQL	<MQL	0,06	<MDL	<MQL	0,30	<MDL	0,40	<MQL
ASY	<MDL	<MDL	<MDL	0,13	0,06	<MDL	0,11	0,30	<MDL	0,13	<MDL
ASD	<MDL	0,19	<MDL	0,08	0,19	0,21	<MQL	0,78	<MDL	1,79	0,12

(GKY: Galata Köprüsü Yüzey, GKD: Galata Köprüsü Dip, UNKY: Unkapı Köprüsü Yüzey, UNKD: Unkapı Köprüsü Dip, KSPY: Kasımpaşa Yüzey, KSPD: Kasımpaşa Dip, CAY: Camialtı Yüzey, CAD: Camialtı Dip, VSY: Valide Sultan Yüzey, VSD: Valide Sultan Dip, HKY: Haliç Köprüsü Yüzey, HKD: Haliç Köprüsü Dip, ESY: Eyüp-Sütlüce Yüzey, ESD: Eyüp-Sütlüce Dip, AAV: Adalar Arası Yüzey, AAD: Adalar Arası Dip, ASY: Adalar Sonu Yüzey, ASD: Adalar Sonu Dip, MDL: Metod Algılama Limitleri, MQL: Metod Kantitatif Ölçme Sınırları)

EK 3. Farmasötik ve hormonların sonbahar mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları (µg/L).

İstasyon	Diklofenak	Fenoprofen	Ketoprofen	Naproksen	İbuprofen	Estron	17β-estradiol	17α-etinilestradiol	Klofibril asit	Gemfibrozil	Karbamazepin
GKY	<MDL	0,32	<MQL	<MQL	0,08	0,41	<MQL	0,29	<MDL	0,41	<MQL
GKD	<MQL	0,27	0,13	<MQL	0,07	0,32	<MQL	0,31	<MQL	0,34	<MQL
UNKY	<MQL	<MDL	<MDL	<MQL	0,19	0,38	<MQL	0,33	<MQL	0,09	0,22
UNKD	0,16	<MDL	<MDL	<MQL	0,18	0,44	<MQL	0,31	<MQL	0,62	<MQL
KSPY	0,16	0,29	<MQL	<MQL	0,11	0,41	0,12	0,31	0,19	0,44	<MDL
KSPD	0,77	0,45	0,12	<MQL	0,18	0,41	0,57	0,33	<MDL	0,13	<MQL
CAY	<MDL	0,21	<MDL	<MDL	0,09	0,39	<MQL	0,35	<MQL	0,69	<MQL
CAD	<MQL	0,19	<MDL	<MQL	<MQL	<MDL	0,27	0,29	<MDL	<MQL	<MQL
VSY	0,49	0,27	<MQL	<MQL	0,21	0,33	<MQL	0,33	<MQL	0,46	0,14
VSD	<MQL	0,21	0,17	<MQL	0,52	0,44	<MQL	0,33	0,20	1,06	<MDL
HKY	<MDL	0,31	<MQL	<MDL	0,08	0,58	0,71	0,39	0,27	0,19	<MQL
HKD	<MQL	<MDL	<MDL	<MQL	0,16	0,45	0,12	0,39	<MQL	0,35	<MQL
ESY	<MDL	<MDL	<MDL	<MQL	0,18	<MDL	0,2	<MDL	0,27	0,62	<MQL
ESD	0,11	0,26	<MQL	<MQL	0,08	0,32	<MQL	0,4	<MDL	0,70	<MQL
AAY	0,14	0,29	<MQL	<MQL	0,20	0,36	0,13	0,33	<MQL	<MQL	<MQL
AAD	<MQL	<MDL	<MDL	<MQL	0,06	<MDL	0,12	0,35	0,27	0,15	<MQL
ASY	<MDL	0,24	<MQL	<MQL	0,17	1,00	<MQL	0,50	0,41	0,09	0,25
ASD	<MDL	<MDL	0,13	0,08	0,15	<MDL	0,11	0,50	<MDL	1,21	<MQL

(GKY: Galata Köprüsü Yüzey, GKD: Galata Köprüsü Dip, UNKY: Unkapanı Köprüsü Yüzey, UNKD: Unkapanı Köprüsü Dip, KSPY: Kasımpaşa Yüzey, KSPD: Kasımpaşa Dip, CAY: Camialtı Yüzey, CAD: Camialtı Dip, VSY: Valide Sultan Yüzey, VSD: Valide Sultan Dip, HKY: Haliç Köprüsü Yüzey, HKD: Haliç Köprüsü Dip, ESY: Eyüp-Sütlüce Yüzey, ESD: Eyüp-Sütlüce Dip, AAY: Adalar Arası Yüzey, AAD: Adalar Arası Dip, ASY: Adalar Sonu Yüzey, ASD: Adalar Sonu Dip, MDL: Metod Algılama Limitleri, MQL: Metod Kantitatif Ölçme Sınırları)

EK 4. Farmasötik ve hormonların kış mevsimi Haliç yüzey ve dip suyundaki konsantrasyonları (µg/L).

İstasyon	Diklofenak	Fenoprofen	Ketoprofen	Naproksen	İbuprofen	Estron	17β- estradiol	17α- etinilestradiol	Klofibrik Asit	Gemfibrozil	Karbamazepin
GKY	<MDL	0,22	<MDL	0,11	0,16	0,22	0,14	0,46	<MDL	0,37	<MDL
GKD	<MDL	0,32	<MDL	<MDL	0,14	0,23	<MDL	0,44	<MDL	0,30	<MDL
UKY	<MDL	1,28	<MQL	<MDL	0,38	<MDL	0,58	1,49	2,09	2,49	<MQL
UNKD (n=5)	<MDL	0,23±0,03	<MQL	<MDL	0,10±0,002	0,31±0,12	0,12±0,01	0,33±0,08	<MDL	0,33±0,21	<MQL
KPY	<MDL	0,20	<MDL	<MDL	0,60	0,22	<MQL	0,31	0,18	0,05	<MDL
KPD	<MDL	0,44	<MQL	<MQL	0,23	0,20	0,83	0,39	2,89	0,12	<MDL
CAY	<MQL	0,20	<MDL	<MDL	0,11	0,35	<MQL	0,35	<MDL	0,10	<MQL
CAD	<MQL	0,21	<MQL	<MDL	0,06	0,21	0,12	0,28	<MQL	0,07	<MDL
VSY	<MQL	0,41	<MQL	<MQL	3,00	0,44	0,17	0,42	0,18	3,18	<MQL
VSD	<MDL	<MDL	0,34	<MQL	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	0,65	<MDL
HKY	<MQL	0,41	<MDL	<MQL	0,07	0,41	<MDL	0,60	0,25	0,096	<MQL
HKD	<MDL	0,32	<MQL	<MDL	0,25	0,75	0,14	0,44	<MDL	<MDL	<MDL
ESY	<MDL	0,30	<MQL	<MDL	0,11	0,67	0,32	0,38	<MDL	0,63	<MDL
ESD	0,16	0,31	<MDL	<MDL	<MQL	0,40	0,19	0,44	<MDL	<MDL	0,55
AAY	<MQL	0,37	<MQL	<MQL	0,06	0,36	<MQL	0,51	<MDL	0,47	0,15
AAD	<MQL	0,31	<MDL	<MDL	0,18	0,42	0,16	0,41	<MQL	0,07	<MQL
ASY	<MQL	0,45	<MQL	<MQL	0,14	0,69	0,18	0,62	<MDL	1,41	0,14
ASD	<MQL	0,43	<MQL	0,08	0,16	0,80	5,25	1,65	<MDL	2,21	<MDL

(GKY: Galata Köprüsü Yüzey, GKD: Galata Köprüsü Dip, UNKY: Unkapanı Köprüsü Yüzey, UNKD: Unkapanı Köprüsü Dip, KSPY: Kasımpaşa Yüzey, KSPD: Kasımpaşa Dip, CAY: Camialtı Yüzey, CAD: Camialtı Dip, VSY: Valide Sultan Yüzey, VSD: Valide Sultan Dip, HKY: Haliç Köprüsü Yüzey, HKD: Haliç Köprüsü Dip, ESY: Eyüp-Sütlüce Yüzey, ESD: Eyüp-Sütlüce Dip, AAY: Adalar Arası Yüzey, AAD: Adalar Arası Dip, ASY: Adalar Sonu Yüzey, ASD: Adalar Sonu Dip, MDL: Metod Algılama Limitleri, MQL: Metod Kantitatif Ölçme Sınırları, n: Tekrarlı numune sayısı)

EK 5. Farmasötik ve hormonların Haliç yüzey sedimentindeki konsantrasyonları (ng/g).

İstasyon	Diklofenak	Fenoprofen	Ketoprofen	Naproksen	İbuprofen	Estron	17β-estradiol	17α-etinilestradiol	Klofibrik Asit	Gemfibrozil	Karbamazepin
GK	<MDL	217	<MDL	<MDL	<MQL	<MQL	<MQL	319	<MDL	114	<MQL
UNK	<MDL	242	<MDL	<MDL	105	<MDL	<MQL	262	<MDL	110	<MQL
CA	<MDL	<MQL	<MQL	<MDL	215	<MQL	<MQL	276	<MDL	<MQL	118
HK	<MDL	<MQL	<MDL	<MDL	184	<MQL	<MQL	<MQL	<MDL	124	<MDL

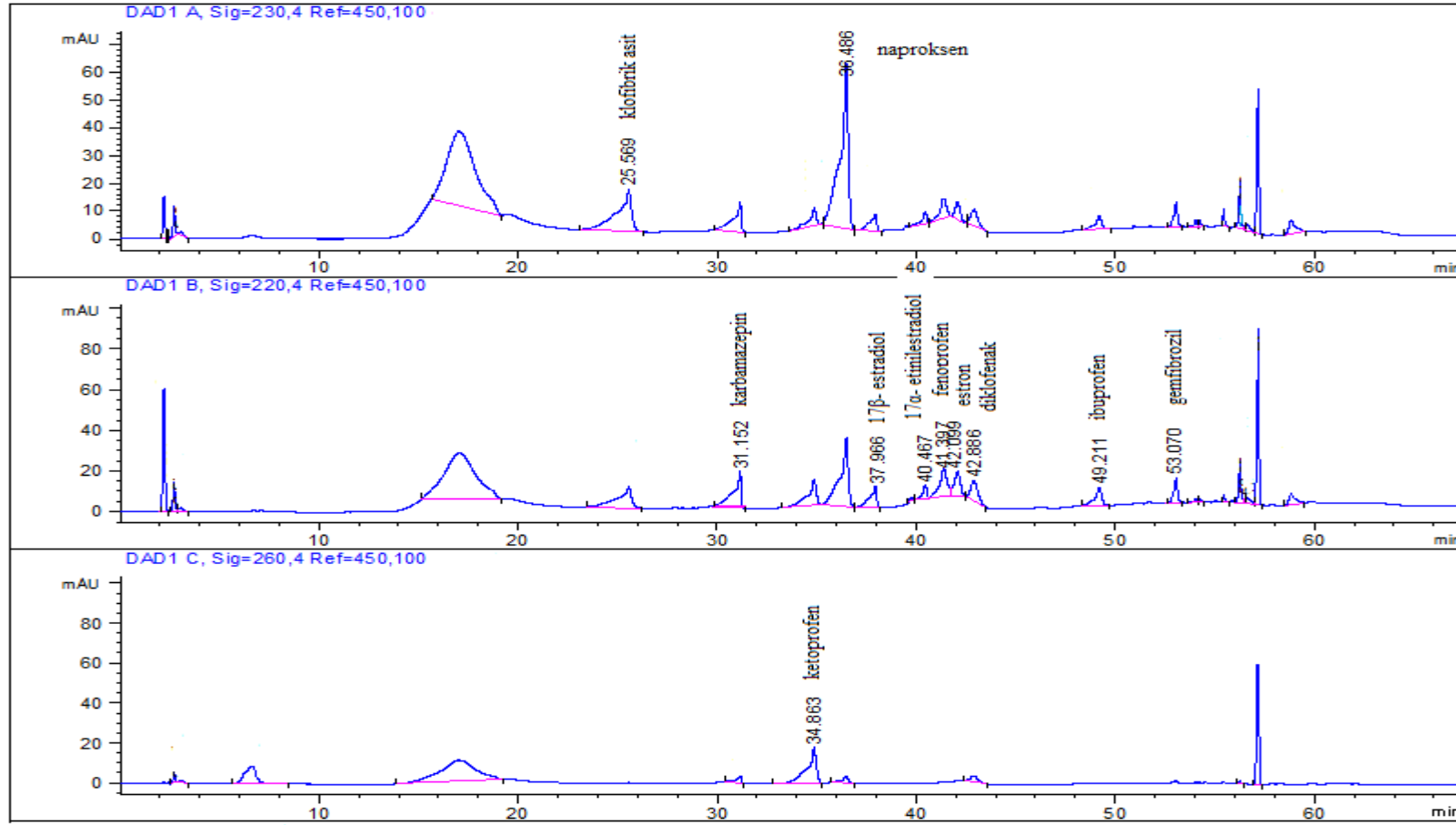
(GK: Galata Köprüsü, UNK: Unkapanı, CA: Camialtı, HK: Haliç Köprüsü, MDL: Metod Algılama Limitleri, MQL: Metod Kantitatif Ölçme Sınırları)

EK 6. Farmasötik ve hormonların biotadaki konsantrasyonları (ng/g).

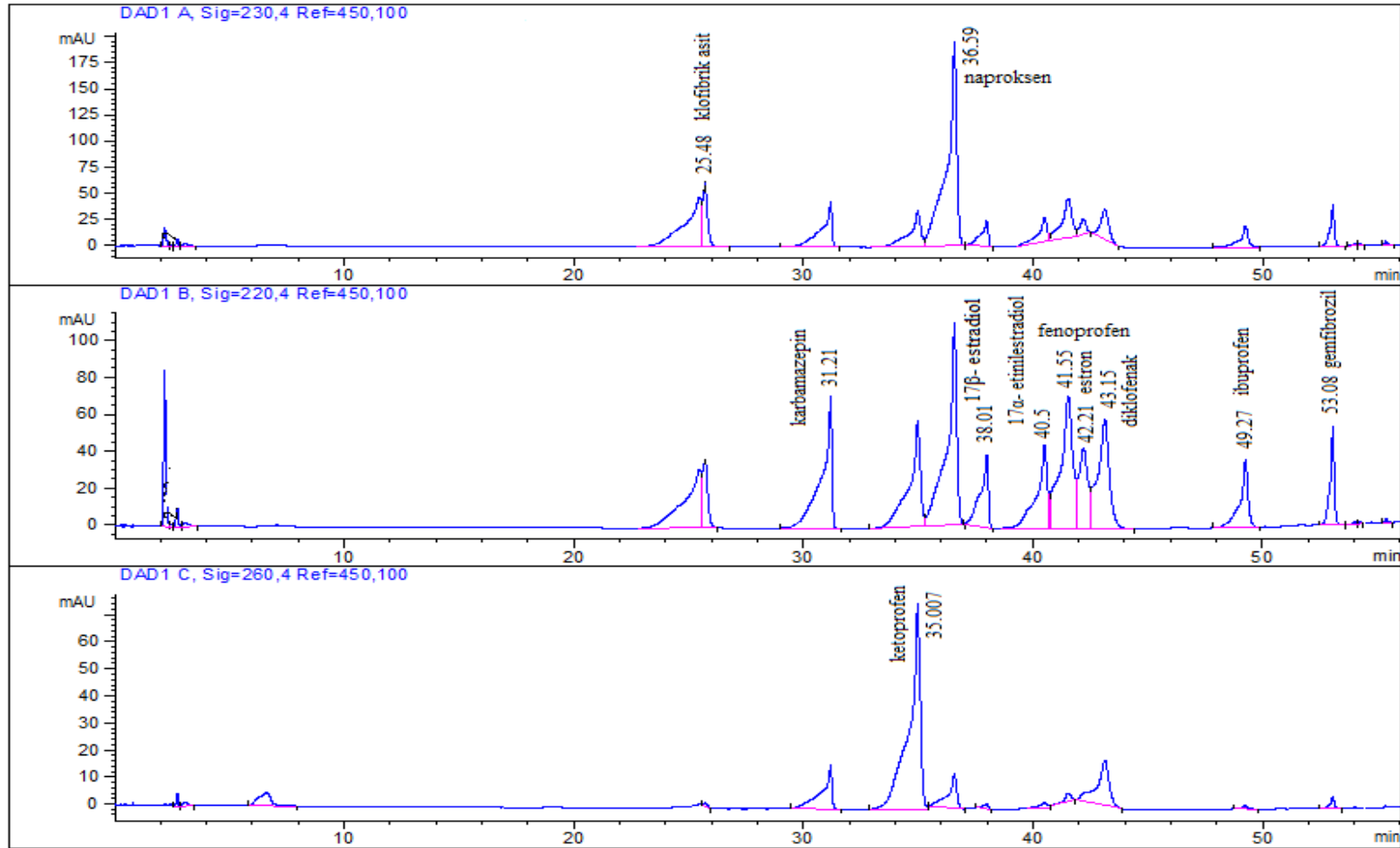
Numune	Diklofenak	Fenoprofen	Ketoprofen	Naproksen	İbuprofen	Estron	17β-estradiol	17α-etinilestradiol	Klofibrik Asit	Gemfibrozil	Karbamazepin
Kefal (n=5)	102±1,41	37,4±4,60	<MDL	<MDL	76±0,067	<MDL	<MDL	74,0±2,10	<MQL	1059±5,45	<MDL
Mırmır (n=5)	142±2,53	<MDL	<MDL	<MQL	138±3,48	<MDL	<MDL	<MQL	<MDL	430±6,40	<MDL
İstavrit (n=5)	75±2,96	33,3±3,75	<MDL	<MQL	821±5,20	<MDL	<MQL	<MQL	<MDL	154±5,80	<MDL
Sardalya (n=5)	378±5,1	62,3±1,83	<MDL	<MDL	99,9±1,89	<MDL	<MQL	119±4,10	<MQL	543±1,10	53,5±0,33
Barbun (n=5)	864±6,3	<MDL	<MQL	<MQL	206±4,50	206±6,3	1247±5,5	1258±4,30	87±6,10	624±5,30	836±5,40
İzmarit (n=5)	935±5,7	<MDL	<MQL	<MDL	208±4,60	<MDL	<MDL	<MQL	<MDL	416±2,96	<MQL
İspari (n=5)	<MQL	<MDL	<MDL	<MDL	104±3,8	<MDL	<MDL	<MDL	107,9±5	56±4,8	<MDL
Makro alg	1167	<MDL	<MDL	<MDL	946	<MDL	<MDL	<MDL	40,7	7221	98,5
Midye (GK)	3434	<MDL	344	633	4440	1913	2364	612	128	1612	<MDL
Midye (UNK)	281	403	64	<MQL	836	318	1030	1102	1296	4513	806
Midye (KSP)	4694	502	<MDL	1570	5098	<MDL	1883	738	922	9135	233

(GK: Galata Köprüsü, UNK: Unkapanı, KSP: Kasımpaşa, MDL: Metod Algılama Limitleri, MQL: Metod Kantitatif Ölçme Sınırları, n: Tekrarlı numune sayısı)

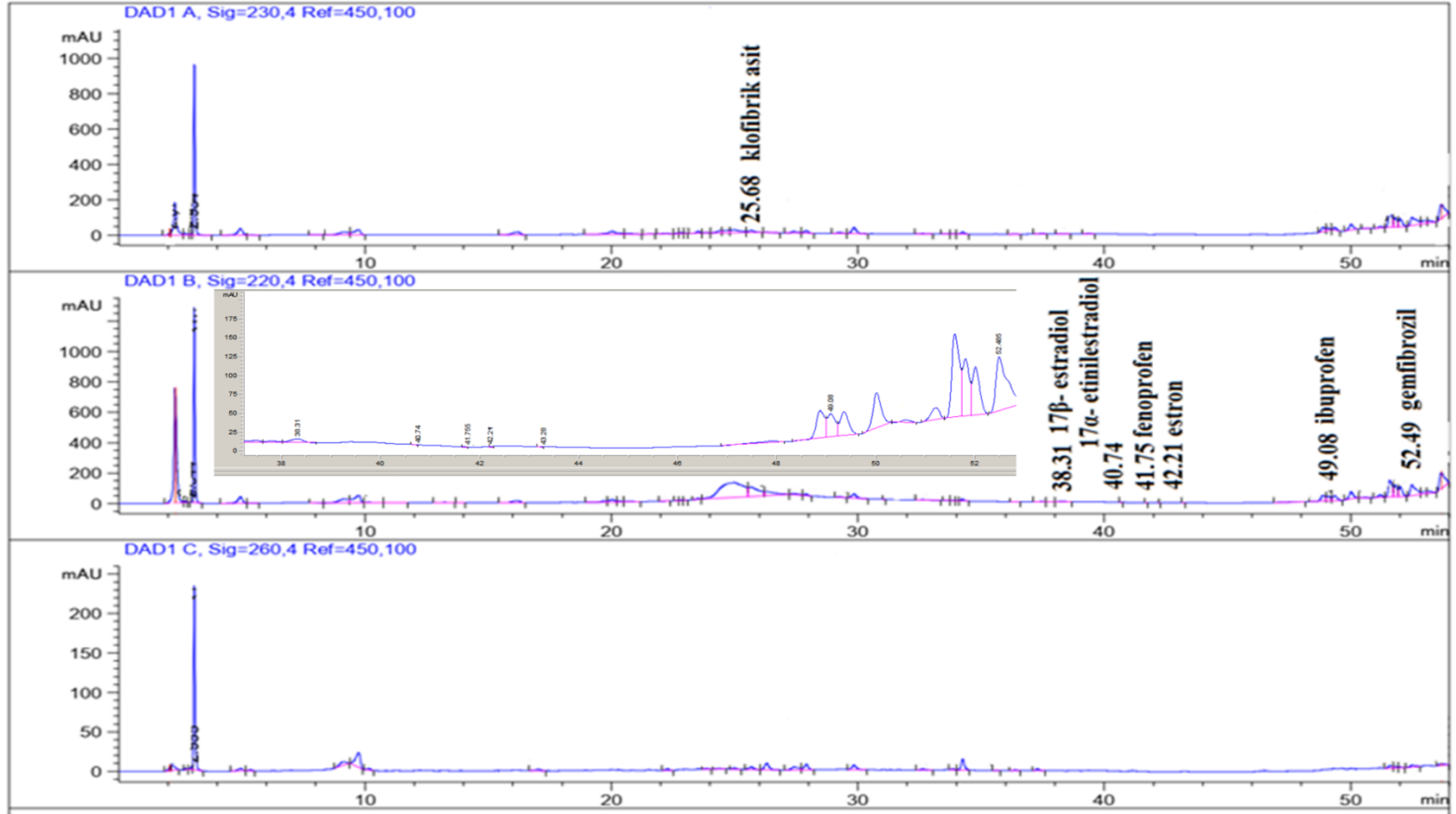
EK 7a. Farmasötik ve hormonlara ait HPLC kromotogramı



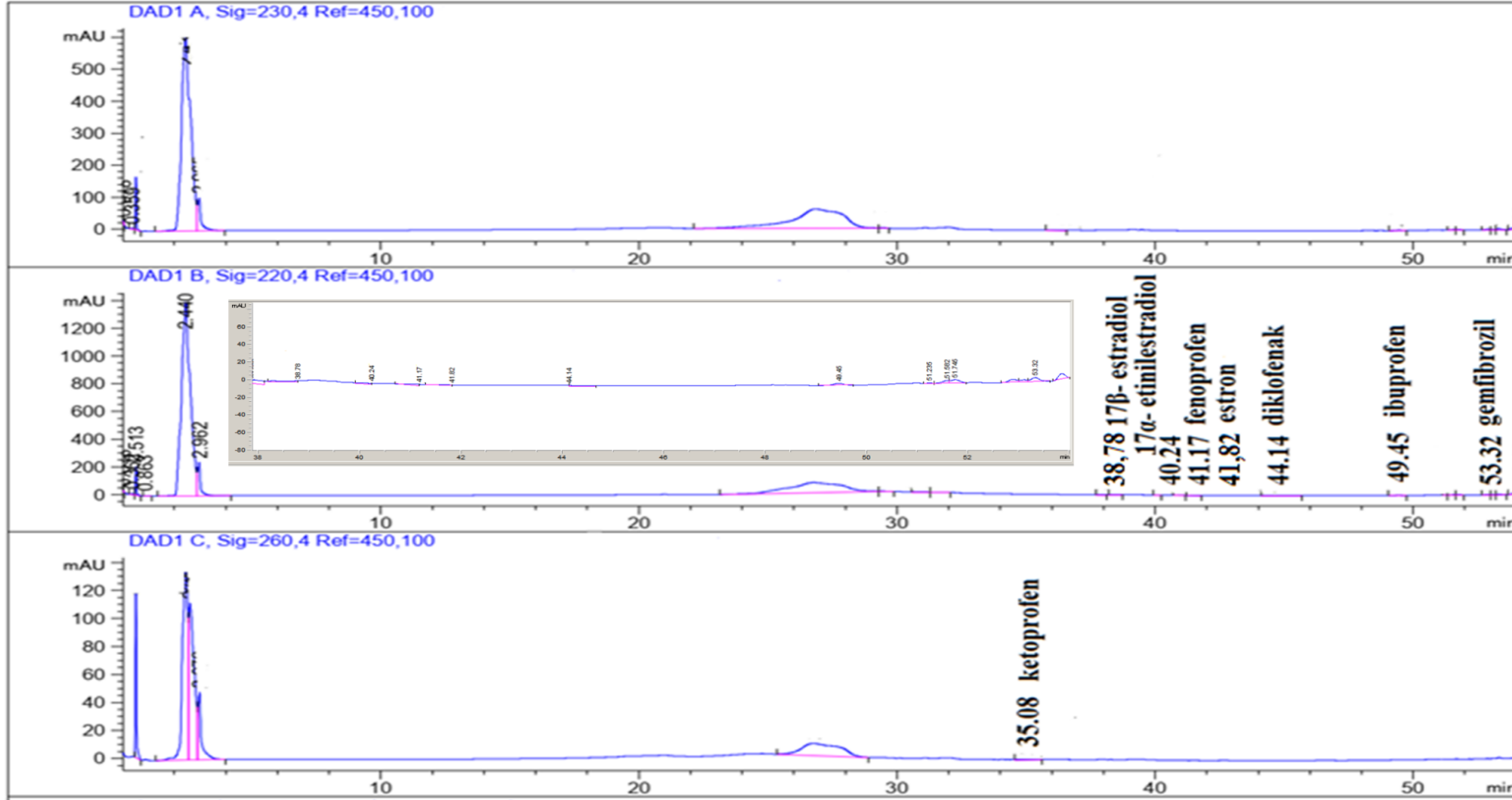
EK 7b. Farmasötik ve hormonlara ait HPLC kromotogramı



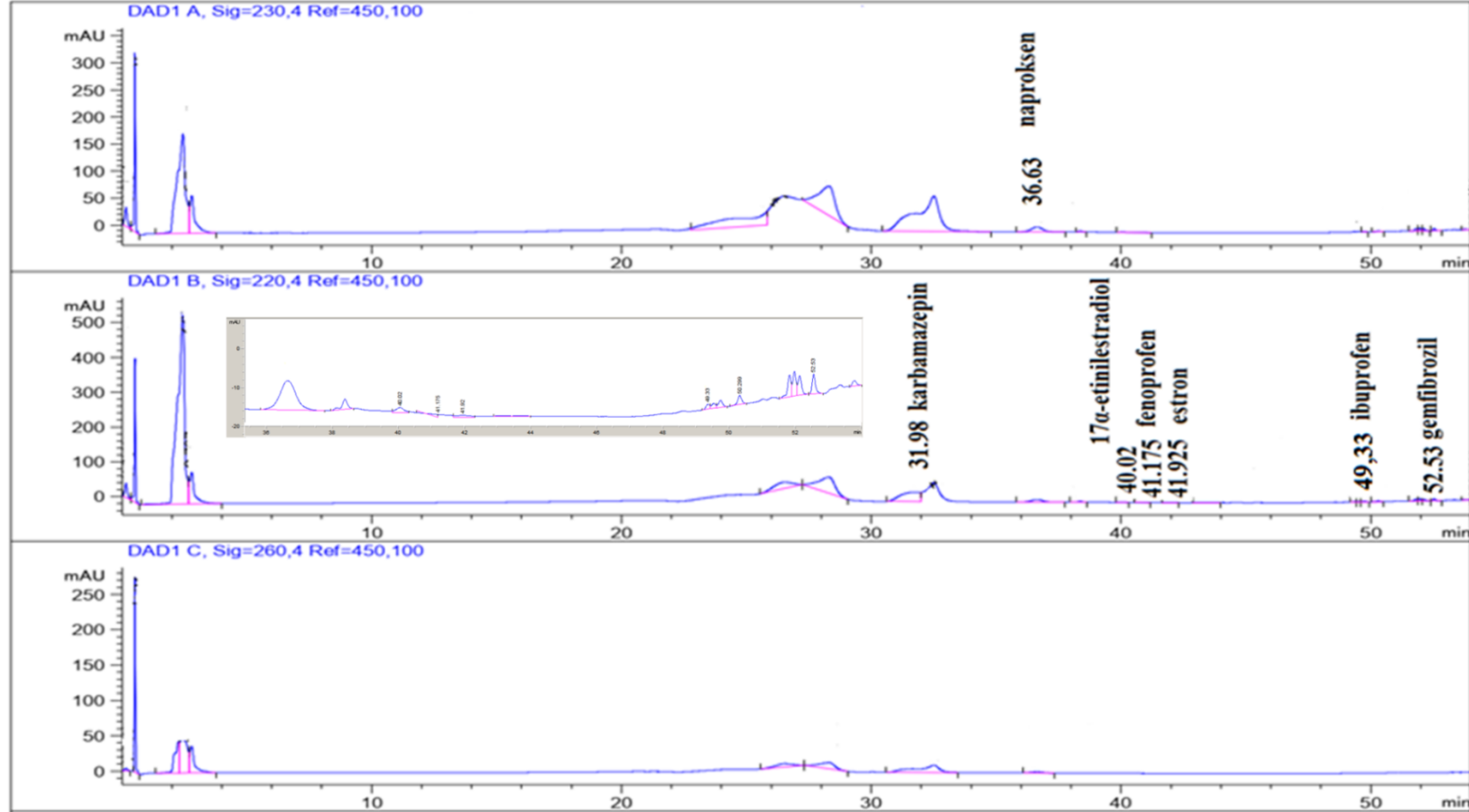
EK 8. 2019-2020 yılları arası kış mevsimi Valide Sultan Köprüsü istasyonu yüzey suyuna ait HPLC kromotogramı



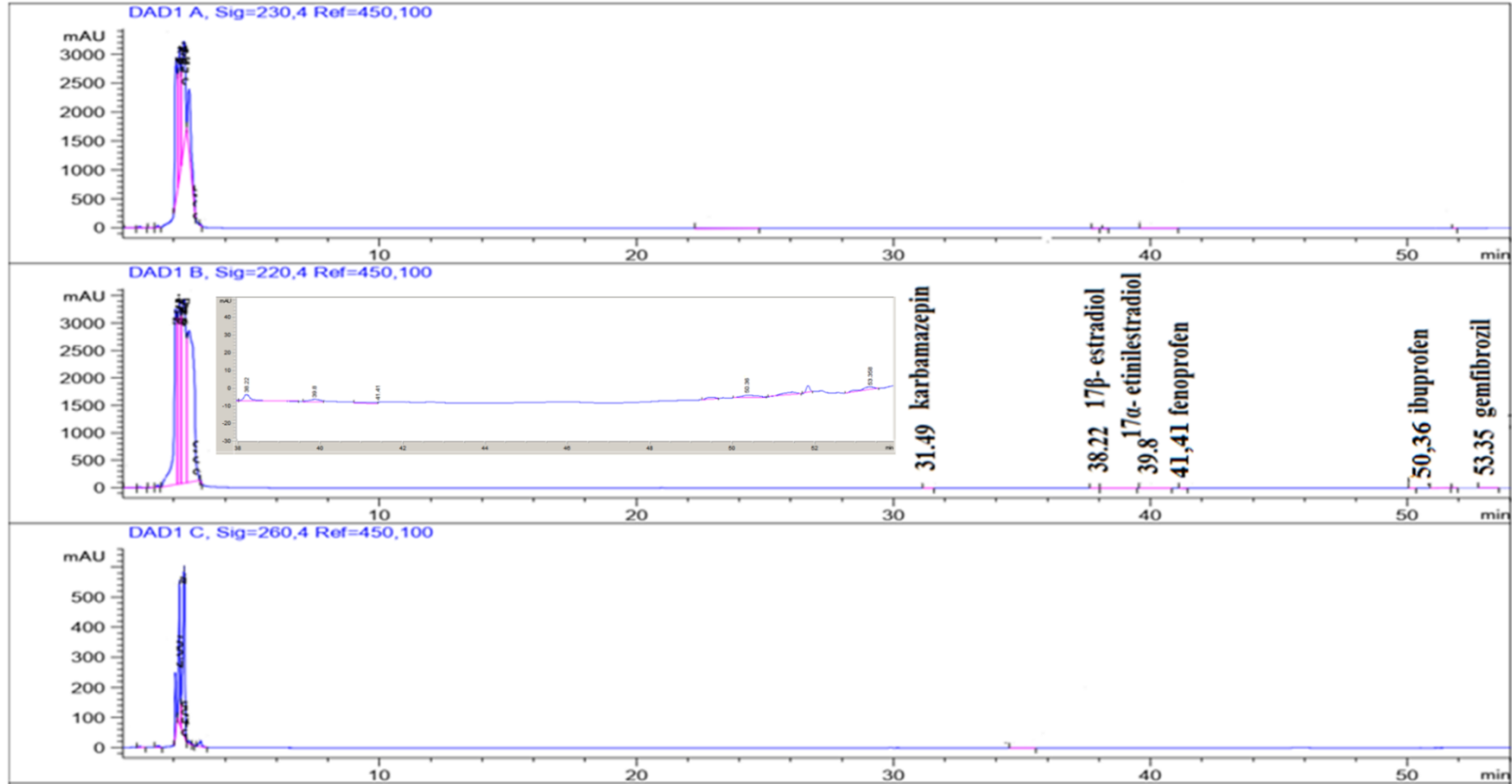
EK 9. 2019-2020 yılları arası sonbahar mevsimi Kasımpaşa istasyonu dip suyuna ait HPLC kromotogramı



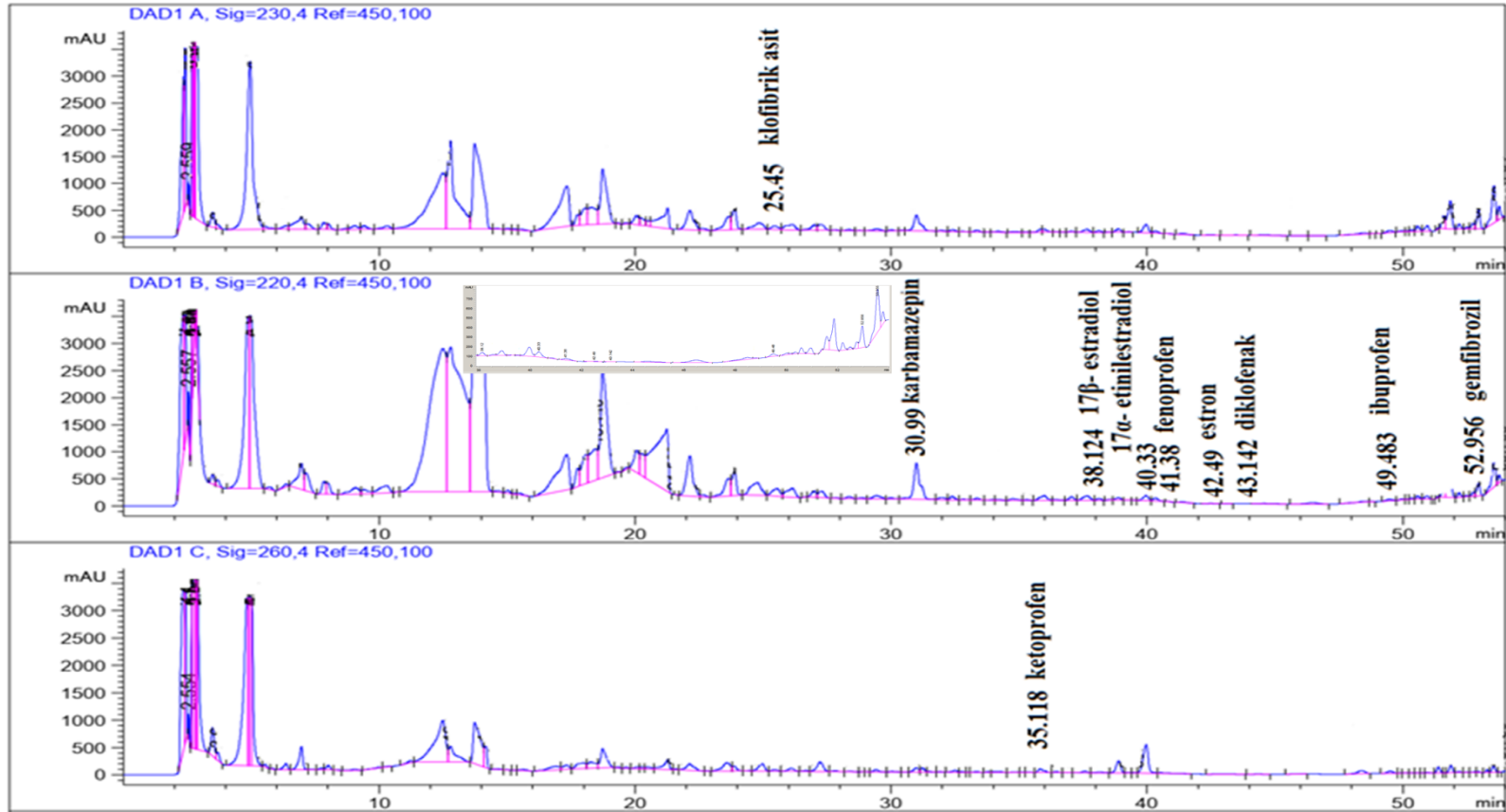
EK 10. 2019-2020 yılları arası yaz mevsimi Unkapanı istasyonu yüzey suyuna ait HPLC kromotogramı



EK 11. 2019-2020 yılları arası ilkbahar mevsimi Camialtı istasyonu dip suyuna ait HPLC kromotogramı



EK 12. Unkapanı'ndan toplanan midyelere ait HPLC kromatogramı



ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi :

Doğum Yeri :

Lise : (1996-2003),Tevfik Serdar Anadolu Lisesi

Lisans : (2005-2009), KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, Fatih Eğitim Fakültesi, OFMA, Kimya Öğretmenliği
(2010-2011), KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

Çalıştığı Kurum(lar) : (2011-2013), Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Araştırma Görevlisi
(2013- devam ediyor), İ.Ü Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü, Araştırma Görevlisi

Bilimsel Etkinlikler :

Tezler

Yüksek Lisans, "Gemi Atık Sularının Yeni Bir Tür Fenton (Enzimatik Fenton) İle Arıtılması", İstanbul Üniversitesi Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü Kimyasal Oşinoğrafi Anabilim Dalı, Kasım, 2015.

SCI,SSCI,AHCI Indexlerine Giren Dergilerde Yayımlanan Makaleler

Aslan E., Aksu A., Korkmaz N., Taşkin Ö.S., Çağlar N., "Monitoring the antioxidant activities by extracting the polyphenolic contents of algae collected from the Bosphorus", MARINE POLLUTION BULLETIN, vol.141, pp.313-317, 2019

Taşkin Ö.S., Aksu A., Çetintaşoğlu M.E., Korkmaz N., Torlak C., Çağlar N., "Preparation of analytical columns and HPLC silica-based C-18 packing material synthesis from non-toxic silica source", JOURNAL OF LIQUID CHROMATOGRAPHY & RELATED TECHNOLOGIES, vol.41, pp.583-587, 2018

Korkmaz N., Aksu A., Taşkin Ö.S., Aslan E., Çağlar N., "A novel eco-friendly advanced enzymatic Fenton oxidation process for the treatment of ship wastewater", DESALINATION AND WATER TREATMENT, vol.84, pp.160-168, 2017

Taşkin Ö.S., Korkmaz N., Aksu A., Kiskan B., Balkis N., Yagci Y., "Melamine-based microporous polymer for highly efficient removal of copper(II) from aqueous solution", POLYMER INTERNATIONAL, vol.65, pp.439-445, 2016

Saka E.T., Ersoy N., Gol C., Durmus M., Biyiklioglu Z., Kantekin H., "Synthesis, characterization, photophysical and photochemical properties of tetra-2-[2-(benzothiazolylthio)]ethoxy substituted phthalocyanine derivatives", JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, vol.723, pp.1-9, 2013

Hakemli Kongre/Sempozyum Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

"Aksu A., Aslan E., Balkis N., Korkmaz N., Taskin O.S., "İstanbul Boğazındaki atık su yosunlarının değerlendirilmesine yönelik sunulan alternatifler", Diger, ss.34-35, 2016", 8.Ulusal Katı Atık Yönetimi Kongresi UKAY'2016, KASTAMONU, TÜRKİYE, 11 Mayıs 2016 - 14 Kasım 2018, ss.34-35

Çağlar N., Aksu A., Filazi A., Gazioğlu C., Yarsan E. , Demir V., et al., "Sustainability and Conservation of Water Resources", International Congress of the New Approaches and Technologies for Sustainable Development , ISPARTA, TÜRKİYE, 21-24 Eylül 2017, vol.1, no.1, pp.625-626

Altuğ G., Çiftçi Türetken P.S., Kalkan S., Çardak M., Balkis N., Aksu A., et al., "Türkiye Denizlerinden İzole Edilen Bazı Bakterilerin Ekolojik, Klinik ve Endüstriyel Amaçlarla Kullanımının Araştırılması", 18. Ulusal Su Ürünleri Sempozyumu, İZMİR, TÜRKİYE, 1-4 Eylül 2015, cilt. , ss.132-132

Diğer Yayınlar/Ansiklopedide Yazılan Konular

Aksu A., Aslan E., Balkis N., Korkmaz N., Taskin O.S., "İstanbul Boğazındaki atık su yosunlarının değerlendirilmesine yönelik sunulan alternatifler", Diger, ss.34-35, 2016.

Desteklenen Projeler

"Türkiye Denizlerinden İzole edilen bazı bakterilerin ekolojik Klinik ve endüstriyel amaçlarla kullanımının araştırılması", TÜBİTAK Projesi, 114Y690, Araştırmacı, 2016.

"WaterSavr Kullanımının Su Kalitesi ve Canlı Kaynaklar ÜzerindekiPotansiyel Etkisinin Araştırılması", Diğer Kamu Kuruluşlarınca Desteklenen, 2015/3, Araştırmacı, 2016.

"Yerli Kaynaklar Kullanılarak Üretilecek Buharlaşmayı Azaltan Ürünün Ekolojik Hayata, Buharlaşıma ve RehabilitasyonÜzerine Olan Etkilerinin Araştırılması", Diğer Kamu Kuruluşlarınca Desteklenen, 2018, Araştırmacı, 2018.



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK RAPORU UYGUNLUK FORMU



ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI : Nagihan KORKMAZ
ÖĞRENCİ NO : 3002150005
ÖĞRETİM YILI : 2019-2020
ANABİLİM DALI / BİLİM DALI : Kimyasal Oşinografi
PROGRAM TÜRÜ : DOKTORA
TEZ DANIŞMANI ÜNVANI ADI SOYADI : Prof. Dr. Nuray ÇAĞLAR
II. TEZ DANIŞMANI ÜNVAN ADI SOYADI :
TEZ BAŞLIĞI : Haliç'te Su, Biota ve Sedimentte Farmasötik ve Hormon Dağılımlarının İncelenmesi

DENİZ BİLİMLERİ VE İŞLETMECİLİĞİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE,

Yukarıda başlığı verilen tez çalışmamın Kapak sayfası, Türkçe ve İngilizce özet, giriş ve amaç, genel bilgiler, materyal-
metot, bulgular, tartışma, sonuç ve kaynaklar bölümlerinden oluşan toplam 155 sayfalık kısmına ilişkin, 09/09/2020 tarihinde
Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsünün kullandığı TURNİTİN programı ile, *Lisansüstü Tezlere ait Benzerlik Raporlarının Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Uygulama Esaslarının* 5inci madde ikinci fıkrasında belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış nihai rapora göre benzerlik oranı % 5 'tir.

Tezimin benzerlik oranı, 06/122017 tarih ve 20 sayılı *Deniz Bilimleri ve İşletmeciliği Enstitüsü Yönetim Kurul Kararıyla Tezin intihal kapsamı dışında değerlendirilmesi için kabul edilmiş olan üst sınır benzerlik oranını* aşmamaktadır.

İntihal programı ile raporlanan Tezime ait Benzerlik oranım Üst sınır benzerlik oranının altında olsa dahi aksinin tespit edilmesi durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabul ettiğimi ve hukuki sonuçlarına razı olduğumu beyan ederim.

Gereğini arz ederim.

[Signature]
Nagihan KORKMAZ
Tarih: 09/09/2020

EK: TURNİTİN Benzerlik Nihai Raporu ilk sayfa çıktısı

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof. Dr. Nuray ÇAĞLAR

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM VE ÖĞRETİM YÖNETMELİĞİ (08.09.2016/29825)

(Yüksek Lisans) MADDE 36 – (2) Tezle ilgili benzerlik ön incelemesi, danışmanın bilgisi dahilinde öğrenci ile birlikte Üniversitenin kabul ettiği yazılım programı kullanılarak yapılır. Enstitü, söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı nihai raporunu alarak danışmana ve jüri üyelerine gönderir. Rapordaki verilerde veya sınav jüri üyesi/üyelerinin somut kanıtlarla belgeledikleri verilere göre gerçek bir intihalin tespiti halinde; tez, gerekçesi ile birlikte, karar verilmek üzere enstitü yönetim kuruluna gönderilir.

(Doktora) MADDE 50 – (4) Öğrenci, doktora tezinin savunmasından önce tezini, düzeltme verilen tezlerde ise düzeltilmiş tezini danışmanına sunar. Tezle ilgili benzerlik ön incelemesi, danışmanın bilgisi dahilinde öğrenci ile birlikte Üniversitenin kabul ettiği yazılım programı kullanılarak yapılır. Enstitü, söz konusu teze ilişkin intihal yazılım programı nihai raporunu alarak danışmana ve jüri üyelerine gönderir. Rapordaki verilerde veya sınav jüri üyesi/üyelerinin somut kanıtlarla belgeledikleri verilere göre gerçek bir intihalin tespiti halinde; tez, gerekçesi ile birlikte, karar verilmek üzere enstitü yönetim kuruluna gönderilir.

Haliç'te Su, Biota ve Sedimentte Farmasötik ve Hormon Dağılımlarının İncelenmesi

Yazar Nagihan Korkmaz

Gönderim Tarihi: 09-Eyl-2020 11:01AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1382675685

Dosya adı: nagihan-korkmaz-dr.docx (9.42M)

Kelime sayısı: 35911

Karakter sayısı: 238013

Haliç'te Su, Biota ve Sedimentte Farmasötik ve Hormon Dağılımlarının İncelenmesi

ORIJINALLIK RAPORU

%5

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	ZEYBEK, Melek and KALYONCU, Hasan. "Kargı Çayı (Antalya, Türkiye) su kalitesinin fizikokimyasal parametrelere göre belirlenmesi", TUBITAK, 2016. Yayın	%1
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.eurasianbiochem.org İnternet Kaynağı	<%1
5	dspace.trakya.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
6	www.nobel.gen.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	www.gecekitapligi.com İnternet Kaynağı	<%1

Research Article

Effect of seasonal changes on steroid hormones concentrations in the Golden Horn Estuary (Sea of Marmara, Turkey)

Nagihan E. Korkmaz^{*} , Nuray Caglar (Balkis) , Abdullah Aksu , Tuba Unsal 

Istanbul University, Institute of Marine Science and Management, Department, of Chemical Oceanography, 34134 Vefa Istanbul, TR

^{*} Corresponding author: Nagihan E. Korkmaz
E-mail: nagihan.ersoy@istanbul.edu.tr

Received 09 April 2020
Accepted 01 May 2020

How to cite: Korkmaz et al., (2020). Effect of seasonal changes on steroid hormones concentrations in the Golden Horn Estuary (Marmara Sea, Turkey), *International Journal of Environment and Geoinformatics (IJEgeo)*, 7(1): 157-164. DOI: 10.30897/ijegeo.00000

Abstract

In this study, the presence, distribution and concentration of steroidal hormones (Estrone, 17 β -estradiol and 17 α -ethynylestradiol) were examined in the Golden Horn Estuary (Sea, of Marmara, Turkey) for one year. The bottom and surface water samples were collected seasonally from nine stations in the Golden Horn Estuary. In order to determine the hormone levels, solid phase extraction was applied to the water samples and then these samples were analyzed by HPLC with DAD detector. Recoveries of these hormones ranged from 92–100 % for estuary water.

The highest concentrations of estrone, 17 β -estradiol, 17 α -ethynylestradiol were measured as 1.069 μ g/L, 5.25 μ g/L, 1.65 μ g/L in Golden Horn, respectively. The concentrations of these three hormones are found higher in bottom water than the surface water and the highest concentrations of all hormones were determined in winter season.

Keywords: Endocrine disrupting compounds, steroid hormones, estuary, seasonal variation

Introduction

Emerging contaminants (ECs) that consist of pharmaceuticals, endocrine-disrupting chemicals (EDCs), industrial chemicals, surfactants, personal care products (PPCPs) are a major concern in many countries (Sarkar et al. 2019). Pharmaceuticals, hormones and PPCPs have been using continuously all around the world. A wide variety of product options and increasing human population have boosted the release of these contaminants into the environment.

Estrogens are known as steroid hormone-chemicals that are responsible for the growth and reproduction system of humans and animals. These hormones are also found in plants and fungi (Hook, 1997). Steroid estrogens can be grouped as synthetic or natural hormones (Fig. 1, Table 1). 17 β -estradiol and estrone are natural hormones are secreted by women. 17 α -ethynylestradiol is a synthetic compound that is widely used in contraceptive pills and animal feed (Gimiliani et al. 2016).

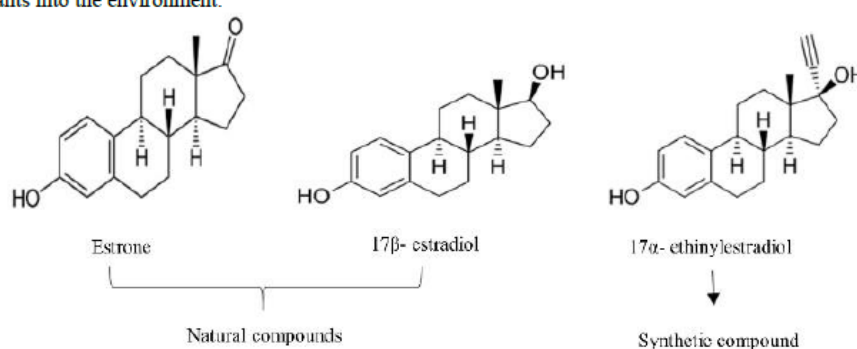


Fig. 1. Chemical structure of steroidal compounds.

Estrogen hormones have a low biodegradability. The solubility of natural estrogens in aquatic environments is approximately 3 mg/L and that of synthetic estrogen is 0.3 mg/L (Roshan and Taghizadeh, 2019). However, some researchers are reported that solubility can be pH-

dependent. At pH 10, relative solubilities of estrogens are found higher (Adeel et al. 2017).

Estrogens are commonly found in water supplies such as groundwater, drinking water, surface water and